

Sassari, 30 aprile 2021

Alla cortese attenzione del

- Dott. Antonio Spano, Commissario Straordinario
- Dott. Bruno Contu, Direttore Sanitario
- Dott.ssa Maria Rosa Bellu, Direttore Amministrativo

Azienda Ospedaliera Universitaria
Viale San Pietro, 10
SASSARI

e p.c. al Magnifico Rettore dell'Università degli Studi di Sassari
SEDE

OGGETTO: Affidamento incarico, ex art. 5, comma 4, D.Lgs. n. 517/1999, di programma assistenziale nell'ambito dell'Unità Operativa Complessa di Direzione Igiene e Controllo infezioni ospedaliere.

Il sottoscritto Andrea F. Piana, professore Ordinario di Igiene presso il Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali dell'Università degli Studi di Sassari, inserito, a seguito della Delibera del Direttore Generale n. 642 dell'11.10.2012, tra il personale universitario che presta attività assistenziale presso dell'Unità Operativa Complessa di Direzione Igiene e Controllo infezioni ospedaliere, con riferimento, a decorrere dal 01.01.2012, dell'incarico, ex art. 5, comma 4, D.Lgs. n. 517/1999, di gestione ed attuazione del programma assistenziale “Epidemiologia molecolare”, incarico prorogato con Delibere n. 122/2013, n. 120/2014, n. 273/2015 e n. 240/2016, n. 323/2017, n. 528/2018, n. 459/2019 e n. 190/2020 fino al 30.05.2021

chiede

conferma del programma assistenziale “*Epidemiologia molecolare*” finalizzato alla “sorveglianza e controllo delle infezioni associate alle pratiche assistenziali”, funzionale alle attività sia della S.C. di Direzione Igiene e controllo delle infezioni ospedaliere, che delle altre SS.CC. aziendali, della Direzione Medica di Presidio, nonché delle A.S.S dell'A.T.S. Sardegna. Si richiede, pertanto, che tale programma, secondo quanto previsto dall'art. 5, comma 4, D.Lgs. n. 517/1999 per gli incarichi di responsabilità dei Professori di I^a Fascia, sia assimilato, a tutti gli effetti, ad una **Struttura Semplice Dipartimentale**.

Le motivazioni alla base dell'attuale richiesta sono legate all'esigenza di supportare le attività di *outbreak assessment* in ambito nosocomiale e territoriale con fini e rapide tecniche molecolari. Tale necessità è oggi ancor più stringente in considerazione delle recenti problematiche cliniche manifestatesi in diversi reparti del presidio dell'AOU di Sassari, per le quali le metodiche di epidemiologia molecolare applicate si sono configurate come elemento indispensabile nell'iter diagnostico e gestionale adottato (caratterizzazione fenotipica, genotipica di stiptipi di *Acinetobacter baumannii* MDR, *Klebsiella pneumoniae* KPC e OXA-48 e altri microrganismi *alert* isolati da pazienti ricoverati presso diverse strutture assistenziali aziendali).

Peraltro, l'emergenza COVID-19, che ha comportato un uso massivo di antibiotici e disinfettanti, avrà sicuramente un impatto negativo sul fenomeno di antibiotico-resistenza, aggravando ancor di più una situazione epidemiologica già alquanto critica. Un approccio combinato di *antimicrobial stewardship*, cioè un corretto uso degli antibiotici, di *diagnostic stewardship*, cioè un uso intelligente dei sistemi diagnostici a disposizione e un approccio di *infection prevention*, che passi dal contenimento ambientale delle infezioni, anche attraverso innovativi sistemi di sanificazione e dalla sensibilizzazione di personale sanitario e del pubblico, rappresentano la direzione da percorrere.

Le attività sopra citate, previste peraltro dal Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018 della R.A.S. al punto P-9.4.1.2, nonché indicate come essenziali dalle linee guida dell'E.C.D.C. per contenere le infezioni correlate all'assistenza e per sorvegliare la comparsa e diffusione di fenomeni di resistenza antimicrobica, sono indispensabili per le politiche di analisi epidemiologica svolte dal Comitato per la lotta alle Infezioni Correlate all'Assistenza (CICA) e del Gruppo Operativo per la gestione del rischio infettivo (GO). La loro costante applicazione consente alla nostra Azienda di evitare politiche di *outsourcing* nello specifico ambito e, allo stesso tempo, di offrire un'attività con ritorno finanziario aziendale mediante la stipula di convenzioni per prestazioni con altre ASS ed Aziende Ospedaliere per le medesime problematiche.

Inoltre, per le certificazioni conseguite da parte di organismi internazionali (WHO HPV LabNet Proficiency Study) e nazionali (VEQ sullo screening del cervico carcinoma organizzato dal GISCI e dall'A.O.U Careggi di Firenze) circa la qualità della performance diagnostica per la ricerca del Papilloma Virus Umano (HPV), che rendono conto della credibilità gestionale, organizzativa e logistica dell'attività analitica offerta, il Laboratorio di Epidemiologia molecolare afferente all'U.O.C. di Igiene è stato indicato come laboratorio di riferimento aziendale per l'esecuzione dell'HPV DNA test (si veda nota del Responsabile dell'U.O.C. di Anatomia Patologica). Tale metodica, secondo quanto previsto dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, dovrà, per il momento, affiancare il PAP test nell'ambito dello



screening del cervico-carcinoma in attesa di diventare il principale test nello screening di primo livello.

Peraltro, nell’ambito dell’*”Accordo inter-aziendale ATS Sardegna e Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Sassari concernente le prestazioni specialistiche di approfondimento diagnostico incluse nel percorso di screening organizzato per la prevenzione del tumore (della mammella, cervice uterina, colon retto)”*, approvato nel mese di marzo 2020, si prevedeva per il 2021 dovessero essere sottoposte a screening cervicale circa 22.000 donne. Purtroppo, la pandemia da SARS-COV-2 ha notevolmente rallentato l’attività di screening.

Anche questa specifica attività diagnostica, di elevata specializzazione, potrebbe avere un ritorno finanziario aziendale mediante la stipula di convenzioni con altre Aree Socio Sanitarie (ASS) della ATS/Aziende Ospedaliere nelle quali è già stato avviato lo screening per la prevenzione del carcinoma della cervice. Inoltre, importanti sono le ricadute in ambito scientifico, poiché dalla condivisione di esperienze professionali di differente estrazione è possibile instaurare una efficace attività di ricerca, che rappresenta uno dei principali obiettivi di una Azienda Ospedaliero Universitaria.

Per quanto concerne gli aspetti più prettamente economici, da una analisi quantitativa sulle prestazioni di epidemiologia molecolare erogate dall’U.O.C. di Direzione Igiene e controllo delle infezioni ospedaliere, considerando il numero e la tipologia delle prestazioni effettuate, i relativi codici regionali, facendo riferimento al tariffario regionale relativo alle prestazioni di laboratorio, le attività svolte nell’ambito del programma assistenziale dal Laboratorio di Epidemiologia molecolare, nel periodo maggio 2020 – maggio 2021, ammontano a € 278.731.

Pertanto, la conferma del programma di cui sopra, rappresenterebbe per l’A.O.U. una risorsa in termini di qualità dell’assistenza e di vantaggi economici, potendo dare rapide risposte alle numerose richieste che pressoché quotidianamente pervengono da tutto il territorio del Centro-Nord Sardegna e qualificherebbero, sotto tale aspetto, la nostra A.O.U. nel suo ruolo di Ospedale Hub.

Confidando in un Vs. pronto e favorevole riscontro, si inviano distinti saluti.

Prof. Andrea F. Piana

Responsabile Programma Assistenziale Aziendale
“Epidemiologia molecolare”



PIANA
ANDREA
FAUSTO
07.05.2021
10:35:41
UTC

Visto si approva
Prof. Paolo Castiglia
Responsabile Unità Operativa Complessa
Direzione Igiene e Controllo Infezioni ospedaliere
Azienda Ospedaliero Universitaria Sassari

**CASTIGLIA
PAOLO
GIUSEPPINO**

Firmato digitalmente da
CASTIGLIA PAOLO
GIUSEPPINO
Data: 2021.05.07 14:05:49
+02'00'

Sassari, 30.04.2021

Alla cortese attenzione del

- Dott. Antonio Spano, Commissario Straordinario
- Dott. Bruno Contu, Direttore Sanitario
- Dott.ssa Maria Rosa Bellu, Direttore Amministrativo

Azienda Ospedaliera Universitaria

Viale San Pietro, 10

SASSARI

OGGETTO: Relazione annuale del Programma Assistenziale Aziendale “Epidemiologia molecolare” afferente all’Unità Operativa Complessa Direzione Igiene e controllo delle infezioni ospedaliere dell’Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) di Sassari.

Il sottoscritto Andrea Piana, **Professore Ordinario**, afferente al Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali dell’Università degli Studi di Sassari, inserito, a seguito della Delibera del Direttore Generale n. 642 dell’11.10.2012, tra il personale universitario che presta attività assistenziale presso l’Unità Operativa Complessa Igiene e Medicina Preventiva, con conferimento, a decorrere dal 01.01.2012, dell’incarico, ex art. 5, comma 4, D.Lgs. n. 517/1999, di gestione ed attuazione del programma assistenziale “Epidemiologia molecolare”, incarico prorogato Delibere n. 122/2013, n. 120/2014, n. 273/2015, n. 240/2016, n. 323/2017, n. 528/2018, n. 459/2019 e n. 190/2020 fino al 30.05.2021, illustra di seguito alle S.S.V.V. Ill.me le attività svolte nell’ambito del suddetto programma assistenziale nel periodo maggio 2020 - maggio 2021.

Il programma poggia le proprie basi scientifiche ed assistenziali sulla necessità di supportare le attività di *outbreak assessment* in ambito nosocomiale e territoriale con fini e rapide tecniche molecolari. Tale necessità è oggi ancor più stringente in considerazione delle recenti problematiche clinico/assistenziali manifestatesi in diversi reparti del presidio dell’AOU di Sassari, aspetto per certi versi aggravato dalla pandemia sostenuta dal virus Sars-Cov-2, con la necessità di creare in Azienda percorsi differenziati tra pazienti positivi e negativi per COVID-19.

In tale contesto, le metodiche di caratterizzazione molecolare rappresentano un elemento indispensabile nell’iter diagnostico, terapeutico e gestionale adottato (caratterizzazione fenotipica, genotipica di stiptipi di *Acinetobacter baumannii* MDR, *Klebsiella pneumoniae* KPC e OXA-48 e altri microrganismi alert isolati da pazienti ricoverati presso diverse strutture assistenziali aziendali).

Infatti, queste consentono di studiare le caratteristiche genetiche degli isolati, in particolare la presenza di geni di resistenza trasmissibili per via orizzontale da microrganismi di specie diverse, e di valutare le relazioni genomiche tra isolati, consentendo di identificare la modalità di trasmissione (contatto persona-persona, con superfici ambientali o con i dispositivi invasivi utilizzati sul paziente) o, ancora, di identificare episodi di trasmissione intra- o inter-ospedaliera e in altri ambiti assistenziali. I risultati derivanti consentono di indirizzare appropriate misure di controllo per il contenimento di diffusioni epidemiche e responsabili di episodi di colonizzazione e/o di ICA.

In tale contesto, già dal mese di aprile 2018, il Laboratorio di epidemiologia molecolare, **unica struttura aziendale** a condurre tali tipologie analitiche, ha adottato tecniche molecolari in grado di rilevare la presenza di geni che determinano resistenza a diverse molecole di antibiotico (resistenza alle Carbapenemasi: NDM, KPC, OXA-48, VIM, IMP; Beta-Lattamasi a spettro esteso (ESBL): CTX-M; Vancomicina: VanA, VanB). Tali geni vengono ricercati su tamponi rettali prelevati da pazienti in ingresso nei diversi reparti, in particolare quelli altamente critici, o ancora su materiali biologici in caso di malattia invasiva.

In particolare, nel periodo maggio 2020 – maggio 2021, sono state effettuate n. 1327 determinazioni molecolari per la ricerca di microrganismi *alert*. Tale numero, inferiore a quello registrato nell'anno precedente, è da porre in relazione con la riduzione dell'attività di screening a causa della pandemia da COVID-19. Tutti i ceppi, isolati da pazienti, ambiente, eventualmente personale di assistenza, con particolari caratteristiche di resistenza agli antibiotici, prima di essere congelati e conservati, vengono regolarmente caratterizzati dal punto di vista molecolare al fine di definirne il clone circolante, per mezzo di metodiche particolarmente sofisticate, e per la ricerca dei principali geni di resistenza.

Tale materiale rappresenta un importante strumento conoscitivo della circolazione microbica dei reparti di assistenza del nostro territorio.

Nel periodo considerato, si è continuato a registrare la circolazione di stipiti di *K.pneumoniae*, con la contemporanea presenza dei geni di resistenza KPC e OXA-48, fenomeno peraltro già evidenziato a partire dal mese di luglio 2019, quando venne segnalata positività per questa tipologia di microrganismo in una signora ricoverata presso il reparto di Anestesia e Rianimazione dell'AOU, precedentemente sottoposta ad intervento chirurgico presso una struttura assistenziale bolognese.

Da quel momento il riscontro di isolamento di tale variante microbica è andata progressivamente aumentando, confermandosi al secondo posto come variante genica maggiormente identificata.

Le strutture aziendali maggiormente coinvolte sono state, per la variante KPC, quelle di natura internistica (Clinica medica, Gastroenterologia, Geriatria, Medicina interna); mentre, per la variante

**Programma Assistenziale Aziendale
“Epidemiologia molecolare”
Responsabile: Prof. Andrea Piana**

KPC+OXA48, quelle chirurgiche (Rianimazione, Neurochirurgia).

Sulla base di tali riscontri, gli stipti isolati sono stati sottoposti a metodiche di caratterizzazione molecolare PFGE e MLST. I risultati ottenuti hanno evidenziato, per tutti i ceppi analizzati, uno stesso profilo elettroforetico, significativo dell'appartenenza ad uno stesso clone cellulare, appartenente al ST512 e caratterizzato da una classe di KPC di tipo 3 e OXA-181.

Le attività sopra citate, previste peraltro dal Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018 della R.A.S. al punto P-9.4.1.2, nonché indicate come essenziali dalle linee guida dell'E.C.D.C. per contenere le infezioni correlate all'assistenza e per sorvegliare la comparsa e diffusione di fenomeni di resistenza antimicrobica, sono indispensabili per le politiche di analisi epidemiologica svolte dal Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere. La loro costante applicazione consente alla nostra Azienda di evitare politiche di *outsourcing* nello specifico ambito e, allo stesso tempo, di offrire un'attività con ritorno finanziario aziendale mediante la stipula di convenzioni per prestazioni con altre ASS ed Aziende Ospedaliere per le medesime problematiche.

Sulla base di tali considerazioni, le attività condotte nell'ambito del suddetto programma assistenziale sono strettamente funzionali per la S.C. di Direzione Igiene e controllo delle infezioni ospedaliere, così come anche per le altre SS.CC. aziendali, per la Direzione Medica di Presidio, nonché le diverse A.S.S dell'A.T.S. Sardegna.

Per quanto concerne l'attività assistenziale inerente lo screening per la prevenzione del cervico carcinoma, nel periodo considerato, sono stati analizzati n. 386 campioni di cellule cervicali prelevati da donne di età compresa tra 25 e 64 anni, convocate con chiamata attiva presso gli ambulatori ginecologici dei consultori afferenti all'ASL n. 1 di Sassari, secondo un algoritmo che, al momento, prevede l'esecuzione del test molecolare nei campioni citologici classificati come ASCUS.

Infatti, per le certificazioni conseguite da parte di organismi internazionali (WHO HPV LabNet Proficiency Study) e nazionali (VEQ sullo screening del cervico carcinoma organizzato dal GISCI e dall'A.O.U Careggi di Firenze) circa la qualità della performance diagnostica per la ricerca del Papilloma Virus Umano (HPV), che rendono conto della credibilità gestionale, organizzativa e logistica dell'attività analitica offerta, il Laboratorio di Epidemiologia molecolare afferente all'U.O.C. di Igiene è stato indicato come **laboratorio di riferimento aziendale** per l'esecuzione dell'HPV DNA test (si veda nota del Responsabile dell'U.O.C. di Anatomia Patologica). Tale metodica, secondo quanto previsto dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, dovrà, per il momento, affiancare il PAP test nell'ambito dello screening del cervico-carcinoma in attesa di diventare il principale test nello screening di primo livello.

Peraltro, nell'ambito dell'”*Accordo inter-aziendale ATS Sardegna e Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Sassari concernente le prestazioni specialistiche di approfondimento diagnostico*”

incluse nel percorso di screening organizzato per la prevenzione del tumore (della mammella, cervice uterina, colon retto)”, approvato nel mese di marzo 2020, si prevedeva per il 2021 dovessero essere sottoposte a screening cervicale circa 22.000 donne. Purtroppo, la pandemia da SARS-COV-2 ha notevolmente rallentato l’attività di screening.

Oltre che su cellule cervicali, la ricerca dell’HPV per approfondimenti diagnostici, su specifica richiesta di specialisti urologi, dermatologi, otorinolaringoiatri della nostra Azienda, è stata condotta anche su altri campioni biotipici, freschi o paraffinati, prelevati da pazienti con sospette lesioni neoplastiche a sospetta eziologia virale. In particolare, sono stati analizzati 150 campioni sui quali è stata eseguita la ricerca del DNA virale o quella dei trascritti oncogeni E6 e E7, marker surrogati di replicazione virale, utili ai fini prognostici.

Anche tali attività, di elevata specializzazione, potrebbero avere un ritorno finanziario aziendale mediante la stipula di convenzioni con altre Aree Socio Sanitarie (ASS) della ATS /Aziende Ospedaliere oltre ad avere importanti ricadute anche in ambito scientifico, con la pubblicazione delle ricerche condotte su riviste scientifiche di elevato impatto editoriale, anche questo uno dei principali obiettivi di una Azienda Ospedaliero Universitaria.

Altro versante di attività assistenziale è stato quello inerente la *sorveglianza e controllo delle procedure di disinfezione ambientale* attraverso test molecolari, l’attenzione è stata rivolta alla proposta di un progetto pilota riguardante un modello integrato di sorveglianza ambientale di Sars-Cov2 finalizzata alla prevenzione della diffusione di Covid-19, anche al fine di una valutazione di idoneità delle strutture assistenziali aziendali.

Un elemento critico nell’emergenza pandemica da Covid-19 riguarda la sicurezza di materiali e ambienti potenzialmente contaminati dal virus SARS-CoV-2. Al momento non si dispone di un test per “tamponi ambientali”, ma solo di informazioni generiche e spesso contraddittorie sulla sopravvivenza del virus sulle diverse superfici o delle condizioni che consentano la trasmissione diretta o indiretta attraverso droplets/goccioline o deiezioni/fluidi biologici nell’ambiente. Un servizio per la valutazione qualitativa e semiquantitativa di tracce di droplets rappresenta una risorsa importante al fine di orientare gli interventi di profilassi ambientale in ambito nosocomiale. Il tema è particolarmente rilevante anche in considerazione della possibile eventualità di portatori non sintomatici, non identificabili con la misurazione della temperatura o la ricerca rapida di anticorpi ma in grado tuttavia di diffondere il virus nell’ambiente. In tale contesto, i controlli ambientali assumono un importante ruolo per la valutazione del grado di sicurezza di ambienti, strumenti sottoposti a reprocessing/disinfezione, spazi di lavoro, materiali (es. oggetti di metallo o plastica, microfoni, telefoni, tastiere di computer o monitor, etc), anche al fine di verificare le misure di

sanificazione adottate.

Allo scopo, è stato sviluppato un modello di intervento e di processo decisionale basato sulla raccolta di campioni ambientali, analizzati attraverso specifici ed innovativi test molecolari.

In particolare, lo studio sperimentale è stato condotto attraverso l'utilizzo di un test finalizzato alla identificazione rapida di microrganismi presenti in fluidi biologici quali secrezioni nasali/saliva emesse da tosse e/o starnuti etc.. Il principio si basa sulla identificazione dei contaminanti attraverso la identificazione del DNA della microflora presente nei suddetti campioni biologici (mf-DNA), che rappresentano lo specifico microbiota del cavo orale. Tale test analitico, veloce, sensibile e specifico è già stato adottato con successo dalla nostra equipe nella sorveglianza del reprocessing/sanitizzazione di endoscopi, in particolare colonscopi e faringoscopi e/o altra strumentazione ospedaliera, così come in ambulatori odontoiatrici, ma, per tale progetto, integrato con la detection di Sars-CoV-2 nella stessa analisi. La possibilità, dunque, di trasferire e adattare quanto già precedentemente fatto per il controllo di endoscopi e strumentazione sanitaria, potrà aprire prospettive per la conferma di sicurezza delle procedure di sanificazione ed eventualmente valutare come idonei ambienti, materiali, prodotti, e/o delle stesse azioni di pulizia di superfici in ambienti di vita e di lavoro.

Nella sua formulazione essenziale, il test si fonda sui principi generali dell'Igiene, ossia la identificazione di un rischio di malattia attraverso la ricerca di parametri indicatori. L'assenza di riscontro degli indicatori, presenti peraltro in numero nettamente superiore ai patogeni, è significativa dell'assenza di microrganismi patogeni. Il test in oggetto, allo stesso modo, si fonda sulla identificazione di *droplets* a partire dal DNA tipico delle secrezioni da cui sono costituite, attraverso un test sensibile, specifico, semi-quantitativo, secondo una strategia già dimostratasi efficace sia in igiene ospedaliera che per altre discipline tra cui indagini forensi e igiene ambientale.

La procedura operativa può essere riassunta in 3 passaggi:

- I) campionamento (protocollo ottimizzato con tamponi floccati analoghi a quelli già usati per la ricerca del SARS-COV-2 nell'uomo);
- II) estrazione dell'acido nucleico (secondo procedure analoghe ma semplificate rispetto a quelle utilizzate in diagnostica in ambito umano);
- III) amplificazione in Real Time con reagenti e condizioni indicate nei protocolli del kit.

Prendendo in considerazione gli aspetti strettamente economici, considerando il numero e la tipologia delle prestazioni effettuate, i relativi codici regionali, facendo riferimento al tariffario regionale relativo alle prestazioni di laboratorio, le attività svolte nell'ambito del programma assistenziale dal Laboratorio di Epidemiologia molecolare afferente all'U.O.C. di Direzione Igiene e controllo delle infezioni

ospedaliere, nel periodo maggio 2020 – maggio 2021, ammontano a € 278.731 (vedi Tabella allegata).

Distinti saluti.

Prof. Andrea F. Piana
Responsabile Programma Assistenziale Aziendale
“Epidemiologia molecolare”



PIANA
ANDREA
FAUSTO
03.05.2021
08:55:24
UTC

Visto si approva.

Prof. Paolo Castiglia
Responsabile Unità Operativa Complessa
Direzione Igiene e controllo infezioni ospedaliere

**CASTIGLIA
PAOLO
GIUSEPPINO**

Firmato digitalmente
da CASTIGLIA PAOLO
GIUSEPPINO
Data: 2021.05.07
12:23:26 +02'00'

Tabella prestazioni di Epidemiologia molecolare (maggio 2020 – maggio 2021)

		Conservazione	Estrazione	Amplificazione batteri	Amplificazione virus
TOTALE		91.36,1	91.36,5	90.83,4	91.11,5
		40,54	45,45	69,91	63,52
Neisseria meningitidis	1	40,54	45,45	59,91	
Sierogruppi Neisseria meningitidis	5	202,70	227,25	299,55	
CPE	1327	53796,58	60312,15	79500,57	
PFGE Klebsiella pneumoniae	42	1702,68	1908,90	2516,22	
MLST Klebsiella pneumoniae	42	1702,68	1908,90	2516,22	
HPV	38	1540,52	1727,10		2413,76
HPV Screening	348	14107,92	15816,60		22104,96
TOTALE	€	73093,62	81946,35	84892,47	24518,72

TOTALE	
Neisseria meningitidis	1
Sierogruppi Neisseria meningitidis	5
CPE	1327
PFGE Klebsiella pneumoniae	42
MLST Klebsiella pneumoniae	42
HPV	38
HPV Screening	348
TOTALE	1803