



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Gestione del
rischio clinico



G O V E R N O C L I N I C O

indicazioni per la gestione delle

infezioni da enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi

**Gestione del
rischio clinico**



indicazioni per la gestione delle

infezioni da enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi

Indice

Messaggi Chiave	Pag. 6
Generalità	Pag. 7
Diagnosi	Pag. 11
Quadri clinici e Terapia delle infezioni da <i>Klebsiella Pneumoniae</i> carbapenemasi produttrice	Pag. 13
Prevenzione e controllo	Pag. 19
Acronimi	Pag. 24
Bibliografia	Pag. 25
Allegati	Pag. 27

A cura di:

Margherita Dal Cin (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche-Università degli Studi di Udine)
Silvio Brusaferrò (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche-Università degli Studi di Udine, AOUD "Santa Maria della Misericordia")

Con la collaborazione di:

Anna Paola Agnoletto (Regione Friuli Venezia Giulia-Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria e politiche sociali)
Luca Arnoldo (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche-Università degli Studi di Udine)
Giancarlo Basaglia (CRO- Aviano)
Matteo Bassetti (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Giacomo Benedetti (ASS n°1)
Antonella Bulfone (Regione Friuli Venezia Giulia-Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria e politiche sociali)
Marina Busetto (IRCSS "Burlo Garofolo")
Barbara Cadeo (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Alessandro Camporese (AOPN "Santa Maria degli Angeli")
Massimo Crapis (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Michele Chittaro (AOPN "Santa Maria degli Angeli")
Roberto Cocconi (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Giorgio Della Rocca (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Renata Fabro (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Alessandro Fanzutto (Regione Friuli Venezia Giulia-Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria e politiche sociali)
Federico Farneti (ASS n°4)
Alda Faruzzo (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Vanda Maria Forcella (Regione Friuli Venezia Giulia-Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria e politiche sociali)
Donatella Giacomazzi (AO "Ospedali Riuniti"-Trieste)
Barbara Gregoretti (AO "Ospedali Riuniti"-Trieste)
Cristina Montesi (ASS n°1)
Manuela Lugano (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Roberto Luzzati (AO "Ospedali Riuniti"-Trieste)
Federico Pea (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Assunta Sartor (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Claudio Scarparo (AOUD "Santa Maria della Misericordia")
Luciano Silvestri (ASS n°2)

MESSAGGI CHIAVE

- DISTINGUI FRA PAZIENTE COLONIZZATO E PAZIENTE INFETTO
- ADOTTA LE PRECAUZIONI STANDARD E DA CONTATTO
- TRATTA SOLO IL PAZIENTE CON INFEZIONE CONFERMATA
- *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTTRICE DI KPC E ALTRE *ENTEROBACTERIACEAE* RESISTENTI AI CARBAPENEMI DEVONO ESSERE PRESENTI NEI SISTEMI DI SEGNALAZIONE RAPIDA DEI MICRORGANISMI SENTINELLA/ALERT
- CONTROLLARE L'INFEZIONE SI PUO': CONDIVIDI LE INFORMAZIONI E LE DECISIONI

GENERALITA'

La diffusione di ceppi di *Enterobacteriaceae* produttori di carbapenemasi, e quindi resistenti ai carbapenemi (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* [CRE]), rappresenta non solo un problema clinico emergente e di grande rilevanza, perché tale resistenza è frequentemente associata a resistenza multipla a diverse classi di antibiotici (ceppi pan-resistenti), ma anche un grosso problema di sanità pubblica, per la loro elevata capacità di diffusione clonale fra pazienti diversi, e per la capacità di trasmissione mediante elementi genetici mobili tra i diversi microrganismi.

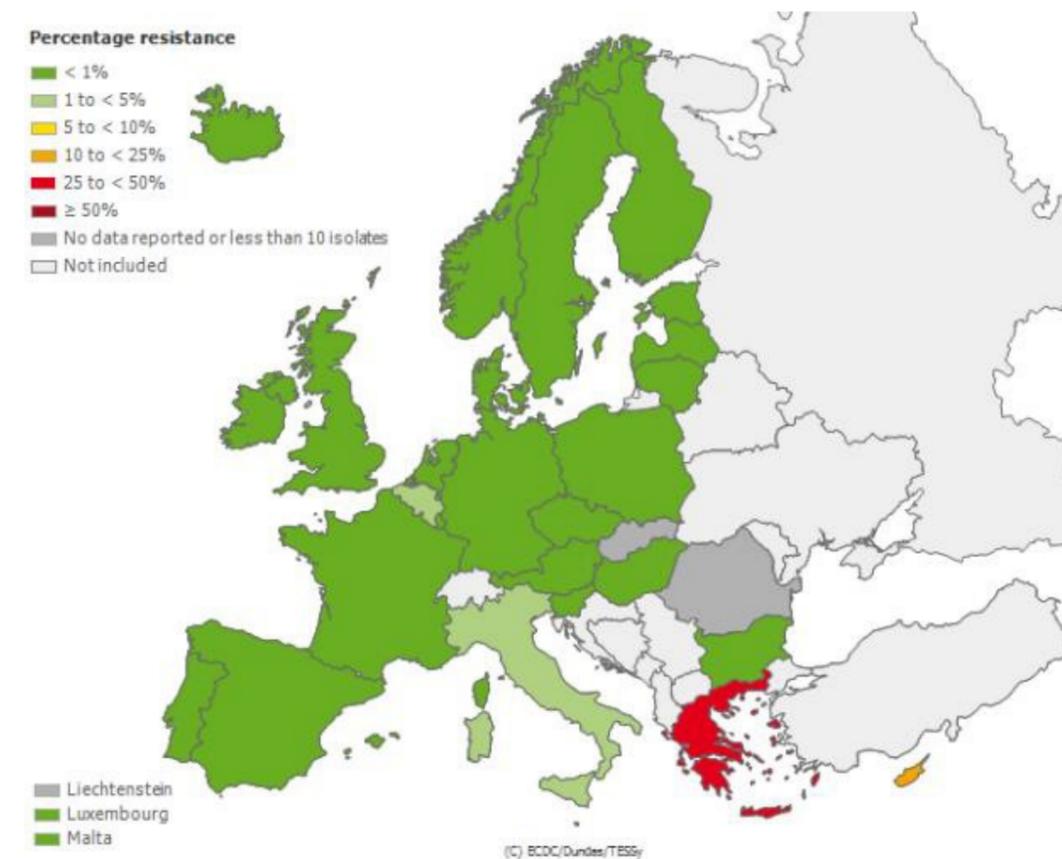
Gli enzimi più diffusi sono attualmente quelli di tipo KPC, ma sono riportate anche le metallo- β -lattamasi (MBL) di tipo VIM e NDM e la carbapenemasi di tipo OXA-48.

La percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi è drammaticamente aumentata in Europa (Figura 1):

Figura 1.

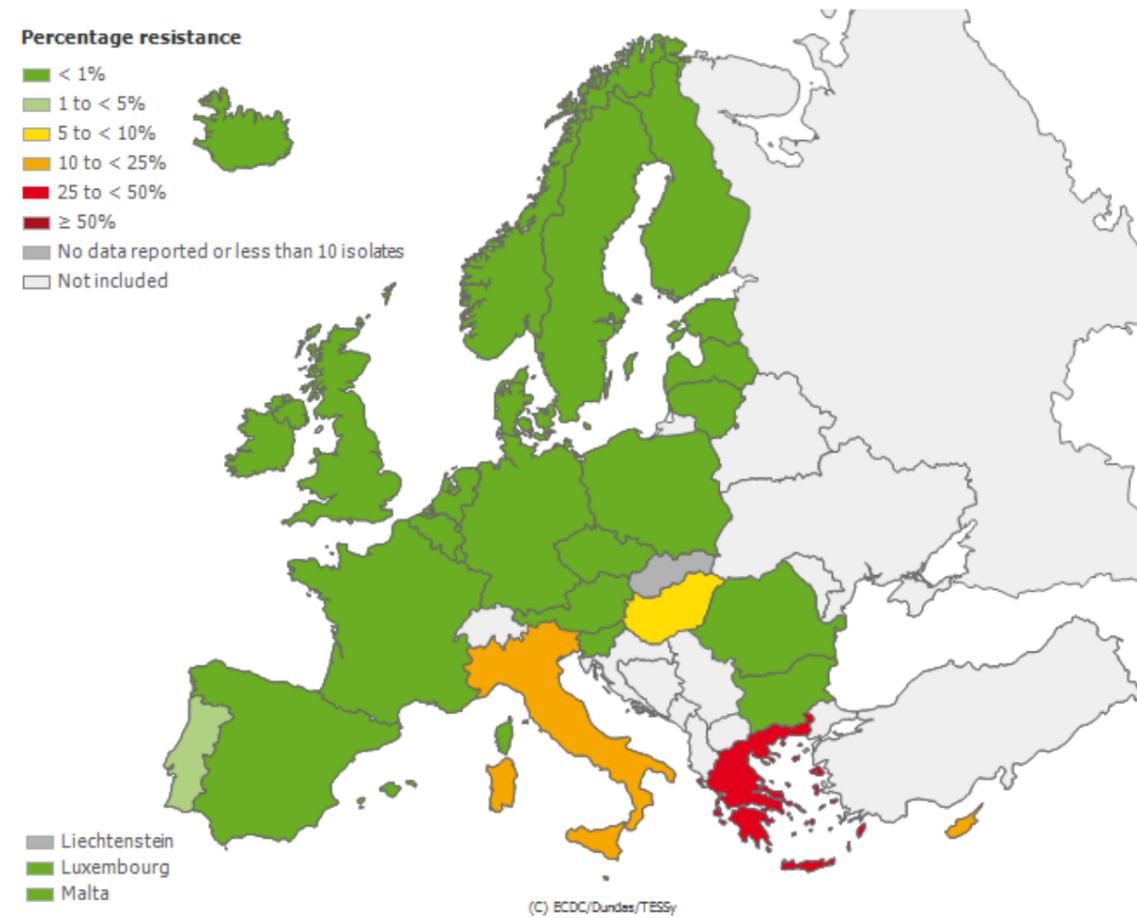
Klebsiella pneumoniae: percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi nel 2009 (A) e nel 2010 (B) (Data source: EARS-Net)

A: Percentuale di isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi nel 2009



ECDC Europa "summary-antimicrobial-resistance-data"

B: Percentuale di isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi nel 2010

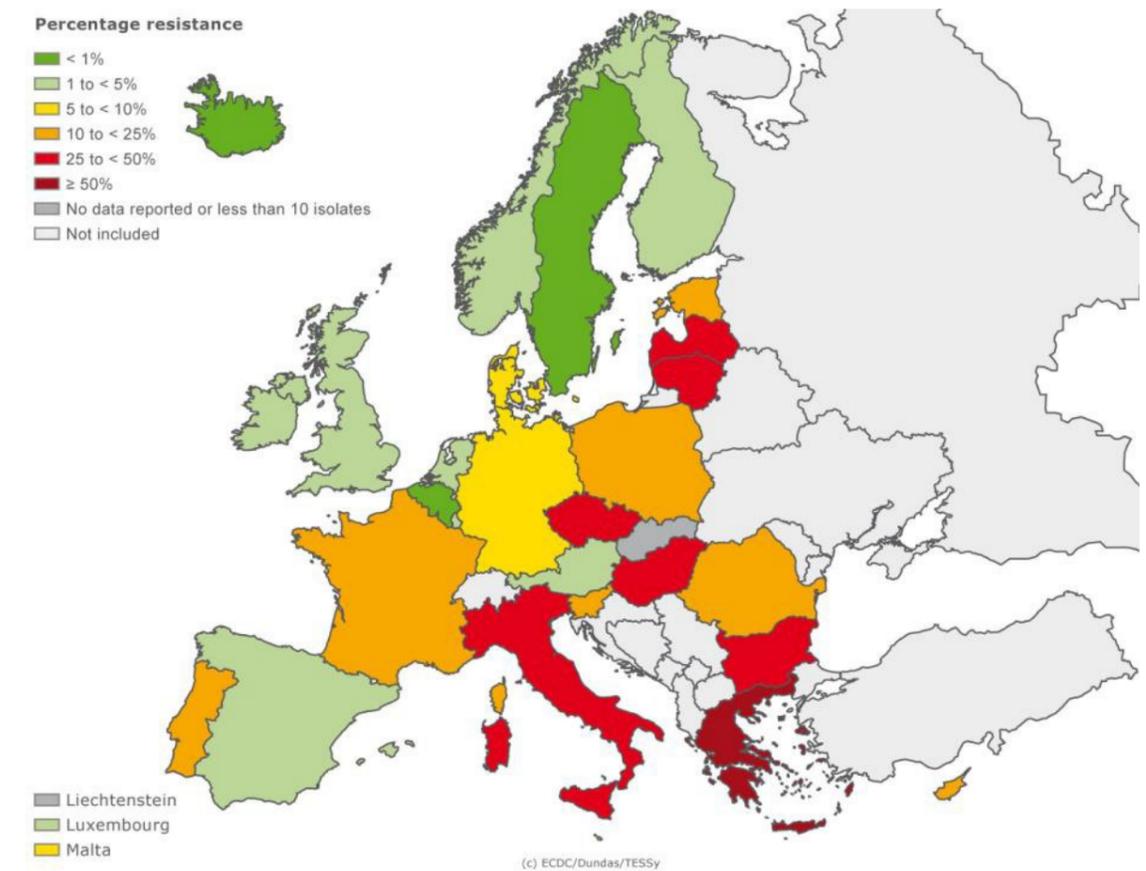


ECDC Europa "summary-antimicrobial-resistance-data"

Il trend di crescita è un fenomeno particolarmente preoccupante poiché i carbapenemi sono l'ultima linea di antibiotici per il trattamento delle infezioni causate da batteri gram-negativi multiresistenti.

Nel sud, centro ed est Europa, in aggiunta alla resistenza ai carbapenemi, si riscontra un'elevata frequenza di isolati di *Klebsiella pneumoniae* resistenti a cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi (Figura 2).

Figura 2. *Klebsiella pneumoniae*: percentuale di isolati di *K. pneumoniae* multifarmaco-resistenti (cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi) nel 2010 (Data source: EARS-Net)



ECDC Europa "summary-antimicrobial-resistance-data"

Gli Enterobatteri sono frequentemente responsabili di infezioni comunitarie e infezioni correlate all'assistenza, causando cistiti, pielonefriti, batteriemie, polmoniti, peritoniti, meningiti, infezioni device-correlate. La mortalità ad essi attribuita risulta elevata, in particolar modo nelle batteriemie, dove può raggiungere il 70%.

Essi possono colonizzare l'uomo (a livello cutaneo, tratto respiratorio e digerente), comportandosi come patogeni opportunisti nei soggetti a rischio.

Interventi attivi di controllo delle infezioni, (tempestiva identificazione dei casi di infezione e dei pazienti colonizzati, e la tempestiva attuazione di misure di prevenzione) risultano efficaci nell'eradicare o contenere fortemente la diffusione di questi microrganismi.

Per controllare efficacemente la loro diffusione è fondamentale la distinzione tra i casi di colonizzazione e di infezione:

Colonizzazione

presenza di microrganismi sulle superfici cutanee e/o mucose e/o in altri siti senza evidenza di invasione tissutale o di reazione infiammatoria loco regionale e/o sistemica e o risposta dell'ospite.

Infezione

presenza di microrganismi sulle superfici cutanee e/o mucose e/o in altri siti con evidenza di invasione tissutale e reazione infiammatoria; prevede l' invasione e moltiplicazione del microrganismo e la risposta loco regionale e/o sistemica dell'ospite

Questa distinzione è fondamentale per decidere di trattare o meno l'infezione con terapia antibiotica, seguendo le indicazioni sotto riportate:

Trattare quando si addiène alla diagnosi di infezione secondo i criteri riportati a pag. 12

Non trattare mai le colonizzazioni

Tutto ciò che non rientra nelle definizioni di infezione, deve essere considerato come colonizzazione.

DIAGNOSI

Identificazione delle carbapenemasi in microrganismi isolati da campioni microbiologici clinici

Normalmente, i diversi campioni biologici clinici vengono processati per la ricerca e l'identificazione di uno o più possibili agenti eziologici di infezione (emocolture, urocolture, broncoaspirato, ecc. .), e conseguentemente le modalità di richiesta delle indagini e le modalità di processazione dei campioni (esame colturale, test di identificazione fenotipica, test di sensibilità) non devono differire da quelle consuete o routinarie.

Quando sospettare la produzione di carbapenemasi alla lettura dell'antibiogramma

Teoricamente, la produzione di carbapenemasi dovrebbe essere sospettata in tutti gli isolati di *Klebsiella pneumoniae* o CRE per i quali le MIC dei carbapenemi risultino superiori ai rispettivi cut-off epidemiologici (ECOFF) dei ceppi selvaggi o *wild-type* della specie corrispondente. I valori ECOFF definiscono l'estremità superiore della distribuzione dei ceppi *wild-type*, per cui i microrganismi con valori di MIC superiori all'ECOFF hanno verosimilmente acquisito qualche meccanismo di resistenza. Tuttavia, i breakpoint clinici dei carbapenemi sono più elevati dei valori di ECOFF, ed i sistemi utilizzati nella pratica di laboratorio per determinare la sensibilità agli antibiotici non sempre consentono di misurare valori di MIC dei carbapenemi nel range degli ECOFF.

Sulla base di queste considerazioni, nella comune pratica di laboratorio è consigliabile sospettare la produzione di carbapenemasi in presenza di una ridotta sensibilità al **meropenem**:

MIC ≥ 0.5 mg/L

o

alone di inibizione ≤ 25 mm

Note:

a. il meropenem è preferibile come indicatore, in quanto dotato di maggiore specificità rispetto sia all'imipenem che all'ertapenem; l'utilizzo dell'ertapenem come indicatore (allo stesso valore di MIC) aumenta la sensibilità ma riduce la specificità, e non è quindi consigliabile in quanto comporta la necessità di un eccessivo ricorso ai test di conferma.

b. tali valori sono particolarmente significativi nel caso di *E. coli* e *K. pneumoniae*, mentre vanno valutati con maggiore cautela in altre specie (ad es. *E. cloacae* e *Serratia marcescens*) nelle quali valori di MIC del meropenem di 0.5 – 1 mg/L possono essere talvolta dovuti ad iperespressione della beta-lattamasi cromosomica di tipo AmpC associata a perdita di porine;

c. qualora il meropenem non venga saggiato, può essere considerato indicativo lo stesso valore di MIC per l'imipenem, tranne che per: *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp. (queste specie hanno MIC elevate per imipenem indipendentemente dalla produzione di carbapenemasi);

d. con specie diverse da *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., qualora vengano saggiati meropenem ed imipenem e, la MIC di meropenem sia <0.5 mg/L ma la MIC di imipenem sia >1 mg/L, è consigliabile considerare ugualmente il ceppo come sospetto produttore di carbapenemasi (con alcuni ceppi produttori di MBL la MIC di meropenem può rimanere relativamente bassa).

e. per quei ceppi che abbiano MIC per un carbapenemico con caratteristiche di resistenza è sempre opportuno eseguire un test di conferma del dato di MIC, ad esempio utilizzando l'E-test, conferma con tecnica a gradiente in agar-diffusione.

Quali test utilizzare per la conferma fenotipica?

Per il rilievo fenotipico della produzione di carbapenemasi sono proposte le seguenti tipologie di test:

a. Test di sinergia, dove il microorganismo potenziale produttore di carbapenemasi è testato nei confronti di un carbapenemico in presenza di inibitori quali EDTA o acido dipicolinico (per MBL) ed acido boronico (per KPC) in disco-combinazione/disco-approssimazione;

b. Test di Hodge (variamente modificato), test che sfrutta la capacità delle carbapenemasi, diffondendo nell'agar circostante un microorganismo produttore di proteggere dall'azione dei carbapenemi ceppi sensibili, posti sulla medesima piastra.

c. Test di conferma molecolari che permettono l'identificazione dei determinanti di resistenza in gioco (AmpC, ESBL, KPC, VIM, IPM; NDM-1 ecc.). L'utilizzo di questi test si rende indispensabile soprattutto in caso di sospette condizioni epidemiche, per la mancanza di inibitori specifici per alcune carbapenemasi (es. OXA-58) e le difficoltà nella standardizzazione/interpretazione dei risultati dei test fenotipici.

Allegato 1: Esecuzione ed interpretazione dei test di conferma fenotipica**Standard per la refertazione (antibiogramma, interpretazione risultati)**

Nel caso di isolamento di *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi o CRE (confermata con test fenotipico) da campioni biologici inviati per indagini microbiologiche, poiché le MIC di alcuni carbapenemi possono rientrare nel range di sensibilità, si raccomanda di aggiungere al referto dell'antibiogramma la nota: **"Ceppo produttore di carbapenemasi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace anche se "in vitro" il ceppo appare sensibile a questi farmaci. Nel caso in cui si intendano utilizzare tali farmaci si raccomanda una preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica"**.

L'esecuzione dell'antibiogramma può essere utile anche negli isolati da **test di screening/culture di sorveglianza**, per definire se si tratti di *Klebsiella pneumoniae* KPC o CRE, ed a scopo epidemiologico. La presenza dell'antibiogramma nel referto tuttavia potrebbe indurre a terapie antibiotiche inappropriate: viene pertanto raccomandato di inserire una nota esplicativa al referto riportante: **"Colonizzazione da *Klebsiella pneumoniae* o CRE produttore di carbapenemasi: non è indicato un trattamento antibiotico in assenza di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo"**

QUADRI CLINICI E TERAPIA DELLE INFEZIONI DA KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASI PRODUTTRICE

INFEZIONE SINTOMATICA DELLE VIE URINARIE

La definizione di infezione sintomatica delle vie urinarie deve soddisfare i seguenti criteri:

Presenza, senza altre cause riconosciute, di almeno uno tra: febbre (> 38.5°C), pollachiuria, disuria, urgenza minzionale o dolorabilità sovrapubica

e

Positività dell'urocoltura per *Klebsiella pneumoniae* KPC, ovvero isolamento di *K. pneumoniae* KPC in carica $\geq 10^5$ CFU/cc con non più di due specie microbiche evidenziate

La positività dell'esame culturale della punta del catetere NON è un criterio microbiologico accettabile per la diagnosi di infezione delle vie urinarie

NB Se portatore di catetere vescicale necessario rimuovere il CV**Terapia empirica in attesa di antibiogramma***

COLISTINA ev 9 MU dose da carico
poi 4,5 MU ogni 12 ore

+

MEROPENEM 2g in un'ora
ev

poi 2 g ogni 8 ore da infondere in 6 ore (6g/die)

Per 7-10 giorni (max 14 se pielonefrite), salvo complicanze

- i dosaggi si riferiscono a normofunzione renale

TERAPIA CONSIGLIATA INFEZIONI VIE URINARIE

--MIC meropenem ≤ 16

COLISTINA ev come sopra

+

MEROPENEM ev come sopra

--MIC meropenem >16

COLISTINA ev come sopra

+

GENTAMICINA 3mg/kg/die



Si raccomanda di consultare sempre l'infettivologo

BATTERIEMIA

Isolamento di *Klebsiella pneumoniae* KPC da una o più emocolture

NB Se criteri di infezione CVC-correlata, rimuovere CVC**Terapia empirica in attesa di antibiogramma***

COLISTINA ev 9 MU dose da carico
poi 4,5 MU ogni 12 ore

+

TIGECICLINA ev 100-200 mg prima dose
poi 100 mg ogni 12 ore

+

MEROPENEM 2g in un'ora
ev
poi 2 g ogni 8 ore da infondere in 6 ore (6g/die)

Durata: 14 giorni, salvo complicanze

* i dosaggi si riferiscono a normofunzione renale

14

TERAPIA CONSIGLIATA BATTERIEMIA**NB Se criteri di infezione CVC-correlata, rimuovere CVC**

--MIC meropenem ≤ 16

COLISTINA ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

MEROPENEM ev come sopra

-- MIC meropenem > 16

COLISTINA ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

GENTAMICINA 3mg/kg/die ev

Durata: 14 giorni, salvo complicanze

Se Tigeciclina R (MIC > 4)

Sostituire con **RIFAMPICINA** 10 mg/Kg/die

 **Si raccomanda di consultare sempre l'infettivologo**

INFEZIONI INTRADDOMINALI

La definizione di infezione intraddominale risponde ad almeno uno dei criteri

1. Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC da pus prelevato in corso di intervento chirurgico o agoaspirato (drenaggio eco/TC guidato).
2. Presenza, senza altre cause, di almeno due tra
 - febbre
 - nausea/vomito
 - addominalgie
 - ittero

E

almeno uno tra :

- Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC da drenaggi posizionati chirurgicamente (es. Drenaggi in aspirazione a circuito chiuso, tubi a T)
- Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC da emocolture E evidenza strumentale di infezione (Rx addome, ecografia, TC, RMN, scintigrafia)

Terapia empirica in attesa di antibiogramma

COLISTINA ev 9 MU dose da carico
poi 4,5 MU ogni 12 ore

+

TIGECICLINA 100-200 mg prima dose
ev
poi 100 mg ogni 12 ore

+

MEROPENEM 2g in un'ora
ev
poi 2 g ogni 8 ore da infondere in 6 ore (6g/die)

Durata: 14 giorni, salvo complicanze

15

TERAPIA CONSIGLIATA INFEZIONI INTRADDOMINALI**--MIC meropenem ≤16****COLISTINA** ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra**--MIC meropenem >16****COLISTINA** ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

GENTAMICINA 3mg/kg/die ev**Se Tigeciclina R (MIC > 4)****Sostituire con RIFAMPICINA 10 mg/Kg/die ev/os**

Durata: 14 giorni, salvo complicanze

**Si raccomanda di consultare sempre l'infettivologo**

16

INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE

La diagnosi di infezione delle vie respiratorie si basa su criteri radiologici, clinici/biumorali e microbiologici (almeno uno per tipo):

A. Due o più Rx seriati con evidenza di almeno uno tra:

- Infiltrato polmonare di nuova comparsa o in progressione o persistente
- Area di consolidamento parenchimale
- Cavitazione
- Pneumatocele

B. Almeno uno tra :

- Febbre (>38,5 C) senza altre cause evidenti
- Leucopenia (<4000 WBC/mm³) o leucocitosi (>12.000 WBC/mm³)
- Nei soggetti di età > 70 anni, alterazione del sensorio senza altre cause possibili

C. Almeno uno tra :

- Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC da emocolture senza altri possibili fonti di infezione
- Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC da liquido pleurico (prelevato mediante toracentesi e non da drenaggio toracico già in sede)
- Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC (coltura quantitativa) da secrezioni delle vie respiratorie inferiori ottenute con metodica atte a ridurre al minimo la probabilità di contaminazione (es. BAL o brushing protetto)
- Isolamento colturale di *Klebsiella pneumoniae* KPC (coltura quantitativa) da tracheoaspirato

Cut-off di positività dell'esame colturale su secrezioni respiratorie

- Campioni ottenuti in corso di broncoscopia
 - ▶ Lavaggio broncoalveolare (BAL): ≥10⁴ cfu/ml
 - ▶ BAL protetto ≥ 10⁴ cfu/mL
 - ▶ Brushing protetto ≥ 10⁴ cfu/mL
- Campioni ottenuti senza guida broncoscopica
 - ▶ Lavaggio broncoalveolare (BAL): ≥10⁴ cfu/ml
 - ▶ BAL protetto ≥ 10⁴ cfu/mL
 - ▶ Tracheoaspirato ≥ 10⁶ cfu/mL

Terapia empirica in attesa di antibiogramma**COLISTINA** ev 9 MU dose da carico
poi 4,5 MU ogni 12 ore

+

TIGECICLINA ev 100-200 mg prima dose
poi 100 mg ogni 12 ore

+

MEROPENEM ev 2g in un'ora
poi 2 g ogni 8 ore da infondere in 6 ore (6g/die)

+/-

COLISTINA ae- 1-2 MU ogni 8 ore
rosol

Durata: 14 giorni, salvo complicanze

17

TERAPIA CONSIGLIATA INFEZIONI delle BASSE VIE RESPIRATORIE**--MIC meropenem ≤ 16** **COLISTINA** ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

MEROPENEM ev come sopra**--MIC meropenem > 16** **+/- COLISTINA aerosol 1-2 MU ogni 8 ore****COLISTINA** ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

GENTAMICINA 3mg/kg/die**Se Tigeciclina R (MIC > 4)****Sostituire con RIFAMPICINA 10 mg/Kg/die ev/os****Si raccomanda di consultare sempre l'infettivologo****TERAPIA CONSIGLIATA INFEZIONI da K.pneumoniae KPC resistente a Colistina****--MIC meropenem ≤ 6** **MEROPENEM** ev come sopra

+

TIGECICLINA ev come sopra

+

RIFAMPICINA 10 mg/kg/die ev/os**--MIC meropenem > 16** **TIGECICLINA** ev come sopra

+

GENTAMICINA ev 3mg/kg/die

+

RIFAMPICINA 10 mg/kg/die ev/os

PREVENZIONE E CONTROLLO

Le politiche della prevenzione si basano su cinque momenti fondamentali:

1. **Misure di carattere generale**
2. **Gestione del paziente**
3. **Comportamenti degli operatori**
4. **Igiene ambientale**
5. **Sorveglianza e controllo**

1) MISURE DI CARATTERE GENERALE.

- la prevenzione della diffusione di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi deve essere una priorità assoluta per l'intera organizzazione aziendale, ospedaliera e di singolo reparto;
- tutti gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi devono essere presenti nella lista del sistema di segnalazione rapida dei microrganismi sentinella/alert;
- le **Precauzioni Standard** e le **Precauzioni da Contatto** sono alla base dei provvedimenti di prevenzione e controllo della diffusione dei CRE. La principale modalità di trasmissione è rappresentata dalle **mani del personale**. È essenziale sensibilizzare e addestrare gli operatori sanitari ad una meticolosa adozione delle misure di prevenzione e controllo.
- si raccomanda, in ogni ospedale, una ricognizione delle stanze singole e delle stanze adattabili a stanza singola per rendere possibile una pianificazione dell'utilizzo delle stesse in un'ottica dipartimentale in caso di outbreak diffusi;
- È prioritario promuovere politiche aziendali di Antimicrobial Stewardship.

2) GESTIONE DEL PAZIENTE**Isolamento del paziente.**

Isolare i pazienti infetti o colonizzati da CRE in stanze singole con bagno.

In caso di presenza di più pazienti infetti o colonizzati da CRE è possibile adottare l'isolamento per coorte.

Qualora non disponibile una stanza singola, identificare un luogo per un adeguato isolamento nella consapevolezza che l'efficacia dello stesso è strettamente legata all'osservazione rigorosa delle precauzioni da contatto; a tal fine è importante valutare le condizioni di dipendenza dei pazienti (se autosufficiente, allettato, ecc.), le reali capacità di garantire una buona compliance delle precauzioni da contatto sia da parte dei pazienti stessi che dei parenti/visitatori.

In presenza di più casi in un reparto, soprattutto se presenti pazienti a rischio elevato, è raccomandabile individuare uno staff cohorting (personale dedicato).

In tutti i casi è raccomandabile individuare un operatore "responsabile del caso" all'interno di ogni turno di lavoro per garantire costantemente la compliance delle precauzioni da contatto da parte di altri operatori, consulenti esterni al reparto, visitatori.

Predisporre i dispositivi di protezione (guanti, camice di protezione, mascherine) subito all'esterno della porta della stanza e un contenitore di rifiuti speciali a rischio infettivo subito all'interno della porta della stanza in modo da favorire l'eliminazione dei dispositivi. Appendere all'esterno della porta della stanza il cartello che indichi l'adozione delle precauzioni da contatto.

Il bagno con clorexidina è stato adottato con successo come misura di prevenzione delle infezioni, in particolare batteriemie e sepsi, e per diminuire la possibilità di colonizzazione da microrganismi multi resistenti, soprattutto nelle unità di terapia intensiva. Considerare l'opportunità di eseguire bagni con detergente liquido con clorexidina al 2% o con panni imbevuti di clorexidina giornalmente nei pazienti ad elevato rischio

Comunicazione/informazione.

➔ Al paziente.

Il paziente deve essere informato sullo stato di infezione o colonizzazione da CRE e sulle misure di prevenzione che dovrà adottare con particolare attenzione all'igiene delle mani. L'informazione deve essere fornita da medici e infermieri, durante l'assistenza del paziente, anche con l'ausilio di moduli pre-stampati (l'informazione deve considerare almeno i seguenti aspetti: che cos'è un CRE, che cosa significa essere portatore di CRE, come si trasmette/diffonde un CRE, come si previene la trasmissione di CRE, come si tratta un'infezione da CRE, quali sono i rischi per la salute del paziente con infezione da CRE).

➔ Ai visitatori.

Sulla porta della stanza di degenza del paziente deve essere apposto un cartello che informi/avvisi chiunque acceda di applicare le precauzioni da contatto e per quale motivo. Anche in questo caso possono essere predisposti modelli pre-stampati.

➔ Agli operatori sanitari

La documentazione clinica deve contenere l'annotazione medica e infermieristica di infezione/colonizzazione da CRE. La lettera di dimissione deve contenere la segnalazione di infezione/colonizzazione da CRE, le misure di prevenzione da adottare e, quando necessaria, la terapia in atto.

➔ Alla Direzione Medica

Se attivo il sistema di segnalazione rapida dei microrganismi sentinella/alert, la comunicazione di caso di paziente colonizzato/infetto da CRE deve arrivare contestualmente al reparto che ha in cura il paziente.

➔ Ad altri operatori sanitari per continuità assistenziale

Comunicare lo stato di infezione/colonizzazione attraverso contatto telefonico diretto con altri operatori che per continuità assistenziale prendono in carico il paziente, possibilmente prima del suo arrivo. In caso di trasferimento ad altra Azienda Sanitaria, informare anche il referente per il rischio infettivo aziendale individuato nell'ambito del sistema di gestione del Rischio Clinico regionale. Se il paziente è dimesso a domicilio informare il MMG attraverso la lettera di dimissione.

➔ Dipartimento di Prevenzione.

Notificare al Dipartimento di Prevenzione tutti i casi di batteriemia (emocoltura positiva) da CRE entro 48 ore dalla diagnosi microbiologica.

Trasferimento e dimissione del paziente

Nel caso di dimissione o trasferimento presso altra struttura per consulenza, prestazione strumentale, terapia specifica o riabilitazione, osservare le seguenti misure:

Preparazione del paziente:

- svuotare la sacca delle urine
- coprire le lesioni cutanee o le ferite con medicazione contenitiva
- far indossare al paziente pigiama/camicia o altri indumenti puliti
- cambiare il pannolone o altri ausili per l'incontinenza
- segnalare lo stato di portatore di CRE in cartella clinica
- chiedere al paziente di effettuare l'igiene delle mani

Informare il personale della struttura di trasferimento:

- fissare l'appuntamento a fine turno (se possibile) e/o nei momenti di minor affluenza
- adottare le precauzioni da contatto durante l'assistenza al paziente
- pulire e disinfettare i materiali riutilizzabili usati sul paziente ed eliminare subito dopo l'utilizzo quelli monouso

Informare il personale del servizio di trasporto:

- adottare le precauzioni da contatto solo se durante il trasporto deve entrare in contatto con il paziente
- mantenere separata la documentazione clinica dal contatto con il paziente
- pulire e disinfettare la barella che ha trasportato il paziente

3) COMPORAMENTI DEGLI OPERATORI**Igiene delle mani.**

È la più importante misura di prevenzione e controllo della diffusione dei microrganismi multiresistenti.

Per interrompere la trasmissione è necessario attenersi scrupolosamente alle indicazioni dei 5 momenti fondamentali dell'igiene delle mani, consigliati dall'OMS.

Uso dei guanti.

Indossare i guanti quando si entra nella stanza e si prevede il contatto con il paziente e l'ambiente circostante al paziente.

Sostituire i guanti quando si passa da un sito contaminato del paziente a un sito pulito.

Rimuovere i guanti ed effettuare l'igiene delle mani prima di lasciare la stanza del paziente e riporli nell'apposito contenitore dei rifiuti speciali a rischio infettivo all'interno della stanza.

Dopo aver rimosso i guanti ed aver eseguito l'igiene della mani, assicurarsi di non toccare superfici od oggetti potenzialmente contaminati nella stanza del paziente.

Rimuovere i guanti ed effettuare l'igiene delle mani prima di passare ad un altro paziente.

Rimuovere i guanti prima di togliere il camice di protezione.

Camice di protezione

Indossare il camice di protezione quando si entra nella stanza e si prevede il contatto con il paziente e l'ambiente circostante al paziente.

Rimuovere il camice di protezione in modo da contenere la parte esterna che è entrata in contatto con il paziente o gli oggetti potenzialmente contaminati e riporlo nell'apposito contenitore dei rifiuti speciali a rischio infettivo all'interno della stanza.

Dopo aver rimosso il camice di protezione, assicurarsi che gli abiti e la cute non entrino in contatto con superfici ed oggetti potenzialmente contaminati nella stanza del paziente.

Attrezzature e dispositivi per l'assistenza.

Privilegiare l'utilizzo di materiale monouso (padelle, pappagalli, ecc.).

Utilizzare attrezzature e dispositivi ad uso dedicato: fonendoscopio, bracciale sfigmomanometro, glucometro, ossimetro, lacci emostatici, materiali occorrenti per il posizionamento degli accessi venosi, copri-cavi per monitor.

Qualora non sia possibile l'uso dedicato, decontaminare dispositivi e attrezzature secondo le procedure aziendali.

Eliminare il materiale monouso nell'apposito contenitore dei rifiuti speciali a rischio infettivo all'interno della stanza.

Rischi per il personale.

Lo screening al personale non è indicato se non in presenza di outbreak non risolto nonostante l'applicazione di tutte le misure di prevenzione e controllo.

Non vi sono evidenze che lo stato di portatore del personale sanitario possa costituire un rischio per se stesso o per i loro famigliari a meno che non vi sia presenza di immunodeficienza o di altri fattori di rischio.

4) IGIENE AMBIENTALE**Pulizia della stanza.**

I CRE possono contaminare tutto il materiale presente nella stanza; durante l'isolamento del paziente assicurarsi di tenere nella stanza solo il materiale strettamente necessario.

L'ambiente del paziente deve essere pulito e disinfettato due volte al giorno (rispettando diluizioni e tempi di contatto), facendo particolare attenzione alle superfici orizzontali e a tutti i punti dove si può accumulare polvere (letti, comodini, travi tecniche, ecc.) e le superfici più frequentemente a contatto con il paziente (utilizzare disinfettante preferibilmente con cloro 1000 ppm)

Rispettare il principio della progressione, dalle aree più pulite alle aree più probabilmente contaminate e dalle superfici più alte a quelle più basse.

Utilizzare check-list per controllare l'avvenuta pulizia giornaliera delle superfici più frequentemente a contatto con le mani.

Le apparecchiature elettromedicali che generano correnti elettrostatiche devono ricevere particolare attenzione per la pulizia della polvere che può accumularsi su di essi.

Non sono necessarie colture ambientali.

5) SORVEGLIANZA E CONTROLLO

Programmi di sorveglianza attiva finalizzati a prevenire la diffusione di ceppi di Enterobatteri produttori di carbapenemasi

Hanno lo scopo di identificare soggetti colonizzati (portatori) in assenza di segni e sintomi di infezione.

Lo screening dei pazienti colonizzati può essere efficacemente effettuato mediante esame colturale di un campione prelevato con tampone in sede rettale, pur essendovi la possibilità di colonizzazione anche a livello orale, respiratorio, urinario.

Tutti i ceppi di *Klebsiella pneumoniae* KPC o CRE isolati da campioni clinici (o da colture di screening/sorveglianza in caso di outbreak) vanno conservati per eventuale tipizzazione con tecniche molecolari. Possono essere utilizzati i sistemi di conservazione abituali (sistemi di crio-conservazione disponibili in commercio o vial in brodo glicerolo, conservati a temperatura tra -20°C e -80°C.)

Allegato 2: Programmi di sorveglianza

La selezione dei pazienti da sottoporre a tale screening, così come la sua frequenza, possono variare a seconda del programma di sorveglianza adottato, in funzione dei diversi contesti epidemiologici e organizzativi locali.

Tali indagini devono essere coordinate dalla Direzione Medica/CIO e concordate preventivamente, o rientrare nell'ambito di protocolli operativi autorizzati o consolidati.

Le richieste devono necessariamente essere mirate e ben specificate, per poterle facilmente differenziare dai campioni biologici clinici inviati per indagini microbiologiche standard.

Screening all'ingresso.

Al momento del ricovero effettuare lo screening con tampone rettale:

- dei pazienti precedentemente identificati come colonizzati;
- di pazienti provenienti da paesi ad elevata endemia (Israele, Grecia, Cipro, India, Pakistan, Colombia, Porto Rico, Stati Uniti d'America);
- di pazienti provenienti da Ospedali in cui è in corso un'epidemia di CRE.

Sorveglianza attiva dei contatti

Il piano di sorveglianza attiva deve essere predisposto qualora emerga un **caso** di infezione o colonizzazione da CRE (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*), definito **caso indice**. Sono definiti **casi secondari**, tutti i casi di infezione o colonizzazione epidemiologicamente correlati al caso indice.

Si definiscono **contatti**, del caso indice o dei casi secondari, TUTTI i pazienti gestiti dalla stessa equipe assistenziale (personale medico, infermieristico, fisioterapista, o altri operatori che hanno contatti stretti e ripetuti con i pazienti).

Tutti i contatti devono essere sottoposti a screening microbiologico con **tampone rettale** (o peri-rettale) o **copro coltura** e, in caso di presenza di catetere vescicale, **urino coltura**; a volte può essere necessario eseguire anche colture di ferite.

Si raccomanda di concordare sempre con il servizio di Microbiologia i tempi, il numero di campioni da inviare ed eventuali indicazioni del microbiologo per rendere efficace la ricerca dei CRE.

L'esame di screening deve essere eseguito almeno settimanalmente fino a che non vi sia evidenza che nel reparto sia stata interrotta la trasmissione attraverso il rispetto di entrambi i seguenti criteri:

- Nessun nuovo caso di infezione o colonizzazione da 3 settimane;
- Adeguato isolamento in tutti i casi che sono o erano presenti in reparto nelle ultime 3 settimane.

Nel caso in cui vi sia presenza simultanea di casi di infezione o colonizzazione da CRE in più reparti di un ospedale e in

numero superiore alle capacità della Microbiologia di processare tempestivamente ed efficacemente i test di screening, in alternativa alla procedura sopra descritta è possibile **selezionare i contatti** a più alto rischio di infezione/colonizzazione:

- Se il caso è autosufficiente, sottoporre a screening solo i pazienti che sono o erano degenti nella stessa stanza del caso;
- Se il caso è allettato, sottoporre a screening i pazienti che sono o erano degenti nella stessa stanza e tutti i soggetti allettati del reparto.

Nel caso in cui un paziente ricoverato e identificato come contatto sia già stato dimesso, per ragioni legate ai tempi di risposta della Microbiologia, individuare tra le seguenti opzioni:

- Dimesso a domicilio o casa di riposo: comunicazione al MMG per indicazioni pratiche
- Dimesso in altra struttura sanitaria (compresa RSA): comunicazione telefonica al personale medico di riferimento e, tramite il Gruppo Operativo ospedaliero per il controllo delle infezioni, al referente del rischio infettivo dell'ASS di riferimento.
- Paziente assistito in regime di post-ricovero: eseguire tampone rettale al primo accesso utile (vedi precauzioni per gli accessi ambulatoriali)

Analogamente, nel caso di paziente sia identificato come contatto dopo il trasferimento ad altro reparto, dare immediata comunicazione al reparto di trasferimento per l'adozione immediata delle precauzioni da contatto ed esecuzione dello screening microbiologico; in caso di positività considerare il paziente caso indice per quel reparto.

Follow-up dei casi di colonizzazione/infezione

Considerato che la colonizzazione in ospedale tende ad essere persistente nel tempo si raccomandano i seguenti criteri di follow-up:

- Nei pazienti colonizzati o infetti è indispensabile proseguire la sorveglianza microbiologica per l'intera durata del ricovero, una volta alla settimana, mentre si potranno interrompere le misure di isolamento dopo che, per tre settimane consecutive, i tamponi rettali eseguiti siano risultati negativi. Le misure di isolamento di quel paziente dovranno essere ripristinate in presenza di una nuova positività del tampone rettale.
- Per i pazienti ricoverati per periodi molto lunghi, che risultino ripetutamente positivi allo screening (tamponi rettali positivi in 3 o più settimane consecutive), si potrà valutare l'opportunità di proseguire la sorveglianza senza interruzioni oppure di considerare tali pazienti permanentemente colonizzati mantenendo le precauzioni da contatto per tutta la durata del ricovero.

Cosa non è necessario fare di routine

Lo screening dello staff si deve eseguire solo in presenza di un evento epidemico non risolto nonostante l'applicazione di tutte le misure di controllo previste.

MISURE SUPPLEMENTARI.

- Considerare l'opportunità di effettuare lo screening dei pazienti ad alto rischio di infezioni invasive da CRE presso le terapie intensive, reparti di oncologia ed ematologia, unità trapiantologiche.
- Quando viene isolato un primo caso in un ospedale o in un reparto, considerare l'opportunità di eseguire una sorveglianza retrospettiva per valutare la presenza di eventuali casi precedenti non riconosciuti, attraverso i dati del laboratorio di Microbiologia.

ACRONIMI

AOUD	Azienda Ospedaliera Universitaria Udine
CRO	Centro di Riferimento Oncologico
IRCSS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
ASS	Azienda per i Servizi Sanitari
AO	Azienda Ospedaliera
AOPN	Azienda Ospedaliera Pordenone
CRE	Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae
<i>K. Pneumoniae</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECOFF	Cut-Off Epidemiologici
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
EDTA	Acido etilendiamminotetraacetico
CFU	Unità Formanti Colonie
CV	Catetere Vescicale
CVC	Catetere Venoso Centrale
Ev	Endovena
WBC	White Blood Cell
BAL	Lavaggio Bronco Alveolare
CIO	Comitato Infezioni Ospedaliere
MIC	Minima Concentrazione Inibente
MU	Milioni Unità
Os	Somministrazione Orale
MMG	Medico Medicina Generale
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
Ppm	Parti per milione
DPA	Acido dipicolinico
BOR	Acido boronico
MBL	Mannose binding lectin
CDC	Centre for Disease Control and Prevention

BIBLIOGRAFIA

- SIMPIOS Documento di indirizzo "I batteri gram negativi multiresistenti: un problema emergente e di attualità. Indicazioni gestionali", 2010. <http://www.simpios.it>
- Comitato di Studio AMCLI per gli Antimicrobici (CoSA). *Indicazioni per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi nelle Enterobacteriaceae* – Marzo 2012
- Comitato di Studio AMCLI per gli Antimicrobici (CoSA) e Comitato di Studio AMCLI per le Infezioni correlate alla Assistenza Sanitaria (CoSIAS). *Indicazioni per lo screening culturale dei pazienti colonizzati da Enterobatteri produttori di carbapenemasi* - Maggio 2012
- Regione Emilia Romagna. *Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie* - Luglio 2011
- CDC "Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing, *Klebsiella spp.* and *E. coli* from Rectal Swabs" http://www.cdc.gov/HAI/settings/lab/lab_settings.html
- Alexander BT, Marshall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne WM Jr, Ritchie DJ. *Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort.* Clin Ther. 2012 Jun;34(6):1314-23
- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. *Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy.* Clin Infect Dis. 2012 Jul 25
- Jernigan MG, Press EG, Nguyen MH, Clancy CJ, Shields RK. *The combination of doripenem and colistin is bactericidal and synergistic against colistin-resistant, carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae.* Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3395-8
- Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams-Haduch JM, Doi Y. *Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens.* Antimicrob Agents Chemother. 2012 Apr;56(4):2108-13
- Le J, McKee B, Srisupha-Olarn W, Burgess DS. *In vitro activity of carbapenems alone and in combination with amikacin against KPC-producing Klebsiella pneumoniae.* J Clin Med Res. 2011 May 19;3(3):106-10
- Daikos GL, Markogiannakis A. *Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems?* Clin Microbiol Infect. 2011 Aug;17(8):1135-41
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. *Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment.* Clin Microbiol Infect. 2011 Dec;17(12):1798-803
- Giamarellou H, Poulakou G. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline.* Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011 Nov; 7(11):1459-70

- Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. *In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae.* J Clin Microbiol. 2010 Oct;48(10):3558-62
- Freeman J.T., Williamson D.A., Anderson D.J. *When Should Precaution and Active Surveillance Be Used to Manage Patients with Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae?* Infection Control and Hospital Epidemiology. July 2012, vol. 33 no.7.753-756
- Canton R., Akóva M., Carmeli Y., Giske C.G., GLupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore D.M., Miriagou V., Naas T., Rossolini G.M., Samuelsen Ø., Seifert H., Woodford N., Nordmann P.; the European Network on Carbapenemases *Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe.* Clinical Microbiology and Infection 2012; 18: 413-431
- Center for Disease Control and Prevention (CDC) – *Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) – 2012 CRE Toolkit.* European Centre for Disease Prevention and Control – *Technical Report: Updated ECDC risk assessment on the spread of New Delhi metallo-β-lactamase and its variants within Europe.* Stockholm, November 2011
- Gupta N., Limbago B.M., Patel J.B., Kallen A.J. *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention.* Clinical Infectious Disease 2011;53 (1 July) 60-67
- European Centre for Disease Prevention and Control – *Technical Report: Risk Assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE).* Stockholm, September 2011
- Regione Emilia Romagna – *Indicazioni pratiche per la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Sanità Pubblica e nel territorio: strutture socio-sanitarie, residenze private.* Agenzia sanitaria e sociale regionale. Ottobre 2011
- Public Health Agency of Canada – *Guidance: Infection Prevention and Control Measures for Healthcare Workers in All Healthcare Settings – Carbapenem-resistant Gram-negative Bacilli.* 2010
- Walsh T.R. *Emerging carbapenemases: a global perspective.* International Journal of Antimicrobial Agents – 36S3 (2010) S8-S14
- Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, Baltopoulos GJ. *Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients.* Intensive Care Med 2012 Jul 19
- Mouloudi et al *Bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase/Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes.* Infection control and hospital epidemiology. Infection control and hospital epidemiology 2010 Dec;31(12):1250-6

Allegati

Allegato 1: Esecuzione ed interpretazione dei test di conferma fenotipica

a. Test di sinergia

a.1] Test di combinazione su dischetto

Saggiare il ceppo contestualmente con il test di sinergia con acido boronico e quello con EDTA o acido dipicolinico, utilizzando gli appositi dischetti commercialmente disponibili.

Posizionare su una piastra di Mueller-Hinton agar, preventivamente seminata con il ceppo da saggiare (sospensione 0,5 McFarland in soluzione fisiologica) i seguenti dischetti:

- Meropenem
- Meropenem + acido boronico
- Meropenem + acido dipicolinico

Incubare a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ per 18-24 ore

Viene considerato significativo un aumento dell'alone di inibizione del meropenem ≥ 5 mm.

La sinergia con acido boronico (BOR) è indicativa della produzione di KPC o, più raramente, di altre carbapenemasi di classe molecolare A. La sinergia con acido dipicolinico (DPA) come quella EDTA è indicativa della produzione di MBL (es. VIM o NDM).

a.2] Test di combinazione su striscia a gradiente di diffusione

Attualmente sono disponibili in commercio solo strisce predisposte per saggiare le combinazioni imipenem + EDTA (consigliato per Gram – non *Enterobacteriaceae*) o meropenem + EDTA (consigliato per le *Enterobacteriaceae*).

Posizionare la striscia di meropenem + EDTA su una piastra di Mueller-Hinton agar preventivamente seminata con il ceppo da saggiare (sospensione 0,5 McFarland in soluzione fisiologica) e lasciata asciugare per 15 minuti dopo l'inoculo del campione.

Incubare a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ per 16-20 ore.

Interpretazione:

Ceppo produttore di MBL: rapporto tra MIC meropenem e MIC meropenem in presenza di inibitore ≥ 8 , oppure MIC meropenem – MIC meropenem + EDTA ≥ 3 concentrazioni al raddoppio, oppure presenza di "zona fantasma", oppure presenza di deformazione dell'ellisse per meropenem.

NB: la MIC del meropenem determinata in questo modo ha il solo scopo di rapportarsi a quella in presenza di inibitore e NON rappresenta la MIC del meropenem da riportare nel referto.

b. Test di Hodge (variamente modificato)

Di questo test sono state proposte numerose varianti metodologiche, per lo più sulla base delle molecole di carbapenemico utilizzate e della modalità di inoculo del ceppo da saggiare (per strisciamento superficiale o per infissione "a taglio" nell'agar).

Viene di seguito proposta una delle metodiche più utilizzate:

Allestire una sospensione 0,5 McFarland in soluzione fisiologica con *E. coli* ATCC25922 e seminare a tutta piastra su Mueller-Hinton agar.

Dopo 15' posizionare al centro della piastra un dischetto di meropenem (nel caso di ceppi con MIC imipenem > MIC meropenem può essere opportuna l'esecuzione del test utilizzando anche un dischetto di imipenem), con l'ansa raccogliere il ceppo da testare (da 1 a 2 colonie), deporle in prossimità del dischetto di antibiotico e strisciare (o inoculare tagliando con l'ansa la superficie dell'agar) in linea retta allontanandosi dal dischetto verso il bordo della piastra.

Incubare a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ per 18 ore.

Interpretazione:

Il test è da definire negativo se l'alone di inibizione del ceppo di controllo NON presenta una evidente rientranza in corrispondenza dell'inoculo del ceppo saggiato.

Il test è da definire positivo se l'alone di inibizione del ceppo di controllo presenta una evidente rientranza in corrispondenza dell'inoculo del ceppo testato.

Il test è da definire dubbio in presenza di alterazioni dell'alone sfumate, o comunque di lieve entità.

Note:

a. il test di Hodge non permette la distinzione fra carbapenemasi appartenenti alle diverse classi ma evidenzia solo la presenza di attività carbapenemasica;

b. il test è difficilmente standardizzabile; l'interpretazione dipende dal giudizio dell'operatore e l'interpretazione dei risultati richiede un certo grado di esperienza;

c. false negatività possono essere osservate in caso di ridotta espressione della carbapenemasi (problema osservato soprattutto con ceppi produttori di MBL e ceppi con bassi valori di MIC per i carbapenemi);

d. false positività possono essere osservate con ceppi iperproduttori di AmpC o ESBL con ridotta permeabilità della membrana esterna;

e. la maggiore utilità del test di Hodge si ha quando si sospetta la produzione di carbapenemasi ma i test di sinergia con inibitori hanno dato risultato negativo (es. in caso di produzione di OXA-48); in questi casi il test di Hodge può confermare la produzione di carbapenemasi;

Situazioni particolari

Una positività con entrambi i test di inibizione (sia con boronato sia con EDTA o acido dipicolinico) può essere dovuta ad una falsa positività oppure alla contemporanea presenza di KPC e MBL (evenienza riportata in alcuni casi)

Una negatività con entrambi i test di inibizione (sia con boronato, sia con EDTA o acido dipicolinico) in presenza di ridotta sensibilità ai carbapenemi può essere dovuta ad un meccanismo di resistenza diverso dalla produzione di carbapenemasi (es. iperproduzione di ESBL o AmpC associata a ridotta permeabilità) oppure alla produzione di una carbapenemasi di classe D (la più comune è la OXA-48); in questo secondo caso potrà essere orientativo il test di Hodge (vedi sopra); e anche considerato utile l'utilizzo della temocillina per distinguere i ceppi produttori di OXA-48 (resistenti) dai ceppi produttori di ESBL con deficit di permeabilità o da quelli produttori di KPC (generalmente sensibili).

Controlli di qualità

E' importante effettuare sempre il Controllo di Qualità utilizzando i seguenti ceppi:

K. pneumoniae ATCC BAA-1705 (KPC+ Test di Hodge+)

K. pneumoniae ATCC BAA-2146 (MBL/NDM1 +)

K. pneumoniae ATCC BAA-1706 (Test di Hodge-)

c. Test di conferma molecolari: sono attualmente disponibili diverse tecniche genotipiche (commerciali e home-made) che permettono la conferma della presenza di carbapenemasi; richiedono buona esperienza, personale dedicato e quindi devono essere eseguiti in centri specializzati.

Allegato 2: Programmi di sorveglianza

a) Semina diretta su terreno selettivo con dischetti

Il tampone viene direttamente strisciato sulla superficie di un terreno agarizzato selettivo per bacilli aerobi Gram negativi. Nell'area di semina più densa viene quindi deposto un dischetto di meropenem (10 µg). Lettura dei risultati dopo 16-20 ore in caso di esito positivo, qualora l'esito sia negativo è opportuno effettuare una seconda lettura dei terreni dopo un periodo di incubazione di ulteriori 24 ore. Devono essere considerate sospette e quindi sottoposte a test di conferma le colonie con morfologia tipica per *Enterobacteriaceae* che risultino crescere all'interno dell'alone di inibizione della crescita batterica, ovvero nell'area corrispondente ad un alone di inibizione con diametro ≤ 30 mm.

L'aggiunta di un secondo dischetto di meropenem addizionato di acido fenilboronico, se ritenuta conveniente, potrebbe consentire il contestuale riconoscimento della produzione di enzimi del tipo KPC, ed evitare dunque la necessità di test di conferma in caso di risultato positivo.

b) Semina su terreni cromogeni

Devono essere utilizzati terreni cromogeni specifici per la ricerca di batteri con scarsa sensibilità ai carbapenemi. Questi terreni hanno il vantaggio di consentire un facile riconoscimento delle colonie sospette ed una identificazione presuntiva di specie. Tale approccio è sicuramente economicamente più costoso, e le colonie devono comunque essere ulteriormente caratterizzate con identificazione definitiva ed antibiogramma.

c) Semina previo arricchimento

È la metodica consigliata dal CDC, e prevede la semina del tampone rettale in 5 ml di Tryptic Soy Broth addizionato con un dischetto di ertapenem o meropenem 10 µg (concentrazione finale 2 µg/ml), seguita da incubazione a 35°C per 18 ore, successiva semina di 100 µl della brodo coltura su agar McConkey (incubato anch'esso a 35°C per 24-48 ore), seguita da identificazione, antibiogramma e test di conferma per la produzione di carbapenemasi.

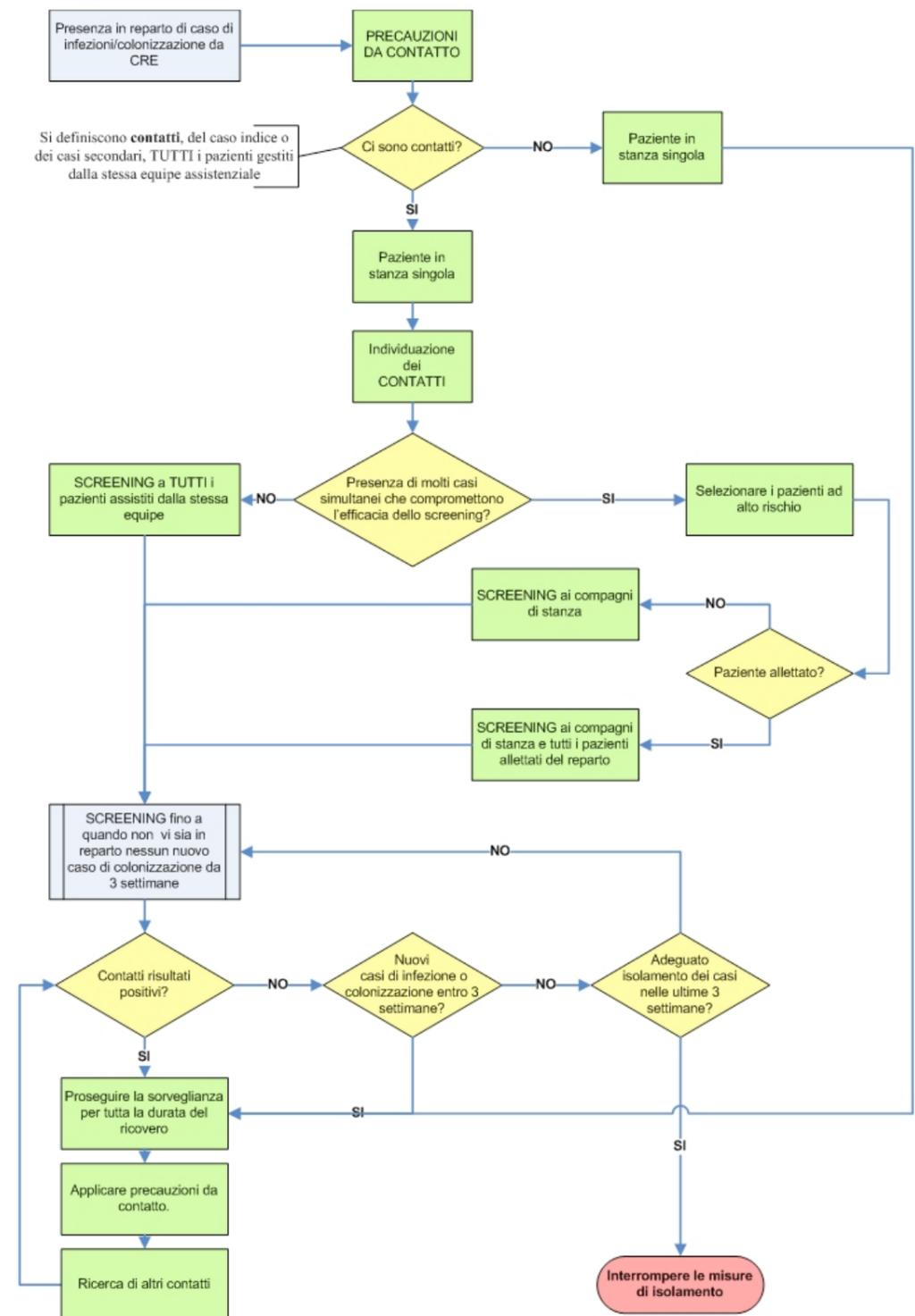
Questa metodica, seppur molto sensibile, comporta tempi lunghi per la comunicazione dell'esito positivo (almeno 72 ore dopo l'esecuzione del tampone) oltre ad un maggiore carico di lavoro per il laboratorio.

Caratterizzazione degli isolati sospetti

Le colonie evidenziate come "sospette" utilizzando una delle tre metodiche sopra descritte dovranno essere caratterizzate con identificazione, antibiogramma ed eventuali test fenotipici o genotipici.

Ovviamente nel caso in cui per il paziente fosse già nota la colonizzazione da parte di un ceppo produttore di carbapenemasi, ulteriori caratterizzazioni dello stesso ceppo potranno risultare opzionali.

Sorveglianza attiva dei contatti - Flow-chart



Allegato 3: Indicazioni per pazienti dimessi

Indicazioni per i pazienti colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi che vengono dimessi dall'ospedale e trasferiti in strutture residenziali per anziani o al proprio domicilio

Nelle strutture residenziali per anziani non è possibile adottare le stesse misure indicate per gli ospedali per acuti: la colonizzazione può essere cronica o comunque durare molti mesi, non è sempre possibile l'isolamento in stanza singola, né è fattibile la limitazione permanente delle attività sociali.

Nelle strutture residenziali per anziani, le misure di base da mettere in atto per ridurre il rischio di trasmissione dal residente colonizzato al personale che lo assiste e da questo ad altri residenti sono:

1. eseguire e far eseguire le procedure per una corretta igiene delle mani;
2. porre particolare attenzione all'adozione delle precauzioni standard e da contatto ed in particolare al corretto utilizzo dei guanti e del sovra camice nelle manovre assistenziali e alle procedure del loro smaltimento;
3. coprire attentamente eventuali ferite quando il residente lascia la propria stanza per svolgere qualsivoglia attività;
4. porre particolare attenzione alla sanificazione e sanitizzazione dell'ambiente di vita dell'ospite;
5. adottare procedure di disinfezione adeguate per gli strumenti utilizzati per l'ospite (es: padelle, pappagalli, sfigmomanometri, termometri, fonendoscopi ecc.) prima del loro riutilizzo;
6. non sbattere lenzuola, coperte, sovracoperte nel rifacimento del letto del residente colonizzato;
7. lavare separatamente dagli altri sia gli indumenti che la biancheria che gli effetti lettereschi del residente colonizzato;
8. applicare scrupolosamente le buone pratiche nella gestione dei devices a permanenza, quali cateteri venosi, cateteri vescicali, tracheostomie, ecc..

Qualora un paziente inserito nello screening durante il ricovero, venga dimesso al domicilio o trasferito presso una struttura territoriale il monitoraggio sarà sospeso.

La positività per gli enterobatteri produttori di carbapenemasi deve essere sempre segnalata in caso di:

- ricovero ospedaliero alle strutture/reparti accoglienti con il duplice obiettivo di permettere sia l'isolamento del paziente, indicato nelle strutture per acuti, che un'adeguata scelta terapeutica empirica nel caso di infezioni gravi;
- accesso a cure ambulatoriali (anche cura dentistica, fisioterapia, visita specialistica, ecc...), affinché l'operatore (infermiere, dentista, fisioterapista, medico ...) possa adottare le precauzioni necessarie.

Ritorno del paziente al proprio domicilio

Non vi sono controindicazioni specifiche alla dimissione in caso di colonizzazione, è possibile la ripresa delle normali attività relazionali e professionali.

Naturalmente è indicato rispettare l'igiene personale quotidiana e lavarsi le mani ogni volta sia opportuno (es. dopo aver utilizzato i servizi igienici, prima di mangiare o di cucinare).

Possono essere indicate misure specifiche di prevenzione della trasmissione qualora, nell'ambiente di vita del paziente colonizzato da CRE, siano presenti persone con aumentata suscettibilità alle infezioni da opportunisti, quali ad esempio: portatori di cateteri vescicali, di cateteri vascolari o di drenaggi, pazienti con soluzioni di continuo della cute, in dialisi peritoneale, con neoplasie in fase avanzata, o in condizione di grave immunodepressione (anche temporanea come quella dovuta a chemioterapie particolarmente aggressive).

In questi casi i sanitari di riferimento (medico di medicina generale ed eventualmente il personale dell'ADI) dovranno concordare con il paziente e i familiari le modalità di gestione della situazione e, ove necessario, implementare misure analoghe a quelle indicate per le strutture socio-sanitarie.

Nuova diagnosi di infezione o colonizzazione da CRE in paziente a domicilio o residente in struttura socio-sanitaria territoriale

Al momento non vi è indicazione alla ricerca attiva (tramite tampone rettale) dei pazienti colonizzati da CRE al di fuori dell'ospedale. Ciò vale anche per i contatti dei casi individuati nelle residenze socio-sanitarie.

L'isolamento di CRE in assenza di sintomi clinici non costituisce indicazione al trattamento né al ricovero.

In presenza di infezione sintomatica da CRE, la necessità di terapia antibiotica e di un eventuale ricovero andrà concordata tra il MMG e lo specialista infettivologo.