TRADUZIONE DELL'ARTICOLO: *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 Jun 23;9(6):502, scaricabile da https://www.mdpi.com/2076-0817/9/6/502*

Un Sistema di Sanificazione a Base di Probiotici per la Riduzione delle Infezioni Correlate all'Assistenza e delle Antibiotico-Resistenze: Analisi di Impatto sul Budget

Rosanna Tarricone [1,2], Carla Rognoni [1,*], Luca Arnoldo [3], Sante Mazzacane [4] e Elisabetta Caselli [4,5]

1 Centre for Research on Health and Social Care Management (CERGAS), SDA Bocconi School of Management, 20136 Milano, Italy; rosanna.tarricone@unibocconi.it
2 Department of Social and Political Sciences, Bocconi University, 20136 Milano, Italy; rosanna.tarricone@unibocconi.it
3 Department of Medicine, University of Udine, 33100 Udine, Italy; luca.arnoldo@uniud.it
4 CIAS Interdepartmental Research Centre, Department of Architecture, Department of Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Ferrara, 44122 Ferrara, Italy; sante.mazzacane@unife.it (S.M.); elisabetta.caselli@unife.it (E.C.)
5 Section of Microbiology, Department of Chemical & Pharmaceutical Sciences, University of Ferrara, 44121 Ferrara, Italy; elisabetta.caselli@unife.it
* Contatto: carla.rognoni@unibocconi.it

Ricevuto: 20 Maggio 2020; Accettato: 18 Giugno 2020; Pubblicato: 23 Giugno 2020

Abstract: Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) e la resistenza agli antibiotici hanno elevati oneri sociali ed economici. Gli ambienti sanitari svolgono un ruolo importante nella trasmissione delle ICA. Il Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS) ha dimostrato di ridurre i patogeni presenti sulle superfici ospedaliere fino al 90% rispetto alla disinfezione chimica convenzionale (conventional chemical cleaning - CCC). Il presente studio ha confrontato il PCHS verso la CCC in termini di riduzione delle ICA, considerando anche la loro gravità, le relative resistenze agli antibiotici e i costi. I tassi di incidenza delle ICA e le resistenze agli antibiotici sono stati stimati da uno studio multicentrico pre-post, di tipo interventistico, condotto precedentemente (6 mesi CCC + 6 mesi PCHS), dopo aver applicato la tecnica del "propensity score matching". Un'analisi di impatto sul budget ha confrontato lo scenario attuale di utilizzo della CCC verso scenari futuri che considerano un aumentato utilizzo del PCHS, dal 5% al 50% nei prossimi cinque anni, nella prospettiva ospedaliera in Italia. L'incidenza cumulativa delle ICA è risultata del 4.6% per la CCC (N = 4160) e del 2.4% per il PCHS (N = 4160) ($p < 0.0001$) (OR = 0.47, IC 95% 0.37-0.60), con ICA severe pari a 1.57% vs 1% e resistenze antibiotiche rispettivamente dell'1.13% contro lo 0.53%. Un incremento dell'utilizzo del PCHS verso la CCC nei reparti di medicina interna/geriatria e neurologia nei prossimi 5 anni in Italia consentirebbe di evitare almeno 31000 ICA e 8500 antibiotico-resistenze e di risparmiare almeno 14 milioni di €, di cui 11.6 per il trattamento di ICA resistenti. Sistemi di igiene innovativi e sostenibili dal punto di vista ambientale, come il PCHS, potrebbero ridurre sostanzialmente la resistenza agli antibiotici, aumentando la protezione della salute in tutto il mondo.

Parole chiave: infezioni correlate all'assistenza; resistenza antimicrobica; consumo di antibiotici; sistema di sanificazione a base di probiotici; sanificazione; analisi di impatto sul budget; costi

1. Introduzione

In tempi di COVID-19, non c'è momento migliore per parlare di malattie infettive e resistenza antimicrobica (antimicrobial resistance - AMR). L'AMR è motivo di grave preoccupazione per tutte le organizzazioni sanitarie per quanto riguarda gli impatti clinici, sociali ed economici, tanto da essere considerata una vera emergenza sanitaria del millennio. La resistenza antimicrobica si verifica quando i microrganismi, in seguito all'esposizione a farmaci antimicrobici, diventano a loro resistenti. I microrganismi che sviluppano la resistenza antimicrobica sono talvolta chiamati "superbatteri". Di conseguenza, i farmaci diventano inefficaci e le infezioni persistono nel corpo degli individui, aumentando il rischio di diffusione ad altri individui e il rischio di morte [1].

L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) ha stimato che circa 2.4 milioni di persone potrebbero morire in Europa, Nord America e Australia tra il 2015 e il 2050 a causa di infezioni da superbatteri e che circa 1.75 milioni di anni di vita aggiustati per la disabilità (disability-adjusted life years - DALYs) verranno persi, a meno che non vengano attuate azioni per arginare la resistenza agli antibiotici [2]. Tuttavia, si notano grandi differenze tra paesi, con quelli dell'Europa meridionale che riportano il carico più pesante della resistenza antimicrobica. Solo in Italia, tra il 2015 e il 2050, il modello dell'OCSE stima che 500000 vite e 311000 DALYs andranno persi a causa della resistenza antimicrobica. Stime più recenti riportano che 700000 decessi ogni anno nel mondo potrebbero essere dovuti a batteri resistenti agli antibiotici [3]. Nell'area Europea, oltre 670000 infezioni sono causate da antibiotico-resistenze e circa 33000 persone muoiono come conseguenza diretta di questi tipi di infezione, con oltre 10000 decessi solo in Italia [4].

L'impatto della resistenza antimicrobica sulle spese sanitarie sarebbe equivalente a 1.5 miliardi di dollari all'anno per i paesi dell'UE, il che significa che nel periodo 2015-2050, il costo totale per questi sistemi sanitari sarebbe di 60 miliardi di dollari. Ancora una volta, l'Italia riporta il costo più alto con 393 milioni di dollari spesi ogni anno dal sistema sanitario a seguito della diffusione delle AMR [2].

L'utilizzo eccessivo e inappropriato di antibiotici è uno dei principali fattori dell'insorgenza della resistenza agli antibiotici nei patogeni umani. I microrganismi isolati in ospedale sono più resistenti agli antibiotici rispetto a quelli isolati nella collettività. La causa è legata all'utilizzo, in questo contesto, di una maggiore quantità di agenti antimicrobici, che aumenta la probabilità che i batteri sviluppino meccanismi, a causa di mutazioni genetiche o scambio genico, che permettano loro di sopravvivere nonostante la presenza di antibiotici [5]. Un'importante conseguenza della resistenza agli antibiotici è rappresentata dalle infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA) difficili da trattare, vale a dire quelle infezioni contratte da un paziente durante la sua degenza in ospedale, in qualsiasi contesto di assistenza, che era assente al momento del ricovero. Esiste una stretta correlazione tra AMR e ICA in quanto il 75% delle infezioni risulta resistente agli antibiotici [6]. Le ICA colpiscono ogni anno 3.2 milioni di pazienti in Europa, causando circa 37000 decessi come conseguenza diretta, con un ruolo prevalente e crescente di agenti patogeni multi-resistenti (multi-drug resistant - MDR) [7,8]. È tuttavia chiaro che l'uso eccessivo di antibiotici non è l'unica causa di resistenza antimicrobica. I fattori trainanti della resistenza antimicrobica sono multifattoriali e multifattoriali dovrebbero essere anche gli interventi, coinvolgendo i diversi settori salute umana, animale e ambientale, in un approccio "One Health" [9]. È necessario quindi attuare misure simultanee per migliorare i servizi igienico-sanitari, il controllo e la prevenzione delle infezioni, l'accesso all'acqua potabile, la governance e la spesa pubblica per l'assistenza sanitaria per affrontare la resistenza antimicrobica su scala globale [10]. Collignol e colleghi hanno scoperto che infrastrutture più precarie, con scarsa igiene, sono costantemente associate a livelli più elevati di resistenza antimicrobica e che, ad esempio, i livelli di resistenza a *E. Coli* diminuiscono del 18.6% per ogni unità di miglioramento dell'indicatore di dotazione infrastrutturale [10].

Risultati analoghi sono presentati nell'analisi dell'OCSE, che mostra come semplici attività, come la promozione del lavaggio delle mani e una migliore igiene nelle strutture sanitarie (ad es. ospedali e comunità), potrebbero più che dimezzare il rischio di morte e ridurre l'impatto sanitario dell'AMR [2]. Il solo programma "ospedaliero" (che include il miglioramento dell'igiene delle mani, programmi di gestione e maggiore attenzione all'igiene ambientale) ridurrebbe dell'85% l'impatto

delle AMR, produrrebbe risparmi di 4.1 USD pro capite all'anno, evitando circa 1.3 milioni di DALYs e salvando 55000 anni di vita nei 33 paesi considerati.

Al giorno d'oggi, il ruolo dell'igiene nelle strutture ospedaliere per la gestione delle ICA e, più in generale, per la riduzione della trasmissione infettiva, è di fondamentale importanza. La disinfezione tradizionale a base di sostanze chimiche è notoriamente di scarsa efficienza nella decontaminazione [11] in quanto non riesce a prevenire la ricontaminazione [12]; inoltre, la disinfezione chimica ha un elevato impatto ambientale e può contribuire alla selezione di agenti patogeni resistenti [13,14].

Sono stati proposti nuovi approcci, tra cui disinfettanti, vapore, sistemi di dispersione automatizzati e superfici antimicrobiche [13], ma solo alcuni studi si sono concentrati sull'impatto di pratiche di igiene avanzate o alternative nella pratica corrente [15]. Un intervento che ha l'obiettivo di migliorare l'igiene ambientale comporta una delle tre azioni seguenti: (1) sostituzione del disinfettante, ovvero un passaggio dal detergente al disinfettante o ad un altro disinfettante che si presume abbia una maggiore efficacia contro specifici agenti patogeni; (2) pulizia senza contatto, ovvero l'uso di un dispositivo di pulizia automatizzato, che emetta vapore di perossido di idrogeno o radiazioni ultraviolette, per disinfettare i luoghi dopo la pulizia ordinaria; e (3) migliorare l'efficacia della pulizia, vale a dire, con tempi di pulizia aggiuntivi attraverso l'impiego di nuovo personale; verifica, monitoraggio e riscontro sulle pratiche di pulizia e accuratezza; formazione del personale e nuove tecniche di applicazione dei prodotti, come l'uso di salviette monouso o panni con codice colore [15]. Il costo medio degli interventi per il miglioramento dell'igiene ambientale è stato stimato pari a 30.6 USD per persona all'anno, in base alle componenti dei diversi tipi di interventi che rientrano in una delle tre categorie sopra indicate, mentre l'efficacia nel ridurre i tassi di resistenza antimicrobica è stata stimata tra il 26% e 49% [2].

Tra i nuovi approcci, il Probiotic Cleaning Hygiene System (PCHS®), basato su detergenti ecologicamente sostenibili contenenti spore di probiotici del genere *Bacillus*, integra diversi fattori come una tecnica di attivazione specifica per la competizione biologica, l'utilizzo di materiali specifici in microfibra (che combinano le attività di spazzatura e lavaggio), procedure certificate e controllo microbiologico. Questi fattori garantiscono degli standard che includono un basso carico microbico e stabilità nel tempo. Le operazioni di sanificazione vengono eseguite in conformità con i protocolli PCHS®, che prevedono anche un piano di formazione specifico per il personale, basato sulla cultura dell'igiene, al fine di garantire l'efficacia del processo e dei risultati.

La ricerca sperimentale ha dimostrato che il PCHS è in grado di ridurre costantemente i patogeni di superficie fino al 90% in più rispetto ai disinfettanti convenzionali [16,17] senza indurre la selezione di ceppi resistenti ai farmaci, come dimostrato dalle analisi molecolari dell'intero resistoma del microbiota presente sulle superfici trattate [17– 19]. In uno studio multicentrico, il sistema ha dimostrato di ridurre l'incidenza cumulativa di ICA da un 4.8% globale al 2.3% (OR = 0.44, IC 95% 0.35-0.54) ($p < 0.0001$), rispetto alla disinfezione chimica. Inoltre, i geni di resistenza antimicrobica contenuti nei microbi di superficie sono diminuiti fino al 99%, mentre il consumo di farmaci antimicrobici associato all'insorgenza di ICA ha mostrato una riduzione globale del 60.3%, con una riduzione del 75.4% dei costi associati [19,20].

Sebbene le attuali evidenze sul PCHS derivino da un numero molto elevato di pazienti (N = 11461) [20], l'analisi dei dati è stata eseguita confrontando i gruppi di pazienti nei periodi pre-PCHS e PCHS senza imporre la sovrapponibilità delle caratteristiche dei pazienti stessi, portando così a possibili bias nei risultati [19]. Il presente studio mira a colmare questa lacuna, confrontando i costi e gli outcomes del metodo PCHS rispetto alla disinfezione chimica convenzionale (CCC) dopo aver effettuato un "matching" dei pazienti nei due gruppi e aver misurato l'impatto del PCHS in termini di (i) riduzione delle ICA, (ii) esiti delle ICA, (iii) tassi di resistenza agli antibiotici, (iv) costi.

2. Materiali e Metodi

2.1. Disegno dello Studio

Uno studio pre-post intervento [20] è stato condotto dal 1° gennaio 2016 al 30 giugno 2017 in cinque ospedali pubblici italiani (più un ospedale di controllo) con l'obiettivo di valutare l'incidenza delle ICA. Lo studio si è sviluppato in due fasi: una fase di indagine pre-intervento di 6 mesi, in cui gli ospedali hanno mantenuto le procedure di disinfezione chimica convenzionale (CCC) basate essenzialmente sull'uso di prodotti a base di cloro, e una fase di intervento di 6 mesi (PCHS), che ha comportato l'utilizzo del sistema PCHS. In breve, il CCC era rappresentato da ipoclorito di sodio allo 0.1%, mentre il sistema "ecolabel" PCHS, contenente 107 probiotici/mL, è stato utilizzato con diluizione 1:100 in acqua. Sia la CCC che il PCHS sono stati applicati quotidianamente. Al fine di ottenere un campione di pazienti omogenei per la stima dell'incidenza delle ICA, sono stati considerati i reparti di medicina interna/geriatria e neurologia. Un totale di 5930 e 5531 pazienti sono stati arruolati rispettivamente nelle fasi CCC e PCHS.

In questo studio, al fine di rendere comparabili i pazienti nei gruppi CCC e PCHS, è stato considerato un "propensity score" per tener conto dei possibili bias nella selezione [21–23]. Più specificamente, è stata eseguita una procedura di propensity score matching (PSM) con il metodo "nearest neighbor" per identificare i due sottogruppi di pazienti. Il propensity score è stato costruito come funzione "logit" della probabilità per un paziente con caratteristiche di base specifiche di essere gestito con il PCHS o con la CCC. Le caratteristiche e i fattori prognostici dei pazienti sono stati selezionati tramite consenso tra i clinici coinvolti nello studio, con particolare attenzione ai parametri che hanno riportato differenze statisticamente significative tra i due gruppi: età ($p = 0.0001$), sesso ($p = 0.003$), presenza di catetere urinario ($p = 0.01$), autosufficienza ($p = 0.009$), presenza di piaghe da decubito ($p = 0.00001$), presenza di ventilazione meccanica ($p = 0.00001$), uso di antibiotici nelle ultime due settimane ($p = 0.00001$), nutrizione parenterale ($p = 0.00001$), presenza al ricovero di microrganismi resistenti ai farmaci (MDR) ($p = 0.008$). Il motivo del ricovero ospedaliero è stato escluso dall'insieme delle variabili utilizzate nel processo di matching perché non ritenuto rilevante per l'analisi delle ICA. Il software STATA 14 e il comando psmatch2 [24] sono stati utilizzati per eseguire il PSM.

2.2. Outcomes dello Studio

Gli "outcomes" valutati in questo studio sono stati: (i) numero di ICA per 1000 giorni/paziente in entrambi i periodi CCC e PCHS; (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. Le antibiotico-resistenze sono state identificate ipotizzando l'insorgenza di una resistenza agli antibiotici in caso di cambio di terapia, coerentemente con quanto ipotizzato negli studi precedenti nello stesso contesto [25-28]. In particolare, per ciascun paziente, sono stati classificati come resistenza agli antibiotici i casi in cui il numero di antibiotici somministrati fosse superiore al numero di ICA per quel paziente (ad esempio, due farmaci per la gestione di una sola ICA).

Per quanto riguarda gli esiti delle ICA, questi sono stati valutati in termini di gravità degli eventi stessi secondo l'Australian Incident Monitoring System (AIMS) [29], che classifica gli eventi avversi in base a 8 livelli di gravità da 'nessun esito' a 'conseguenze gravi/fatali'.

Poiché siamo consapevoli che è necessario effettuare un'attenta valutazione del rischio per utilizzare l'innovativo sistema biologico in modo più ampio, evitando potenziali effetti dannosi, la sicurezza dell'utilizzo del PCHS è stata accertata sia valutando qualsiasi potenziale capacità infettiva dei *Bacillus* del PCHS di per sé nei pazienti ospedalizzati, sia analizzando le caratteristiche genetiche dei *Bacillus* del PCHS. In breve, in ogni centro clinico che ha utilizzato il PCHS, è stata implementata una sorveglianza microbiologica, includendo *Bacillus* spp. nell'elenco degli "alert organisms" nella ricerca di potenziali microbi infettivi eseguita dai laboratori di microbiologia degli ospedali coinvolti.

2.3. Utilizzo di Risorse Sanitarie e Costi

Un'analisi economica è stata condotta per stimare i costi (EUR, 2019) delle terapie farmacologiche per il trattamento delle ICA nei gruppi CCC e PCHS, con un'analisi per sottogruppi eseguita sui casi di antibiotico-resistenza. Il costo per il trattamento farmacologico è stato calcolato a partire dal costo giornaliero per paziente. Ad ogni ospedale è stato chiesto di fornire, per i farmaci antimicrobici (compresi antibiotici e antimicotici), il costo giornaliero per paziente della dose standard, distinguendo per le diverse vie di somministrazione. In caso di dati mancanti per un ospedale, è stato calcolato un costo medio basato sui dati forniti dagli altri ospedali per lo stesso farmaco. La Tabella 1 mostra per ogni farmaco il costo giornaliero e i valori minimo e massimo rilevati nei diversi ospedali, per le diverse vie di somministrazione. Un singolo valore riportato per un farmaco o via di somministrazione significa che il costo era lo stesso per i diversi ospedali o che solo un centro clinico lo ha utilizzato (quest'ultimo caso è identificato da un asterisco).

Il costo totale per paziente è stato calcolato moltiplicando il costo giornaliero per la durata del trattamento e sommando i costi dei diversi trattamenti a lui somministrati.

L'analisi non ha tenuto conto del costo della sanificazione degli ambienti ospedalieri, in quanto equivalente per PCHS e CCC, da quanto risulta da una gara d'appalto pubblica nazionale aggiudicata dal fornitore del PCHS [30]. L'Appendice A (Tabella A6) mostra i costi della disinfezione chimica tradizionale rispetto al PCHS in termini di ore di lavoro, in base a tre tipi di aree e allo stesso elenco di attività di pulizia.

La durata della degenza ospedaliera è stata analizzata per i pazienti nei gruppi CCC e PCHS, includendo i pazienti che hanno sviluppato resistenza agli antibiotici, al fine di stimare eventuali differenze tra i due gruppi.

Tabella 1. Costi giornalieri o intervallo minimo-massimo delle terapie farmacologiche antimicrobiche per paziente.

Farmaco	Somministraz. Endovenosa (€)	Inalazione (€)	Somministraz. Orale (€)	Somministraz. Parenterale (€)
Ambisome *	246.71			
Amikacina	1.2–3.06			
Amoxicillina			0.09–0.6	
Amoxicillina/acido clavulanico	2.58–5.9		0.05–0.33	
Ampicillina	1.96–3.93		0.99	
Ampicillina/sulbactam	4.44–7.86			
Anidulafungina *	354			
Caspofungin *	560.99			
Cefixima			1.14–2.01	
Cefotaxima	1.76			
Ceftazidima	3.37			3.37
Ceftriaxone	0.9–1.32			
Ciprofloxacina	0.11–3.96		0.11–0.88	
Claritromicina	8.7		0.88	
Clindamicina	1.64		0.84	
Colistina	27			8.95
Daptomicina *	107.2			
Fluconazolo	0.54–2		0.99–1.54	
Fosfomicina			1.2–5.68	
Ganciclovir *	13.6			
Gentamicina	0.99–1.24			
Imipenem	9.24			
Imipenem/cilastina	9.4–13.58			
Levofloxacina	0.7–0.96		0.2–1.2	
Linezolid	10–151.32			
Meropenem	9.9–13.16			
Metronidazolo	0.9–1.8		0.09–0.23	
Nistatina *			0.45	
Oxacillina *	2.99			
Piperacillina/tazobactam	4.43–6.6			
Teicoplanina	5.16–57.75	5.16		36.8

Tigeciclina	98.27–107.8	
Trimetoprim/sulfametossazolo	13.89	0.14–0.22
Vancomicina	2.5–3.06	3–3.69
Voriconazolo	96.72–96.72	18.84–18.84

* Farmaco somministrato in seguito ad ICA presso un'unica struttura ospedaliera.

2.4. Analisi di Impatto sul Budget

Un modello di impatto sul budget è stato elaborato per valutare i cambiamenti attesi nel budget degli ospedali Italiani per il trattamento farmacologico delle ICA e delle eventuali antibiotico-resistenze, confrontando l'utilizzo del PCHS rispetto al metodo di disinfezione tradizionale.

In Italia, nel 2018, le dimissioni ospedaliere relative ai reparti di medicina interna/geriatria e neurologia (cioè la stessa casistica considerata nella nostra analisi) sono risultate circa 1288000 [31]. Poiché l'utilizzo del PCHS in Italia è attualmente 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 CCC. L'introduzione di nuove tecnologie, come il PCHS, incontra spesso difficoltà, ad esempio perché le strutture ospedaliere non sono predisposte all'innovazione o non sono interessate/pronte o, ancora, non sono in grado di negoziare un modello commerciale adatto con i fornitori o perché gli utenti coinvolti nell'utilizzo della tecnologia hanno ragioni personali (ad es. diffidenza) o professionali per rifiutarla [32–34]. Per questi motivi, i possibili scenari futuri hanno considerato modesti tassi crescenti di utilizzo per il PCHS del 5%, 10%, 15%, 30% e 50% rispetto alle procedure di disinfezione convenzionale per i prossimi 5 anni. Il modello applica le variazioni delle quote di mercato alla coorte dei pazienti incidenti (considerata costante negli anni).

I costi per gli scenari attuali e futuri sono stati stimati moltiplicando i costi annuali di ciascuna opzione per la proporzione della popolazione gestita con tale opzione e per il numero di pazienti nella popolazione considerata, tenendo conto di una coorte costante di pazienti incidenti. Dato che il focus dell'analisi era la stima del budget previsto in ogni momento, i flussi finanziari sono stati presentati come costi non scontati [35].

3. Risultati

3.1. Popolazione Target, Trattamenti Farmacologici, Frequenza delle ICA e delle Antibiotico-Resistenze, Esiti delle ICA

La tecnica del propensity score matching è stata eseguita su 11461 pazienti totali inclusi nello studio [20], variando la dimensione del raggio (che rappresenta la "distanza" tra i soggetti nei gruppi). Per valori inferiori o uguali a 0.000001, il PSM ha prodotto un campione di 8320 pazienti (4160 per gruppo) con caratteristiche cliniche identiche (riduzione del bias del 100% su tutte le variabili). La Tabella 2 mostra le caratteristiche delle popolazioni.

Tabella 2. Caratteristiche delle popolazioni prima (unmatched) e dopo il matching (matched) (PCHS: Probiotic Cleaning Hygiene System, CCC: Conventional Chemical Cleaning).

Caratteristiche della Popolazione	Unmatched/ Matched	PCHS Valore Medio	CCC Valore Medio	% Bias	% Riduzione Bias
Età	U	73.000	71.804	7.4	
	M	73.465	73.465	0	100
Sesso (proporzione di maschi)	U	0.471	0.498	−5.5	
	M	0.483	0.483	0	100
Proporzione di pazienti con catetere urinario	U	0.211	0.231	−4.8	
	M	0.200	0.200	0	100
Proporzione di pazienti	U	0.649	0.626	4.9	

autosufficienti	M	0.678	0.678	0	100
Proporzione di pazienti con piaghe da decubito	U	0.045	0.064	−8.3	
	M	0.024	0.024	0	100
Proporzione di pazienti con ventilazione meccanica	U	0.027	0.039	−6.8	
	M	0.010	0.010	0	100
Proporzione di pazienti con uso di antibiotici nelle ultime due settimane	U	0.058	0.091	−12.7	
	M	0.032	0.032	0	100
Proporzione di pazienti con nutrizione parenterale	U	0.023	0.036	−7.1	
	M	0.008	0.008	0	100
Proporzione di pazienti con presenza all'accettazione del ricovero di organismi multi-resistenti	U	0.015	0.022	−5.0	

I pazienti che hanno sviluppato almeno un'ICA sono risultati 291, 191 durante la fase CCC e 100 durante il periodo PCHS, per un numero totale di ICA rispettivamente pari a 203 e 106. L'incidenza cumulativa di ICA (cioè, N. di pazienti con ICA/N. di pazienti arruolati) è diminuita significativamente dal 4.6% al 2.4% ($p < 0.0001$) passando dalla CCC al PCHS (OR = 0.47, CI95% 0.37-0.60).

La Tabella 3 mette a confronto i diversi farmaci utilizzati nei due periodi, la durata totale del trattamento, il numero medio di giorni di trattamento per i pazienti con ICA e il numero medio di giorni di trattamento per i pazienti con ICA trattati con il farmaco specifico. Il consumo di antimicrobici sintetici ad ampio spettro come chinoloni e fluorochinoloni (ad esempio levofloxacina, ciprofloxacina) si è ridotto significativamente (da 508 a 70 giorni totali di terapia) con il passaggio dalla CCC al PCHS. Allo stesso tempo, si è verificato un aumento (da 34 a 104 giorni totali di terapia) nell'uso di antibiotici di prima linea meno costosi (ad es. amoxicillina/acido clavulanico) nella fase PCHS, mostrando che gli agenti eziologici batterici delle ICA erano sensibili a tali farmaci. La durata media del trattamento per paziente, calcolata dividendo i giorni totali di trattamento farmacologico per il numero di pazienti con ICA, è risultata di 11.88 e 11.04 giorni, rispettivamente per i periodi CCC e PCHS.

Durante il periodo CCC, su 191 pazienti che hanno sviluppato un'ICA, 47 sono stati identificati con un'ICA resistente agli antibiotici secondo la metodologia presentata da Thorpe e colleghi [25]. Analogamente, nel periodo PCHS, sono stati identificati 22 pazienti su 100 che hanno sviluppato un'ICA con antibiotico-resistenza. Pertanto, l'1.13% e lo 0.53% dei pazienti (calcolati sul totale di 4160 pazienti in ciascun periodo) hanno mostrato resistenza agli antibiotici rispettivamente durante l'utilizzo del sistema di disinfezione convenzionale e nel periodo relativo al PCHS.

Per quanto riguarda gli esiti delle ICA, questi sono stati valutati in termini di severità. Nel periodo CCC, 111 (54.6%) ICA hanno mostrato una severità da moderata a significativa; in tre casi (1.5%), i pazienti hanno riportato un esito grave (decesso o invalidità grave), mentre le restanti ICA hanno riportato conseguenze lievi o nulle. Per il periodo PCHS, queste cifre sono risultate rispettivamente 46 (43.4%) e 1 (0.9%) (test di Fisher per il confronto, $p = 0.486$).

La durata media della degenza ospedaliera è risultata leggermente diversa, ma non in modo statisticamente significativo (test di Wilcoxon, $p = 0.13$), per i pazienti con ICA nei gruppi CCC (17.81 giorni) e PCHS (20.08 giorni) e per i pazienti che hanno sviluppato resistenza agli antibiotici negli stessi gruppi (26.62 contro 30.05 giorni; test di Wilcoxon, $p = 0.90$).

Tabella 3. Farmaci utilizzati e durata dei trattamenti nei due periodi.

Farmaco	CCC (N. ICA = 191)				PCHS (N. ICA = 100)				PCHS vs. CCC
	Giorni di trattam.	N. pazienti trattati	Numero medio di giorni di trattam. per paziente con ICA	Numero medio di giorni di trattam. per paziente con ICA	Giorni di trattam.	N. pazienti trattati	Numero medio di giorni di trattam. per paziente con ICA	Numero medio di giorni di trattam. per paziente con ICA per farmaco	Variazione dei giorni di trattam. (%)

				per farmaco specifico				specifico	
Piperacillina/tazobactam	395	45	2.07	8.78	406	39	4.06	10.41	96%
Levofloxacina	269	42	1.41	6.40	15	4	0.15	3.75	−89%
Ciprofloxacina	239	33	1.25	7.24	55	11	0.55	5.00	−56%
Teicoplanina	183	15	0.96	12.20	63	6	0.63	10.50	−34%
Ceftriaxone	176	22	0.92	8.00	90	14	0.90	6.43	−2%
Meropenem	158	14	0.83	11.29	61	6	0.61	10.17	−26%
Vancomicina	133	15	0.70	8.87	38	4	0.38	9.50	−45%
Colistina	79	5	0.41	15.80	40	2	0.40	20.00	−3%
Fluconazolo	76	7	0.40	10.86	16	3	0.16	5.33	−60%
Fosfomicina	63	9	0.33	7.00	2	1	0.02	2.00	−94%
Anidulafungina	51	5	0.27	10.20	0	0	0.00	0.00	−100%
Metronidazolo	45	7	0.24	6.43	25	3	0.25	8.33	6%
Ampicillina/sulbactam	40	5	0.21	8.00	8	1	0.08	8.00	−62%
Amoxicillina/acido clavulanico	34	5	0.18	6.80	104	11	1.04	9.45	484%
Imipenem	30	2	0.16	15.00	26	3	0.26	8.67	66%
Linezolid	30	2	0.16	15.00	58	4	0.58	14.50	269%
Tigeciclina	28	3	0.15	9.33	18	2	0.18	9.00	23%
Cefiximа	23	1	0.12	23.00	3	1	0.03	3.00	−75%
Trimetoprim/ sulfametossazolo	22	3	0.12	7.33	0	0	0.00	0.00	−100%
Ambisome	21	1	0.11	21.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Gentamicina	20	2	0.10	10.00	2	1	0.02	2.00	−81%
Voriconazolo	19	3	0.10	6.33	0	0	0.00	0.00	−100%
Ampicillina	18	3	0.09	6.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Imipenem/cilastina	16	2	0.08	8.00	8	1	0.08	8.00	−5%
Amikacina	15	2	0.08	7.50	25	1	0.25	25.00	218%
Caspofungin	13	1	0.07	13.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Ganciclovir	12	1	0.06	12.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Claritromicina	11	3	0.06	3.67	14	2	0.14	7.00	143%
Penicillina	10	1	0.05	10.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Daptomicina	9	2	0.05	4.50	0	0	0.00	0.00	−100%
Amoxicillina	8	2	0.04	4.00	7	2	0.07	3.50	67%
Nistatina	7	1	0.04	7.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Ceftazidima	6	1	0.03	6.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Clindamicina	5	1	0.03	5.00	0	0	0.00	0.00	−100%
Cefotaxima	0	0	0.00	0.00	11	1	0.11	11.00	100%
Oxacillina	0	0	0.00	0.00	9	1	0.09	9.00	100%
Totale	2264				1104				

3.2. Analisi di Impatto sul Budget

L'analisi economica si è concentrata sui pazienti che hanno sviluppato almeno un'ICA (291). Dall'analisi è emerso che il costo del trattamento farmacologico per un paziente con ICA è diminuito da 272€ nel periodo CCC a 110€ nella fase PCHS, con una riduzione dei costi del 59.8% per paziente. Complessivamente, il costo dei farmaci associati ai trattamenti delle ICA è risultato pari a 52004€ nella fase CCC e pari a 10954€ nella fase PCHS, dimostrando che il sistema PCHS riduce i costi totali dei farmaci del 78.9% (costo medio per paziente calcolato sulla popolazione totale: 2.63€ contro 12.50€). Il risparmio sui costi è dovuto sia alla (i) riduzione del numero di pazienti con ICA, sia (ii) all'utilizzo di farmaci meno costosi per la gestione delle infezioni (Tabella 3).

Il costo del trattamento delle ICA resistenti agli antibiotici è risultato pari a 40419€ e 6341€ rispettivamente nei periodi CCC e PCHS, evidenziando un risparmio dell'84%. Il costo medio per il trattamento di ogni singolo paziente resistente agli antibiotici è risultato pari a 859.98€ e 288.23€, rispettivamente per CCC e PCHS, con una riduzione dei costi del 66% (costo medio per paziente calcolato sulla popolazione totale: 1.52€ contro 9.72€). L'utilizzo del PCHS ha portato ad una riduzione del numero di pazienti con ICA resistenti ai farmaci e, a sua volta, ad una riduzione dei costi dei farmaci. Anche in questo caso, come nel caso delle ICA, la riduzione del costo dei farmaci è risultata dovuta anche all'utilizzo di farmaci meno costosi per la gestione delle infezioni antibiotico-resistenti.

Se applicassimo le percentuali riscontrate nei due gruppi di pazienti al numero totale annuo di ricoveri ospedalieri nei reparti di medicina interna/geriatria e neurologia (1288000) in Italia, il

numero di ICA e di antibiotico-resistenze sarebbe 59248 e 14554 per la disinfezione convenzionale rispetto a 30912 e 6826 per il PCHS, rispettivamente. Di queste, i casi di ICA severe sarebbero rispettivamente 930 e 309 per CCC e PCHS.

Dati i risultati clinici e applicando gli stessi costi di acquisizione delle diverse tecniche di sanificazione (CCC e PCHS), il passaggio progressivo dalla disinfezione chimica al PCHS comporterebbe notevoli risparmi sui costi sin dal primo anno di implementazione del PCHS. Vale a dire, rispetto allo scenario attuale che considera l'utilizzo al 100% di sostanze chimiche, scenari futuri che considerano tassi di utilizzo del PCHS del 5%, 10%, 15%, 30% e 50% rispetto alla disinfezione convenzionale eviterebbero circa 31000 ICA e circa 8500 antibiotico-resistenze nei prossimi cinque anni. Ciò consentirebbe un risparmio di 635628€, 1271256€, 1906884€, 3813768€ e 6356280€ per i prossimi 5 anni (Figura 1), considerando ogni anno nuove coorti di pazienti che popolano i reparti ospedalieri. Il risparmio totale, considerando l'orizzonte temporale dei prossimi 5 anni, sarebbe di 13983816€. Considerando il sottoinsieme di ICA che presentano resistenze ai farmaci, con le stesse ipotesi, nei prossimi cinque anni sarebbe possibile risparmiare circa 11.6 milioni di € (83% del risparmio totale).

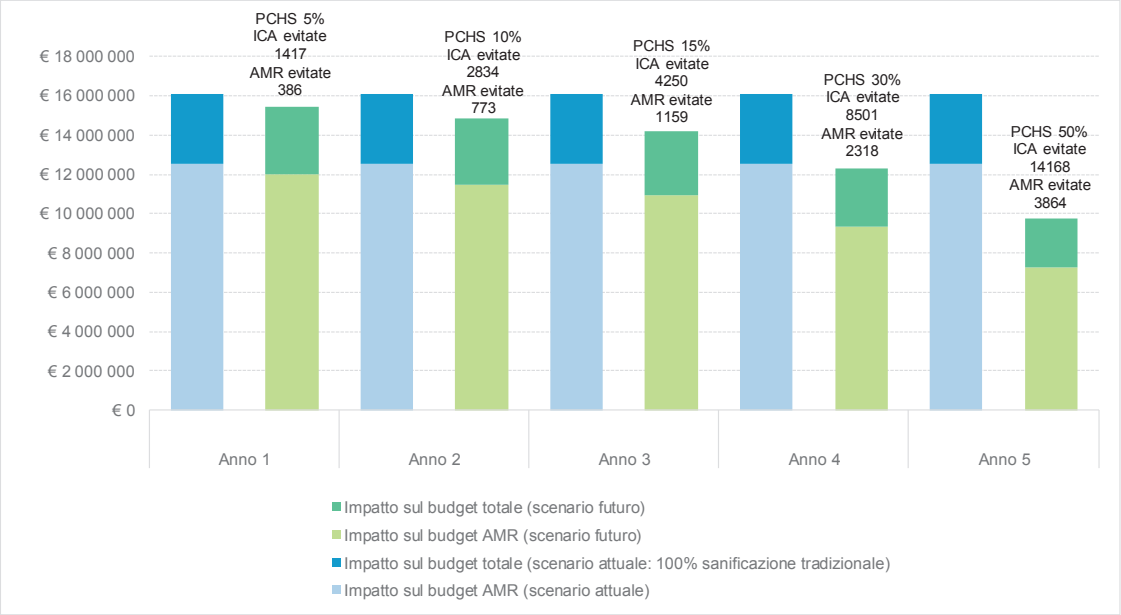

Figura 1. Impatto sul budget confrontando lo scenario corrente e gli scenari futuri (AMR=antibiotico-resistenze).

3.3. Analisi di Valutazione del Rischio

Nessuna infezione da *Bacillus* è stata rilevata nei pazienti ricoverati nelle strutture trattate, compresa la casistica presentata qui, in circa dieci anni di utilizzo del PCHS e, allo stesso tempo, non sono stati rilevati campioni positivi per la presenza di *Bacillus* in oltre 50000 campioni clinici [20,36]. Inoltre, è stato dimostrato che le specie di *Bacillus* contenute nel PCHS (PCHS-*Bacillus*) contengono alcuni geni di resistenza cromosomica non trasferibili e lo scambio genico tra loro e i patogeni circostanti è stato valutato in ciascuna struttura trattata in oltre 600 isolati di PCHS-*Bacillus* dalle superfici [17,37]. Nessuna acquisizione di nuovi geni di resistenza è stata rilevata nei campioni di *Bacillus*, supportando la loro elevata stabilità genetica, nonostante il contatto continuo con agenti patogeni resistenti. In effetti, i meccanismi di scambio genico non sono favoriti su superfici dure, asciutte e inanimate.

D'altro canto, il PCHS-*Bacillus* può persistere a lungo nell'ambiente, modificando sostanzialmente il microbioma preesistente sostituendo l'80% dei microbi precedenti in circa un mese di trattamento. Pertanto, è stata istituita una procedura di "salvataggio", in grado di rimuovere completamente le spore di *Bacillus* dall'ambiente, se necessario (risultati non pubblicati).

Per motivi precauzionali, finora non sono stati inclusi negli studi reparti che ospitano pazienti con immunodeficienza grave (come pazienti trapiantati o leucemici), tuttavia non sono stati osservati eventi avversi imprevisti nei pazienti anziani (l'età media dei pazienti intervistati era maggiore di 70 anni), che sono caratterizzati da una lieve immunodeficienza correlata all'età.

Tuttavia, le analisi di valutazione del rischio sono continue e parte integrante dell'implementazione del PCHS nei contesti trattati, e consentono di monitorare ogni modulazione del microbioma e qualsiasi effetto indesiderato.

4. Discussione

Le evidenze più recenti mostrano che i livelli di resistenza a singoli farmaci e a gruppi di farmaci delle specie microbiche sotto sorveglianza sono ancora molto elevati [38]. Nonostante i notevoli sforzi compiuti finora, come la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici e gli interventi per il controllo delle infezioni nelle strutture sanitarie, in Europa l'indice composito di resistenza antimicrobica dei batteri delle ICA, negli ospedali per acuti, raggiunge il 31.6% [8]. In Italia nel 2018, le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli otto patogeni sotto sorveglianza (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetacter*) erano superiori alla media europea, sebbene la tendenza sia in calo rispetto agli anni precedenti [6].

Uno studio precedente del nostro gruppo aveva proposto un nuovo approccio alla relazione tra ambiente, igiene, prevenzione e controllo delle infezioni [20], ma non aveva considerato il "matching" dei pazienti, portando quindi a possibili bias nei risultati. Il presente studio deriva dall'analisi di dati precedentemente raccolti ed elaborati attraverso la tecnica del "propensity score matching" per rendere sovrapponibili i gruppi analizzati, con l'obiettivo di generare politiche di supporto utili, volte a ridurre lo sviluppo della resistenza microbica [14,39].

A seguito di diverse iniziative precedenti, nel 2017 il Ministero della Salute Italiano ha sviluppato il piano d'azione nazionale 2017-2020 (PNCAR) volto a stabilire l'agenda per la lotta contro le ICA e la resistenza agli antibiotici [40]. Al fine di monitorare i progressi nel raggiungimento di questi obiettivi, sono stati selezionati alcuni indicatori sintetici nell'ambito della sorveglianza dell'uso di antibiotici, delle infezioni correlate alle cure e relativi alla percentuale di microrganismi multi-resistenti. Per quanto riguarda l'utilizzo di antibiotici negli ospedali, il piano nazionale raccomanda una riduzione dell'uso di antibiotici sistemici superiore al 5% e una riduzione dei flurochinoloni superiore al 10% nel 2020 rispetto al 2016. Per lo stesso periodo, è stata raccomandata una riduzione superiore al 10% della prevalenza di MDR negli isolati del sangue. Sebbene le misure incluse nel PNCAR includano l'igiene delle mani e la gestione della terapia antibiotica, non viene menzionato il possibile contributo della sanificazione degli ambienti ospedalieri. Al contrario, i nostri risultati suggeriscono che un intervento ambientale può contribuire in modo significativo alla diminuzione delle ICA e delle AMR. In effetti, l'utilizzo del PCHS è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza di ICA del 48% e, tra le ICA totali, le ICA resistenti ai farmaci si sono ridotte del 53% rispetto all'uso dei protocolli di disinfezione tradizionali. Inoltre, il PCHS ha mostrato una riduzione di circa il 67% di ICA gravi (dall'1.57% all'1%). Pertanto, il PCHS consentirebbe risparmi nella prospettiva ospedaliera Italiana di circa 14 milioni di € in 5 anni, di cui 11.6 relativi al trattamento farmacologico delle antibiotico-resistenze. Questi risultati superano di gran lunga gli obiettivi del PNCAR, poiché con il PCHS l'utilizzo di antimicrobici ad ampio spettro come chinoloni e fluorochinoloni può essere ridotto dell'86% in termini di giornate di trattamento, con una riduzione delle ICA resistenti ai farmaci del 53%.

Uno studio italiano [41], condotto su 49 ospedali in 19 regioni per un totale di 14784 pazienti, ha riportato una prevalenza di pazienti con almeno una ICA del 6.3%. Un altro studio condotto a livello Europeo ha mostrato per l'Italia un'incidenza di ICA del 6% [8]. Poiché questi studi hanno preso in considerazione tutti i reparti ospedalieri, l'incidenza di ICA del 4.6% stimata dal nostro studio su pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna/geriatria e neurologia, può essere considerata una stima conservativa.

Se estendessimo i nostri risultati a tutti i pazienti acuti ricoverati in Italia (6502529 nel 2018 [31]), i risparmi annuali per il trattamento farmacologico delle ICA sarebbero pari a circa 70.6 milioni di € considerando un orizzonte temporale di 5 anni. Allo stesso modo, se il PCHS sostituisse interamente (100%) la CCC in tutti gli ospedali Italiani, i risparmi sarebbero pari a 320 milioni di € nei prossimi 5 anni solo per i trattamenti farmacologici, senza costi aggiuntivi per il Servizio Sanitario Nazionale. Ancora una volta, se estendessimo i nostri risultati al numero annuale di ICA riportato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (da 450000 a 700000 [42]), l'impatto annuale delle ICA resistenti in termini di trattamenti farmacologici sarebbe compreso nell'intervallo 95.1 –158.4 milioni di €. Questo importo è solo una parte del valore più ampio di 319 milioni di € stimato per il costo dell'assistenza sanitaria diretta per resistenza antimicrobica in Italia, che tiene conto dei giorni di ricovero aggiuntivi, ovvero della differenza tra la durata media della degenza con infezione resistente e la durata media della degenza per gli stessi ricoveri ospedalieri senza infezione [43]. Nel nostro studio, la durata media della degenza ospedaliera per i pazienti con ICA era leggermente superiore per il gruppo PCHS (20.08 giorni) rispetto al gruppo CCC (17.81 giorni), tuttavia, questa differenza è probabilmente correlata alle cause specifiche dei ricoveri ospedalieri nei due periodi e non ai due sistemi di disinfezione, come dimostrato dalla durata media più breve del trattamento per paziente per ICA nel gruppo PCHS rispetto al gruppo CCC (11.04 giorni contro 11.88 giorni).

Il presente studio presenta punti di forza e limiti che devono essere evidenziati. Sebbene gli studi randomizzati e controllati debbano essere preferiti ogni volta che sia possibile, la tecnica del "propensity score matching" consente di progettare e analizzare studi del mondo reale 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 [44]. Nel nostro caso, questa metodologia è stata applicata al fine di selezionare due sottogruppi di pazienti, per la sanificazione chimica e per il PCHS, con le principali caratteristiche cliniche sovrapponibili. Questo approccio ha contribuito a confermare ulteriormente i risultati precedentemente pubblicati, per i quali le analisi sono state eseguite senza effettuare il "matching" dei pazienti [19,20].

Inoltre, questo studio rientra tra le poche valutazioni pubblicate degli aspetti sia clinici sia economici della gestione dei pazienti con ICA secondo sistemi di prevenzione e, più specificamente, le attività di disinfezione. L'OCSE ha riferito che in Italia un pacchetto di azioni, che comprende programmi di gestione, una migliore igiene nelle strutture sanitarie, campagne di informazione e l'uso di test diagnostici rapidi, potrebbe evitare 8800 decessi e consentirebbe di risparmiare 527 milioni di USD (circa 487 milioni di €) ogni anno [2].

Per quanto riguarda i limiti dello studio, la stima delle antibiotico-resistenze è stata assunta in base al consumo di antibiotici per ICA, in linea con quanto riportato in studi precedenti [25]. Tuttavia, stime più precise sarebbero state ottenute se nello studio clinico fosse stata implementata una raccolta completa di antibiogrammi eseguiti in caso di ICA [19,20]. Lo studio, che ha considerato la prospettiva ospedaliera, si è concentrato sul consumo di farmaci per la gestione delle ICA e non ha considerato altri elementi di costo come i trattamenti di terapia intensiva e i costi per il personale sanitario, che possono avere un grande impatto nella gestione delle infezioni.

Sebbene l'utilizzo del PCHS consenta dei risparmi del 3% nel tempo dedicato alla disinfezione (Appendice A, Tabella A6), questo aspetto è stato escluso dalla presente analisi perché si è preferito adottare un approccio conservativo.

In Italia, negli ospedali pubblici sono state presentate oltre 1000 richieste di risarcimento per ICA al fine di ottenere rimborsi assicurativi, pari al 3.37% delle richieste di risarcimento per infortunio nel periodo 2004-2011; il costo medio per sinistro è risultato pari a circa 44000€ [45]. Nel caso in cui si applicasse il rimborso per sinistro alle ICA gravi, l'utilizzo del PCHS in tutti i reparti di medicina/geriatria e neurologia in Italia genererebbe risparmi di 27.3 milioni di € all'anno.

Un altro limite dello studio riguarda la stima della popolazione considerata nell'analisi di impatto sul budget. Nello scenario base, abbiamo fatto riferimento al numero annuo di ricoveri a livello nazionale per i reparti considerati nello studio multicentrico pre-post e abbiamo applicato i costi medi stimati per paziente per il trattamento delle ICA e delle ICA resistenti per il PCHS e per la sanificazione chimica tradizionale. In uno scenario esteso, abbiamo applicato i risultati dello

studio a tutti gli ospedali Italiani. Sebbene in Italia la gestione del rischio di infezioni ospedaliere sia implementata attraverso l'osservanza delle linee guida nazionali [46], i diversi centri presentano eterogeneità nei piani organizzativi e nei processi di sanificazione [47]. Inoltre, in tutta la nazione, una certa eterogeneità può essere evidenziata in base alla posizione degli ospedali (ad es. grandi città verso aree rurali), all'efficienza del processo di sanificazione basato su diverse tecniche e materiali utilizzati, alle caratteristiche del personale addetto, all'incidenza delle ICA e AMR, all'uso di antibiotici, ecc. Questa eterogeneità potrebbe aver portato a possibili bias nei risultati dell'analisi di impatto sul budget. Studi futuri che coinvolgano un ampio set di reparti ospedalieri e un mix di contesti ospedalieri potrebbero fornire stime migliori della frequenza delle ICA e delle relative antibiotico-resistenze al fine di migliorare l'estensione dei risultati dell'analisi a tutti i ricoveri ospedalieri. Inoltre, sarebbe interessante valutare l'attività antivirale del PCHS, se presente, in quanto questo aspetto potrebbe consentire di controllare la contaminazione da virus senza peggiorare il problema delle resistenze dei patogeni nosocomiali che spesso contagiano i pazienti ospedalizzati con infezioni da virus.

Sebbene le conclusioni del nostro studio derivino dall'analisi 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 [41], con conseguenti ulteriori risparmi. Ulteriori studi sono attualmente in fase di sviluppo per confermare tale generalizzabilità.

5. Conclusioni

È noto che la resistenza a una vasta gamma di agenti antinfettivi ha oggi un impatto crescente sulla salute pubblica globale e la sua prevalenza è strettamente correlata all'abuso di antibiotici. Gli agenti antimicrobici svolgono un ruolo chiave nel settore sanitario e l'aumento dei tassi di resistenza agli antibiotici costituisce una seria minaccia al controllo delle infezioni, soprattutto in contesti ad alto rischio come le unità di terapia intensiva. L'eccessiva prescrizione di antimicrobici non solo spreca risorse sanitarie limitate, ma crea anche significativi oneri finanziari e scarsi risultati sanitari in diversi paesi.

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), l'Agenzia Europea per i farmaci (EMA), l'Autorità Europea per la sicurezza alimentare (EFSA), l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Commissione Europea, riconoscono che i fattori trainanti dell'AMR sono interconnessi e attraversano i settori della salute umana, animale e ambientale, in una prospettiva "One Health". I sistemi decisionali innovativi in ambito sanitario sono stati trascurati troppo a lungo [13] dai decisori, pur essendo approcci potenzialmente costo-efficaci per contribuire alla lotta contro le ICA e la resistenza antimicrobica. L'utilizzo di sistemi di sanificazione ambientale sostenibili, come il PCHS, potrebbe ridurre drasticamente 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 14 (analisi del caso base) a 457.5 milioni di € (ricoveri per acuti, inclusi rimborsi assicurativi per ICA gravi, utilizzo al 100% del PCHS).

Contributo degli Autori: Concettualizzazione, R.T. e S.M.; metodologia, R.T.; software, C.R., L.A.; validazione, E.C.; analisi formale, C.R., L.A.; indagine, E.C.; cura dei dati, C.R., L.A.; scrittura—preparazione bozza originale, C.R.; scrittura—revisione e correzione, R.T., C.R., L.A., S.M., E.C.; acquisizione fondi, R.T. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questa ricerca è stata finanziata da Copma Scrl attraverso un contributo al CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Via Roentgen 1, 20136 Milano, Italy.

Conflitto of Interessi: Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interessi.

Appendice A

Confronto dei costi tra disinfezione chimica tradizionale (Conventional Chemical Cleaning - CCC) e PCHS (specifiche CONSIP e AFIDAMP [48,49])

Tabella A1. Analisi fabbisogni manodopera - Tabella valori manodopera del Ministero del Lavoro.

Livello	€/ora	Distribuzione %	Valore €/ora
2° livello	€ 15.88	85.00%	€ 13.50
3° livello	€ 16.65	12.00%	€ 2.00
4° livello	€ 17.52	3.00%	€ 0.53
TOTALE			€ 16.02

Voce	Componente di costo	VALORE €/ora
	Analisi fabbisogni "materiali"	
Macchinari	1.40%	€ 0.22
Attrezzature	1.80%	€ 0.29
Prodotti pulizie	2.50%	€ 0.40
Materiale consumabile	2.00%	€ 0.32
Materiale economale	4.00%	€ 0.64
	Analisi fabbisogni "accessori"	
Spese generali	7.00%	€ 1.12
Utile	3.00%	€ 0.48
	€/ora RICAVO LORDO	**€ 19.50**

Tabella A2. Estratto dall'Allegato 5—Capitolato tecnico.

Codice Area	Descrizione	Aree incluse
MR1	Reparti con degenza - medio rischio	"Stanze di degenza, medicheria, Deposito di Reparto, Guardiole, stanza lavoro infermieri, tisaneria, cucinetta di reparto, sala ristoro, relativi ai seguenti reparti: Pronto soccorso o DEA, day hospital, e altri reparti non compresi nell'area omogenea AR0"
MR3	Corridoi e sale d'attesa - medio rischio	"Corridoi, sale di attesa interne ai reparti di degenza e delle aree di diagnosi a medio rischio, ascensori per il trasporto pazienti, soggiorni interni ai reparti."
MR4	Servizi igienici delle degenze, servizi igienici del personale o comunque aperti 7 giorni a settimana	Servizi igienici interni ai reparti di degenza, ai comparti operatori e alle aree di diagnosi, (indipendentemente dall'area di rischio di appartenenza) vuotatoi, e altri locali ad essi assimilabili aperti 7 giorni a settimana.

Tabella A3. Specifica delle attività e del tempo impiegato (ore) —MR1 — Esempio basato su una camera di degenza tipo con 2 letti (m^2 25).

Descrizione attività	Frequenza	CCC Tempo impiegato	PCHS Tempo impiegato
Svuotatura dei cestini portarifiuti con chiusura e trasporto al punto di raccolta dei rifiuti solidi urbani o assimilabili agli urbani e sostituzione del sacchetto e/o del contenitore	*due interventi al giorno*	0.025	0.025
Spolveratura a umido e detersione compresa l'asportazione di macchie di superfici orizzontali e verticali fino a 180 cm, su arredi, presidi sanitari (letti, comodini, testaletto, tende divisorie, piantane portaflebo comprese le ruote, tavoli servitori, carrelli, barelle, carrozzine, deambulatori, supporti, ecc.) e punti di contatto comune (telefoni, interruttori e pulsantiere, apparecchi audiovisivi, maniglie, corrimano, ecc.) punti luce, fan coil, davanzali interni, porte, vetrate e altre superfici lavabili	*giornaliera*	0.1917	0.1917
Spazzatura ad umido con asportazione della polvere e dei rifiuti di tutte le pavimentazioni, con garze monouso e/o aspirazione.	*giornaliera*	0.0208	*
Lavaggio delle pavimentazioni, previo spostamento degli arredi	*giornaliera*	0.05	0.05

facilmente rimovibili. Riposizionamento a pavimento asciutto di quanto in precedenza spostato. In caso di utilizzo di lavasciuga, rifinire con detersione manuale i punti non raggiunti dal lavaggio tramite macchina.				
Detersione e disinfezione dei cestini portarifiuti, dei carrelli portasacco e portarifiuti.		*settimanale*	0.0143	0.0143
Manutenzione trattamenti protettivi dei pavimenti (spray cleaning o spray buffing).		*mensile*	0.0033	0.0033
Deceratura con asportazione totale o parziale del film e successiva ceratura dei pavimenti.	*deceratura*	*semestrale*	0.0046	0.0046
	ceratura		0.0009	0.0009
Detersione lato esterno infissi, comprese superfici vetrose, cassonetti e davanzali esterni se accessibili dall'interno nel rispetto normative sicurezza.		*trimestrale*	0.0003	0.0003
Totale ore lavoro ATTIVITA' CONTINUATIVE su base giorno (7/7)			0.2875	0.2667
Totale ore lavoro ATTIVITA' PERIODICHE (da settimanale ad annuale) su base giorno (7/7)			0.0234	0.0234
ORE GIORNO COMPLESSIVE			**0.3109**	**0.29**

Tabella A4. Specifica delle attività e del tempo impiegato (ore) —MR3— Esempio su una sezione di corridoio di reparto (m² 30).

Descrizione attività		Frequenza	CCC Tempo impiegato	PCHS Tempo impiegato
Svuotatura dei cestini portarifiuti con chiusura e trasporto al punto di raccolta dei rifiuti solidi urbani o assimilabili agli urbani e sostituzione del sacchetto e/o del contenitore.		*due interventi al giorno*	0.0083	0.0083
Spolveratura a umido e detersione compresa l'asportazione di macchie di superfici orizzontali e verticali fino a 180 cm, su arredi, e punti di contatto comune (telefoni, interruttori e pulsantiere, maniglie, corrimano, ecc.), fan coil, davanzali, porte, parti interne degli infissi comprese superfici vetrate, e altre superfici lavabili.		*due interventi al giorno*	0.0333	0.0333
Spazzatura ad umido con asportazione della polvere e dei rifiuti di tutte le pavimentazioni, con garze monouso e/o aspirazione.		*due interventi al giorno*	0.0376	0.0188 *
Lavaggio delle pavimentazioni, previo spostamento degli arredi facilmente rimovibili. Riposizionamento a pavimento asciutto di quanto in precedenza spostato. In caso di utilizzo di lavasciuga, rifinire con detersione manuale i punti non raggiunti dal lavaggio tramite macchina.		*giornaliera*	0.05	0.05
Detersione e disinfezione dei cestini portarifiuti, dei carrelli portasacco e portarifiuti.		*settimanale*	0.0048	0.0048
Manutenzione trattamenti protettivi dei pavimenti (spray cleaning o spray buffing).		*mensile*	0.004	0.004
Deceratura con asportazione totale o parziale del film e successiva ceratura dei pavimenti.	*deceratura*	*semestrale*	0.0055	0.0055
	ceratura		0.0011	0.0011
Detersione lato esterno infissi, comprese superfici vetrose, cassonetti e davanzali esterni se accessibili dall'interno nel rispetto normative sicurezza.		*trimestrale*	0.0003	0.0003
Totale ore lavoro ATTIVITA' CONTINUATIVE su base giorno (7/7)			0.1292	0.1104
Totale ore lavoro ATTIVITA' PERIODICHE (da settimanale ad annuale) su base giorno (7/7)			0.0156	0.0156
ORE GIORNO COMPLESSIVE			**0.1448**	**0.126**

Tabella A5. Specifica delle attività e del tempo impiegato (ore) —MR4—Esempio di servizio igienico con un gabinetto, un bidet, un piatto doccia, un lavandino, uno specchio, una mensola (m² 4).

Descrizione attività	Frequenza	CCC Tempo impiegato	PCHS Tempo impiegato
Svuotatura dei cestini portarifiuti con chiusura e trasporto al punto di raccolta dei rifiuti solido urbani o assimilabili agli urbani e sostituzione del sacchetto e/o del contenitore.	*due interventi al giorno*	0.0167	0.0167

Detersione e disinfezione degli idrosanitari, docce, box doccia, pareti lavabili e tutti gli accessori ed arredi sanitari presenti in queste zone (compresi scovolini e portascovolini).	*due interventi al giorno*	0.3	0.3
		0.15	0.15
Detersione dei dispenser per il sapone, salviette, carta igienica.	*due interventi al giorno*	0.15	0.15
		0.075	0.075
Spolveratura a umido con l'ausilio di prodotti specifici di superfici orizzontali e fino a 180 cm, termosifoni, fan coil, davanzali interni, pulsantiere, maniglie, cristalli, specchi, mensole, arredi, ecc.	*due interventi al giorno*	0.1833	0.1833
Spazzatura ad umido con asportazione di polvere e rifiuti dai pavimenti.	*due interventi al giorno*	0.0033	*
		0.0033	*
Lavaggio e disinfezione delle pavimentazioni.	*due interventi al giorno*	0.008	0.008
		0.008	0.008
Disincrostazione dei sanitari, rubinetterie e zone limitrofe.	*due interventi alla settimana*	0.0714	0.0714
Deragnatura.	*settimanale*	0.001	0.001
Detersione dei cestini portarifiuti, carrelli portasacco contenitori per la biancheria.	*settimanale*	0.0095	0.0095
Pulizia a fondo pavimenti, se necessario eseguire la disincrostazione. Preventivamente trasportare eventuali arredi e suppellettili, previa pulizia a fondo, all'esterno del locale.	*mensile*	0.0012	0.0012
Spolveratura ad umido di termoconvettori, caloriferi, apparecchi di condizionamento, bocchette di aerazione, cassonetti.	*mensile*	0.0066	0.0066
Aspirazione meccanica di tutte le zone non accessibili manualmente oltre cm. 180 compresi apparecchi di illuminazione, termoconvettori, caloriferi, canaline, cassonetti, bocche di aerazione, ecc.	*ogni 4 mesi*	0.0005	0.0005
Detersione lato esterno infissi, comprese superfici vetrose, cassonetti e davanzali esterni se accessibili dall'interno nel rispetto normative sicurezza.	*trimestrale*	0.0002	0.0002
Totale ore lavoro ATTIVITA' CONTINUATIVE su base giorno (7/7)		0.9691	0.9624
Totale ore lavoro ATTIVITA' PERIODICHE (da settimanale ad annuale) su base giorno (7/7)		0.019	0.019
ORE GIORNO COMPLESSIVE		**0.9881**	**0.9815**

Tabella A6. Calcolo dei costi considerando le aree con codice MR1, MR3 e MR4.

Descrizione	CCC	PCHS
Totale ore lavoro ATTIVITA' CONTINUATIVE su base giorno (7/7) (MR1+MR3+MR4)	1.3858	1.3395
Totale ore lavoro ATTIVITA' PERIODICHE (da settimanale ad annuale) su base giorno (7/7) (MR1+MR3+MR4)	0.058	0.058
ORE GIORNO COMPLESSIVE	1.4438	1.3975
COSTO ORARIO	€ 19.50	€ 19.50
VALORIZZAZIONE SERVIZIO GIORNO	€ 28.15	€ 27.25
RISPARMI		€ 0.90 (=3.20%)

* Operazione non erogata (o erogata parzialmente) in quanto superata dall'utilizzo del PCHS, che prevede l'uso di un panno che combina le attività di spazzatura e lavaggio.

Bibliografia

1. World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Available online: https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance (accessed on 20 May 2020).
2. Organisation for Economic Cooperation and Development. In *Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More*; OECD publishing: Paris, France, 2018. ISBN 92-64-31139-4.
3. Limmathurotsakul, D.; Dunachie, S.; Fukuda, K.; Feasey, N.A.; Okeke, I.N.; Holmes, A.H.; Moore, C.E.; Dolecek, C.; van Doorn, H.R.; Shetty, N. Improving the estimation of the global burden of antimicrobial resistant infections. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, e392–e398.
4. Cassini, A.; Högberg, L.D.; Plachouras, D.; Quattrocchi, A.; Hoxha, A.; Simonsen, G.S.; Colomb-Cotinat, M.; Kretzschmar, M.E.; Devleesschauwer, B.; Cecchini, M. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic

Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 56–66.
5. Chokshi, A.; Sifri, Z.; Cennimo, D.; Horng, H. Global contributors to antibiotic resistance. *J. Glob. Infect. Dis.* **2019**, *11*, 36.
6. Ministry of Health. Antibiotico Resistenza Nell'uomo. Available online: http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto&tab=1 (accessed on 20 May 2020).
7. Allegranzi, B.; Nejad, S.B.; Combescure, C.; Graafmans, W.; Attar, H.; Donaldson, L.; Pittet, D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2011**, *377*, 228–241.
8. Suetens, C.; Latour, K.; Kärki, T.; Ricchizzi, E.; Kinross, P.; Moro, M.L.; Jans, B.; Hopkins, S.; Hansen, S.; Lyytikäinen, O. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: Results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* **2018**, *23*, 1800516.
9. Anderson, M.; Clift, C.; Schulze, K.; Sagan, A.; Nahrgang, S.; Ouakrim, D.A.; Mossialos, E. Averting the AMR crisis. What are the avenues for policy action for countries in Europe? In *European Observatory Policy Briefs*; European Observatory on Health Systems and Policies: Copenhagen, Denmark, 2019.
10. Collignon, P.; Beggs, J.J.; Walsh, T.R.; Gandra, S.; Laxminarayan, R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: A univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet. Health* **2018**, *2*, e398–e405.
11. Anderson, D.J.; Chen, L.F.; Weber, D.J.; Moehring, R.W.; Lewis, S.S.; Triplett, P.F.; Blocker, M.; Becherer, P.; Schwab, J.C.; Knelson, L.P. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and Clostridium difficile (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): A cluster-randomised, multicentre, crossover study. *Lancet* **2017**, *389*, 805–814.
12. Almatroudi, A.; Gosbell, I.B.; Hu, H.; Jensen, S.O.; Espedido, B.A.; Tahir, S.; Glasbey, T.O.; Legge, P.; Whiteley, G.; Deva, A. Staphylococcus aureus dry-surface biofilms are not killed by sodium hypochlorite: Implications for infection control. *J. Hosp. Infect.* **2016**, *93*, 263–270.
13. Dancer, S.J. Controlling hospital-acquired infection: Focus on the role of the environment and new technologies for decontamination. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 665–690.
14. Wand, M.E.; Bock, L.J.; Bonney, L.C.; Sutton, J.M. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of Klebsiella pneumoniae clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e01162-16.
15. Donskey, C.J. Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections? *Am. J. Infect. Control* **2013**, *41*, S12–S19.
16. La Fauci, V.; Costa, G.B.; Anastasi, F.; Facciolà, A.; Go, C.; Squeri, R. An innovative approach to hospital sanitization using probiotics: In vitro and field trials. *Microb. Biochem. Technol.* **2015**, *7*, 160–164.
17. Vandini, A.; Temmerman, R.; Frabetti, A.; Caselli, E.; Antonioli, P.; Balboni, P.G.; Platano, D.; Branchini, A.; Mazzacane, S. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e108598.
18. Caselli, E. Hygiene: Microbial strategies to reduce pathogens and drug resistance in clinical settings. *Microb. Biotechnol.* **2017**, *10*, 1079–1083.
19. Caselli, E.; Arnoldo, L.; Rognoni, C.; D'Accolti, M.; Soffritti, I.; Lanzoni, L.; Bisi, M.; Volta, A.; Tarricone, R.; Brusaferro, 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.
20. Caselli, E.; Brusaferro, S.; Coccagna, M.; Arnoldo, L.; Berloco, F.; Antonioli, P.; Tarricone, R.; Pelissero, G.; Nola, S.; La Fauci, V. Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, 0199616.
21. Rosenbaum, P.R.; Rubin, D.B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* **1983**, *70*, 41–55.
22. Rosenbaum, P.R.; Rubin, D.B. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *Am. Stat.* **1985**, *39*, 33–38.
23. Peikes, D.N.; Moreno, L.; Orzol, S.M. Propensity score matching: A note of caution for evaluators of social programs. *Am. Stat.* **2008**, *62*, 222–231.
24. Leuven, E.; Sianesi, B. PSMATCH2: Stata module to perform full Mahalanobis and propensity score

matching, common support graphing, and covariate imbalance testing. 2003. Available online: https://econpapers.repec.org/software/bocbocode/s432001.htm (accessed on 20 May 2020).
25. Thorpe, K.E.; Joski, P.; Johnston, K.J. Antibiotic-resistant infection treatment costs have doubled since 2002, now exceeding $2 billion annually. *Health Aff.* **2018**, *37*, 662–669.
26. Currie, C.J.; Berni, E.; Jenkins-Jones, S.; Poole, C.D.; Ouwens, M.; Driessen, S.; de Voogd, H.; Butler, C.C.; Morgan, C.L. Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991–2012: Longitudinal analysis. *BMJ* **2014**, *349*, g5493.
27. Longo, C.; Bartlett, G.; MacGibbon, B.; Mayo, N.; Rosenberg, E.; Nadeau, L.; Daskalopoulou, S.S. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: A historical cohort study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2013**, *22*, 970–976.
28. Hess, G.; Hill, J.W.; Raut, M.K.; Fisher, A.C.; Mody, S.; Schein, J.R.; Chen, C.-C. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: Results from a claims analysis. *Adv. Ther.* **2010**, *27*, 743–755.
29. Runciman, W.B. Lessons from the Australian Patient Safety Foundation: Setting up a national patient safety surveillance system—Is this the right model? *BMJ Qual. Saf.* **2002**, *11*, 246–251.
30. European Union. Services—505366-2019. Available online: https://ted.europa.eu/udl?uri=TED:NOTICE:505366-2019:TEXT:EN:HTML (accessed on 20 May 2020).
31. Ministry of Health. Rapporto Annuale Sull'attività Di Ricovero Ospedaliero. Dati SDO 2018. Available online: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=33 (accessed on 20 May 2020).
32. Greenhalgh, T.; Wherton, J.; Papoutsi, C.; Lynch, J.; Hughes, G.; Hinder, S.; Fahy, N.; Procter, R.; Shaw, S. Beyond adoption: A new framework for theorizing and evaluating nonadoption, abandonment, and challenges to the scale-up, spread, and sustainability of health and care technologies. *J. Med Internet Res.* **2017**, *19*, e367.
33. Ciani, O.; Armeni, P.; Boscolo, P.R.; Cavazza, M.; Jommi, C.; Tarricone, R. De innovatione: The concept of innovation for medical technologies and its implications for healthcare policy-making. *Health Policy Technol.* **2016**, *5*, 47–64.
34. Smith, B.D.; Tarricone, R.; Vella, V. The role of product life cycle in medical technology innovation. *J. Med Mark.* **2013**, *13*, 37–43.
35. Sullivan, S.D.; Mauskopf, J.A.; Augustovski, F.; Caro, J.J.; Lee, K.M.; Minchin, M.; Orlewska, E.; Penna, P.; Barrios, J.-M.R.; Shau, W.-Y. Budget impact analysis—Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* **2014**, *17*, 5–14.
36. Caselli, E.; Antonioli, P.; Mazzacane, S. Safety of probiotics used for hospital environmental sanitation. *J. Hosp. Infect.* **2016**, *94*, 193.
37. Caselli, E.; D'Accolti, M.; Vandini, A.; Lanzoni, L.; Camerada, M.T.; Coccagna, M.; Branchini, A.; Antonioli, P.; Balboni, P.G.; Di Luca, D. Impact of a probiotic-based cleaning intervention on the microbiota ecosystem of the hospital surfaces: Focus on the resistome remodulation. *PLoS ONE* **2016**, *11*, 0148857.
38. Clift, C. *Review of Progress on Antimicrobial Resistance*; Chatham House: London, UK, 2019.
39. Bock, L.J.; Wand, M.E.; Sutton, J.M. Varying activity of chlorhexidine-based disinfectants against Klebsiella pneumoniae clinical isolates and adapted strains. *J. Hosp. Infect.* **2016**, *93*, 42–48.
40. Ministry of Health. Piano Nazionale Di Contrasto Dell'antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017–2020. 2017. Available online: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2660 (accessed on 20 May 2020).
41. Ricchizzi, E. Studio Di Prevalenza Europeo Su Infezioni Correlate All'assistenza e Uso Di Antibiotici Negli Ospedali per Acuti. Rapporto nazionale. Available online: https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/studio-prevalenza-europeo-ICA-ospedali-acuti (accessed on 20 May 2020).
42. Istituto Superiore di Sanità. Infezioni Correlate All'assistenza. Available online: https://www.epicentro.iss.it/infezioni-correlate/epidemiologia (accessed on 20 May 2020).
43. The European House-Ambrosetti XIII Rapporto Meridiano Sanità. 2018. Available online: https://eventi.ambrosetti.eu/forum-meridiano-sanita-13/wp-content/uploads/sites/79/2018/11/MS13-Report-def-completo.pdf (accessed on 20 May 2020).

44. Berger, M.L.; Sox, H.; Willke, R.J.; Brixner, D.L.; Eichler, H.-G.; Goettsch, W.; Madigan, D.; Makady, A.; Schneeweiss, S.; Tarricone, R.; et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharm. Drug Saf* **2017**, *26*, 1033–1039.
45. Patrini, E. Le Infezioni ospedaliere. Analisi dei sinistri nella sanità pubblica. 2019. Available online: https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8049683.pdf (accessed on 20 May 2020).
46. Linea Guida Sulla Valutazione Del Processo Di Sanificazione Ambientale Nelle Strutture Ospedaliere e Territoriali Per Il Controllo Delle Infezioni Correlate All'assistenza (ICA). Available online: https://www.anmdo.org/wp-content/uploads/2019/01/libro-uno-finzi-1.pdf (accessed on 20 May 2020).
47. Pasquarella, C.; Ciorba, V.; Arnoldo, L.; Auxilia, F.; Baldovin, T.; Barchitta, M.; Bianco, A.; Calagreti, G.; Casini, B.; Cristina, M.L. Hospital hygiene in Italy: The GISIO-SItI survey. *Ann. Di Igiene Med. Prev. E Di Comunita* **2018**, *30*, 7–14.
48. www.consip.it; Allegato 22 al Capitolato d'Oneri "Servizi" per l'abilitazione dei Prestatori di "Servizi di Pulizia degli Immobili, Disinfestazione e Sanificazione Impianti" ai fini della partecipazione al Mercato Elettronico della Pubblica Amministrazione Vers. 5.0 – May 2019" (accessed on 20 May 2020)
49. AFIDAMP (for conventional cleaning timing procedures)—https://www.afidamp.it/it/shop/vademecum-della-pulizia-professionale-detail.html (accessed on 20 May 2020)

© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).