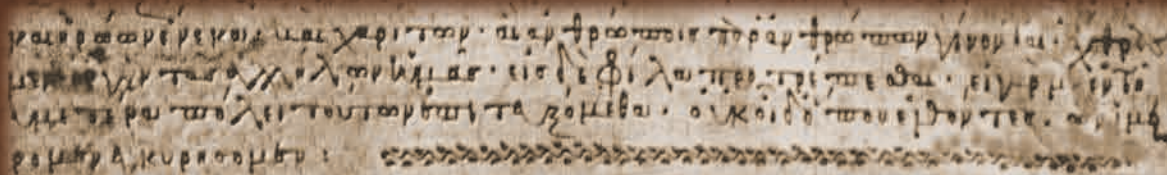


vol. n.
64/2

Cited in Index Medicus / Medline
NLM ID 921440 (Pub-Med)

June
2023



Supplemento 1

Health Technology Assessment dell'introduzione del sistema di sanificazione biologico a base di probiotici del genere *Bacillus* (PCHS) nel setting assistenziale italiano: update

Health Technology Assessment of the introduction of the Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS) in the Italian healthcare setting: update

JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE

the ORIGINAL DOCUMENT OF HIPPOCRATES' OATH



The Journal has been accredited, on occasion of the 17th December 2004 Meeting of the Executive And Scientific SItH Councils, by the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health



JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE

Editors

Roberto Gasparini

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Giancarlo Icardi

*Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and other infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

International Board

Daniela Amicizia

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Roy Anderson

*FRS FMedSci, London Centre for Neglected Tropical Disease Research, London, United Kingdom
Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health Faculty of Medicine, London, United Kingdom*

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis

Italo Francesco Angelillo

Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Filippo Ansaldi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Novita Intan Arovah

Department of Sports Science, Faculty of Sports Science, Yogyakarta State University, Yogyakarta, Indonesia

Mario Alberto Battaglia

Department of Life Sciences, University of Siena, Italy

Paolo Bonanni

Department of Health Sciences, University of Florence, Italy

Amnon Carmi

Head of The International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Rosagemma Ciliberti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Maria Luisa Cristina

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Francesco D'Agostini

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Àngela Domínguez

*Department of Medicine, University of Barcelona, Spain
Consortium for Biomedical Research in Epidemiology Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain*

Alexander Domnich

Hygiene Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

Paolo Durando

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Giovanni Gabutti

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Arti Gupta

Department of Community and Family Medicine, All India Institute of Medical Sciences Mangalagiri, Andhra Pradesh, India

Alberto Izzotti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Pablo Francisco Martina

Department of Biology Sciences, University of Misiones, Argentina

Emanuele Montomoli

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Nicola Nante

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Andrea Orsi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Vana Papaevangelou

Pediatric Infectious Diseases Third Department of Pediatrics General University Hospital Attikon, Athens, Greece

Bettina Fuzne Piko

Department of Behavioral Sciences, University of Szeged, Hungary

Mario Ramirez

Instituto de Microbiologia Faculdade de Medicina, University of Lisboa, Portugal

Rino Rappuoli

Fondazione Biocentro di Siena, Siena, Italy

Linda Sanftenberg

Institute of General Practice and Family Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

Laura Sticchi

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Fiona Timmins

School of Nursing and Midwifery, Trinity College, Dublin, Ireland

Pierre Van Damme

Center for Health Economics Research and Modeling Infectious Diseases, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Belgium

Miroslava Vasinova

Italia Unit International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Editorial Board

Daniela Amicizia

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Piero Luigi Lai

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto

*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy*

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

Managing Editor: Patrizia Alma Pacini

Publisher: Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1, 56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it - www.pacinimedica.it

Published online August 2023

Authorization Tribunale of Genoa, Italy n. 507 - 10/6/1960

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl registration n. 6269 - 29/8/2001).

Volume 64 - Issue 2 Supplement 1 June 2023

www.jpmmh.org



Health Technology Assessment dell'introduzione del sistema di sanificazione biologico a base di probiotici del genere *Bacillus* (PCHS) nel setting assistenziale italiano: *update*

Health Technology Assessment of the introduction of the Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS) in the Italian healthcare setting: *update*

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, ELISABETTA CASELLI³, CARLA ROGNONI⁴, PATRIZIA LAURENTI^{1,5}, UMBERTO MOSCATO^{5,6}, MARIA LUISA DI PIETRO¹, MARIA ROSARIA GUALANO⁷, FIDELIA CASCINI¹, FLORIANA D'AMBROSIO¹, FABIO PATTAVINA⁵, SARA VINCENTI⁵, ADA MAIDA¹, ROSSELLA MANCINI¹, SILVIA MARTINELLI¹, CARLOTTA AMANTEA⁶, VALERIO FLAVIO CORONA¹, ALESSANDRA DANIELE⁶, ANDREA PALADINI¹, MARIA FRANCESCA ROSSI⁶, EMANUELE LA GATTA¹, LUIGI PETRELLA¹, VALERIA PULEO¹, ROSANNA TARRICONE^{4,8}, WALTER RICCIARDI¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

² VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation, Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

³ Sezione di Microbiologia, Dipartimento di Scienze chimiche, farmaceutiche ed agrarie, CIAS e LTTA, Università degli Studi di Ferrara;

⁴ CERGAS-SDA Bocconi School of Management, Milano;

⁵ Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia;

⁶ Sezione di Medicina del Lavoro, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁷ Centro di Ricerca e Studi sulla Leadership in Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁸ Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche, Università Bocconi, Milano

Autore corrispondente: Giovanna Elisa Calabrò, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia - E-mail: giovannaelisa.calabro@unicatt.it

Ringraziamenti

Si ringraziano, per i loro preziosi input, gli Esperti: Antonella Agodi, Paola Antonioli, Luca Arnoldo, Luigi Bertinato, Lucia Bonadonna, Antonio Giulio De Belvis, Pietro Grasso, Giancarlo Icardi, Gaetano Settimo, Mario Zappia.

Lavoro realizzato grazie al supporto finanziario di Copma Scrl.

I risultati rappresentano il punto di vista degli autori e non sono condizionati dall'approvazione dello sponsor.

Il progetto è stato realizzato da VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Contents

Introduzione

L'innovazione al servizio della sanificazione: il *Probiotic Cleaning Hygiene System* (PCHS)

Giovanna Elisa Calabrò, Walter Ricciardi

E5

Capitolo 1

Il Sistema *Probiotic Cleaning Hygiene System* (PCHS): caratteristiche del sistema di sanificazione, aspetti di efficacia e sicurezza: *update*

Elisabetta Caselli

E9

Capitolo 2

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Elisabetta Caselli, Carla Rognoni, Patrizia Laurenti Umberto Moscato, Maria Luisa Di Pietro, Maria Rosaria Gualano, Fidelia Cascini, Floriana D'Ambrosio, Fabio Pattavina, Sara Vincenti, Ada Maida, Rossella Mancini, Silvia Martinelli, Carlotta Amantea, Valerio Flavio Corona, Alessandra Daniele, Andrea Paladini, Maria Francesca Rossi, Emanuele La Gatta, Luigi Petrella, Valeria Puleo, Rosanna Tarricone, Walter Ricciardi

E22

Conclusioni

Giovanna Elisa Calabrò, Walter Ricciardi

E34

How to cite this article: Calabrò GE, Caselli E, Rognoni C, Laurenti P, Moscato U, Di Pietro ML, Gualano MR, Cascini F, D'Ambrosio F, Pattavina F, Vincenti S, Maida A, Mancini R, Martinelli S, Amantea C, Corona VF, Daniele A, Paladini A, Rossi MF, La Gatta E, Petrella L, Puleo V, Tarricone R, Ricciardi W. *Health Technology Assessment* dell'introduzione del sistema di sanificazione biologico a base di probiotici del genere *Bacillus* (PCHS) nel setting assistenziale italiano: *update*. *J Prev Med Hyg* 2023;64(2 suppl.1):E1-E35. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.2s1>

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

L'innovazione al servizio della sanificazione: il *Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS)*

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, WALTER RICCIARDI¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

² VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation, Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Siamo testimoni di un'epoca in cui la rivoluzione scientifica, tecnologica e digitale sta impattando in modo dirompente settori fondamentali della società umana come quello della salute, creando i presupposti per una sanità di qualità, sostenibile e di precisione [1, 2]. Tuttavia, in molti contesti locali, incluse molte regioni italiane, il passaggio all'innovazione è ancora limitato e disomogeneo e lo sviluppo e la disponibilità di tecnologie sanitarie più innovative non sono accompagnati da omogenee opportunità di accesso e garanzie di sostenibilità su tutto il territorio. Se da un lato, infatti, l'innovazione dirompente offre nuove opportunità, dall'altro pone la necessità di un urgente *shift* culturale e organizzativo [2]. Per far sì che si sviluppi una vera e propria trasformazione della sanità e che i cittadini abbiano accesso alle innovazioni, è necessario un cambio di paradigma che deve partire da una visione olistica e strategica della salute a livello di Sistema Paese. Oggi più che mai, dovrà essere implementato un approccio globale, integrato e coordinato che ponga la persona e il suo benessere al centro con il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*. L'innovazione può essere categorizzata sulla base del suo impatto sugli *stakeholder* come non dirompente o incrementale (*non-disruptive o sustaining*) o dirompente (*disruptive*) [2]. Le innovazioni dirompenti si riferiscono a innovazioni la cui introduzione mette *de facto* in discussione i vecchi sistemi, creando nuovi attori nel palcoscenico del sistema e rispondendo ai bisogni di nuovi gruppi di persone ovvero fornendo alle medesime persone nuovi prodotti, marginalizzando quelli vecchi e apportando valore agli *stakeholder* attivi nell'implementazione dell'innovazione, adattandosi con successo al cambiamento. L'innovazione dirompente richiede una nuova cultura professionale da sviluppare. Contrariamente all'innovazione dirompente, un'innovazione incrementale non crea nuovi mercati o reti di valore, ma modifica solo le maglie di quelle esistenti apportando un limitato incremento di valore, consentendo alle imprese interne di competere contro i miglioramenti sostenuti dall'uno e dall'altro. Un'innovazione incrementale può essere "discontinua" (cioè "trasformativa" o "rivoluzionaria" o "radicale") o "continua" (cioè "evolutiva") [2]. Una solida conoscenza dei punti di forza e di debolezza degli attuali modelli organizzativi, unita alla capacità di trasformare dati rilevanti in informazioni pertinenti, consentiranno ai *manager* dei sistemi sanitari di prendere decisioni appropriate, basate su prove di efficacia concrete, garantendo ai

cittadini un accesso equo e tempestivo a trattamenti/tecnologie innovativi/e [3]. In tale contesto, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care (VBHC)*, appare indispensabile introdurre, diffondere e implementare strumenti *evidence-based*, come l'*Health Technology Assessment (HTA)*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale e, soprattutto, di efficienza allocativa [4, 5]. L'HTA è riconosciuto come lo strumento principe per bilanciare l'esigenza di raggiungere la più ampia accessibilità/copertura possibile al netto degli alti costi che l'innovazione registra all'affaccio sul mercato, utilizzato con l'obiettivo di accertare il valore complessivo di una tecnologia con riferimento all'utilità sociale del trattamento [6]. L'HTA, inteso come la valutazione sistematica e multidimensionale di una nuova tecnologia nel settore sanitario, ha un ruolo chiave nel fornire le informazioni *evidence based* necessarie affinché i *decision maker* prendano le giuste decisioni al fine di promuovere la vera innovazione ad alto valore [6, 7]. L'HTA, inoltre, è impiegato oggi come strumento di supporto alle decisioni politiche e gestionali in tema di salute e si configura come strumento di *governance*, in quanto consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari [4]. In tale prospettiva appare evidente come anche la Sanità Pubblica, ossia la scienza che si occupa di promuovere la salute della comunità dei cittadini, debba avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l'intera popolazione. Pertanto, l'HTA rappresenta uno strumento *evidence-based* fondamentale per supportare scelte di valore anche in un ambito complesso e di assoluta priorità in Sanità Pubblica, come quello relativo alla gestione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e della resistenza agli antibiotici (AMR) che comportano elevati oneri sociali ed economici per il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e per l'intera società. Il rischio infettivo, ossia il rischio per i pazienti, visitatori e operatori di contrarre un'infezione durante la permanenza in ospedale o in strutture di residenza assistita, è uno dei principali problemi di gestione negli ambienti sanitari. In Italia, nel 2016 la prevalenza di pazienti con almeno un'infezione correlata all'assistenza era pari all'8,03% (1.186 casi), calcolata come numero di pazienti con almeno una ICA sul totale dei pazienti eleggibili [8]. Le cause sono molteplici e tra le principali ricordiamo: la progressiva introduzione di nuove tecnologie sanitarie, con l'uso prolungato di di-

spositivi medici invasivi e gli interventi chirurgici complessi, che, pur migliorando le possibilità terapeutiche e l'esito della malattia, possono favorire l'ingresso di microrganismi in sedi corporee normalmente sterili; l'indebolimento del sistema di difesa dell'organismo (immunosoppressione) o gravi patologie concomitanti; la scarsa applicazione di misure di igiene ambientale e di prevenzione e controllo delle infezioni in ambito assistenziale; l'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, dovuta soprattutto all'uso scorretto o eccessivo di questi farmaci, che complica ulteriormente il decorso di molte ICA [9]. Queste infezioni hanno un impatto clinico ed economico rilevante. Secondo il primo rapporto globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [10], le ICA provocano un prolungamento della durata di degenza, disabilità a lungo termine, aumento della resistenza dei microrganismi agli antibiotici, un carico economico aggiuntivo per i sistemi sanitari e per i pazienti e le loro famiglie e una significativa mortalità in eccesso. In Europa, le ICA provocano ogni anno 16 milioni di giornate aggiuntive di degenza, 37.000 decessi attribuibili, 110.000 decessi per i quali l'infezione rappresenta una concausa. I costi vengono stimati in approssimativamente 7 miliardi di Euro, includendo solo i costi diretti [11]. Secondo l'ECDC ogni anno nell'Unione Europea, circa 4 milioni di pazienti contraggono un'infezione in ospedale e circa 37.000 di loro ne muoiono come diretta conseguenza. I tipi più comuni di infezione sono le infezioni del tratto urinario, la polmonite, le infezioni del sito chirurgico, le infezioni del sangue e le infezioni gastro-intestinali [11]. Gli ambienti sanitari svolgono un ruolo importante nella trasmissione delle ICA e, pertanto, adeguati ed efficienti processi di sanificazione sono fondamentali per il controllo di questo tipo di infezioni. La limitazione di eventuali danni per la salute e per l'ambiente, negli ultimi anni, ha spinto la ricerca sperimentale a proporre nuovi approcci rispetto alla disinfezione chimica convenzionale (*Conventional Chemical Cleaning*, CCC) [12, 13]. Tra questi, grazie ai risultati di studi condotti negli anni 2012-2013 in alcuni ospedali italiani e nell'ospedale di Lokeren, in Belgio, è stato proposto un nuovo sistema di igienizzazione basato sui principi della modulazione del microbiota, analogamente a quanto già ampiamente riportato per la salute dell'uomo e denominato *Probiotic Cleaning Hygiene System* (PCHS) [13]. L'utilizzo di tale sistema, basato su detergenti ecosostenibili (*fully ecolabelled*) contenenti selezionate spore di batteri probiotici appartenenti al genere *Bacillus*, è in grado di ridurre stabilmente la contaminazione patogena sulle superfici trattate, inducendo un decremento fino a 2 Log delle resistenze precedentemente osservabili e senza indurre selezione di AMR [14-17]. Questi batteri sono, infatti, in grado di colonizzare le superfici su cui vengono applicati, contrastando la proliferazione delle altre specie batteriche e/o fungine potenzialmente patogene (legge di Gause), grazie a un'azione competitiva [13]. Il meccanismo d'azione è duplice: il principale si basa sull'esclusione competitiva che i *Bacillus* del PCHS sono in grado di esercitare sulle specie patogene, l'altro sulla loro capacità di pro-

durire composti antimicrobici capaci di inibire la crescita di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, con conseguente effetto positivo sia sull'AMR sia sulla incidenza delle ICA [12, 18, 19]. Il sistema PCHS agisce sulla rimodulazione stabile del microbiota ospedaliero presentando, nell'arco di diverse settimane, un effetto "riequilibrante", aspecifico e graduale [13]. Tuttavia, presentandosi la necessità di attaccare in modo specifico e rapido determinati tipi di contaminazione (come, ad esempio, in caso di focolai epidemici, o di pazienti colonizzati da specifici ceppi batterici), si è preso in considerazione il possibile uso di batteriofagi litici come decontaminanti ambientali. I batteriofagi sono, infatti, virus in grado di attaccare solo le cellule batteriche (quindi sicuri per tutti gli organismi eucariotici), sono specifici (ogni tipo di fago è diretto contro un solo tipo di batterio) e agiscono rapidamente [31, 32]. I primi studi riguardanti i batteriofagi e la loro azione antibatterica risalgono già a partire dagli anni '20 del secolo scorso, e dagli anni '30 in poi numerose pubblicazioni evidenziarono la validità dei fagi nel trattamento di infezioni da *Shigella* e *Salmonella*, nelle peritoniti, nelle infezioni cutanee e chirurgiche, nella setticemia, nelle infezioni del tratto urinario e nelle infezioni otorinolaringoiatriche. I risultati delle sperimentazioni condotte fino a oggi hanno dimostrato come il trattamento delle superfici con fagi, in aggiunta al PCHS, promuova, dunque, ulteriormente le capacità stabilizzanti dei probiotici presenti nel sistema, garantendo una rapida e specifica decontaminazione dall'agente bersaglio [20, 21]. Gli interventi ambientali basati sulla modulazione del microbiota con sistema PCHS sono stati oggetto di ulteriori recenti pubblicazioni scientifiche [22, 23], con vantaggi significativi nella limitazione della diffusione di AMR e nella riduzione del rischio di infezioni e del consumo di antibiotici e dei costi associati. I risultati a oggi descritti dimostrano, infatti, che il PCHS è in grado di ridurre costantemente i patogeni di superficie fino al 90% in più rispetto ai disinfettanti convenzionali, senza indurre la selezione di ceppi resistenti ai farmaci e come dimostrato dalle analisi molecolari dell'interno resistoma del microbiota presente sulle superfici trattate [12].

A novembre 2022, è stato pubblicato un report HTA sul PCHS [24], in cui sono state sistematizzate le evidenze scientifiche disponibili su questo sistema di sanificazione. Dalla valutazione condotta è emerso che il PCHS presenta grandi potenzialità per un utilizzo in quegli ambienti in cui non sia necessaria una condizione di sterilità ma una sanificazione stabile, che porti a limitare la contaminazione patogena e farmaco-resistente correlata all'insorgenza di infezioni di difficile approccio terapeutico. Inoltre, è stato riportato che potrebbero essere inclusi, come ambiti di applicazione, oltre a quello ospedaliero nei reparti a basso e medio rischio, anche gli ambienti domestici, comunitari e dei trasporti. Agli ambienti per utilizzo umano, si potrebbero aggiungere anche quelli utilizzati per l'allevamento di animali e l'uso in agricoltura (peraltro già ampiamente diffuso), allo scopo di mettere in atto una strategia "one health" in linea con i principi indicati dalla Comunità Europea per

la lotta all'AMR e nel rispetto delle indicazioni comunicative di sostenibilità ecologica.

Le evidenze scientifiche raccolte nel report di HTA precedentemente pubblicato [24] hanno, quindi, dimostrato i rilevanti possibili benefici di una strategia preventiva efficace, migliorando la gestione dei diversi presidi contro le ICA e, quindi, garantendo gli strumenti più appropriati per la sanificazione degli ambienti ospedalieri e non, e implementando l'uso di sistemi innovativi, come il PCHS, sempre più efficaci, sicuri (per sé e per l'ambiente circostante) e sostenibili.

Si precisa, tuttavia, che l'elaborazione del report HTA sul PCHS, faceva riferimento, da un punto di vista normativo, alle Circolari e ai Rapporti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) relativi all'emergenza sanitaria da COVID-19, emessi nell'anno 2020. Dopo la pubblicazione del report, precisamente il 1° gennaio 2023, è stata pubblicata la Circolare 01 della Direzione Generale Prevenzione (DGPRE) "Aggiornamento Circolare "Interventi in atto per la gestione della circolazione del SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2022-2023" [25]. La Circolare 01/2023, nella sezione "Misure di organizzazione dei servizi sanitari", raccomanda ai servizi sanitari di avere la disponibilità e la corretta applicazione di protocolli ospedalieri formalizzati per la disinfezione e sanificazione solo degli ambienti di soggiorno dei pazienti SARS-CoV-2 positivi. Invece, per quanto riguarda gli ambienti di vita in ambito non sanitario si conferma che l'attuale situazione sanitaria è concretamente differente dallo scenario del 2020, non essendo configurata come emergenza sanitaria, e che le normali attività di pulizia sono ritenute idonee e sufficienti al contenimento di tutte le infezioni virali e non. A tal proposito, è opportuno ricordare la definizione di sanificazione (Articolo 1. (Comma 1) lettera e) del D.M. 07/07/1997, n. 274 "Regolamento di attuazione degli articoli 1 e 4 della legge 25/01/1994, n. 82, per la disciplina delle attività di pulizia, di disinfezione, di disinfestazione, di derattizzazione e di sanificazione" (G.U. n. 220 13/08/1997, n. 188): *"sono attività di sanificazione quelle che riguardano il complesso di procedimenti e operazioni atti a rendere sani determinati ambienti mediante l'attività di pulizia e/o di disinfezione e/o di disinfestazione ovvero mediante il controllo e il miglioramento delle condizioni del microclima per quanto riguarda la temperatura, l'umidità e la ventilazione ovvero per quanto riguarda l'illuminazione e il rumore"*.

Pertanto, sulla base del nuovo contesto sanitario, della pubblicazione della Circolare DG-PRE 01/2023 e delle ultime evidenze scientifiche pubblicate sul PCHS, gli Autori hanno ritenuto opportuno aggiornare la precedente valutazione di HTA, specificatamente per i capitoli relativi al sistema di sanificazione oggetto di valutazione (PCHS) e agli elementi chiave per il processo decisionale.

Bibliografia

- [1] Traversi D, Pulliero A, Izzotti A, Franchitti E, Iacoviello L, Gianfagna F, Gialluisi A, Izzi B, Agodi A, Barchitta M, Calabrò

GE, Hoxhaj I, Sassano M, Sbrogiò LG, Del Sole A, Marchiori F, Pitini E, Migliara G, Marzuillo C, De Vito C, Tamburro M, Sammarco ML, Ripabelli G, Villari P, Boccia S. Precision medicine and public health: new challenges for effective and sustainable health. *J Pers Med* 2021;11:135. <https://doi.org/10.3390/jpm11020135>

- [2] Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH). Disruptive Innovation: considerations for health and health care in Europe. European Commission 2016. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22264.80642>. Available at: https://www.researchgate.net/publication/337367139_EXPH_Disruptive_Innovation_Considerations_for_health_and_health_care_in_Europe (Accessed on: 03/07/2023).
- [3] Kruse CS, Goswamy R, Raval Y, Marawi S. Challenges and opportunities of big data in health care: a systematic review. *JMIR Med Inform* 2016;4:e38. <https://doi.org/10.2196/medinform.5359>
- [4] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Available at: https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-11/024_defining-value-vbhc_en_0.pdf (Accessed on: 24/04/2022).
- [5] Calabrò GE, La Torre G, de Waure C, Villari P, Federici A, Ricciardi W, Specchia ML. Disinvestment in healthcare: an overview of HTA agencies and organizations activities at European level. *BMC Health Serv Res* 2018;18:148. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2941-0>
- [6] Hoxhaj I, Castagna C, Calabrò GE, Boccia S. HTA Training for Healthcare Professionals: International Overview of Initiatives Provided by HTA Agencies and Organizations. *Front Public Health* 2022;10:795763. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.795763>
- [7] EUnetHTA. HTA definition. Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73> (Accessed on: 24/04/2022).
- [8] ECDC. Report italiano PPS2 2016/2017 – Studio di prevalenza italiano sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti. Available at: <http://studioppseuropeo.wixsite.com/ecdc> (Accessed on: 03/07/2023).
- [9] World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. Available at: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance> (Accessed on: 03/07/2023).
- [10] WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Clean care is safer care. 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=980C06DBA96633BECBAA1568F15FF8B5?sequence=1 (Accessed on: 03/07/2023).
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections> (Accessed on: 03/07/2023).
- [12] Tarricone R, Rognoni C, Arnoldo L, Mazzacane S, Caselli E. A probiotic-based sanitation system for the reduction of healthcare associated infections and antimicrobial resistances: a budget impact analysis. *Pathogens* 2020;9:502. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060502>
- [13] Mazzacane S, Finzi S, Aparo L, Balboni PG, Vandini A, Antonioli P, Lanzoni L, Camerada MT, Coccagna M, Branchini A, Platano D. La sanificazione delle degenze ospedaliere: nuove strategie per la riduzione delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria. *L'Ospedale. Health Management* 2014;14:3. In Focus. Available at: https://pchs.it/wp-content/uploads/2020/08/1_ospedale_2-2014.pdf (Accessed on: 03/07/2023).
- [14] Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, Lanzoni L, Camerada MT, Coccagna M, Branchini A, Antonioli P, Balboni PG, Di Luca D, Mazzacane S. Impact of a probiotic-based cleaning intervention on the microbiota ecosystem of the hospital surfaces: focus on the resistome modulation. *PLoS One* 2016;11:e0148857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148857>

- [15] Vandini A, Temmerman R, Frabetti A, Caselli E, Antonioli P, Balboni PG, Platano D, Branchini A, Mazzacane S. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS One* 2014;9:e108598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108598>
- [16] Caselli E. Hygiene: microbial strategies to reduce pathogens and drug resistance in clinical settings. *Microb Biotechnol* 2017;10:1079-83. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12755>
- [17] Caselli E, Arnoldo L, Rognoni C, D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Tarricone R, Brusaferrò S, Mazzacane S. Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study. *Infect Drug Resist* 2019;12:501-10. <https://doi.org/10.2147/IDR.S194670>
- [18] D'Accolti M, Soffritti I, Mazzacane S, Caselli E. Fighting AMR in the healthcare environment: microbiome-based sanitation approaches and monitoring tools. *Int J Mol Sci* 2019;20:1535. <https://doi.org/10.3390/ijms20071535>
- [19] Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Berloco F, Mazzacane S. An innovative strategy for the effective reduction of MDR pathogens from the nosocomial Environment. *Adv Exp Med Biol* 2019;1214:79-91. https://doi.org/10.1007/5584_2019_399
- [20] D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Mazzacane S, Caselli E. Effective elimination of Staphylococcal contamination from hospital surfaces by a bacteriophage-probiotic sanitation strategy: a monocentric study. *Microb Biotechnol* 2019;12:742-51. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13415>
- [21] D'Accolti M, Soffritti I, Piffanelli M, Bisi M, Mazzacane S, Caselli E. Efficient removal of hospital pathogens from hard surfaces by a combined use of bacteriophages and probiotics: potential as sanitizing agents. *Infect Drug Resist* 2018;11:1015-26. <https://doi.org/10.2147/IDR.S170071>
- [22] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Arnoldo L, Volta A, Bisi M, Antonioli P, Laurenti P, Ricciardi W, Vincenti S, Mazzacane S, Caselli E. Potential use of a combined bacteriophage-probiotic sanitation system to control microbial contamination and AMR in healthcare settings: a pre-post intervention study. *Int J Mol Sci* 2023;24:6535. <https://doi.org/10.3390/ijms24076535>
- [23] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Cason C, Comar M, Volta A, Bisi M, Fumagalli D, Mazzacane S, Caselli E. Shaping the subway microbiome through probiotic-based sanitation during the COVID-19 emergency: a pre-post case-control study. *Microbiome* 2023;11:64. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01512-2>
- [24] Calabrò GE, Caselli E, Rognoni C, Laurenti P, Moscato U, Di Pietro ML, Gualano MR, Cascini F, D'Ambrosio F, Pattavina F, Vincenti S, Maida A, Mancini R, Martinelli S, Amantea C, Corona VF, Daniele A, Paladini A, Rossi MF, LA Gatta E, Petrella L, Puleo V, Tarricone R, Ricciardi W. Valutazione di Health Technology Assessment del sistema di sanificazione biologico a base di probiotici del genere *Bacillus* (PCHS) [Health Technology Assessment of the Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS)]. *J Prev Med Hyg.* 2022;63(3 Suppl 1):E1-E123. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.3s1>
- [25] Ministero della Salute. Circolare DG-PRE del 01/01/2023 "Aggiornamento Circolare "Interventi in atto per la gestione della circolazione del SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2022-2023". Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=91260&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 03/07/2023).

Il Sistema *Probiotic Cleaning Hygiene System* (PCHS): caratteristiche del sistema di sanificazione, aspetti di efficacia e sicurezza: *update*

ELISABETTA CASELLI

Sezione di Microbiologia, Dipartimento di Scienze chimiche, farmaceutiche ed agrarie, CIAS e LTTA, Università degli Studi di Ferrara

Introduzione

Attualmente, l'inquinamento ambientale e l'antimicrobico resistenza (AMR) sono due tra i maggiori problemi a livello mondiale.

Secondo i dati dell'ECDC ogni anno in Europa almeno 4 milioni di persone sono colpite da infezioni antibiotico-resistenti, causando oltre 40.000 decessi, di cui 10.000 soltanto in Italia [1]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima almeno 10.000 milioni di morti entro il 2050, se non verranno messe in atto contromisure efficaci per contenere il fenomeno [2].

Ciò è particolarmente importante per quanto riguarda le infezioni contratte in ambiente ospedaliero, in quanto in tale ambiente i microrganismi contaminanti sono costantemente a contatto con composti antimicrobici e sviluppano conseguentemente le maggiori resistenze.

È noto, infatti, che gli ambienti costruiti e confinati (incluso quello ospedaliero) possono essere considerati come super-organismi, dotati di un loro proprio microbioma, e che all'aumento del grado di confinamento dell'ambiente, corrisponde una minore biodiversità del microbioma (che diventa essenzialmente di origine antropica) e una maggiore resistenza dei microrganismi persistenti [3-5].

Il microbioma ospedaliero rappresenta il *reservoir* dei microrganismi responsabili dell'insorgenza delle infezioni associate all'assistenza (ICA), e l'elevata pressione selettiva esercitata dal continuo e massiccio uso dei disinfettanti e farmaci, seleziona specie patogene dotate di AMR. Il fenomeno è diventato un problema globale e in continua allarmante crescita, tanto che in una recente nota l'OMS ha sottolineato che il massiccio uso di disinfettanti utilizzati per la gestione dell'emergenza pandemica da SARS-CoV-2 potrebbe aumentare il rischio di una futura pandemia da AMR [2].

Caratteristiche del sistema PCHS

Poiché il controllo della contaminazione microbica, soprattutto in ambito ospedaliero, è essenziale, fino ad ora questo è stato affrontato mediante uso di disinfettanti chimici (alcool, ipoclorito di sodio, composti dell'ammonio quaternario), che tuttavia mostrano alcune importanti limitazioni quali:

1. non prevengono la ricontaminazione, che avviene in modo continuo a causa della dispersione di microrganismi da parte delle persone che frequentano gli ambienti;
2. hanno un elevato impatto ambientale;
3. possono favorire l'ulteriore comparsa e selezione di AMR [6, 7], contribuendo, potenzialmente, in modo significativo al peggioramento del problema.

Il sistema di sanificazione PCHS (*Probiotic Cleaning Hygiene System*), al contrario, non contiene disinfettanti, ma si basa su detergenti ecosostenibili (*fully ecolabelled*) contenenti selezionate spore di batteri probiotici appartenenti al genere *Bacillus*.

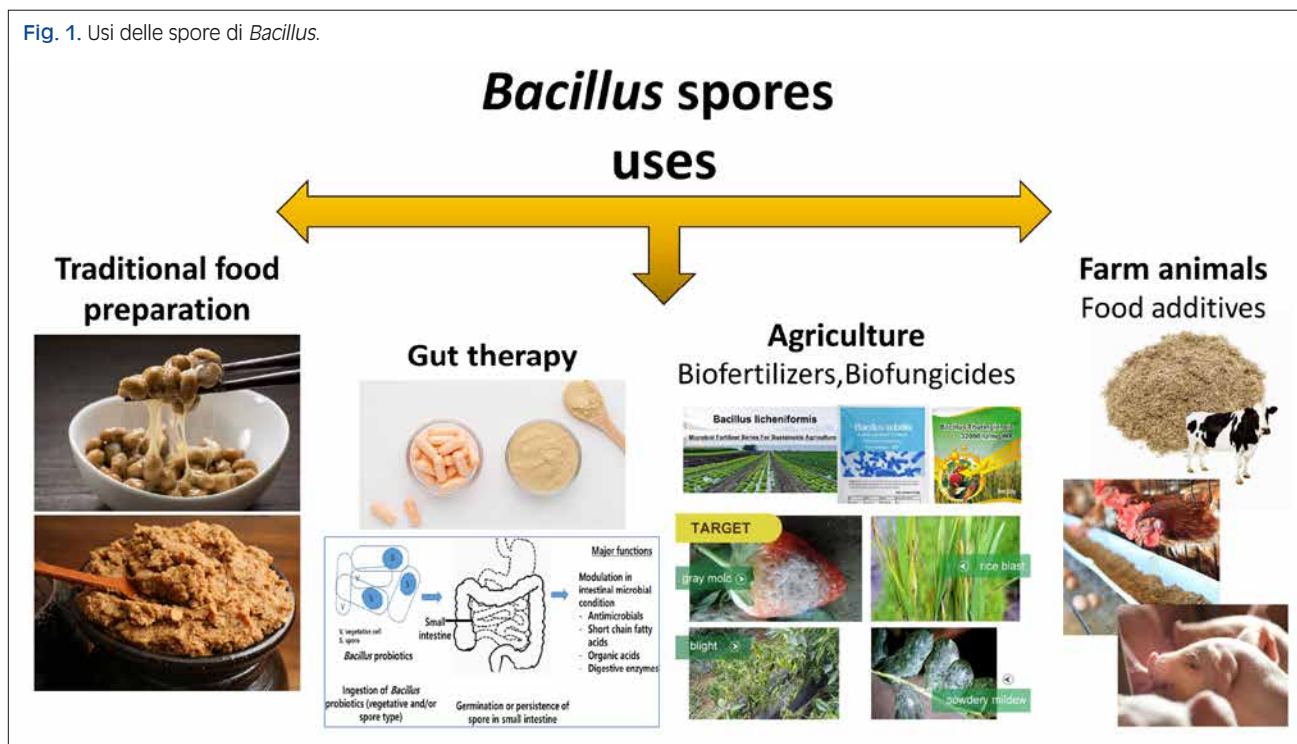
Ad eccezione di 2 specie note (*B. anthracis* e *B. cereus*), i batteri appartenenti a tale genere sono apatogeni per l'uomo, e classificati nel gruppo di rischio 1 dall'EFSA [8-10].

I batteri apatogeni del genere *Bacillus* sono ubiquitari, essendo normali colonizzatori del suolo, delle acque e anche dell'organismo umano (dove sono frequentemente presenti a livello intestinale).

Tutti i batteri di tale genere sono sporigeni, in grado cioè di produrre endospore come forme di resistenza in condizioni ambientali avverse. Tali spore sono forme dormienti estremamente resistenti, utilizzate dai batteri per sopravvivere ad agenti fisico-chimici anche estremi, e pertanto ben si prestano ad essere utilizzate in detergenti concentrati, dove le forme vitali vegetative perderebbero rapidamente la vitalità.

Le spore di numerose specie appartenenti al genere *Bacillus* sono state negli anni comunemente utilizzate in modo sicuro per competere con microrganismi patogeni o ripristinare le idonee condizioni di equilibrio del microbiota sano, sia in ambito umano (ad esempio per la preparazione di cibi [11] oppure come probiotici intestinali quali *Enterogermina* che contiene spore di *Bacillus clausii* [12]), che in ambito zootecnico e agricolo [13, 14] (Fig. 1).

Il meccanismo di azione del PCHS si basa sulla capacità delle spore di *Bacillus* di germinare sulle superfici sanificate con il prodotto diluito in acqua (condizione che permette appunto la germinazione delle spore): le cellule batteriche vegetative così generate sono in grado di competere efficacemente con gli altri microrganismi presenti, sottraendo loro spazio e nutrienti, e quindi gradualmente spiazzandoli e rimpiazzandoli sulle superfici

Fig. 1. Usi delle spore di *Bacillus*.

trattate [15]. Contemporaneamente, le specie di *Bacillus* contenute nel PCHS producono sostanze antimicrobiche in grado di ridurre fino al 90% la crescita di batteri e funghi [15], limitandone fortemente la diffusione. Inoltre, i *Bacillus* del PCHS producono una serie di sostanze ad azione enzimatica in grado di degradare e rimuovere proteine e lipidi e in generale lo sporco organico [16]. Ciò consente una graduale riduzione di microrganismi indesiderati sulle superfici trattate, con un contemporaneo incremento di batteri del genere *Bacillus*, che mantengono nel tempo l'equilibrio raggiunto, portando ad una rimodulazione stabile del microbiota sulle superfici trattate [17, 18].

Tale rimodulazione è stabile nel tempo e porta alla riduzione del potenziale infettivo associato alla presenza di microrganismi pericolosi per la salute dell'uomo negli ambienti sanificati [19]. Questo aspetto risulta particolarmente importante in ambiente ospedaliero, in quanto in grado di abbassare il rischio infettivo per i pazienti ospedalizzati.

Le caratteristiche genetiche dei *Bacillus* del PCHS sono state analizzate in dettaglio, per evidenziare l'eventuale presenza di geni codificanti AMR e di plasmidi coniugativi in grado di favorire lo scambio genico con altri batteri. La presenza di geni codificanti AMR è stata analizzata mediante *microarray in real time* PCR quantitativa, un test in grado di evidenziare simultaneamente 87 diversi geni codificanti resistenza ad antibiotico (*Qiagen, Resistance genes*): i risultati hanno mostrato la sola presenza costante di un gene cromosomico non trasferibile (*msrA*), codificante la resistenza ai macrolidi.

I ceppi di *Bacillus* presenti nel PCHS sono stati inoltre analizzati mediante NGS per la presenza di plasmidi coniugativi, che potrebbero potenzialmente portare a

scambio genico con altri microrganismi e che sono stati trovati assenti (dati non ancora pubblicati).

Infine, i *Bacillus* del PCHS sono stati recentemente completamente sequenziati ed è stata effettuata una approfondita analisi mediante NGS di tutto il loro resistoma e il viruloma prima e dopo il contatto con i patogeni sulle superfici trattate, confermando sia l'assenza di plasmidi coniugativi che di geni codificanti per fattori di resistenza e/o di patogenicità (dati non ancora pubblicati).

Dati di efficacia in vitro

Gli studi sono stati condotti essenzialmente presso l'Università di Ferrara. I test sono stati condotti in vitro su diversi ceppi di batteri Gram-positivi, Gram-negativi e funghi potenzialmente patogeni per l'uomo [15, 20].

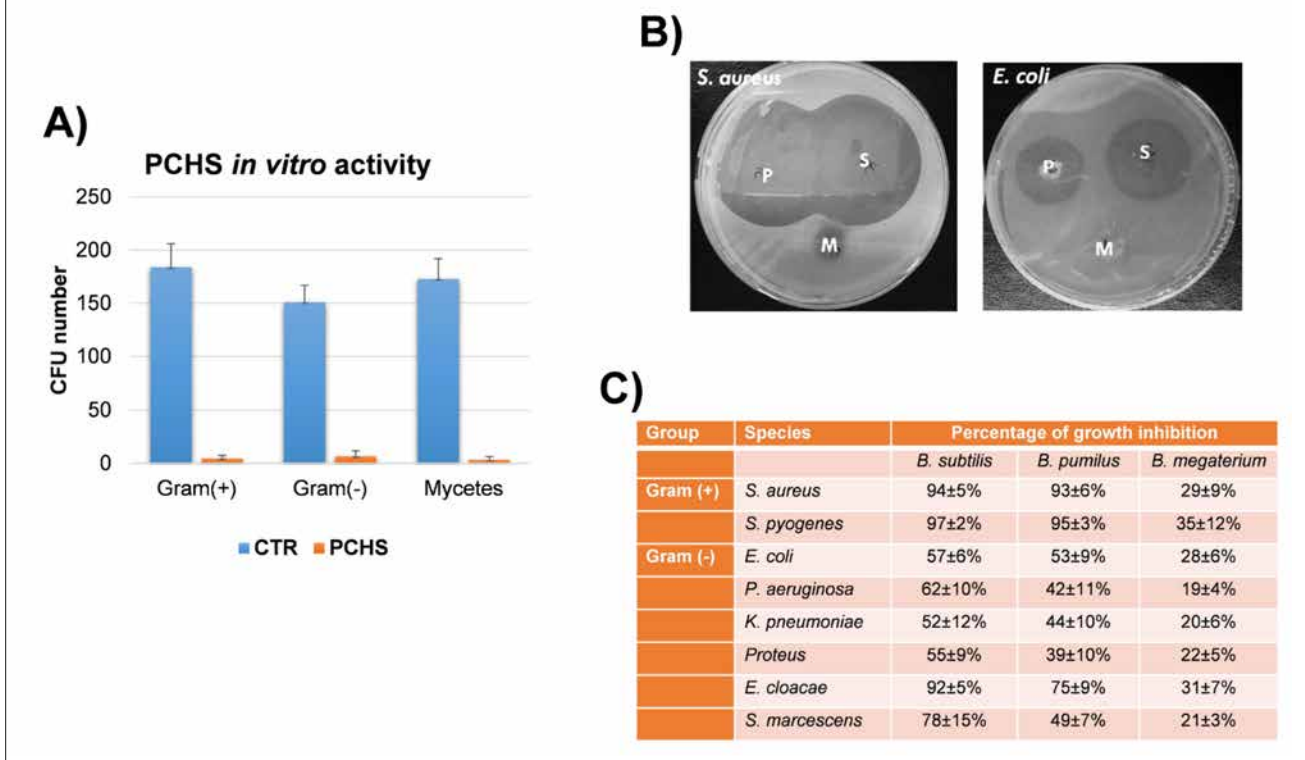
In particolare, sono stati utilizzati:

- *Staphylococcus aureus* (Gram-positivo);
- *Streptococcus pyogenes* (Gram-positivo);
- *Escherichia coli* (Gram-negativo);
- *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negativo);
- *Proteus* (Gram-negativo);
- *Enterobacter cloacae* (Gram-negativo);
- *Serratia marcescens* (Gram-negativo);
- *Candida albicans* (micete lieviforme).

Sono stati effettuati test di crescita competitiva in saggi di co-coltivazione, che hanno dimostrato una capacità inibitoria della crescita dei batteri Gram-positivi, Gram-negativi e dei miceti fino al 99% rispetto ai controlli non co-coltivati con *Bacillus* [15] (Fig. 2).

È stata inoltre testata la capacità dei ceppi di *Bacillus* del PCHS di produrre composti antimicrobici in grado

Fig. 2. Efficacia del PCHS in vitro. A) Inibizione della crescita di batteri Gram-positivi (*S. aureus*), Gram-negativi (*E. coli*) e miceti (*C. albicans*). B) *Stab overlay assay* per la dimostrazione della produzione di batteriocine da parte dei *Bacillus* del PCHS. C) Inibizione della crescita dei microrganismi indicati da parte dei composti antibatterici rilasciati dai *Bacillus* del PCHS.



di ridurre la crescita dei microrganismi target, mostrando una riduzione fino al 97%, sia in saggi di semina su piastra (*stab overlay assay*) che in saggi di crescita in terreno condizionato (*suspension assay*) [15].

I *Bacillus* del PCHS sono stati anche caratterizzati per la loro azione enzimatica, responsabile della rimozione dei composti organici e della parziale o totale inattivazione di alcuni microrganismi, mediante saggi API-ZYM system (BioMérieux, Firenze, Italia), mostrando la capacità di sintetizzare e liberare i seguenti enzimi [16]:

- *Alkaline phosphatase*;
- *Esterase*;
- *Esterase lipase*;
- *Leucine arylamidase*;
- *Valine arylamidase*;
- *α-chimotrypsin*;
- *Acid phosphatase*;
- *Naphtol-phosphohydrolase*;
- *α-galactosidase*;
- *β-galactosidase*;
- *α-glucosidase*;
- *β-glucosidase*;
- *N-acetyl-β-glucosamidase*;
- *α-mannosidase*.

Infine, in vitro è stata valutata anche la azione antivirale del PCHS, utilizzando come bersagli i seguenti virus dotati di involucro pericapsidico, tra cui il virus pandemico SARS-CoV-2 [16]:

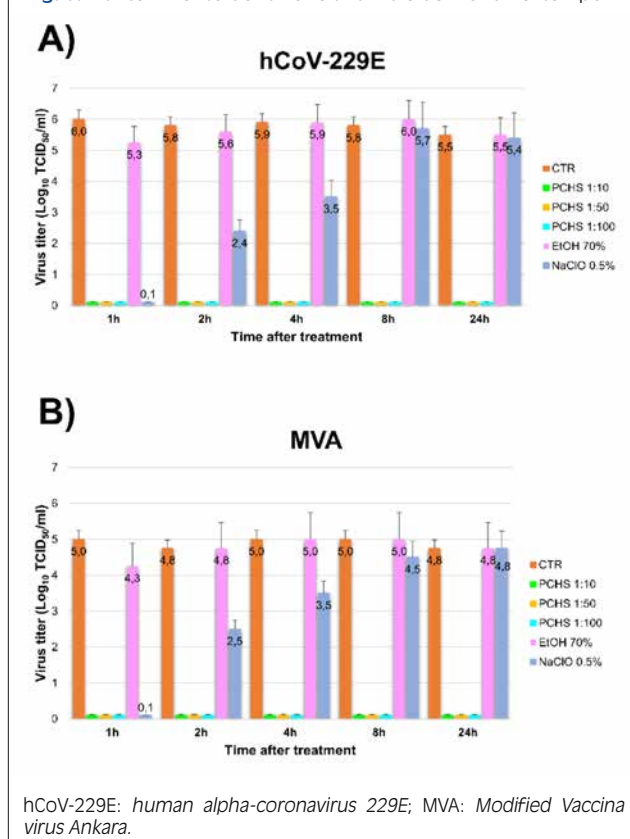
- *modified Vaccinia virus Ankara* (MVA), ATCC VR-1508;
- *herpes simplex virus type 1* (HSV-1), ATCC VR-260;
- *human alpha-coronavirus 229E* (hCoV-229E), ATCC VR-740;
- *human beta-coronavirus SARS-CoV-2*;
- *human H3N2 influenza virus 2 A/Wisconsin/67/2005*;
- *avian H10N1 influenza virus 2 A/mallard/Italy/4518/2012*;
- *swine H1N2 influenza virus 2 A/swine/Italy/4159/2006*.

I test sono stati condotti sia in saggi in sospensione che su superficie, secondo le rispettive normative UNI EN 14476:2019 e UNI EN 16777:2019.

Pur non essendo un disinfettante, in quanto non in grado di ridurre il titolo iniziale dei virus testati di > 4 log (-99,99%) entro 1 ora come richiesto dalle sopra indicate normative, i risultati hanno mostrato una attività antivirale del PCHS nei confronti di tutti i virus testati, con inattivazione di > 4 Log rispetto al titolo iniziale (-99,99%) ma 1-2 ore di tempo di contatto a temperatura ambiente [16].

Da notare che mentre i disinfettanti comuni utilizzati come controllo (etanolo, ipoclorito di sodio) hanno mostrato di perdere attività entro un massimo di 2 ore dal trattamento delle superfici, il PCHS si è mostrato in grado di mantenere le superfici decontaminate fino a 24 ore dopo il trattamento (Fig. 3) [16].

Fig. 3. Mantenimento dell'azione antivirale del PCHS nel tempo.



Dati di efficacia su campo

Il PCHS è stato testato su campo in diversi setting ospedalieri in Italia e all'estero, coinvolgendo diverse Università (Ferrara, Udine, Pavia, Messina, Roma, Trieste) e portando alla pubblicazione di numerosi lavori scientifici.

In generale, gli scopi degli studi effettuati comprendevano:

- verificare l'abbattimento dei patogeni sulle superfici trattate, analogamente a quanto osservato in vitro;
- verificare la stabilità dell'abbattimento dei patogeni sulle superfici trattate (prevenzione dei fenomeni di ricontaminazione);
- verificare l'assenza di selezione di ceppi resistenti;
- verificare l'assenza di rischio di scambio genico con i patogeni circostanti;
- verificare l'assenza di rischio infettivo per i pazienti ospedalizzati;
- verificare l'impatto sulla incidenza delle infezioni ospedaliere;
- verificare l'impatto sui consumi di farmaci antimicrobici legati a ICA.

Nel complesso, gli studi sono iniziati a partire dal 2010 e sono poi stati pubblicati a partire dal 2014 su riviste *peer-reviewed* di rilevanza internazionale con *impact factor*.

Sono stati arruolati almeno 10 ospedali pubblici e privati italiani e un ospedale in Belgio.

Gli studi sono stati condotti essenzialmente nei reparti di medicina interna per adulti, per periodi di tempo da 2 a 18 mesi [17-20]. Ulteriori studi sono stati effettuati recentemente, durante il periodo pandemico COVID-19, includendo ospedali pediatrici [21], reparti a medio rischio di ospedali per adulti [22] e ambienti non sanitari [23].

Tutti gli studi condotti sono stati di tipo pre-post negli stessi reparti o ambienti (introducendo il PCHS in sostituzione del sistema di disinfezione chimico), oppure di tipo caso-controllo in reparti o ambienti con caratteristiche sovrapponibili trattati in parallelo con PCHS o con i metodi di disinfezione chimica.

Per quanto riguarda gli studi svolti in ambiente ospedaliero, sono stati coinvolti ospedali con caratteristiche diverse (numero di posti letto, collocazione geografica) e in momenti stagionali diversi, nel tentativo di limitare gli eventuali *bias* legati a tali fattori.

In tutti i test effettuati su campo sono state mantenute tutte le usuali misure per il contenimento del rischio infettivo usualmente praticate, senza variare nulla ad eccezione della introduzione del sistema PCHS in sostituzione del sistema convenzionale.

Tutti gli studi, indipendentemente dalla sede e dal periodo in cui sono stati svolti, hanno mostrato una generale e omogenea conferma dei dati ottenuti in vitro sulla capacità inibitoria della diffusione dei microrganismi potenzialmente patogeni.

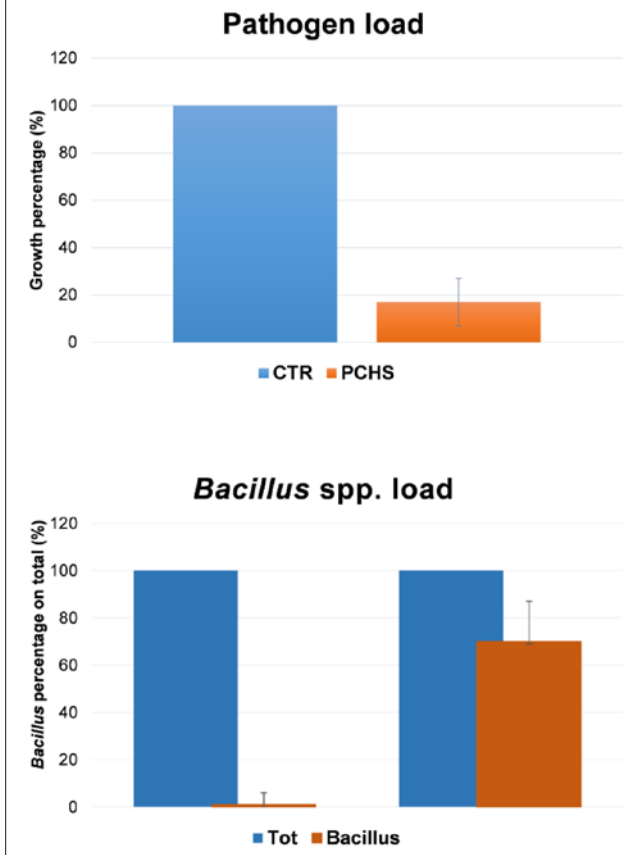
Le analisi microbiologiche sono state condotte sia mediante tecniche convenzionali (misurazione delle CFU/m² attraverso metodi colturali) che mediante metodologie molecolari volte ad ottenere il profilo completo sia della composizione della popolazione microbica che del suo resistoma (mediante *real-time PCR microarray* e *NGS*).

Negli studi volti a valutare l'impatto della rimodulazione microbica ambientale sulla frequenza di infezioni ospedaliere (ICA), sono state valutate simultaneamente e *in continuum* sia la contaminazione microbica ambientale (*bioburden*) che l'incidenza delle ICA [19, 24].

Nel complesso, i risultati di tutti gli studi condotti hanno mostrato che la sostituzione dei sistemi di sanificazione convenzionali con il PCHS si associa a (Fig. 4):

- riduzione stabile dei patogeni del gruppo ESKAPE (*Escherichia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*) in tutti i setting trattati, fino al 99% in più rispetto a quanto osservato con i detergenti/disinfettanti convenzionali [17-23]; i risultati sono stati confermati da uno studio effettuato dall'Università di Messina [25] e da uno studio effettuato dall'Ospedale Charité di Berlino [27];
- aumento di *Bacillus* nella popolazione residente sulle superfici trattate, fino a rappresentare >70% di tutta la popolazione, rispetto a quanto osservato durante la sanificazione convenzionale [17-23];
- riduzione fino a 3 Log (99,9%) di tutte le resistenze geniche presenti nella popolazione contaminante prima dell'implementazione del PCHS (Fig. 5) [19-24,

Fig. 4. Diminuzione del carico di patogeni del gruppo ESKAPE (pannello superiore) e contemporaneo incremento dei *Bacillus* del PCHS (pannello inferiore) sulle superfici trattate.



26]; lo studio effettuato dall'ospedale Charitè di Berlino ha confermato la capacità dei detergenti probiotici di indurre una significativa diminuzione dei geni codificanti AMR rispetto ai detergenti e disinfettanti convenzionali [27].

I dati ottenuti negli studi effettuati durante il periodo pandemico, sia in ambiente ospedaliero che sui trasporti pubblici, hanno inoltre evidenziato che il PCHS è efficace nell'abbattere la contaminazione patogena anche in presenza di saltuari interventi di disinfezione chimica, mentre l'uso continuativo di disinfettanti a base di cloro inattiva la componente probiotica del PCHS e ne previene l'azione, riportando i valori di contaminazione e di AMR a quelli originali [21, 22]. Ciò sottolinea che l'effetto del PCHS è reversibile ed è necessario un uso continuativo per garantire la stabilità dei risultati ottenuti [23].

In tali studi, oltre all'azione contro patogeni di natura batterica e micotica, si è anche osservata una efficace azione anti-SARS-CoV-2 del PCHS, come dimostrato dall'assenza di virus nei reparti trattati, pur in documentata presenza di soggetti infetti [21].

Per quanto riguarda lo studio in ambiente non sanitario, i risultati ottenuti sui mezzi pubblici durante il periodo pandemico (specificamente nei treni della metropolitana di Milano ATM), hanno evidenziato un'efficacia anche superiore nell'abbattimento stabile dei patogeni (-100% dopo 3 mesi di utilizzo) sia sulle superfici che nell'aria, confermando anche il significativo decremento di AMR, rispetto alla igienizzazione convenzionale effettuata mediante cloro, alcool e sali di ammonio quaternario

Fig. 5. Diminuzione della presenza di ARG (Antibiotic Resistance Genes) nella popolazione microbica prima e dopo l'introduzione del PCHS come sistema di cleaning.

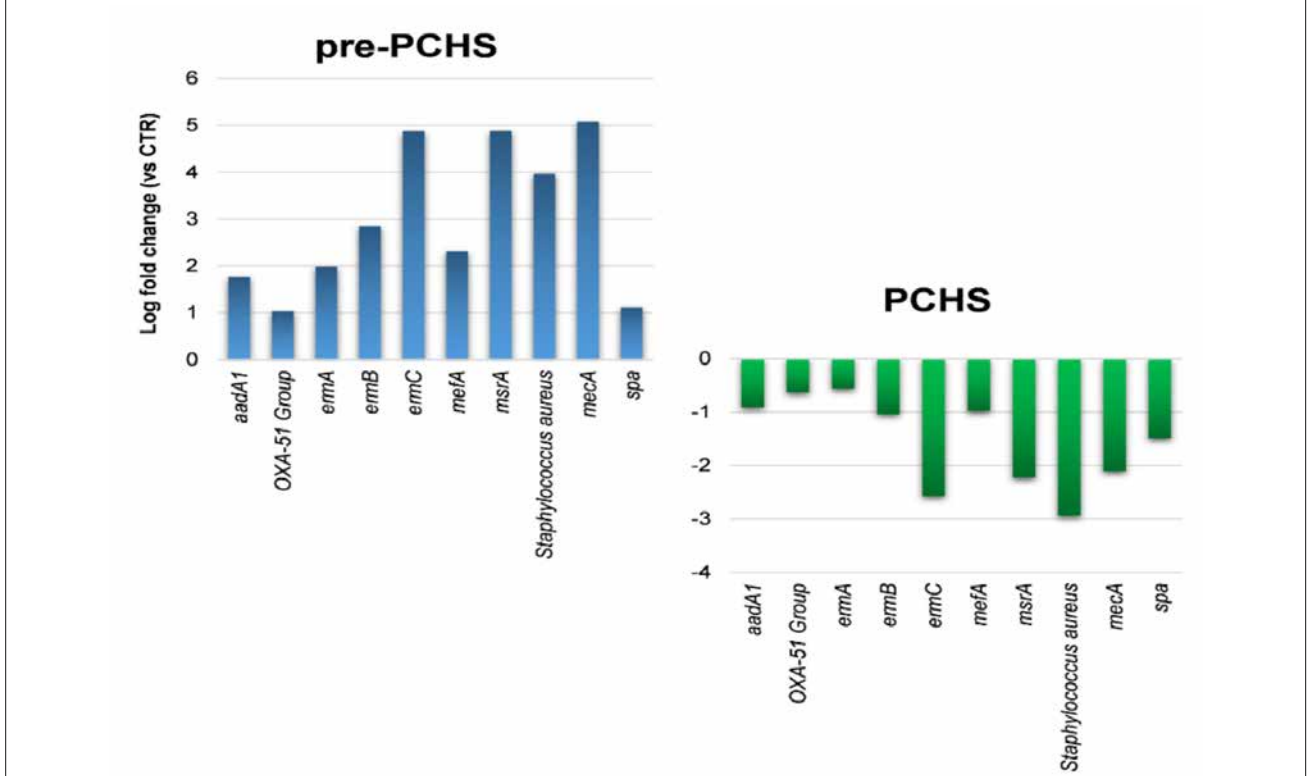
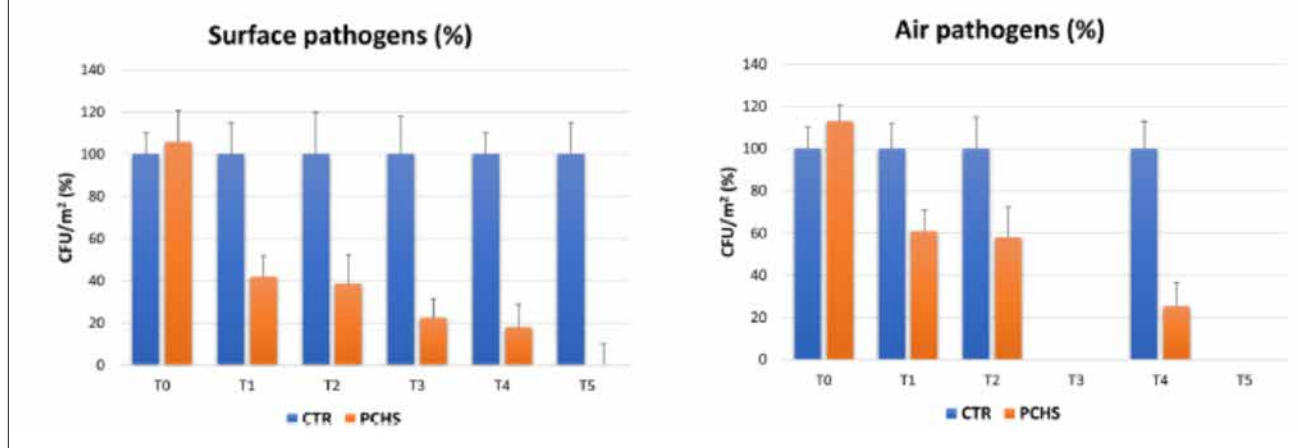


Fig. 6. Diminuzione dei patogeni sulle superfici e nell'aria a seguito dell'introduzione del PCHS come sistema di *cleaning*.



(Fig. 6) [23]. In parallelo, si è osservata anche una significativa riduzione del numero di superfici positive per la presenza di SARS-CoV-2 (-62%) e del carico virale sulle superfici (-99%), mediante analisi in *digital droplet* PCR, dotata di elevata sensibilità [23]. Ciò suggerisce un possibile impiego del sistema PCHS esteso ad ambienti non sanitari in cui sia auspicabile una sanificazione stabile, come gli ambienti comunitari ad elevata frequentazione.

Negli studi in cui è stata valutata l'incidenza di ICA e il consumo di antimicrobici ICA-associato si è inoltre dimostrata:

- riduzione di circa il 50% delle ICA nel periodo di osservazione (Fig. 7) [19], confermata anche dopo

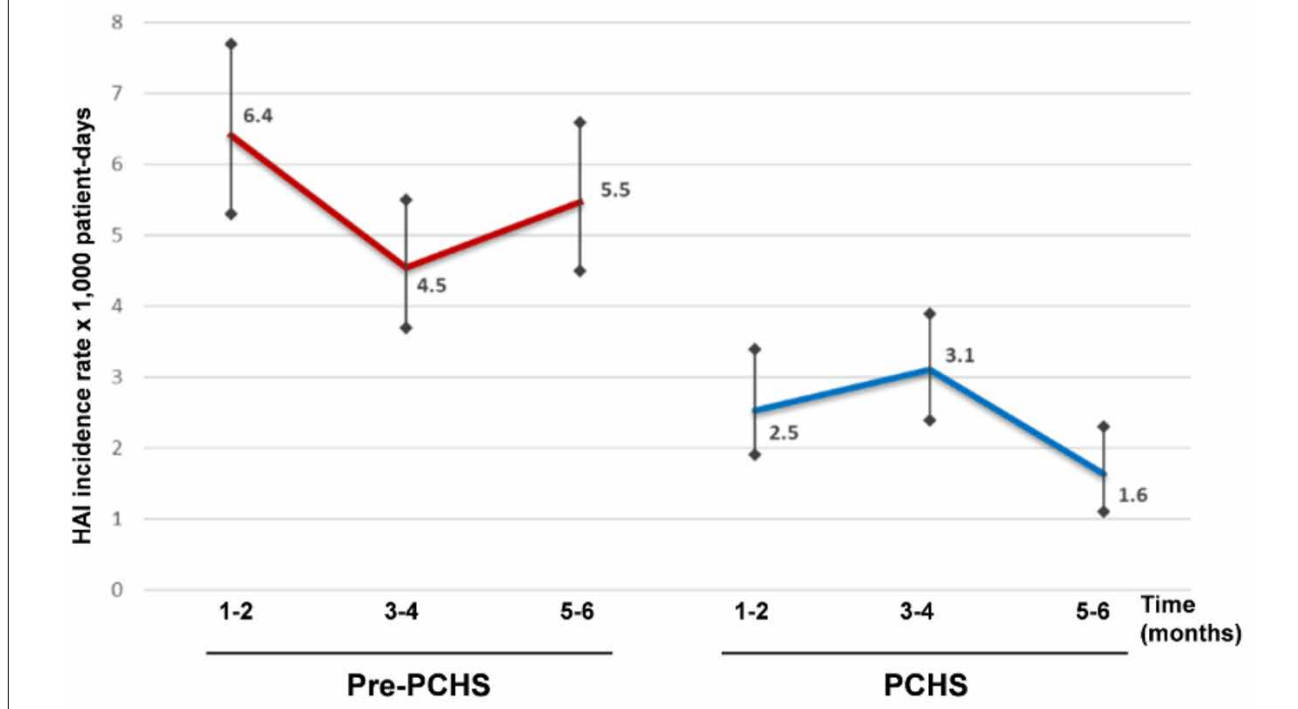
matching di tutti i pazienti ospedalizzati nel periodo di osservazione [24];

- riduzione pari a circa il 60% del consumo di farmaci antimicrobici nel periodo di introduzione del PCHS rispetto a quello di controllo con uso di sanificazione convenzionale [19, 24, 26];
- riduzione del 79% circa del costo legato alle terapie ICA [19, 24, 26].

Dati di sicurezza

Dal punto di vista della sicurezza d'uso, i *Bacillus* del PCHS sono considerati apatogeni nell'uomo (*Risk*

Fig. 7. Diminuzione dell'incidenza di ICA a seguito dell'introduzione del PCHS come sistema di *cleaning*.



Class = 1, EFSA) [9], e hanno una lunga storia di utilizzo sicuro nell'uomo senza manifestazioni di eventi avversi.

Sono infatti regolarmente utilizzati come integratori alimentari per il riequilibrio del microbiota intestinale, come additivi per la preparazione di cibi fermentati, come integratori in zootecnia e come fortificanti e fungicidi in agricoltura [15].

Numerosi studi hanno verificato l'assenza di rischio per quanto riguarda l'uso di probiotici appartenenti al genere *Bacillus* nell'uomo [28-30].

Presso l'Università di Ferrara sono inoltre stati effettuati specifici studi in vitro, volti a verificare nei *Bacillus* del PCHS l'assenza di:

- resistenze ad antibiotico multiple e trasferibili;
- plasmidi coniugativi in grado di trasferire caratteri di resistenza ai batteri circostanti.

I risultati delle analisi effettuate mediante *real-time PCR microarray* sui ceppi di *Bacillus* inclusi nel PCHS hanno mostrato la presenza comune in tutti i ceppi del gene cromosomico non trasferibile *msrA* (che conferisce la resistenza a macrolidi), la presenza meno frequente di pochi altri geni cromosomici non trasferibili codificanti resistenza a eritromicina e oxacilline (*ermC*, *OXA51*, *AAC(6)*, *SFC-1*), e l'assenza di multiresistenza plasmidica [17, 19].

Oltre agli studi in vitro, lo stesso tipo di analisi effettuata su oltre 300 ceppi di *Bacillus* da PCHS, isolati dalle superfici trattate in circa 10 anni di applicazione, ha mostrato totale assenza di acquisizione di nuovi geni di resistenza da parte dei *Bacillus* nonostante il continuo contatto con patogeni multiresistenti sulle superfici trattate, evidenziando una elevata stabilità genetica dei *Bacillus* del PCHS [17-19]. Tali dati sono stati recentemente confermati mediante analisi NGS dell'intero resistoma e viruloma dei *Bacillus* isolati da superfici ospedaliere, effettuata in collaborazione con l'Università di Oxford. I dati ottenuti hanno infatti mostrato la totale assenza di geni codificanti resistenza o virulenza in tutti i campioni di *Bacillus* del PCHS isolati dalle superfici trattate nell'arco di 5 anni (dati non ancora pubblicati).

Su campo, inoltre, in tutti gli studi è stata implementata in tutti i centri arruolati una sorveglianza microbiologica identificando i *Bacillus* come microrganismi "alert", in modo da monitorare costantemente la presenza di eventi di infezione accidentale causata da *Bacillus* del PCHS o la loro eventuale presenza in campioni clinici (sangue, urine) come testimonianza di diffusione sistemica di tali batteri nei pazienti ospedalizzati con o senza ICA. I risultati di oltre 10 anni di osservazioni hanno mostrato la totale assenza di infezioni causate da *Bacillus* del PCHS nei pazienti ospedalizzati. In uno studio pubblicato nel 2016, su > 32.000 campioni clinici analizzati (corrispondenti a circa 90.000 pazienti e 800.000 giorni di ospedalizzazione) nessun campione è stato trovato positivo per la presenza di *Bacillus* del PCHS, né con metodi microbiologici né con metodi molecolari più sensibili [31]. La sorveglianza microbiologica viene comunque tuttora implementata in modo automatico e continuo in ogni

centro che introduce il sistema di sanificazione PCHS, e nessun evento avverso è mai stato registrato.

È inoltre tuttora in corso l'analisi mediante NGS dell'intero resistoma e viruloma dei *Bacillus* del PCHS (in collaborazione con Sanger Institute, London, UK), inclusi gli isolati da superfici ospedaliere, per verificare e confermare con tale metodo di indagine la stabilità genetica dei *Bacillus* utilizzati nel PCHS.

Vantaggi e limiti del sistema PCHS

Rispetto ai sistemi di *cleaning* e disinfezione convenzionali, basati sull'utilizzo di composti chimici, il PCHS mostra i seguenti **importanti vantaggi**:

- basso livello ambientale (*ecolabel*);
- effetto decontaminante stabile nel tempo: azione stabile anche antivirale fino a 24 ore;
- prevenzione dei fenomeni di ricontaminazione;
- nessuna selezione o induzione di antibiotico-resistenza;
- riduzione dei patogeni dotati di AMR fino al 99,9%.

Queste caratteristiche si associano a:

- riduzione dell'incidenza di ICA;
- riduzione del consumo di farmaci antimicrobici;
- riduzione della spesa correlata alla necessità di uso di farmaci antimicrobici.

Queste caratteristiche rendono il sistema particolarmente utile nella lotta all'AMR, anche alla luce dei parametri di riduzione previsti dal PNCAR.

La Tabella I sintetizza i principali risultati degli studi condotti sul PCHS.

I **potenziali svantaggi** includono:

- il tipo di azione del PCHS, basato sul principio di modulazione graduale del microbiota dell'ambiente trattato, che comporta tempi di applicazione di almeno 2 settimane per poter raggiungere l'equilibrio stabile del microbiota. Il sistema non può quindi essere utilizzato per le decontaminazioni rapide in emergenza. A questo scopo, sono stati disegnati specifici protocolli che prevedono l'utilizzo di disinfettanti rapidi per una immediata decontaminazione (in caso di sversamenti di liquidi biologici contaminati, ad esempio), e il riposizionamento del PCHS a distanza di almeno 1 ora dalla disinfezione, per consentire la germinazione delle spore dei *Bacillus* del PCHS una volta che il disinfettante abbia perso attività sulle superfici trattate;
- l'assenza di azione specifica, in quanto l'esclusione competitiva si manifesta verso tutti i tipo di microrganismi persistenti sulle superfici trattate. Pertanto in caso si desideri colpire soltanto un tipo di microrganismo (ad esempio in caso di *outbreak* specifici), il sistema per sua natura non è in grado di essere selettivo;
- la presenza di microrganismi vivi (spore di *Bacillus*), ancorché sicuri e apatogeni, rendono l'uso del PCHS non raccomandabile/applicabile negli ambienti dove sia necessaria la sterilità (sale operatorie, camere bianche), o dove siano presenti soggetti fortemente

Tab. 1. Risultati dei principali studi condotti sul PCHS.

Primo Autore, Anno (ref)	Titolo	Disegno di studio	Setting/Target	Durata dello studio	Obiettivo	Risultati	Prospettive future
D'Accolti M., 2023 [22]	Potential use of a combined bacteriophage-probiotic sanitation system to control microbial contamination and AMR in healthcare settings: a pre-post intervention study.	Studio sperimentale	Reparti di Medicina Generale di due ospedali italiani	14 settimane	Valutazione dell'efficacia di un sistema combinato probiotici-fagi (PCHS ϕ), rispetto a disinfezione chimica tradizionale e PCHS, in due grandi ospedali italiani	Il sistema combinato PCHS ϕ ha comportato una riduzione significativamente maggiore di <i>Staphylococcus</i> , compresi i ceppi resistenti, rispetto ai disinfettanti tradizionali (-76%, $p < 0,05$) e al PCHS da solo (-50%, $p < 0,05$)	I dati raccolti sull'impiego del sistema combinato PCHS ϕ evidenziano un miglior controllo del rischio infettivo nelle strutture sanitarie, riducendo l'inquinamento, i fenomeni AMR e le ICA
D'Accolti M., 2023 [23]	Shaping the subway microbiome through probiotic-based sanitation during the COVID-19 emergency: a pre-post case-control study	Studio sperimentale	Trasporto urbano (treni della metropolitana)	12 settimane	Valutazione dell'impatto e dell'applicabilità del PCHS sul microbioma superficiale dei mezzi di trasporto urbano sotterranei rispetto alla disinfezione chimica	(i) L'impiego del PCHS ha determinato una rapida riduzione degli agenti patogeni (~58%) nelle prime 2 settimane di utilizzo, fino ad un abbattimento stabile (~100%) a 12 settimane, sia sulle superfici sia nell'aria (ii) Riduzione dei geni Antimicrobico Resistenti (AR) fino a 2-log dopo trattamento con PCHS (iii) Sul treno trattato con PCHS è stata rilevata, nell'intero periodo di studio, una diminuzione significativa della positività per SARS-CoV-2, sia nella percentuale di campioni positivi (9,6 vs 3,7%) sia nel numero totale di copie virali (340-1350 copie/ml vs 230-470 copie/ml)	I risultati ottenuti confermano la sanificazione con PCHS come una valida alternativa all'uso diffuso di prodotti chimici, riducendo il rischio di esacerbazione di Antimicrobico Resistenza (AMR) e inquinamento
Soffritti I., 2022 [21]	Introduction of Probiotic-Based Sanitation in the Emergency Ward of a Children's Hospital During the COVID-19 Pandemic	Studio sperimentale	Reparti di emergenza di un ospedale pediatrico italiano	2 mesi	Valutazione dell'effetto del PCHS nei reparti di emergenza pediatrica durante la pandemia COVID-19	(i) L'impiego del PCHS ha determinato una diminuzione dell'80% dei patogeni di superficie rispetto ai livelli rilevati con la disinfezione chimica ($p < 0,01$), e una diminuzione fino a 2 Log di geni codificanti AMR ($pc < 0,01$) (ii) Il genoma SARS-CoV-2 non è stato rilevato né nella fase pre-PCHS né nel periodo della sua applicazione	I dati raccolti possono supportare l'impiego futuro del sistema PCHS come potenziale alternativa, efficace ed ecologica, alle procedure chimiche di sanificazione convenzionale
D'Accolti M., 2021 [16]	Potential of an Eco-Sustainable Probiotic-Cleaning Formulation in Reducing Infectivity of Enveloped Viruses	Studio in vitro	Alpha-coronavirus 229E (hCoV-229E), Beta-coronavirus SARS-CoV-2, Herpes simplex virus 1 (HSV-1), virus influenza suina (H1N2), virus influenza aviaria (H10N1), Vaccinia Virus Ankara inoculati in cellule target	-	Valutazione di: (i) potenziale azione antivirale di PCHS contro virus con envelope (ii) Stabilità a lungo termine dell'attività di PCHS nella prevenzione della contaminazione da virus	(i) PCHS è in grado di inattivare il 99,9% di virus testati entro 1-2h dal contatto, sia in sospensione che in superficie (ii) PCHS ha azione antivirale prolungata anche dopo 24h dalla sua applicazione	La sanificazione con PCHS può essere considerata una prospettiva nuova e sicura per il controllo e la prevenzione della diffusione di virus con envelope anche alla luce della mancanza di effetti collaterali negativi sull'ambiente e sulla resistenza antimicrobica

Tab. I. *continua.*

Primo Autore, Anno (ref)	Titolo	Disegno di studio	Setting/Target	Durata dello studio	Obiettivo	Risultati	Prospettive future
D'Accolti M., 2021 (32)	Effective elimination of Staphylococcal contamination from hospital surfaces by a bacteriophage-probiotic sanitation strategy: a monocentric study	Studio sperimentale	8 toilette di un reparto ospedaliero di Medicina Interna (4 bagni: <i>Intervention group</i> ; 4 bagni: <i>Control group</i>)	23 giorni	Analisi della potenziale efficacia e fattibilità della procedura PCHS integrata con batteriofagi contro contaminazione stafilococcica	L'applicazione quotidiana di batteriofagi mediante nebulizzazione induce una diminuzione di <i>Staphylococcus</i> spp. sulle superfici trattate fino al 97% in più rispetto al solo PCHS (p < 0,001)	Un sistema con batteriofagi potrebbe essere utile per contrastare focolai di patogeni specifici ed essere preso in considerazione per l'implementazione di strategie di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza
Tarricone R., 2020 (24)	A Probiotic-Based Sanitation System for the Reduction of Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistances: A Budget Impact Analysis	Studio sperimentale + analisi di <i>budget impact</i>	Reparti di medicina interna/geriatria e neurologia di 5 ospedali pubblici italiani (+1 di controllo)	18 mesi <ul style="list-style-type: none"> Fase indagine pre-intervento con disinfezione chimica convenzionale (CCC) di 6 mesi Fase di intervento con PCHS di 6 mesi 	Valutazione di: (i) Numero di ICA per 1000 giorni/paziente. (ii) Esiti delle ICA (iii) Consumo di farmaci per il trattamento delle ICA e relativi costi (iv) Identificazione dei casi di antibiotico-resistenza e stima dei relativi costi di trattamento	(i) Incidenza cumulativa di ICA diminuita dal 4,6% (CCC) al 2,4% (PCHS) (p < 0,0001) (ii) Fase CCC: 54,6% moderata-grave; 1,5% grave (morte o disabilità grave); % restante lievi o nulle; Fase PCHS: 43,4% moderata-grave; 0,9% grave (morte o disabilità grave); % restante lievi o nulle (iii) Riduzione dei costi per il trattamento farmacologico delle ICA del 59,8% (272 € nella fase CCC vs 110 € nella fase PCHS) (iv) Riduzione dei costi per il trattamento dell'antibiotico-resistenza dell'84% (40.419 € nella fase CCC vs 6.341 € nella fase PCHS)	Un maggiore utilizzo del PCHS rispetto ai sistemi di disinfezione chimica convenzionale, nei dipartimenti di medicina interna/geriatria e neurologia, potrebbero evitare circa 31.000 ICA e 8500 forme resistenti agli antibiotici, con un risparmio in Italia, in un orizzonte temporale di 5 anni, di almeno 14 milioni di euro, di cui 11,6 per il trattamento delle ICA resistenti
Caselli E., 2019 (26)	Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study	Studio sperimentale	Reparti di medicina interna/geriatria e neurologia di 5 ospedali pubblici italiani (+1 di controllo)	18 mesi <ul style="list-style-type: none"> Fase pre-intervento con disinfezione chimica convenzionale (CCC) di 6 mesi Fase di intervento con PCHS di 6 mesi 	(i) Analisi caratteristiche di resistenza agli antimicrobici (AMR) del microbiota ospedaliero prima e dopo PCHS (ii) Valutazione impatto del PCHS sulle AMR e degli effetti ad esso correlati (consumo e costi dei farmaci antimicrobici)	(i) Diminuzione fino al 99% dei geni codificanti AMR nel microbiota presente sulle superfici ospedaliere (p < 0,01) e diminuzione del 33-100% dei ceppi resistenti a seconda del tipo di antibiotico (ii) Riduzione globale del 60,3% del consumo di farmaci antimicrobici associati a ICA e diminuzione del 75,4% dei costi associati	La modulazione del microbiota potrebbe diventare parte integrante delle strategie di prevenzione e controllo delle ICA

Tab. I. *continua*.

Primo Autore, Anno (ref)	Titolo	Disegno di studio	Setting/Target	Durata dello studio	Obiettivo	Risultati	Prospettive future
Caselli E., 2018 [19]	Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study	Studio sperimentale	Reperti di medicina interna di 6 ospedali pubblici italiani	18 mesi • Fase pre-intervento con disinfezione chimica convenzionale (CCC) di 6 mesi • Fase di intervento con PCHS di 6 mesi	(i) Valutare l'incidenza di ICA nelle fasi pre- e post-intervento (ii) Effettuare un'analisi qualitativa e quantitativa della contaminazione delle superfici ambientali	(i) Incidenza cumulativa di ICA diminuita dal 4,8% al 2,3% (range 1,3-3,7%) ($p < 0,0001$); tasso di incidenza di ICA per 1000 giorni-pz diminuita da 5,4 a 2,3 con un valore di incidenza di 0,45 (95% IC, 0,36-0,54) (ii) Decremento stabile dei patogeni su superfici dell'85% (range 70-96%) accompagnato da un simultaneo decremento fino a 2log dei geni di antibiotico-resistenza del microbiota	Sulla base di indagini più ampie, l'approccio PCHS potrebbe essere considerato come parte di strategie di prevenzione e controllo delle ICA
D'Accolti M., 2018 [31]	Efficient removal of hospital pathogens from hard surfaces by a combined use of bacteriophages and probiotics: potential as sanitizing agents	Studio in vitro	Test in vitro e in situ contro ceppi di <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensibili e resistenti ai farmaci	-	Valutazione dell'efficacia di un uso combinato di batteriofagi e probiotici nella rimozione di patogeni associati alle ICA su superfici resistenti	L'uso combinato ha mostrato: (i) riduzione rapida dei batteri bersaglio ($94 \pm 4\%$) entro 1h (ii) persistenza della riduzione delle CFU batteriche anche dopo 15 giorni ($99 \pm 1\%$)	I prodotti chimici contenuti nel PCHS potrebbero stabilizzare i fagi a temperatura ambiente, favorire il contatto tra il fago e le cellule batteriche bersaglio, facilitandone l'ingresso e l'azione Il PCHS, pertanto, rappresenta un sistema innovativo volto alla prevenzione e alla gestione delle infezioni trasmesse da superfici contaminate in ambiente ospedaliero
Caselli E., 2016 [17]	Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation	Studio sperimentale	Ospedale privato Quisisana (Ferrara, Italy)	4 mesi	(i) Valutazione impatto dell'approccio PCHS addizionato di probiotici del genere <i>Bacillus</i> sull'ecosistema del microbiota che contamina le superfici ospedaliere (ii) Studio della sicurezza d'uso del PCHS, monitorando sia la potenziale acquisizione nel tempo di resistenze genetiche agli antibiotici sia la loro presenza in pazienti con ICA nel periodo studiato	(i) Il numero di CFU/m ² del microbiota ospedaliero è diminuito fino al 98% rispetto ai numeri di CFU rilevati a T0 (cioè prima del trattamento PCHS). Tali differenze sono statisticamente significative ($p \leq 0,0001$) in ogni momento testato (T2, T3, T4) rispetto a T0 per tutti i gruppi microbiologici ad eccezione del gruppo delle <i>Enterobacteriaceae</i> (ii) La procedura PCHS non ha selezionato specie microbiche resistenti, al contrario ha indotto una diminuzione dei geni resistenti agli antibiotici nella popolazione microbica contaminante. Durante l'intero periodo di studio (4 mesi), solo 6 soggetti (su un totale di 159) hanno mostrato segni clinici attribuibili alle ICA	La procedura a base di probiotici è attiva non solo nel controllo della contaminazione microbica superficiale ma anche nella riduzione delle specie resistenti ai farmaci, suggerendo che può avere implicazioni cliniche e terapeutiche rilevanti per la gestione delle ICA

Tab. I. continua.

Primo Autore, Anno (ref)	Titolo	Disegno di studio	setting/Target	Durata dello studio	Obiettivo	Risultati	Prospettive future
La Fauci V., 2015 [23]	An Innovative Approach to Hospital Sanitization Using Probiotics: In vitro and Field Trials	Studio in vitro	Sperimentazione in vitro condotta su 3 superfici in setting ospedaliero, quali: pavimento di un corridoio ospedaliero, tavolo in una stanza di degenza e su un lavabo	-	Valutazione dell'efficacia di un sistema di sanificazione a base di probiotici	(i) In vitro: riduzione dei microrganismi rilevati dal 92.2% al 99.9% dopo 24 h, senza ricontaminazione (ii) Sperimentazione clinica: eliminazione totale della carica batterica di <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Candida albicans</i> e di quasi il 100% di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> su tutte e tre le superfici dopo sole 6 h, anche in caso di ricontaminazione	Il PCHS ha un'azione durevole nel tempo grazie alla stabilizzazione di un biofilm in grado di ridurre e contenere la proliferazione di microrganismi patogeni. I probiotici sono, quindi, prodotti efficaci ed innovativi per la sanificazione in setting ospedaliero
Vandini A., 2014 [18]	Hard Surface Biocontrol in Hospitals Using Microbial-Based Cleaning Products	Studio sperimentale	2 ospedali italiani e 1 ospedale belga	24 settimane	Valutazione dell'effetto di una nuova procedura di pulizia, basata sul meccanismo di biocontrollo, sulla presenza e sopravvivenza di diversi microrganismi responsabili di ICA, dopo applicazione su superfici ospedaliere resistenti	(i) Riduzione dei patogeni ICA-correlati del 50-89% rispetto ai metodi tradizionali (ii) Dopo circa 2 settimane, riduzione del 74 ± 21% dei patogeni coliformi e dell'89 ± 18% di <i>E. coli</i> (iii) Dopo 6 settimane, riduzione del 78 ± 15% di <i>S. aureus</i> (iv) Dopo 1 settimana, riduzione della carica <i>C. albicans</i> corrispondente all'82 ± 19%. (v) Rapida riduzione, dopo 3 giorni, della carica di <i>C. difficile</i> del 55 ± 47%	I primi risultati sulle percentuali di ICA negli ospedali, monitorati su base continua nello studio, si sono mostrati promettenti e potrebbero aprire la strada a una nuova strategia economicamente vantaggiosa per contrastare o (bio) controllare i patogeni correlati alle ICA
Vandini A., 2014 [20]	Reduction of the microbiological load on hospital surfaces through probiotic-based cleaning procedures: A new strategy to control nosocomial infections	Studio sperimentale	2 reparti di medicina generale e setting ambulatoriale di 1 ospedale italiano	4 mesi	Valutazione dell'efficacia di una nuova procedura di sanificazione con prodotti per la pulizia contenenti spore di <i>Bacillus</i> spp., rispetto a trattamenti tradizionali a base di cloro	(i) L'uso del probiotico ha determinato una significativa riduzione (> 80%) della carica microbica di <i>Staphylococcus aureus</i> , batteri coliformi, <i>Pseudomonas</i> spp. e <i>Candida</i> spp., con effetto stabile nel tempo (ii) La ridotta carica microbica è stata mantenuta a valori stabilmente bassi per tutte le 24 ore successive all'applicazione, nonostante la presenza di continue e molteplici fonti di ricontaminazione microbica dovute a pazienti, visitatori, personale ospedaliero e materiali vari	I detergenti a base di probiotici riducono significativamente la presenza di batteri patogeni sulle superfici contaminate, e supportano l'ipotesi di un meccanismo mediato dalla biostabilizzazione della carica microbica

immunosoppressi non in grado di rispondere adeguatamente al contatto con qualsiasi tipo di microrganismo anche apatogeno (ad es. trapiantati).

Conclusioni

Il presente capitolo ha presentato i principali studi condotti sul sistema di sanificazione oggetto di approfondimento, concentrandosi sulle caratteristiche della stessa e sui principali dati di efficacia e sicurezza.

Il PCHS è stato testato su campo in diversi setting ospedalieri in Italia e all'estero. Gli studi sono stati condotti essenzialmente nei reparti di medicina interna per adulti, per periodi di tempo da 2 a 18 mesi [17-19]. Uno studio è stato invece effettuato nel reparto di Pronto Soccorso di un ospedale pediatrico durante il periodo pandemico COVID-19 [21]. In futuro, potrebbe essere utile l'esecuzione di ulteriori studi nell'ambito di altri *setting* assistenziali e mediante studi epidemiologici, al fine di produrre ulteriori evidenze utili per un eventuale *reassessment* del sistema di sanificazione.

Nel complesso, i risultati di tutti gli studi condotti hanno mostrato che la sostituzione dei sistemi di sanificazione convenzionali con il PCHS si associa ad una riduzione stabile dei patogeni del gruppo ESKAPE (*Escherichia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*) in tutti i setting trattati, fino al 85% in più rispetto a quanto osservato con i detergenti/disinfettanti convenzionali [17-19]; i risultati sono stati confermati in uno studio effettuato dall'Università di Messina [25]. Negli studi in cui è stata valutata l'incidenza di ICA è stata, inoltre, dimostrata una riduzione di circa il 50% delle ICA nel periodo di osservazione [19], confermata anche dopo matching di tutti i pazienti ospedalizzati nel periodo di osservazione [24]. Ulteriori studi saranno comunque utili per confermare i dati ottenuti dallo studio di Caselli et. Al. [19], auspicabilmente tenendo in considerazione anche un protocollo e definizioni standard, come quello proposto dall'ECDC [34], e da applicare anche in altre tipologie di reparti, oltre a quelli già testati.

Si specifica, inoltre, che nell'analisi degli studi effettuata non è stato fatto riferimento ai principali indicatori di Processo, di Risultato Microbiologico e di Esito considerati negli stessi. Si ricorda, in tal senso, l'importanza di tali indicatori così come proposti anche nelle "Linee di indirizzo sulla valutazione del processo di sanificazione ambientale nelle strutture ospedaliere e territoriali per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA)" del 2019 [35] e nel successivo aggiornamento "La sanificazione degli ambienti sanitari: standard tecnici, monitoraggio e gestione del rischio clinico" del 2023 [36].

Ad ogni modo, sulla base dei dati ad oggi disponibili, il PCHS mostra grandi potenzialità per un utilizzo in quegli ambienti in cui non sia necessaria una condizione di sterilità ma una sanificazione stabile, che porti a limitare la contaminazione patogena e farmaco-resistente correlata all'insorgenza di infezioni di difficile approccio

terapeutico. Potrebbero, pertanto, essere inclusi, oltre a quello ospedaliero nei reparti a basso e medio rischio, anche gli ambienti domestici, comunitari e dei trasporti. Agli ambienti per utilizzo umano, si potrebbero vantaggiosamente aggiungere anche quelli utilizzati per l'allevamento di animali e l'uso in agricoltura (peraltro già ampiamente diffuso), allo scopo di mettere in atto una strategia "one health" in linea con i principi indicati dalla Comunità Europea per la lotta all'AMR e nel rispetto delle indicazioni comunitarie di sostenibilità ecologica.

Bibliografia

- [1] ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - 2017. Available at: www.ecdc.europa.eu 2017 (Accessed on: 04/04/2022).
- [2] WHO. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/98/7/20-268573.pdf> (Accessed on: 04/04/2022).
- [3] Leung M, Tong X, Lee P. Indoor Microbiome and Airborne Pathogens. . Comprehensive Biotechnology 2019; 2019:96-106.
- [4] Dai D, Prussin AJ 2nd, Marr LC, Vikesland PJ, Edwards MA, Pruden A. Factors Shaping the Human Exposome in the Built Environment: Opportunities for Engineering Control. Environ Sci Technol 2017;51:7759-74. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01097>
- [5] Mahner A, Moissl-Eichinger C, Zojer M, Bogumil D, Mizrahi I, Rattei T, Martinez JL, Berg G. Man-made microbial resistances in built environments. Nat Commun 2019;10:968. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08864-0>
- [6] Wand ME, Bock LJ, Bonney LC, Sutton JM. Mechanisms of Increased Resistance to Chlorhexidine and Cross-Resistance to Colistin following Exposure of *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to Chlorhexidine. Antimicrob Agents Chemother 2016;61:e01162-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01162-16>
- [7] Kampf G. Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species. Antibiotics (Basel) 2018;7:110. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040110>
- [8] EFSA. Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed (2010 update). EFSA Journal 2010;8:1944. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1944>
- [9] EFSA. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). EFSA Journal 2013;11:3449. 10.2903/j.efsa.2013.3449
- [10] EFSA. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 15: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2021. EFSA Journal 2022;20. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7045>
- [11] Nagata C, Wada K, Tamura T, Konishi K, Goto Y, Koda S, Kawachi T, Tsuji M, Nakamura K. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. Am J Clin Nutr 2017;105:426-31. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137281>
- [12] Lopetuso LR, Scaldaferri F, Franceschi F, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* and gut homeostasis: state of the art and future perspectives. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016;10:943-8. <https://doi.org/10.1080/17474124.2016.1200465>
- [13] Li X, Zhang Y, Wei Z, Guan Z, Cai Y, Liao X. Antifungal Activity of Isolated *Bacillus amyloliquefaciens* SYBC H47 for the Biocontrol of Peach Gummosis. PLoS One 2016;11:e0162125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162125>
- [14] EFSA. Safety and efficacy of a feed additive consisting of *Bacillus velezensis* ATCC PTA-6737 (*Bacillus velezensis* PB6) for turkeys for fattening, turkeys reared for breeding, laying

- hens, minor poultry species for laying, piglets (weaned), weaned minor porcine species and sows (Kemin Europe N.V.). *EFSA Journal* 2022;20. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7244>
- [15] Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Berloco F, Mazzacane S. An Innovative Strategy for the Effective Reduction of MDR Pathogens from the Nosocomial Environment. *Adv Exp Med Biol*.2019;1214:79-91. https://doi.org/10.1007/5584_2019_399
- [16] D'Accolti M, Soffritti I, Bonfante F, Ricciardi W, Mazzacane S, Caselli E. Potential of an Eco-Sustainable Probiotic-Cleaning Formulation in Reducing Infectivity of Enveloped Viruses. *Viruses* 2021;13:2227. <https://doi.org/10.3390/v13112227>
- [17] Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, Lanzoni L, Camerada MT, Coccagna M, Branchini A, Antonioli P, Balboni PG, Di Luca D, Mazzacane S. Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation. *PLoS One*.2016;11:e0148857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148857>
- [18] Vandini A, Temmerman R, Frabetti A, Caselli E, Antonioli P, Balboni PG, Platano D, Branchini A, Mazzacane S. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS One* 2014;9:e108598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108598>
- [19] Caselli E, Brusaferrero S, Coccagna M, Arnoldo L, Berloco F, Antonioli P, Tarricone R, Pelissero G, Nola S, La Fauci V, Conte A, Tognon L, Villone G, Trua N, Mazzacane S; SAN-ICA Study Group. Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study. *PLoS One* 2018;13:e0199616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616>
- [20] Vandini A, Frabetti A, Antonioli P, et al. Reduction of the microbiological load on hospital surfaces through probiotic-based cleaning procedures: A new strategy to control nosocomial infections. *J Microbiol Exp*2014;1:153-61. <https://doi.org/10.15406/jmen.2014.01.00027>
- [21] Soffritti I, D'Accolti M, Cason C, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Campisciano G, Mazzacane S, Bini F, Mazziga E, Toscani P, Caselli E, Comar M. Introduction of Probiotic-Based Sanitation in the Emergency Ward of a Children's Hospital During the COVID-19 Pandemic. *Infect Drug Resist* 2022;15:1399-410. <https://doi.org/10.2147/IDR.S356740>
- [22] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Arnoldo L, Volta A, Bisi M, Antonioli P, Laurenti P, Ricciardi W, Vincenti S, Mazzacane S, Caselli E. Potential use of a combined bacteriophage-probiotic sanitation system to control microbial contamination and AMR in healthcare settings: a pre-post intervention study. *Int J Mol Sci* 2023;24:6535. <https://doi.org/10.3390/ijms24076535>
- [23] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Cason C, Comar M, Volta A, Bisi M, Fumagalli D, Mazzacane S, Caselli E. Shaping the subway microbiome through probiotic-based sanitation during the COVID-19 emergency: a pre-post case-control study. *Microbiome* 2023;11:64. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01512-2>
- [24] Tarricone R, Rognoni C, Arnoldo L, Mazzacane S, Caselli E. A Probiotic-Based Sanitation System for the Reduction of Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistances: A Budget Impact Analysis. *Pathogens* 2020;9:502. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060502>
- [25] La Fauci V, Costa GB, Anastasi F, Facciola A, C. GO, Squeri R. An Innovative Approach to Hospital Sanitization Using Probiotics: In Vitro and Field Trials. *J Microb Biochem Technol* 2015;7:5. <https://doi.org/10.4172/1948-5948.1000198>
- [26] Caselli E, Arnoldo L, Rognoni C, D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Tarricone R, Brusaferrero S, Mazzacane S. Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study. *Infect Drug Resist* 2019;12:501-10. <https://doi.org/10.2147/IDR.S194670>
- [27] Klassert TE, Zubiria-Barrera C, Neubert R, Stock M, Schneegans A, López M, Driesch D, Zakonsky G, Gastmeier P, Slevogt H, Leistner R. Comparative analysis of surface sanitization protocols on the bacterial community structures in the hospital environment. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1105-112. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.032>
- [28] Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 2):S129-34. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- [29] Wallace TC, MacKay D. The safety of probiotics: considerations following the 2011 U.S. Agency for Health Research and Quality report. *J Nutr* 2011;141:1923-4. <https://doi.org/10.3945/jn.111.147629>
- [30] Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttorp MJ, Johnsen B, Shanman R, Slusser W, Fu N, Smith A, Roth B, Polak J, Motala A, Perry T, Shekelle PG. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011;(200):1-645.
- [31] Caselli E, Antonioli P, Mazzacane S. Safety of probiotics used for hospital environmental sanitation. *J Hosp Infect* 2016;94:193-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.021>
- [32] D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Mazzacane S, Caselli E. Effective elimination of Staphylococcal contamination from hospital surfaces by a bacteriophage-probiotic sanitation strategy: a monocentric study. *Microb Biotechnol* 2019;12:742-51. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13415>
- [33] D'Accolti M, Soffritti I, Piffanelli M, Bisi M, Mazzacane S, Caselli E. Efficient removal of hospital pathogens from hard surfaces by a combined use of bacteriophages and probiotics: potential as sanitizing agents. *Infect Drug Resist* 2018;11:1015-26. <https://doi.org/10.2147/IDR.S170071>. Erratum in: *Infect Drug Resist* 2018;11:1521.
- [34] European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2; Stockholm: ECDC 2020. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Environmental-persistence-of-SARS_CoV_2-virusOptions-for-cleaning2020-03-26_0.pdf (Accessed on: 02/09/2022).
- [35] Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere (ANMDO) e Professionisti Sanitari Assicurativi e Forensi (PSAF). Linea guida sulla valutazione del processo di sanificazione ambientale nelle strutture ospedaliere e territoriali per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA). 2019. Available at: <https://it.readkong.com/page/linea-guida-sulla-valutazione-del-processo-di-sanificazione-3369793> (Accessed on: 02/09/2022).
- [36] Finzi G, Sideli C, Lanzoni L, Kob KA, Anello A, eds. La sanificazione degli ambienti sanitari: standard tecnici, monitoraggio e gestione del rischio clinico. Milano: Edicom Srl editore 2023.

Elementi chiave per il processo decisionale

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, ELISABETTA CASELLI³, CARLA ROGNONI⁴, PATRIZIA LAURENTI^{1,5}, UMBERTO MOSCATO^{5,6}, MARIA LUISA DI PIETRO¹, MARIA ROSARIA GUALANO⁷, FIDELIA CASCINI¹, FLORIANA D'AMBROSIO¹, FABIO PATTAVINA⁵, SARA VINCENTI³, ADA MAIDA¹, ROSSELLA MANCINI¹, SILVIA MARTINELLI¹, CARLOTTA AMANTEA⁶, VALERIO FLAVIO CORONA¹, ALESSANDRA DANIELE⁶, ANDREA PALADINI¹, MARIA FRANCESCA ROSSI⁶, EMANUELE LA GATTA¹, LUIGI PETRELLA¹, VALERIA PULEO¹, ROSANNA TARRICONE^{4,8}, WALTER RICCIARDI¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

² VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation, Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³ Sezione di Microbiologia, Dipartimento di Scienze chimiche, farmaceutiche ed agrarie, CIAS e LTTA,

Università degli Studi di Ferrara; ⁴ CERGAS-SDA Bocconi School of Management, Milano; ⁵ Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia; ⁶ Sezione di Medicina del Lavoro, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁷ Centro di Ricerca e Studi sulla Leadership in Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁸ Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche, Università Bocconi, Milano

Il presente capitolo, tratto dal report di HTA precedentemente pubblicato [1] è stato aggiornato alla luce delle ultime pubblicazioni scientifiche sul PCHS [2, 3] e della pubblicazione della Circolare 01 della Direzione Generale Prevenzione (DGPRES) del 1° gennaio 2023 "Aggiornamento Circolare "Interventi in atto per la gestione della circolazione del SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2022-2023" [4].

Epidemiologia delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) in Italia e loro impatto per la salute pubblica

- Dalle evidenze scientifiche consultate e dai dati esaminati in questo capitolo emerge un *burden* epidemiologico considerevole delle ICA. A livello europeo, ogni anno, le ICA colpiscono circa 4 milioni di pazienti, con circa 16 milioni di giornate di degenza aggiuntive e sono causa di oltre 37.000 decessi, di cui solo 10.000 in Italia. I costi per la gestione di queste infezioni, inoltre, superano il miliardo di €/anno, con un impatto economico notevole anche in termini di prolungamento dei tempi di degenza e maggior impiego di antibiotici. Una revisione sistematica delle infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici nell'Unione Europea (UE), ha stimato circa 670.000 casi nel 2015, di cui il 63,5% associato all'assistenza sanitaria, con circa 33.000 decessi e 870.000 anni di vita aggiustati per la disabilità (*Disability-Adjusted Life Years*, DALYs) attribuibili a queste infezioni. Naturalmente tutto questo si riflette sul piano economico, non solo su perdita di vite ma anche di giornate lavorative e su un maggiore utilizzo di risorse sanitarie. È stato stimato, infatti, che le 16 milioni di giornate aggiuntive di degenza comportano un costo approssimativo di 7 miliardi di euro.
- In Italia si verificano ogni anno circa 450-700 mila casi di ICA nei pazienti ospedalizzati. Anche se il 30% di esse sono ritenuti evitabili e diversi interventi hanno dimostrato efficaci risultati nel ridurre il carico di tali infezioni, le ICA e la resistenza antimicrobica (AMR), fenomeni tra loro correlati, sono causa di

un trend epidemiologico in costante crescita, con un grave impatto sia in termini di salute che in termini economici. Nel contesto italiano, la prima indagine europea, condotta negli anni 2011-2012, ha mostrato una prevalenza di ICA del 6,3%, in linea dunque con la media europea, e un notevole impatto di microrganismi multiresistenti a esse correlati. La più recente *survey* di prevalenza puntuale condotta nei setting acuti italiani, invece, risale al 2016, come parte della sorveglianza dell'ECDC nell'UE e nei Paesi dell'Area Economica Europea, e riporta una prevalenza di pazienti con almeno una ICA dell'8%. Tra le infezioni più comuni, sono state indicate polmoniti (20,3%), infezioni del torrente ematico (18,3%), infezioni delle vie urinarie (18%), infezioni del sito chirurgico (14,4%) e infezioni gastrointestinali (8,5%).

- Diverse sono, quindi, le tipologie di ICA. Recenti studi hanno evidenziato che quelle più frequenti sono le infezioni del torrente ematico associate alla linea centrale (CLABSI) (14,0-35,8%), le infezioni del tratto urinario associate al catetere (CAUTI) (23,6-30,9%), le infezioni del sito chirurgico (SSI) (12,2%) e la polmonite associata al ventilatore (VAP) (15-28,6%). La diversa tipologia di infezioni dipende, anche, dalla diversa tipologia di microrganismi che le determinano.
- I dati di prevalenza delle ICA emersi dai lavori di letteratura scientifica inclusi in questa revisione, sia a livello italiano sia nei diversi Paesi europei, risultano abbastanza in linea con la media calcolata dall'ECDC (6,8%), nonostante la variabilità degli studi e delle metodologie adottate per la raccolta e l'analisi dei dati, oltre alla fruibilità ancora limitata di banche dati nazionali, che rendono più complesso un confronto accurato. Si specifica, infatti, che la revisione di letteratura condotta, pur analizzando un numero cospicuo di studi nazionali e internazionali, presenta alcuni limiti legati principalmente all'eterogeneità degli studi inclusi e della disomogeneità dei setting assistenziali considerati, delle popolazioni target esaminate nonché dei diversi protocolli e de-

finizioni utilizzati negli studi e riferiti ai principali network internazionali quali ECDC, NHSN, KISS.

- Dagli studi inclusi nella revisione sistematica per l'analisi epidemiologica delle ICA in Italia, sono emersi, tra la popolazione generale non stratificata per età, valori di prevalenza variabili dal 3,6 al 13,3%, con maggiori segnalazioni riguardanti infezioni del tratto respiratorio (2,6-35%), infezioni del torrente ematico (2,0-30,9%), infezioni del tratto urinario (2,4-25,2%) e infezioni del sito chirurgico (1,2-15,5%).
- La prevalenza delle ICA nella popolazione adulta, invece, rilevata sulla base di dati provenienti da reparti ospedalieri medici e chirurgici, varia dal 5,24 al 10,4%. Le ICA più frequentemente segnalate sono risultate le infezioni del tratto respiratorio (1,6-60%), seguite dalle UTI (2-28%), dalle infezioni del torrente ematico (0,7-31,5%) ed, infine, da quelle del sito chirurgico (0,7-14,3%). Tra i batteri Gram-negativi rilevati dall'analisi microbiologica dei campioni, i patogeni più comunemente isolati sono stati *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tra i batteri Gram-positivi, invece, *Staphylococcus epidermidis* ne ha rappresentato l'agente patogeno principale, mentre quasi tutti i lieviti sono stati classificati come specie di *Candida* spp. Le infezioni del tratto respiratorio, nell'adulto, sono spesso associate a procedure di ventilazione meccanica eseguite nei reparti di terapia intensiva. Oltre all'età avanzata e alle condizioni cliniche dei pazienti, infatti, soprattutto l'impiego di device invasivi e una prolungata degenza ospedaliera rappresentano i fattori di rischio maggiormente caratterizzanti l'insorgenza di infezioni.
- Gli studi italiani condotti sul burden delle ICA nella popolazione pediatrica italiana sono ancora limitati e ne riportano una prevalenza che oscilla tra il 5,3 e il 9,0%, frequentemente causate da patogeni Gram-negativi multiresistenti agli antibiotici, tra cui *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. I dati raccolti mostrano un burden più elevato nel primo anno di vita, indicando le infezioni del torrente ematico come le più frequenti nella popolazione pediatrica (1,4-69,9%). Le infezioni del tratto respiratorio inferiore (1,7-28,8%) e le infezioni del tratto urinario (0,8-28,8%), invece, sono risultate maggiormente frequenti nelle fasce più avanzate della popolazione pediatrica e con una distribuzione simile a quella riportata negli adulti. Anche per la popolazione pediatrica, i principali fattori di rischio per le ICA sono rappresentati da procedure invasive e dall'utilizzo di device, quali cateteri venosi centrali, cateteri ombelicali e cateteri urinari. Inoltre i neonati con basso peso alla nascita hanno mostrato una maggiore densità di incidenza delle ICA (3,2-3,5/1000 giorni di ricovero), in particolare per setticemie e infezioni associate a dispositivi (ad es. CLABSI e VAP).
- Alla luce di quanto emerso da questa revisione sistematica, le attività di sorveglianza risultano indispensabili per conoscere l'epidemiologia dei microrganismi responsabili delle ICA e modulare le politiche di

prevenzione più efficaci. Ridotti sono gli studi che riportano le azioni preventive introdotte nei diversi setting assistenziali e soprattutto le strategie implementate alla luce dei risultati ottenuti. Tra queste quelle principalmente riportate sono: l'implementazione del lavaggio delle mani, dell'impiego dei dispositivi di protezione e dell'intensificazione di procedure di pulizia e disinfezione delle stanze di degenza e delle superfici; migliore gestione degli spazi per l'esecuzione di procedure mediche; l'implementazione dei sistemi di ventilazione degli ambienti; costanti attività di controllo e monitoraggio dei dati nonché l'aggiornamento puntuale di linee guida dedicate; l'attuazione di programmi di formazione continua per il personale sanitario; l'istituzione di team multidisciplinari responsabili della prevenzione ospedaliera e l'aggiornamento di programmi e protocolli di gestione della sicurezza del paziente, in particolare nel corso di procedure di posizionamento di cateteri venosi centrali; l'implementazione di strategie comunicative per pazienti e visitatori.

- Un solo lavoro italiano (Caselli e Brusaferrò et al., 2018) ha riportato dati reali riguardanti l'insorgenza delle ICA e il ruolo dell'igiene, mediante sistemi innovativi di sanificazione a base di probiotici, nelle strutture ospedaliere e di tutti gli arredi e oggetti che interagiscono con gli individui. Nel processo di contaminazione del paziente negli ambienti di cura e di assistenza, il contesto ambientale ricopre, infatti, un ruolo fondamentale come *reservoirs* per i microrganismi, aumentando il rischio di contaminazione crociata attraverso il contatto diretto e/o indiretto con il paziente. Ancor di più alla luce della recente e ancora attuale emergenza pandemica da nuovo Coronavirus, e della sua trasmissibilità attraverso le superfici, l'applicazione di buone pratiche di assistenza e di misure di prevenzione e controllo delle infezioni, in ogni ambito assistenziale, rappresenta una priorità per il mondo scientifico, per ridurre l'impatto e, più in generale, per contrastare la diffusione di microrganismi antibiotico-resistenti.
- Per la prevenzione e il controllo delle ICA è necessario un approccio multimodale che integri tutte le componenti principali raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nelle "Guidelines on core components of infection prevention and control (IPC) at the national and acute health care facility level" del 2016, con l'obiettivo di implementare strategie di prevenzione *evidence-based* a livello, locale, nazionale e internazionale.

Sistemi di sanificazione attualmente disponibili in Italia

- Con il termine **sanificazione** vanno intesi tutti i procedimenti e operazioni di pulizia e/o disinfezione finalizzati a rendere sicuro dal punto di vista igienico sanitario un oggetto o una superficie o un ambiente in relazione al suo utilizzo, mediante interventi di puli-

zia/detersione, disinfezione e sterilizzazione e se necessaria, disinfestazione. La sanificazione, dunque, assicura l'igiene e protegge le persone, svolgendo una prevenzione eziologica delle malattie infettive, attraverso l'azione sui determinanti ambientali di queste.

- La **detersione** è il complesso di procedimenti e di operazioni finalizzato a rimuovere e asportare lo sporco generalmente definito sporco visibile, di qualsiasi natura esso sia, dalle superfici e dagli ambienti, effettuata con la rimozione manuale o meccanica dello sporco mediante sostanze detergenti usate nelle dosi e nei tempi indicati dal produttore.
- I **detergenti** sono combinazioni di sostanze chimiche che aumentano l'azione pulente dell'acqua rimuovendo lo sporco dalle superfici senza rovinarle e senza causare danno a chi le usa. Sono composti da agenti tensioattivi ed emulsionanti, agenti sequestranti e vari sali per il controllo del pH. L'attività dei detergenti è condizionata da 4 fattori che costituiscono il cosiddetto *cerchio fattoriale*: azione meccanica e abrasiva; azione chimica; tempo di azione; temperatura. I quattro fattori sono influenzati di volta in volta dal tipo di substrato, dal tipo di sporco e dalla durezza dell'acqua. I detergenti oltre ad essere efficaci devono sempre soddisfare le seguenti condizioni: non devono mai intaccare le superfici da pulire; devono essere atossici; non devono emanare eccessive esalazioni, possibili cause di disagio per l'operatore; non devono rappresentare un rischio per l'operatore; devono assicurare il pH desiderato ed esercitare un effetto tampone; devono essere eliminabili con il semplice risciacquo ed essere biodegradabili; devono possedere un'eventuale azione biocida (se contengono un principio attivo battericida). **I detergenti sono classificabili come: detergenti a pH acido, basico e neutro.** I primi hanno un'azione disincrostante, i detergenti alcalini hanno un'azione principalmente sgrassante, quelli a pH neutro sono poco aggressivi e quindi adatti anche alle superfici più delicate.
- **In merito agli aspetti normativi, per i detergenti l'aspetto da considerare è l'indice di biodegradabilità** che esprime la capacità di un composto chimico di decomporsi per mezzo di batteri ossia il tempo che la natura impiega a smaltire i nostri rifiuti. La biodegradabilità riguarda i tensioattivi contenuti nel detergente ed è disciplinata da appositi regolamenti comunitari come il **Regolamento 648/04/CEE e successivi aggiornamenti**.
- La **disinfezione** è un trattamento per abbattere la carica microbica di ambienti, superfici e materiali (mediante utilizzo di disinfettanti chimici o agenti fisici) che comporta l'eliminazione di tutte le forme vegetative dei microrganismi patogeni e del maggior numero di microrganismi presenti in un ambiente o su di un substrato. Questa ha una bassa attività sulle spore batteriche; la riduzione della contaminazione da spore si ottiene soprattutto mediante l'azione meccanica e il risciacquo. Nessun disinfettante è adeguatamente efficace se impiegato su materiali non preventiva-

mente puliti. L'operazione di pulizia/detersione di superfici e ambienti è un'operazione preliminare e indispensabile alla successiva disinfezione. La disinfezione può avvenire mediante mezzi chimici e mediante mezzi fisici.

- I **disinfettanti chimici** non devono mai essere confusi con i detergenti che come tali non hanno azione battericida, ma solo pulente. Un **disinfettante** è un composto chimico in grado di eliminare dopo trattamento i microrganismi presenti su materiale inerte con la sola eccezione di alcune spore batteriche. Il disinfettante "ideale" deve pertanto possedere funzione **biocida** ad ampio spettro, cioè la capacità di aggredire e uccidere gli agenti microbiologici contro i quali viene impiegato. In generale un disinfettante deve avere i seguenti requisiti: un ampio spettro di azione, essere efficace in tempi rapidi e avere un'azione residua, capacità di agire anche in presenza di sostanze organiche (sangue, fluidi biologici, residui alimentari etc), non deve essere corrosivo, tossico ed essere di facile applicazione ed economico. Deve inoltre avere buona stabilità chimica, elevato potere di penetrazione e non indurre resistenze. Requisiti complementari dei disinfettanti devono soddisfare le seguenti indicazioni: un'elevata capacità di applicazione, non causare fenomeni di irritazione, non alterare i materiali con cui vengono in contatto, devono poter essere miscelati con altri liquidi. I disinfettanti chimici si dividono in: **disinfettanti di alto livello (DAL), disinfettante di medio livello e disinfettante di basso livello** (Vedere tabella 1, capitolo 3 del presente report).
- La **disinfezione fisica** avviene mediante raggi ultravioletti (UV), prodotti da speciali lampade, ha un forte effetto germicida. Può essere utilizzata per sterilizzare l'aria di ambienti delimitati (sale operatorie, laboratori farmaceutici, cappe biologiche, impianti di depurazione ecc.). L'effetto germicida delle radiazioni UV si estende a batteri, virus, spore, funghi muffe e acari; esso è dovuto soprattutto all'effetto distruttivo esercitato dalle radiazioni sul DNA dei microrganismi. I raggi UV hanno un potere di penetrazione, comunque, molto modesto (non passano per esempio attraverso il vetro) per cui agiscono solo su superfici esposte.
- **Gli aspetti normativi in materia di disinfezione riguardano i mezzi chimici ad azione biocida e sono redatti nel Regolamento (UE) n. 528/2012 Biocidi (BPR). Per quanto riguarda la disinfezione con mezzi fisici**, dal punto di vista normativo, si fa presente che, poiché l'attività disinfettante della radiazione ultravioletta si attua mediante un'azione di natura fisica, i sistemi di disinfezione basati su UV-C non ricadono nel campo di applicazione del Regolamento (UE) n. 528/2012 Biocidi (BPR) che esclude espressamente dalla definizione di biocida, i prodotti che agiscano mediante azione fisica e meccanica. Anche a livello nazionale non rientrano, secondo il DPR 6 ottobre 1998, n. 392 sui PMC, i prodotti la

cui attività disinfettante operi mediante azione fisica o meccanica.

Il Sistema *Probiotic Cleaning Hygiene System* (PCHS): caratteristiche del sistema di sanificazione, aspetti di efficacia e sicurezza

- Poiché il controllo della contaminazione microbica, soprattutto in ambito ospedaliero, è essenziale, fino ad ora questo è stato affrontato mediante uso di disinfettanti chimici (alcol, ipoclorito di sodio, composti dell'ammonio quaternario), che tuttavia mostrano alcune importanti limitazioni quali: non prevengono la ricontaminazione, che avviene in modo continuo a causa della dispersione di microrganismi da parte delle persone che frequentano gli ambienti; hanno un elevato impatto ambientale; possono favorire l'ulteriore comparsa e selezione di AMR, contribuendo, potenzialmente, in modo significativo al peggioramento del problema.
- Il sistema di sanificazione PCHS (*Probiotic Cleaning Hygiene System*) non contiene disinfettanti ma consiste in un detergente ecosostenibile (*fully ecobelled*) contenente selezionate spore di batteri probiotici appartenenti al genere *Bacillus*. Ad eccezione di 2 specie note (*B. anthracis* e *B. cereus*), i batteri appartenenti a tale genere sono apatogeni per l'uomo, e classificati nel gruppo di rischio 1 dall'EFSA. I batteri apatogeni del genere *Bacillus* sono ubiquitari, essendo normali colonizzatori del suolo, delle acque e anche dell'organismo umano (dove sono frequentemente presenti a livello intestinale). Tutti i batteri di tale genere sono sporigeni, in grado cioè di produrre endospore come forme di resistenza in condizioni ambientali avverse. Tali spore sono forme dormienti estremamente resistenti, utilizzate dai batteri per sopravvivere ad agenti fisico-chimici anche estremi, e pertanto ben si prestano ad essere utilizzate in detergenti concentrati, dove le forme vitali vegetative perderebbero rapidamente la vitalità.
- Il meccanismo di azione del PCHS si basa sulla capacità delle spore di *Bacillus* di germinare sulle superfici sanificate con il prodotto diluito in acqua (condizione che permette appunto la germinazione delle spore): le cellule batteriche vegetative così generate sono in grado di competere efficacemente con gli altri microrganismi presenti, sottraendo loro spazio e nutrienti, e quindi gradualmente spiazzandoli e rimpiazzandoli sulle superfici trattate. Contemporaneamente, le specie di *Bacillus* contenute nel PCHS producono sostanze antimicrobiche in grado di ridurre fino al 90% la crescita di batteri e funghi, limitandone fortemente la diffusione. Inoltre, i *Bacillus* del PCHS producono una serie di sostanze ad azione enzimatica in grado di degradare e rimuovere proteine e lipidi e in generale lo sporco organico. Ciò consente una graduale riduzione di microrganismi indesiderati sulle superfici trattate, con un contemporaneo incremento di batteri del genere *Bacillus*, che mantengono nel tempo l'equilibrio raggiunto, portando ad una rimodulazione stabile del microbiota sulle superfici trattate. Tale rimodulazione è stabile nel tempo e porta alla riduzione del potenziale infettivo associato alla presenza di microrganismi pericolosi per la salute dell'uomo negli ambienti sanificati. Questo aspetto risulta particolarmente importante in ambiente ospedaliero, in quanto in grado di abbassare il rischio infettivo per i pazienti ospedalizzati.
- I ceppi di *Bacillus* presenti nel PCHS sono stati analizzati per la presenza di plasmidi coniugativi, che potrebbero potenzialmente portare a scambio genico con altri microrganismi e che sono stati trovati assenti; recentemente, i *Bacillus* del PCHS sono stati completamente sequenziati, ed è stata confermata l'assenza di plasmidi coniugativi (dati non ancora pubblicati). I *Bacillus* del PCHS sono stati altresì analizzati per la presenza di geni codificanti AMR, mediante analisi in microarray in real time PCR in grado di evidenziare simultaneamente 87 diversi geni per resistenza (*Qiagen, Resistance genes*), mostrando la sola presenza costante di un gene cromosomico non trasferibile mediante meccanismi di scambio genico (*msrA*), codificante la resistenza ai macrolidi.
- **Dati di efficacia in vitro:** i test sono stati condotti in vitro su diversi ceppi di batteri Gram-positivi, Gram-negativi e funghi potenzialmente patogeni per l'uomo. In particolare, sono stati utilizzati: *Staphylococcus aureus* (Gram-positivo), *Streptococcus pyogenes* (Gram-positivo), *Escherichia coli* (Gram-negativo), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negativo), *Proteus* (Gram-negativo), *Enterobacter cloacae* (Gram-negativo), *Serratia marcescens* (Gram-negativo), *Candida albicans* (micete lievitifforme). Sono stati effettuati test di crescita competitiva in saggi di co-coltivazione, che hanno dimostrato una capacità inibitoria della crescita dei batteri Gram-positivi, Gram-negativi a dei miceti fino al 99% rispetto ai controlli non co-coltivati con *Bacillus*. È stata inoltre testata la capacità dei ceppi di *Bacillus* del PCHS di produrre composti antimicrobici in grado di ridurre la crescita dei microrganismi target, mostrando una riduzione fino al 97%, sia in saggi di semina su piastra (*stab overlay assay*) che in saggi di crescita in terreno condizionato (*suspension assay*). I *Bacillus* del PCHS sono stati anche caratterizzati per la loro azione enzimatica, responsabile della rimozione dei composti organici e della parziale o totale inattivazione di alcuni microrganismi, mediante saggi API-ZYM system (BioMérieux, Firenze, Italia), mostrando la capacità di sintetizzare e liberare diversi enzimi. Infine, in vitro è stata valutata anche la azione antivirale del PCHS, utilizzando come bersagli diversi virus dotati di involucro pericapsidico, tra cui il virus pandemico SARS-CoV-2. I test sono stati condotti sia in saggi in sospensione che su superficie, secondo le rispettive normative UNI EN 14476:2019 e UNI EN 16777:2019. Pur non essendo un disinfettante, in quanto non in grado di ridurre il titolo iniziale dei

virus testati di $> 4 \log$ (-99,99%) entro 1 ora come richiesto dalle sopra indicate normative, i risultati hanno mostrato una attività antivirale del PCHS nei confronti di tutti i virus testati, con inattivazione di $> 4 \log$ rispetto al titolo iniziale (-99,99%) ma 1-2 ore di tempo di contatto a temperatura ambiente [16]. Da notare che mentre i disinfettanti comuni utilizzati come controllo (etanolo, ipoclorito di sodio) hanno mostrato di perdere attività entro un massimo di 2 ore dal trattamento delle superfici, il PCHS si è mostrato in grado di mantenere le superfici decontaminate fino a 24 ore dopo il trattamento.

- **Dati di efficacia su campo:** il PCHS è stato testato su campo, a partire dal 2010, in diversi *setting* ospedalieri in Italia e all'estero. Gli studi sono stati condotti essenzialmente nei reparti di medicina interna per adulti, per periodi di tempo da 2 a 18 mesi. Ulteriori studi sono stati effettuati recentemente, durante il periodo pandemico COVID-19, includendo ospedali pediatrici, reparti a medio rischio di ospedali per adulti e ambienti non sanitari. Tutti gli studi, indipendentemente dalla sede e dal periodo in cui sono stati svolti, hanno mostrato una generale e omogenea conferma dei dati ottenuti in vitro sulla capacità inibitoria della diffusione dei microrganismi potenzialmente patogeni. Nel complesso, i risultati di tutti gli studi condotti hanno mostrato che la sostituzione dei sistemi di sanificazione convenzionali con il PCHS si associa a: riduzione stabile dei patogeni del gruppo ESKAPE (*Escherichia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*) in tutti i *setting* trattati, fino al 99% in più rispetto a quanto osservato con i detergenti/disinfettanti convenzionali (i risultati sono stati confermati da uno studio effettuato dall'Università di Messina e da uno studio effettuato dall'Ospedale Charité di Berlino); aumento di *Bacillus* nella popolazione residente sulle superfici trattate, fino a rappresentare $>70\%$ di tutta la popolazione, rispetto a quanto osservato durante la sanificazione convenzionale; riduzione fino a 3 Log (99,9%) di tutte le resistenze geniche presenti nella popolazione contaminante prima dell'implementazione del PCHS. Uno studio effettuato dall'ospedale Charité di Berlino ha confermato la capacità dei detergenti probiotici di indurre una significativa diminuzione dei geni codificanti AMR rispetto ai detergenti e disinfettanti convenzionali.
- I dati ottenuti negli studi effettuati durante il periodo pandemico, sia in ambiente ospedaliero che sui trasporti pubblici, hanno inoltre evidenziato che il PCHS è efficace nell'abbattere la contaminazione patogena anche in presenza di saltuari interventi di disinfezione chimica, mentre l'uso continuativo di disinfettanti a base di cloro inattiva la componente probiotica del PCHS e ne previene l'azione, riportando i valori di contaminazione e di AMR a quelli originali. Ciò sottolinea che l'effetto del PCHS è reversibile ed è necessario un uso continuativo per garantire la stabilità dei risultati ottenuti. In tali studi, oltre all'azione contro patogeni di natura batterica e

micotica, si è anche osservata una efficace azione anti-SARS-CoV-2 del PCHS, come dimostrato dall'assenza di virus nei reparti trattati, pur in documentata presenza di soggetti infetti.

- Per quanto riguarda lo studio in ambiente non sanitario, i risultati ottenuti sui mezzi pubblici durante il periodo pandemico (specificamente nei treni della metropolitana di Milano ATM), hanno evidenziato un'efficacia anche superiore nell'abbattimento stabile dei patogeni (-100% dopo 3 mesi di utilizzo) sia sulle superfici che nell'aria, confermando anche il significativo decremento di AMR, rispetto alla igienizzazione convenzionale effettuata mediante cloro, alcool e sali di ammonio quaternario. In parallelo, si è osservata anche una significativa riduzione del numero di superfici positive per la presenza di SARS-CoV-2 (-62%) e del carico virale sulle superfici (-99%), mediante analisi in *digital droplet PCR*, dotata di elevata sensibilità. Ciò suggerisce un possibile impiego del sistema PCHS esteso ad ambienti non sanitari in cui sia auspicabile una sanificazione stabile, come gli ambienti comunitari ad elevata frequentazione.
- Negli studi in cui è stata valutata l'incidenza di ICA e il consumo di antimicrobici ICA-associato si è inoltre dimostrata: una riduzione di circa il 50% delle ICA nel periodo di osservazione, confermata anche dopo matching di tutti i pazienti ospedalizzati nel periodo di osservazione; una riduzione pari a circa il 60% del consumo di farmaci antimicrobici nel periodo di introduzione del PCHS rispetto a quello di controllo con uso di sanificazione convenzionale; una riduzione del 79% circa del costo legato alle terapie ICA.
- **Dati di sicurezza:** dal punto di vista della sicurezza d'uso, i *Bacillus* del PCHS sono considerati apatogeni nell'uomo (*Risk Class* = 1, EFSA), e hanno una lunga storia di utilizzo sicuro nell'uomo senza manifestazioni di eventi avversi. Numerosi studi hanno verificato l'assenza di rischio per quanto riguarda l'uso di probiotici appartenenti al genere *Bacillus* nell'uomo. Presso l'Università di Ferrara sono inoltre stati effettuati specifici studi in vitro. I risultati delle analisi effettuate mediante *real-time PCR microarray* sui ceppi di *Bacillus* inclusi nel PCHS hanno mostrato la presenza comune in tutti i ceppi del gene cromosomico non trasferibile *msrA* (che conferisce la resistenza a macrolidi), la presenza meno frequente di pochi altri geni cromosomici non trasferibili codificanti resistenza a eritromicina e oxacilline (*ermC*, *OXA51*, *AAC(6)*, *SFC-1*), e l'assenza di multiresistenza plasmidica. Oltre agli studi in vitro, lo stesso tipo di analisi effettuata su oltre 300 ceppi di *Bacillus* da PCHS, isolati dalle superfici trattate in circa 10 anni di applicazione, ha mostrato totale assenza di acquisizione di nuovi geni di resistenza da parte dei *Bacillus* nonostante il continuo contatto con patogeni multiresistenti sulle superfici trattate, evidenziando una elevata stabilità genetica dei *Bacillus* del PCHS. Tali dati sono stati recentemente confermati mediante analisi NGS dell'intero resistoma e viruloma dei

Bacillus isolati da superfici ospedaliere, effettuata in collaborazione con l'Università di Oxford. I dati ottenuti hanno infatti mostrato la totale assenza di geni codificanti resistenza o virulenza in tutti i campioni di *Bacillus* del PCHS isolati dalle superfici trattate nell'arco di 5 anni (dati non ancora pubblicati).

Su campo, inoltre, in tutti gli studi è stata implementata in tutti i centri arruolati una sorveglianza microbiologica identificando i *Bacillus* come microrganismi "alert", in modo da monitorare costantemente la presenza di eventi di infezione accidentale causata da *Bacillus* del PCHS o la loro eventuale presenza in campioni clinici (sangue, urine) come testimonianza di diffusione sistemica di tali batteri nei pazienti ospedalizzati con o senza ICA. I risultati di oltre 10 anni di osservazioni hanno mostrato la totale assenza di infezioni causate da *Bacillus* del PCHS nei pazienti ospedalizzati. In uno studio pubblicato nel 2016, su > 32.000 campioni clinici analizzati (corrispondenti a circa 90.000 pazienti e 800.000 giorni di ospedalizzazione) nessun campione è stato trovato positivo per la presenza di *Bacillus* del PCHS, né con metodi microbiologici né con metodi molecolari più sensibili. La sorveglianza microbiologica viene comunque tuttora implementata in modo automatico e continuo in ogni centro che introduce il sistema di sanificazione PCHS, e nessun evento avverso è mai stato registrato. È inoltre tuttora in corso l'analisi mediante NGS dell'intero resistoma e viruloma dei *Bacillus* del PCHS (in collaborazione con Sanger Institute, London, UK), inclusi gli isolati da superfici ospedaliere, per verificare e confermare con tale metodo di indagine la stabilità genetica dei *Bacillus* utilizzati nel PCHS.

Un sistema di sanificazione a base di probiotici per la riduzione delle infezioni correlate all'assistenza e la resistenza antimicrobica: analisi dell'impatto sul budget

- Un'analisi di impatto sul budget è stata condotta per valutare le variazioni attese nel budget degli ospedali in Italia per il trattamento farmacologico delle ICA e delle eventuali antibiotico-resistenze, confrontando l'utilizzo del sistema PCHS rispetto alla sanificazione a base di prodotti chimici. I dati più recenti riportano per l'Italia circa 1,273,000 dimissioni ospedaliere all'anno (2019) considerando i reparti di medicina interna, geriatria e neurologia (cioè gli stessi reparti considerati nella nostra analisi). Dato che attualmente l'utilizzo del PCHS in Italia è molto limitato (meno del 5% degli ospedali secondo i dati forniti dal produttore), lo scenario attuale di distribuzione dei pazienti tra i due sistemi di sanificazione ha considerato il 100% di utilizzo della DCT. Il modello ha considerato modesti tassi crescenti di utilizzo del PCHS nello scenario futuro pari al 5, 10, 15, 30 e 50% rispetto alle procedure di disinfezione

convenzionale nei prossimi 5 anni. Il modello applica le variazioni delle quote di mercato considerando una coorte di pazienti incidenti all'anno. Il costo per lo scenario attuale e futuro è stato stimato moltiplicando i costi annuali di ciascuna alternativa per la percentuale di popolazione gestita con tale alternativa e per il numero di pazienti nella popolazione considerata, tenendo conto di una coorte costante di pazienti incidenti. L'analisi economica effettuata si è concentrata sui pazienti che hanno sviluppato almeno una ICA (291 in totale).

- Dall'analisi è emerso che il costo medio del trattamento farmacologico per un paziente con ICA è passato da 272 € nel periodo DCT a 110 € nella fase PCHS, con una riduzione del 59,8% per paziente. Il costo totale dei farmaci utilizzati per la gestione delle ICA è risultato nella fase DCT pari a 52.004 € e nella fase PCHS pari a 10.954 €, dimostrando che il PCHS è in grado di ridurre i costi totali dei farmaci del 78,9% (costo medio per paziente calcolato sulla popolazione totale: 2.63 € verso 12.50 €). La diminuzione dei costi per il periodo di utilizzo del PCHS è dovuta sia alla riduzione del numero di pazienti con ICA, sia all'utilizzo di farmaci meno costosi per la gestione delle infezioni. Il costo del trattamento delle ICA resistenti agli antibiotici nei periodi DCT e PCHS è risultato rispettivamente pari a 40.419 € e 6.341 €, evidenziando una diminuzione dell'84%. Il costo medio per il trattamento di un paziente resistente agli antibiotici è risultato pari a 859,98€ e 288,23 €, rispettivamente per DCT e PCHS, con una riduzione dei costi del 66% (costo medio per paziente calcolato sulla popolazione totale: 1.52 € verso 9.72 €). L'utilizzo del PCHS ha portato ad una diminuzione del numero di pazienti con ICA resistenti ai farmaci e, a sua volta, ad una diminuzione del costo per la terapia farmacologica. Anche in questo caso, come nel caso delle ICA, la riduzione del costo della terapia farmacologica è derivata anche dall'utilizzo di farmaci meno costosi per la gestione delle infezioni antibiotico-resistenti.
- Applicando le frequenze di eventi riscontrate nei due gruppi di pazienti al numero totale annuo di ricoveri ospedalieri nei reparti di medicina interna, geriatria e neurologia (1.273.000) in Italia, il numero di ICA e di antibiotico-resistenze sarebbe 58.558 e 14.385 per la DCT rispetto a 30.552 e 6.747 per il PCHS, rispettivamente. Di queste, i casi di ICA severe sarebbero rispettivamente 919 e 306 per la DCT e il PCHS.
- Dati i risultati clinici e considerando gli stessi costi di acquisto delle diverse tecniche di sanificazione (DCT e PCHS), un aumentato utilizzo del PCHS rispetto alla disinfezione chimica tradizionale comporterebbe notevoli risparmi sui costi sin dal primo anno di utilizzo della sanificazione innovativa. Rispetto allo scenario attuale che considera l'utilizzo al 100% di disinfettanti chimici, scenari futuri che considerano tassi di utilizzo del PCHS del 5, 10, 15, 30 e 50% rispetto alla sanificazione tradizionale potrebbero evitare circa 31.000 ICA e circa 8.400 antibiotico-resi-

stenze nei prossimi 5 anni. Questo consentirebbe un risparmio di 628.226 € al primo anno, 1.256.451 € al secondo anno, 1.884.677 € al terzo anno, 3.769.353 € al quarto anno e 6.282.255 € al quinto anno, considerando ogni anno nuove coorti di pazienti incidenti nei reparti ospedalieri. Il risparmio totale, per i prossimi 5 anni sarebbe di 13.820.961 €. In questo contesto, il risparmio relativo alla gestione delle ICA antibiotico-resistenti, nei prossimi cinque anni sarebbe di circa 11.5 milioni di € (83% del risparmio totale).

- Il presente studio presenta punti di forza e limiti che devono essere sottolineati. Gli studi randomizzati controllati sono considerati il *gold standard* per la stima degli effetti di trattamenti o interventi. L'assegnazione casuale dell'intervento assicura infatti che tutti i pazienti abbiano la stessa probabilità di ricevere un dato intervento, pertanto, il suo effetto sugli esiti può essere stimato confrontando direttamente gli esiti tra soggetti con intervento e senza intervento. D'altra parte, si osserva un crescente interesse nell'utilizzo di studi osservazionali (o non randomizzati) per stimare gli effetti di interventi sanitari. Negli studi osservazionali, la selezione dell'intervento è spesso influenzata dalle caratteristiche del soggetto, di conseguenza, le caratteristiche di base dei soggetti con intervento spesso differiscono sistematicamente da quelle dei soggetti senza intervento. Pertanto, è necessario tener conto delle differenze sistematiche nelle caratteristiche di base tra i soggetti nei due gruppi quando si stima l'effetto dell'intervento. In questo contesto, la tecnica del *propensity score matching* consente di progettare e analizzare studi *real-world* in modo da imitare alcune caratteristiche degli studi randomizzati e controllati e fornire ai decisori risultati di alta qualità in meno tempo e con costi minori. Nel nostro studio, è stata applicata questa metodologia al fine di selezionare due sottogruppi di pazienti, uno gestito con la disinfezione tradizionale e uno con il PCHS, aventi le stesse caratteristiche cliniche. Questo approccio ha consentito di confermare i risultati precedentemente pubblicati, per i quali le analisi erano state eseguite senza effettuare il *matching* dei pazienti. Inoltre, questo studio rientra tra le poche valutazioni pubblicate che hanno indagato gli aspetti clinici ed economici della gestione dei pazienti con ICA secondo sistemi di prevenzione e, più specificamente, le attività di sanificazione. Ancora, sebbene l'utilizzo del PCHS consenta dei risparmi del 3% nel tempo dedicato alla sanificazione rispetto all'uso di disinfettanti chimici, questo aspetto è stato escluso dall'analisi perché si è preferito adottare un approccio conservativo.
- Per quanto riguarda i limiti dello studio, l'identificazione dei casi di antibiotico-resistenza è stata effettuata in base al numero di terapie assunte per la gestione delle ICA, in linea con quanto adottato in studi precedenti. Tuttavia, stime più precise si sarebbero potute ottenere attraverso una raccolta completa di antibiogrammi eseguiti in caso di ICA durante lo

studio. Lo studio, che ha effettuato un'analisi nella prospettiva ospedaliera, si è focalizzato sul consumo di farmaci per la gestione delle ICA e non ha considerato altre voci di costo come i trattamenti in terapia intensiva e i costi del personale sanitario, che potrebbero avere un elevato impatto nella gestione delle infezioni.

Un'analisi sui rimborsi assicurativi ha evidenziato che le infezioni ospedaliere incidono per il 7,4% sul numero totale dei sinistri e per l'8,6% sul costo totale, mostrando i costi medi più elevati per singola pratica, superiori a 126.000 € tenendo conto anche dei casi di decesso; il costo medio per sinistro non fatale è risultato pari a circa 44.000 €. Nel caso in cui si applicasse il rimborso per sinistro non fatale alle ICA gravi, l'utilizzo del PCHS in tutti i reparti di medicina, geriatria e neurologia in Italia potrebbe generare risparmi di circa 27 milioni di € all'anno.

Un altro limite dello studio riguarda la stima della popolazione considerata nell'analisi di impatto sul budget. Nello scenario base, si è fatto riferimento al numero annuo di ricoveri a livello nazionale per i reparti considerati nello studio multicentrico pre-post e sono stati applicati i costi medi stimati per paziente per il trattamento delle ICA e delle ICA resistenti per il PCHS e per la disinfezione standard. In uno scenario esteso, sono stati applicati i risultati dello studio a tutti gli ospedali italiani. Nonostante in Italia la gestione del rischio di infezioni nosocomiali sia implementata attraverso l'applicazione di linee guida nazionali, i diversi centri clinici possono presentare differenze nei piani organizzativi e nei processi di sanificazione. Inoltre, a livello nazionale, una certa eterogeneità può essere riscontrata in base all'efficienza del processo di sanificazione, alla posizione degli ospedali (ad es. grandi città verso aree periferiche), alle caratteristiche del personale addetto alla sanificazione, all'utilizzo di specifici antibiotici, ecc. Questa eterogeneità potrebbe aver portato a possibili bias nei risultati delle analisi, limitandone la generalizzabilità. In futuro, studi che considereranno un insieme più esteso di reparti ospedalieri e una diversità di contesti ospedalieri potranno fornire stime più accurate della frequenza delle ICA e delle relative antibiotico-resistenze al fine di migliorare l'estensione dei risultati dell'analisi a tutti i ricoveri ospedalieri in Italia.

- Sebbene le conclusioni dell'analisi economica effettuata derivino dallo studio dei reparti di medicina interna, riteniamo che potrebbero essere estese anche alle unità di terapia intensiva, in cui sia la prevalenza di ICA (10%) sia la resistenza antimicrobica dei microrganismi correlati alle ICA (32% delle ICA totali) sono molto maggiori, con conseguenti ulteriori possibili risparmi. Ulteriori studi sono attualmente in fase di sviluppo per confermare tale generalizzabilità.

Impatto ambientale per la salute pubblica degli attuali sistemi di sanificazione di ambienti/superfici in setting assistenziale e comunitario e potenziali benefici dei nuovi sistemi innovativi

- Al fine di eseguire una valutazione dei punti di forza e di debolezza, nonché le opportunità e le minacce, del PCHS (SWOT Analysis) e dei comparatori (disinfettanti classici), è stata effettuata una revisione della letteratura scientifica e sono state prese in considerazione le linee guida implementate a livello nazionale, la normativa italiana vigente in materia di disinfezione e sanificazione, le linee guida europee che regolamentano tali pratiche, nonché altre informazioni da Siti Istituzionali (Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, ecc.).
- **Detergenti.** Punti di forza: efficace, facile applicabilità, eliminabile con il risciacquo, biodegradabile. Punti di debolezza: inutilizzabili su tutte le superfici, tossici e allergenici per l'essere umano, alto impatto ambientale, efficacia dipendente dal pH e temperatura, efficacia dipendente dal tempo di contatto, efficacia dipendente dalla concentrazione, efficacia varia in base alla tipologia e alla carica microbica, efficacia diminuita dalla presenza di biofilm o materiale organico, limitata efficacia biocida nel tempo. Opportunità: basso costo, libero mercato. Minacce: concorrenza sul mercato.
- **Disinfettanti chimici.** Punti di forza: alta efficacia, eliminabili con il risciacquo, facile applicabilità. Punti di debolezza: corrosivi, tossici nell'essere umano, non hanno azione disinfettante, inutilizzabili su tutte le superfici, inefficaci su tutte le superfici. Opportunità: basso costo, libero mercato, economicità di gestione. Minacce: crescente resistenza da parte dei microrganismi, inadatti per uno sviluppo sostenibile.
- **Disinfettanti fisici: radiazioni.** Punti di forza: germicida, anti odore (distrukge particelle dei cattivi odori), antinquinante, alta efficacia, efficacia biocida nel tempo. Punti di debolezza: necessità di evacuare la stanza durante l'utilizzo, efficacia dipendente da tempo di esposizione e intensità, efficacia dipendente dalla distanza di applicazione che ne determina anche la massima superficie di copertura, la disinfezione non avviene nelle zone d'ombra, tempi di accensione varia a seconda della superficie da coprire, l'azione germicida che si intende avere, necessità di avere più fonti per un ambiente, efficacia dipendente da velocità dell'aria e/o umidità dell'ambiente, inquinamento dell'aria, pulizia della fonte, suscettibilità intrinseca dei singoli microrganismi, plastica e apparati elettronici possono essere danneggiati da una lunga esposizione, necessità di manutenzione (costi), necessità di apposita segnaletica. Opportunità: libero mercato. Minacce: tossicità per l'uomo e per l'ambiente in ambito produttivo e di smaltimento e per l'ambiente, genotossicità diretta e indiretta legata alla produzione di ROS.
- **Disinfettanti fisici: calore.** Punti di forza: germicida, agisce contro acari e polvere, sicuro per l'ambiente, economico, agisce bene su superfici non porose ma utilizzabile anche su quelle porose, facile applicabilità. Punti di debolezza: necessità di evacuare la stanza durante l'utilizzo e ventilare dopo l'applicazione, efficacia dipendente da temperatura, tempo di esposizione, distanza di applicazione e suscettibilità intrinseca dei singoli microrganismi, oggetto/superficie deve essere termoresistente e preferibilmente penetrabile al vapore, tempo necessario variabile in base anche allo spessore degli oggetti/superfici. Opportunità: libero mercato. Minacce: -.
- **PCHS.** Punti di forza: efficacia rispetto a disinfettanti convenzionali, azione innovativa, ecologicamente sostenibile, riduzione dell'impatto ambientale rispetto alle procedure di disinfezione classiche, non tossico per l'uomo, grande stabilità genetica, no AMR, utilizzabile su molte tipologie di superfici. Punti di debolezza: non studiato il rischio in reparti ospitanti pazienti immunocompromessi (aree ad alto e altissimo rischio degli ospedali), compatibilità con altri sistemi di disinfezione non studiata. Opportunità: basso costo, mercato in espansione, sensibilità salvaguardia ambiente, organizzazione semplice, programmazione puntuale, gestione interattiva e continuativa. Minacce: presenza di nuova concorrenza.
- Per quanto concerne il PCHS, i dati di efficacia, la stabilità (intesa come assenza di evidenza di mutazioni patogene o resistenti secondo i dati disponibili) e l'assenza di patogenicità nell'uomo, sottolineano la **possibilità di impiegare questo nuovo metodo di sanificazione sia in ambito ospedaliero che civile.** I vantaggi dal punto di vista dell'assenza di patogenicità nell'uomo consentirebbero un chiaro vantaggio organizzativo-gestionale nell'estrinsecazione delle manovre di sanificazione: molti dei disinfettanti classici prevedono una prolungata ventilazione degli ambienti dopo l'uso e la necessità di ridurre o azzerare il personale presente all'interno dei locali durante tali manovre; questo non si renderebbe necessario durante l'applicazione del PCHS, mezzo che non richiede di vacare i locali durante le fasi di applicazione in quanto non presenta né tossicità né patogenicità per l'uomo. Il dato di stabilità risulta essere molto importante, in quanto un prodotto volto ad evitare lo svilupparsi di resistenze microbiche presenta innumerevoli vantaggi sia dal punto di vista economico, sia dal punto di vista della prevenzione di eventuali resistenze microbiche: la stabilità genetica dimostrata dal PCHS rende improbabili eventuali mutazioni, che potrebbe inoltre portare ad una riduzione delle antibiotico-resistenze causate dall'uso dei disinfettanti classici. In considerazione del problema ingravescente legato alle resistenze microbiche sia dal punto di vista economico che di salute globale, il PCHS potrebbe offrire una valida alternativa di sanificazione mirata a prevenire lo svilupparsi di microrganismi resistenti alle terapie.

- Oltre all'efficacia e alla stabilità, un altro importante vantaggio nell'impiego del PCHS è rappresentato dai costi, favorevoli rispetto a quelli dei disinfettanti classici, sia in maniera diretta, che attraverso la prevenzione dei costi dovuti allo sviluppo di patogeni resistenti, causato dall'impiego dei disinfettanti classici.
- Dal punto di vista gestionale-organizzativo, il PCHS può essere gestito tramite un apposito portale (ACC) in maniera interattiva, con pianificazione, monitoraggio e trasparenza, del processo di sanificazione e rendicontazione. Da un punto di vista organizzativo, la sua introduzione prevede solo la presentazione, da parte dell'azienda produttrice, dei protocolli operativi nonché delle nuove attrezzature utilizzate durante il tutto il processo di gestione oltre che la formazione specifica agli operatori per il corretto ed efficace utilizzo del nuovo sistema di sanificazione. Il sistema PCHS prevede anche un controllo microbiologico nelle aree a medio rischio come misura dell'esito finale del processo di sanificazione, attraverso specifici Indicatori di Risultato Microbiologico in conformità con "Linee di indirizzo sulla valutazione del processo di sanificazione ambientale nelle strutture ospedaliere e territoriali per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA)". Per quanto concerne, invece, le procedure di smaltimento si specifica che i rifiuti prodotti dalle attività del gestore del servizio di pulizia vengono smaltiti dal gestore stesso attraverso aziende specializzate nello smaltimento e recupero rifiuti.
- Un vantaggio rappresentato dal PCHS è quello di essere **ecologicamente sostenibile** e di ridurre notevolmente l'inquinamento ambientale prodotto dalle manovre di disinfezione che utilizzano i disinfettanti classici, riducendo sia l'impiego di inquinanti che lo spreco di risorse idriche ed energetiche.
- Il PCHS presenta alcuni svantaggi: basandosi sul meccanismo competitivo innescato da probiotici, l'impiego in concomitanza di altri detergenti/disinfettanti nullificherebbe la sanificazione tramite PCHS; inoltre, sebbene la sicurezza sia stata testata, il rischio connesso all'utilizzo di PCHS non è stato testato in reparti con pazienti immunocompromessi.

Analisi delle principali raccomandazioni nazionali su sanificazione e disinfezione degli ambienti sanitari

- L'evoluzione delle conoscenze scientifiche in materia di tecniche e prodotti per la sanificazione, rende necessaria una riflessione su un ampliamento della elaborazione, emanazione, implementazione e monitoraggio di raccomandazioni rivolte alla salubrità degli ambienti sanitari e non sanitari per quanto riguarda in particolare il rischio infettivo. L'obiettivo condiviso a livello di raccomandazioni nazionali è infatti quello di garantire il più possibile standard omogenei di prevenzione e sicurezza delle cure con ampia ricaduta applicativa delle raccomandazioni sulle aziende sanitarie. Sarebbe quindi opportuno riprendere un iter di revisione delle raccomandazioni esistenti e di individuazione e redazione di nuove alla luce delle più recenti evidenze scientifiche e considerandone la portata anche in termini organizzativi ed economici. In proposito, nel documento di consenso su "*Raccomandazioni, Linee Guida e Buone Pratiche: definizioni e percorsi di elaborazione*", prodotto nel febbraio 2020 dalla Sub Area Rischio Clinico della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e PA, si fa richiamo a una fase di rielaborazione e stesura delle raccomandazioni, seguita da emanazione, implementazione, monitoraggio e valutazione, nella prospettiva di un miglioramento continuo.
- Potrebbe, pertanto, essere utile riprendere e riesaminare le attuali raccomandazioni esistenti in materia di sanificazione estendendo i confronti con nuove tecniche e sistemi caratterizzati da evidenze scientifiche di sicurezza ed efficacia e considerando accuratamente anche ulteriori aspetti di valore come una analisi sistematica di tutti i sistemi di sanificazione alternativi ammissibili (in base a requisiti di efficacia e sicurezza *evidence-based*), e la valutazione del rapporto costo/beneficio tra sistemi alternativi messi a confronto. Una tale revisione appare in linea anche con quanto direttamente evidenziato nei documenti di raccomandazione ISS che invitano all'estensione della sperimentazione mediante studi di efficacia e ammettono tra i limiti delle esistenti raccomandazioni il fatto che queste non siano al momento esaustive dei sistemi di sanificazione attualmente disponibili.
- La revisione delle attuali raccomandazioni in materia di disinfezione/sanificazione, è coerente anche con il recente decreto del Ministero dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare del 29 gennaio 2021 dal titolo "*Criteri ambientali minimi per l'affidamento del servizio di pulizia e sanificazione di edifici e ambienti ad uso sanitario*". Nel documento si sottolinea come in ambito ospedaliero le attività di pulizia e sanificazione delle superfici ambientali hanno l'obiettivo di assicurare una situazione a rischio controllato, contenendo la carica microbica entro i limiti riportati nelle "*Linee di Indirizzo sulla valutazione del processo di sanificazione ambientale nelle strutture ospedaliere e territoriali per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza*", specifici per ciascuna tipologia di area di rischio, al fine di ridurre al minimo i fenomeni di ricolonizzazione dell'ambiente mantenendo la carica microbica potenzialmente patogena a livelli bassi e stabili nel tempo e riducendo significativamente i geni di resistenza dei principali patogeni presenti nel campo microbico. Nel documento si evidenzia anche che in ambito assistenziale è opportuno evitare l'abuso dei prodotti disinfettanti e utilizzare i più aggressivi solo quando strettamente necessario, anche al fine di prevenire lo sviluppo di resistenze; ciò può essere raggiunto tramite l'utilizzo di protocolli appropriati e anche attraverso tecniche innovative. Nel documento si fa anche riferimento al-

la valutazione di tecniche e approcci innovativi, alla definizione dei percorsi paziente rischio-correlati e alla misurazione di efficacia del processo di sanificazione introducendo il controllo microbiologico anche nelle aree a medio rischio come misura dell'esito finale di un processo di sanificazione attraverso specifici Indicatori di Risultato Microbiologico.

- **Il PCHS rappresenta un trattamento eleggibile ma non è ancora incluso nelle raccomandazioni nazionali.** È un sistema di igiene stabile nel tempo che supera il tradizionale concetto di igiene temporanea a dei disinfettanti, e che sarebbe eleggibile per essere considerato all'interno di un iter di inclusione nelle raccomandazioni sulla sanificazione ambientale. Secondo la letteratura di riferimento sull'utilizzo nelle aree no Covid, il PCHS risponde tutta una serie di requisiti che possono essere riassunti in: lunga persistenza dell'efficacia di azione; ampio spettro d'azione sui batteri patogeni grazie all'azione aspecifica dei *Bacillus* presenti nel detergente; sicuro per l'uomo e non dannoso per i materiali da trattare; facilità di applicazione; qualità e sicurezza; economicità di gestione.
- **Inoltre, con il PCHS si garantisce la sostenibilità ambientale** con meno rifiuti materiali, meno consumo di prodotti, meno impiego di prodotti chimici definiti pericolosi, minor utilizzo di risorse energetiche e idriche. Le performance ambientali sono state studiate e certificate nel rispetto dei CAM (Criteri Ambientali Minimi) e in coerenza con la Green Economy Legge 28 dicembre 2015. Una politica ambientale a impatto zero genera valore. Il modello prevede la massima riduzione di CO₂ tramite l'identificazione dell'impronta climalterante e la misurazione dell'impatto sull'ambiente. Una strategia ecosostenibile limita al massimo le emissioni di CO₂ e attiva misure compensative, come la piantumazione di alberi, l'acquisto di energia verde e la partecipazione a progetti internazionali contro l'effetto serra. Nello specifico, l'azienda produttrice del PCHS è stata tra le prime in Italia ad ottenere la certificazione ISO 14067 (*Carbon Footprint Systematic Approach*) per l'intero ciclo di vita del proprio servizio di pulizia in ambito sanitario potendolo così quantificare in termini di CO₂-eq/m² pulito annuo. L'azienda ha anche ottenuto il brand "I CARE APPENNINO" per l'impegno a realizzare o sostenere progetti a favore del territorio e della biodiversità delle comunità dell'Appennino Tosco Emiliano che compensano le emissioni di anidride carbonica del proprio servizio di pulizia. Inoltre in data 14 novembre 2019, prima azienda in Italia, ha ottenuto la Certificazione Ecolabel del servizio di pulizia di ambienti sanitario sinonimo di qualità ecologica dei servizi.
- **La certificazione determina un Sistema di Garanzia:** il controllo di qualità si svolge a fronte di sistemi certificativi indicati nei Protocolli Operativi. Il servizio viene verificato sia a livello di processo che di risultato sulla base delle procedure di autocontrollo e della conformità a: Sistema Qualità Uni En Iso 9001 - Soddisfazione del cliente; Sistema di Gestione Salute e Sicurezza UNI ISO 45001 - Sistemi di gestione per la salute e sicurezza sul lavoro; Sistema di Responsabilità Sociale SA 8000 - Tutela del lavoro per impresa e lavoratori; Sistema di Gestione Ambientale ISO 14001 - Massima riduzione dei fattori inquinanti; Standard Anmdo-Cermet - Buone pratiche di pulizia e sanificazione delle strutture sanitarie; Indicatori di Risultato Microbiologico in conformità con "Linee di indirizzo sulla valutazione del processo di sanificazione ambientale nelle strutture ospedaliere e territoriali per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA)".
- Il portale ACC del PCHS è uno strumento interattivo che permette lo scambio di informazioni fra cliente e personale tecnico specializzato, basato su 4 livelli di controllo: economico, tecnico, servizio e qualità. In questo modo i tempi di comunicazione si riducono e l'indice di qualità dei servizi aumenta, il cliente accede sempre e da qualsiasi *device* a tutte le informazioni in totale trasparenza, gli utenti possono accedere solo alle informazioni di loro interesse, grazie ad una registrazione che categorizza gli accessi.
- **Biocompetizione: Igiene Biostabile PCHS:** controlla la contaminazione microbica ambientale e la produzione di igiene, riduce in maniera stabile nel tempo la contaminazione patogena, riduce la carica virale sulle superfici fino a 24 ore, riduce le infezioni correlate all'assistenza (ICA), abbatte le resistenze nell'ecosistema microbico, riduce i costi delle terapie antimicrobiche.
- **I materiali e le attrezzature del PCHS garantiscono la massima resa tecnica.** Ideati e prodotti insieme a facoltà universitarie di spicco e aziende di produzione leader del settore, le attrezzature e i materiali offrono massima resa tecnica e migliore conformità ergonomica, da utilizzarsi come da Protocolli Operativi. La flessibilità operativa di PWR CLEAN 100 permette risultati straordinari grazie alla massima evoluzione della microfibrilla. PWR DAMP 100 rende la scopatura un'operazione di alto valore e massima efficacia.
- **Il 1° gennaio 2023 è stata pubblicata la Circolare 01 della Direzione Generale Prevenzione (DGPRES) "Aggiornamento Circolare "Interventi in atto per la gestione della circolazione del SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2022-2023".** La Circolare 01/2023, nella sezione "Misure di organizzazione dei servizi sanitari", raccomanda ai servizi sanitari di avere la disponibilità e la corretta applicazione di protocolli ospedalieri formalizzati per la disinfezione e sanificazione solo degli ambienti di soggiorno dei pazienti SARSCoV2 positivi. Invece, per quanto riguarda gli ambienti di vita in ambito non sanitario si conferma che l'attuale situazione sanitaria è concretamente differente dallo scenario del 2020, non essendo configurata come emergenza sanitaria, e che le normali attività di pulizia sono ritenute idonee e sufficienti al con-

tenimento di tutte le infezioni virali e non. A tal proposito, è opportuno ricordare la definizione di sanificazione (Articolo 1. (Comma 1) lettera e) del D.M. 07/07/1997, n. 274 “Regolamento di attuazione degli articoli 1 e 4 della legge 25/01/1994, n. 82, per la disciplina delle attività di pulizia, di disinfezione, di disinfestazione, di derattizzazione e di sanificazione” (G.U. n. 220 13/08/1997, n. 188): “*sono attività di sanificazione quelle che riguardano il complesso di procedimenti e operazioni atti a rendere sani determinati ambienti mediante l’attività di pulizia e/o di disinfezione e/o di disinfestazione ovvero mediante il controllo e il miglioramento delle condizioni del microclima per quanto riguarda la temperatura, l’umidità e la ventilazione ovvero per quanto riguarda l’illuminazione e il rumore*”.

Valutazione etica dell’utilizzo del Sistema Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS) in Italia

- **Step 1: Raccolta e analisi dei dati.** Il PCHS è un sistema integrato di processi e metodi per l’igiene degli ambienti, ideato da Copma srl e che ha ottenuto l’Ecolabel UE il 14 novembre 2019. Il sistema integrato consiste nell’utilizzo, ai fini della sanificazione, di detergenti ecologicamente sostenibili basati su una miscela contenente 10^7 CFU/mL di probiotici del genere *Bacillus*, sotto forma vegetativa e sporigena e con carica microbica non patogena. Il meccanismo utilizzato è quello della sostituzione di batteri patogeni presenti sulle superfici con probiotici, mediante un antagonismo competitivo. L’utilizzo di una soluzione di *Bacillus spp.* viene integrato da una specifica tecnica di attivazione per la competizione biologica, dall’uso di specifici materiali in microfibra combinando attività di spolveratura e di lavaggio, da procedure certificate e controllo microbiologico. Le operazioni di sanificazione sono eseguite secondo i protocolli PCHS, che prevedono un piano di addestramento dello staff alla cultura dell’igiene e al governo del processo attraverso il sistema informatico ACC *Always Connected Copma*, in modo da aumentare l’efficacia di processo e i risultati.
- **Step 2: Valutazione etica.**
 1. **Efficacia e sicurezza.** Tra gli approcci utilizzati ai fini della riduzione delle ICA, il sistema integrato PCHS ha dimostrato di mantenere nel tempo la riduzione dei batteri patogeni come *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida* e *Aspergillus spp.*, e *C. difficile* sporigeno, sulle superfici sottoposte al trattamento fino al 90% in più rispetto alla disinfezione convenzionale, non creando tra l’altro forme di resistenza.
 2. **Impatto ambientale.** Il PCHS riduce l’utilizzo di detergenti e disinfettanti convenzionali, e - di conseguenza - la quantità di inquinanti chimici sia nei

luoghi dove si adoperano, sia nell’ambiente più in generale. La certificazione Ecolabel UE è stata, infatti, preceduta da uno studio finalizzato alla verifica dell’impatto ambientale del PCHS. I risultati hanno evidenziato che con l’utilizzo del PCHS si ottiene la riduzione del consumo di sostanze chimiche (45%), dell’impronta di carbonio (35%) e dei consumi elettrici e idrici (29-33%). Il PCHS riduce, inoltre, la presenza di batteri patogeni e lo sviluppo di varianti batteriche antimicrobico-resistenti. Il suo potenziale per il controllo degli odori sembra si traduca, infine, in un vantaggio competitivo rispetto ai tradizionali prodotti per la pulizia a base chimica.

3. **Qualità della vita.** La prevenzione delle ICA contribuisce indubbiamente al miglioramento della qualità della vita dei pazienti ricoverati in luoghi di assistenza e di cura. In base ai dati disponibili, il miglioramento delle condizioni igieniche impatta in modo positivo sul benessere mentale, oltre che sulla salute fisica. La riduzione delle ICA consente, inoltre, di ridurre condizioni di dolore, sofferenza, perdita di autosufficienza, conseguenti a possibili sovra-infezioni in soggetti già affetti da altre patologie. La possibilità di un bilancio positivo in termini di DALY (*Disability-adjusted life year*) a seguito degli interventi di sanificazione, consente di affermare che il PCHS è un metodo utile al miglioramento della qualità della vita.
4. **Giustizia ed equità degli interventi.** Il principio ispiratore di un sistema sanitario informato alla solidarietà, come il SSN in Italia, è quello di garantire la parità di accesso a interventi di prevenzione e a cure efficaci. La limitatezza delle risorse sanitarie rende, però, necessaria una valutazione di costo-efficacia e la definizione delle priorità delle politiche sanitarie. Se si ha, però, a disposizione un trattamento di sanificazione come il PCHS, con un profilo di efficacia e sicurezza superiore agli standard, questo andrebbe messo a disposizione di tutte le strutture sanitarie. Il criterio etico, che deve guidare questa scelta, è il criterio dell’equità in base al quale va garantito l’accesso alle procedure di sanificazione a tutti i luoghi di assistenza e di cura. E, anche qualora la tecnica in esame - pur presentando un ottimo bilancio in termini di benefici ricercati - non fosse economicamente vantaggiosa, essa andrebbe comunque assicurata dal momento che il valore in gioco sono vite umane.
- **Step 3: Elaborazione del parere.** Dalla valutazione svolta emerge che il PCHS è efficace nella riduzione delle ICA, più sicuro rispetto ai tradizionali prodotti per la pulizia a base chimica, e con un basso impatto ambientale. Se a questo si aggiungono le ricadute positive in termini di miglioramento della qualità di vita e il vantaggio economico sul lungo termine, il giudizio etico non può che essere positivo. Un ampio utilizzo del PCHS potrà consentire di raccogliere - nel tempo - ulteriori evidenze per confermarne efficacia e sicurezza e utili per un eventuale *reassessment* del sistema.

Bibliografia

- [1] Calabrò GE, Caselli E, Rognoni C, Laurenti P, Moscato U, DI Pietro ML, Gualano MR, Cascini F, D'Ambrosio F, Pattavina F, Vincenti S, Maida A, Mancini R, Martinelli S, Amantea C, Corona VF, Daniele A, Paladini A, Rossi MF, LA Gatta E, Petrella L, Puleo V, Tarricone R, Ricciardi W. Valutazione di Health Technology Assessment del sistema di sanificazione biologico a base di probiotici del genere *Bacillus* (PCHS). *J Prev Med Hyg* 2022;63(3 Suppl 1):E1-E123. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.3s1>
- [2] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Arnoldo L, Volta A, Bisi M, Antonioli P, Laurenti P, Ricciardi W, Vincenti S, Mazzacane S, Caselli E. Potential use of a combined bacteriophage-probiotic sanitation system to control microbial contamination and AMR in healthcare settings: a pre-post intervention study. *Int J Mol Sci* 2023;24:6535. <https://doi.org/10.3390/ijms24076535>.
- [3] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Cason C, Comar M, Volta A, Bisi M, Fumagalli D, Mazzacane S, Caselli E. Shaping the subway microbiome through probiotic-based sanitation during the COVID-19 emergency: a pre-post case-control study. *Microbiome* 2023;11:64. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01512-2>
- [4] Ministero della Salute. Circolare DG-PRE del 01/01/2023 "Aggiornamento Circolare "Interventi in atto per la gestione della circolazione del SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2022-2023". Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=91260&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 03/07/2023).

Conclusioni

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, WALTER RICCIARDI¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

² VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation, Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Le evidenze scientifiche raccolte nel report di HTA pubblicato a fine 2022 [1], evidenziano che a livello europeo, ogni anno, le Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) colpiscono circa 4 milioni di pazienti e sono causa di oltre 37.000 decessi, di cui solo 10.000 in Italia. I costi per la gestione di queste infezioni superano il miliardo di €/anno, con un impatto economico notevole anche in termini di prolungamento dei tempi di degenza e maggior impiego di antibiotici. Gli ambienti sanitari svolgono un ruolo importante nella trasmissione delle ICA e, pertanto, adeguati ed efficienti processi di sanificazione sono fondamentali per il controllo di queste infezioni.

Dalle evidenze analizzate si evince un *burden* epidemiologico considerevole delle ICA anche in Italia, con valori di prevalenza variabili dal 3,6% al 13,3% nella popolazione generale. Il controllo della contaminazione microbica è essenziale e, ad oggi, è stato affrontato mediante uso di disinfettanti chimici che tuttavia non prevengono la ricontaminazione, hanno un elevato impatto ambientale e possono favorire l'ulteriore comparsa e selezione di AMR. Il sistema di sanificazione PCHS, al contrario, non contiene disinfettanti, ma si basa su detergenti ecosostenibili (*fully ecolabelled*) contenenti selezionate spore di probiotici del genere *Bacillus*, che integra diversi fattori come procedure certificate, specifici materiali in microfibra e un piano di formazione dedicato al personale. Il sistema PCHS prevede anche un controllo microbiologico nelle aree a Medio Rischio come misura dell'esito finale del processo di sanificazione, attraverso specifici Indicatori di Risultato Microbiologico in conformità con "Linee di indirizzo sulla valutazione del processo di sanificazione ambientale nelle strutture ospedaliere e territoriali per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA)".

I test sul PCHS sono stati condotti sia in saggi in sospensione che su superficie, secondo le rispettive normative UNI EN 14476:2019 e UNI EN 16777:2019. Rispetto ai sistemi di *cleaning* e sanificazione convenzionali, basati sull'utilizzo di composti chimici, il PCHS mostra i seguenti vantaggi: basso livello ambientale (*ecolabel*); effetto decontaminante stabile nel tempo (azione stabile anche antivirale fino a 24 ore); prevenzione dei fenomeni di ricontaminazione; nessuna selezione o induzione di antibiotico-resistenza; riduzione dei patogeni dotati di AMR fino al 99,9%. Queste caratteristiche si associano a: riduzione dell'incidenza di ICA, riduzione del consumo di farmaci antimicrobici, riduzione della spesa sanitaria.

Il PCHS è stato testato su campo in diversi *setting* ospedalieri in Italia e all'estero. Gli studi sono stati condotti essenzialmente nei reparti di medicina interna per adulti. Ulteriori studi sono stati effettuati recentemente, durante

il periodo pandemico COVID-19, includendo ospedali pediatrici [2], reparti a medio rischio di ospedali per adulti [3] e ambienti non sanitari [4]. I dati ottenuti negli studi effettuati durante il periodo pandemico, sia in ambiente ospedaliero che sui trasporti pubblici, hanno evidenziato che il PCHS è efficace nell'abbattere la contaminazione patogena anche in presenza di saltuari interventi di disinfezione chimica, mentre l'uso continuativo di disinfettanti a base di cloro inattiva la componente probiotica del PCHS e ne previene l'azione, riportando i valori di contaminazione e di AMR a quelli originali. Ciò sottolinea che l'effetto del PCHS è reversibile ed è necessario un uso continuativo per garantire la stabilità dei risultati ottenuti. In tali studi, oltre all'azione contro patogeni di natura batterica e micotica, si è anche osservata una efficace azione anti-SARS-CoV-2 del PCHS, come dimostrato dall'assenza di virus nei reparti trattati, pur in documentata presenza di soggetti infetti. Per quanto riguarda lo studio in ambiente non sanitario [4], i risultati ottenuti sui mezzi pubblici durante il periodo pandemico (specificamente nei treni della metropolitana di Milano ATM), hanno evidenziato un'efficacia anche superiore nell'abbattimento stabile dei patogeni (-100% dopo 3 mesi di utilizzo) sia sulle superfici che nell'aria, confermando anche il significativo decremento di AMR, rispetto alla igienizzazione convenzionale effettuata mediante cloro, alcool e sali di ammonio quaternario. In parallelo, si è osservata anche una significativa riduzione del numero di superfici positive per la presenza di SARS-CoV-2 (-62%) e del carico virale sulle superfici (-99%), mediante analisi in *digital droplet* PCR, dotata di elevata sensibilità. Ciò suggerisce un possibile impiego del sistema PCHS esteso ad ambienti non sanitari in cui sia auspicabile una sanificazione stabile, come gli ambienti comunitari ad elevata frequentazione.

Nessuno studio è stato condotto in reparti con pazienti immunocompromessi. Pertanto, in futuro, potrebbe essere utile l'esecuzione di ulteriori studi nell'ambito di altri *setting* assistenziali e mediante studi epidemiologici al fine di produrre ulteriori evidenze utili per un eventuale *reassessment* del sistema.

Dai dati presentati nel report si evince come la diffusione dell'impiego di sistemi di sanificazione ambientale sostenibili, come il PCHS, potrebbe ridurre i tassi di ICA e AMR senza costi aggiuntivi per i sistemi sanitari. In effetti, l'introduzione del PCHS come pratica di sanificazione ordinaria in 5 anni potrebbe portare a risparmi che vanno da 13.8 (analisi del caso base) a 452 milioni di € (analisi su ricoveri per acuti, inclusi rimborsi assicurativi per ICA gravi, con utilizzo al 100% del PCHS). Oltre ad essere efficace ed economicamente vantaggioso, quindi, il PCHS presenta dei punti di forza molto rile-

vanti nel panorama attuale, in cui assumono sempre più importanza le caratteristiche di sicurezza e biosostenibilità. Infatti, oltre a ridurre il rischio di insorgenza di resistenze microbiche, il PCHS riduce notevolmente l'impatto ecologico delle manovre di sanificazione rispetto ai disinfettanti classici, garantendo, allo stesso tempo, la sicurezza di pazienti e lavoratori presenti nei locali in cui vengono applicate le procedure di sanificazione, visto l'impiego di probiotici non patogeni nell'uomo. Inoltre, il giudizio etico sul PCHS risulta essere positivo, in funzione dell'efficacia nella riduzione delle ICA, dalla maggiore sicurezza rispetto ai tradizionali prodotti per la pulizia a base chimica, e in rapporto al suo basso impatto ambientale, a cui si aggiungono le ricadute positive in termini di miglioramento della qualità di vita e il vantaggio economico sul lungo termine. Pertanto, un ampio utilizzo del PCHS potrà consentire di raccogliere – nel tempo – ulteriori evidenze per confermarne efficacia e sicurezza e utili per un eventuale *reassessment* del sistema.

Sulla base dei dati ad oggi disponibili, il PCHS mostra grandi potenzialità per un utilizzo in quegli ambienti in cui non sia necessaria una condizione di sterilità ma una sanificazione stabile, che porti a limitare la contaminazione patogena e farmaco-resistente correlata all'insorgenza di infezioni di difficile approccio terapeutico. Potrebbero, pertanto, essere inclusi, oltre a quello ospedaliero nei reparti a basso e medio rischio, anche gli ambienti domestici, comunitari e dei trasporti. Agli ambienti per utilizzo umano, si potrebbero aggiungere anche quelli utilizzati per l'allevamento di animali e l'uso in agricoltura (peraltro già ampiamente diffuso), allo scopo di mettere in atto una strategia *"one health"* in linea con i principi indicati dalla Comunità Europea per la lotta all'AMR e nel rispetto delle indicazioni comunitarie di sostenibilità ecologica.

In conclusione, le evidenze scientifiche raccolte nell'HTA precedentemente pubblicato [1], e nel presente *update* del report, dimostrano i rilevanti possibili benefici di una strategia preventiva delle ICA e dell'AMR, mediante l'implementazione dell'uso di sistemi innova-

tivi, come il PCHS, sempre più efficaci, sicuri (per sé e per l'ambiente circostante) e sostenibili, nonché di strumenti appropriati, come il PCHS, per la sanificazione degli ambienti ospedalieri e comunitari, anche in rapporto all'attuale contesto sanitario non più in stato di emergenza COVID-19 e alla luce della nuova Circolare DGPRE 01/2023 [5].

Bibliografia

- [1] Calabrò GE, Caselli E, Rognoni C, Laurenti P, Moscato U, DI Pietro ML, Gualano MR, Cascini F, D'Ambrosio F, Pattavina F, Vincenti S, Maida A, Mancini R, Martinelli S, Amantea C, Corona VF, Daniele A, Paladini A, Rossi MF, LA Gatta E, Petrella L, Puleo V, Tarricone R, Ricciardi W. Valutazione di Health Technology Assessment del sistema di sanificazione biologico a base di probiotici del genere *Bacillus* (PCHS) [Health Technology Assessment of the Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS)]. *J Prev Med Hyg* 2022;63(3 Suppl 1):E1-E123. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.3s1>
- [2] Soffritti I, D'Accolti M, Cason C, Lanzoni L, Bisi M, Volta A, Campisciano G, Mazzacane S, Bini F, Mazziga E, Toscani P, Caselli E, Comar M. Introduction of Probiotic-Based Sanitation in the Emergency Ward of a Children's Hospital During the COVID-19 Pandemic. *Infect Drug Resist* 2022;15:1399-410. <https://doi.org/10.2147/IDR.S356740>
- [3] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Arnoldo L, Volta A, Bisi M, Antonioli P, Laurenti P, Ricciardi W, Vincenti S, Mazzacane S, Caselli E. Potential use of a combined bacteriophage-probiotic sanitation system to control microbial contamination and AMR in healthcare settings: a pre-post intervention study. *Int J Mol Sci* 2023;24:6535. <https://doi.org/10.3390/ijms24076535>
- [4] D'Accolti M, Soffritti I, Bini F, Mazziga E, Cason C, Comar M, Volta A, Bisi M, Fumagalli D, Mazzacane S, Caselli E. Shaping the subway microbiome through probiotic-based sanitation during the COVID-19 emergency: a pre-post case-control study. *Microbiome* 2023;11:64. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01512-2>
- [5] Ministero della Salute. Circolare DG-PRE del 01/01/2023 "Aggiornamento Circolare "Interventi in atto per la gestione della circolazione del SARS-CoV-2 nella stagione invernale 2022-2023". Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=91260&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 03/07/2023).