



GESTIONE DI ENTEROBACTERIACEAE RESISTENTI AI CARBAPENEMI NELLE STRUTTURE SANITARIE

PROGETTO COORDINATO DA

Roberto Carloni, Camilla Sticchi – Area Epidemiologia e Prevenzione - ARS Liguria

REDAZIONE E GRUPPO DI LAVORO

Marina Assensi – Asl 1 Imperiese

Ivana Baldelli – IRCCS Istituto G. Gaslini

Roberto Bandettini - IRCCS Istituto G. Gaslini

Angela Battistini – IRCCS A.O.U. San Martino-IST

Elio Castagnola – IRCCS Istituto G. Gaslini

Mauro Cattaneo – Asl 3 Genovese

Nadia Cenderello - E.O. Ospedali Galliera

Valerio Del Bono – IRCCS A.O.U. San Martino-IST

Pier Andrea Dusi – Asl 1 Imperiese

Paola Fabbri – E.O. Ospedali Galliera

Daniele Roberto Giacobbe – IRCCS A.O.U. San Martino-IST

Carolina Lorusso – Asl 4 Chiavarese

Karine Marioni – Asl 5 Spezzino

Vita Maria Masi – Ospedale Evangelico Internazionale

Susanna Oddera – Asl 3 Genovese

Doranna Raiteri – Asl 2 Savonese

Rosa Anna Sacco – IRCCS Istituto G. Gaslini

Ines Samengo – Asl 4 Chiavarese

REVISIONE A CURA DI

Marisa Alberti - Ospedale Evangelico Internazionale

Stefania Artioli - Asl 5 Spezzino

Giovanni Cassola – E.O. Ospedali Galliera

Anna Maria De Mite - Asl 3 Genovese

Paolo Durando – IRCCS A.O.U. San Martino-IST

Bruno Mentore - Asl 4 Chiavarese

Marco Picasso - Asl 1 Imperiese

Rosamaria Riente - Asl 2 Savonese

Claudio Viscoli – IRCCS A.O.U. San Martino-IST

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. PREMESSA ED OBIETTIVO | 4 |
| 2. DEFINIZIONI | 8 |
| 3. SORVEGLIANZA | 10 |
| 3.1 DEFINIZIONE DI CASO | 10 |
| 3.2 SCREENING ALL'INGRESSO..... | 10 |
| 3.3 FOLLOW-UP DEI SOGGETTI COLONIZZATI/INFETTI..... | 11 |
| 3.4 SORVEGLIANZA ATTIVA DEI CONTATTI..... | 12 |
| 4. TRASFERIMENTO/DIMISSIONE DEL PAZIENTE INFETTO/COLONIZZATO | 13 |
| 5. DIAGNOSI DI LABORATORIO | 13 |
| 5.1 RUOLO DEL LABORATORIO NELLO SCREENING DEI PAZIENTI COLONIZZATI DA CPE | 13 |
| 5.2 RUOLO DEL LABORATORIO NELL'IDENTIFICAZIONE DEI CEPPI CPE DA CAMPIONI DIAGNOSTICI..... | 14 |
| 5.2 NOTE | 15 |
| 6. MISURE DI PREVENZIONE E CONTENIMENTO DELLA TRASMISSIONE | 16 |
| 6.1 COMUNICAZIONE..... | 16 |
| 6.2 COLLOCAZIONE DEL PAZIENTE | 16 |
| 6.3 COMPORTAMENTI ASSISTENZIALI..... | 17 |
| 6.4 REPROCESSING DEL MATERIALE RIUTILIZZABILE E DEGLI EFFETTI LETTERECCI | 19 |
| 6.5 IGIENE DELL'AMBIENTE..... | 19 |
| 6.6 BUNDLE PER IL CONTROLLO DELLA DIFFUSIONE DI CPE..... | 21 |
| 7. TERAPIA DELLE INFEZIONI DA CPE | 22 |
| 7.1 INFEZIONI DELLE VIE URINARIE | 23 |
| 7.2 SEPSI | 23 |
| 7.3 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI | 24 |
| 7.4 INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE..... | 25 |
| 7.5 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE..... | 26 |
| 8. SORVEGLIANZA NAZIONALE DELLE BATTERIEMIE DA CPE | 27 |
| 8.1 DEFINIZIONE DI CASO PER LA NOTIFICA DELLE BATTERIEMIE DA CPE..... | 27 |
| 8.2 MODALITÀ DI NOTIFICA | 27 |
| 9. MONITORAGGIO REGIONALE DELLE ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA | 28 |
| 9.1 INDICATORI | 28 |
| 10. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI | 29 |

1. PREMESSA ED OBIETTIVO

Lo sviluppo e l'ampio utilizzo degli antibiotici, a partire dalla seconda metà del XX secolo, ha avuto un impatto significativo nella prevenzione e trattamento delle malattie infettive.¹ Tuttavia, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è comparso precocemente, divenendo progressivamente più esteso ogni qual volta un nuovo agente antimicrobico veniva introdotto nella pratica clinica.^{2,3}

Oggi il problema, conseguente in genere a terapie antibiotiche non mirate, è diventato una reale priorità di salute pubblica in tutto il mondo, non solo per le importanti implicazioni cliniche (soprattutto legate all'aumentata mortalità e morbosità), ma anche per il notevole impatto economico.

L'aumento dei costi è conseguente a diversi fattori, tra cui (i) l'utilizzo di farmaci di seconda linea, (ii) le misure di controllo delle infezioni ospedaliere, (iii) il prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e (iv) le complicanze cliniche.⁴

Inoltre la comparsa e lo sviluppo della resistenza agli antibiotici è più veloce rispetto al tempo necessario per la produzione di nuove molecole; a ciò si aggiunge lo scarso interesse economico nutrito dalle industrie farmaceutiche nella ricerca e sviluppo di nuovi agenti antimicrobici, entrambi fattori potenzialmente in grado di ricondurci all'era pre-antibiotica.⁵⁻⁷

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (ECDC) hanno più volte sottolineato l'importanza di questa materia e hanno suggerito una serie di misure specifiche volte a contenere la diffusione della resistenza antimicrobica attraverso un più attento utilizzo degli agenti antimicrobici nell'uomo.⁸

Alcune esperienze hanno inoltre dimostrato come la rigida e costante applicazione di linee guida internazionali e protocolli locali mirati ad identificare tempestivamente i casi di infezioni clinicamente manifeste ed i soggetti colonizzati (portatori) consenta di contenere e contrastare efficacemente la diffusione di tali batteri.⁹

Numerosi studi confermano che, analogamente a quanto registrato in altri Paesi, anche in Italia la diffusione di batteri multi resistenti agli antibiotici sta assumendo il ruolo di un rilevante problema di sanità pubblica (l'Italia è il secondo Paese europeo, dopo la Grecia, per prevalenza di infezioni invasive da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, livelli raggiunti rapidamente nell'arco dell'ultimo triennio, dimostrando un preoccupante trend in aumento).¹⁰

L'importanza del fenomeno e la sua diffusione globale hanno dato luogo all'attivazione di numerosi sistemi di sorveglianza basati sulla raccolta di dati di laboratorio a livello nazionale, regionale o locale.^{11, 12}

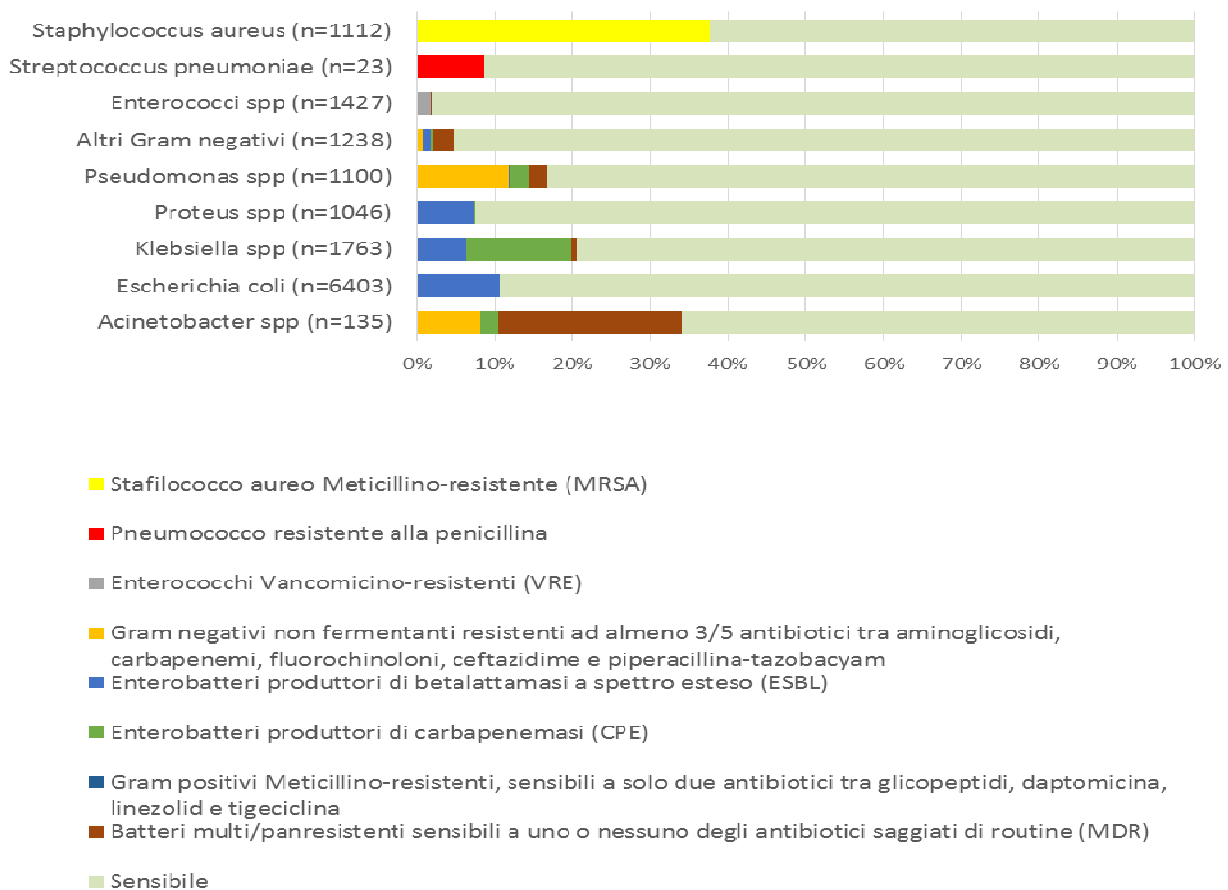
Al fine di monitorare la frequenza e la distribuzione geografica delle infezioni invasive da enterobatteri produttori di carbapenemasi nel nostro Paese, nel febbraio 2013 è stato istituito un Sistema di Sorveglianza Nazionale delle batteriemie causate da *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli* produttori di carbapenemasi.¹³

Programmi di politica regionale intesi a contenere il problema della resistenza microbica non possono prescindere dalla sua misurazione; pertanto, anche in Liguria, azioni coordinate a livello regionale si sono concentrate su questo aspetto attraverso la costruzione di un database regionale a partire dai dati di laboratorio.

Obiettivo del *network* è monitorare i microrganismi e costruire un quadro epidemiologico regionale sulla diffusione dell'antibiotico-resistenza; è anche possibile rilevare differenze di frequenza tra ospedali e stimare il potenziale rischio di "importazione" intra-regionale correlato allo spostamento di pazienti infetti o colonizzati tra diverse strutture, nonché monitorare eventuali modifiche dei trend epidemiologici derivanti da politiche di contenimento del fenomeno.

Dall'ultima analisi dei dati, in Liguria si registra una generale maggior circolazione di microrganismi Gram negativi, anche tra gli agenti patogeni invasivi isolati da sangue e liquor, similmente a quanto riportato in recenti studi italiani ed europei.¹⁴⁻¹⁶

Il 13% di tutti gli isolamenti microbiologici mostrano uno o più profili di resistenza tra quelli sottoposti a sorveglianza; il 23,7% degli *Acinetobacter* isolati da campioni biologici è "pan-resistente" (MDR-suscettibile a uno o nessuno degli antibiotici testati), il 10,6% dei ceppi di *Escherichia coli* è ESBL ed il 13,5% dei ceppi di *Klebsiella* produce carbapenemasi.



Inoltre, i ceppi di *Klebsiella* resistenti ai carbapenemi sono più comuni tra gli isolati invasivi, dato in linea con i risultati ottenuti dal progetto italiano Ar-Iss, ancor più preoccupante se si considera l'elevata mortalità (circa il 40%) associata a infezioni invasive da questo patogeno.¹⁷⁻¹⁹

Come confermato anche dai dati liguri, che hanno rilevato alti tassi di resistenza tra i ceppi isolati da pazienti ospedalizzati, per alcuni organismi multi-resistenti, come *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e *Klebsiella pneumoniae*, c'è una preoccupante diffusione di resistenza combinata che tende a stabilirsi in modo permanente nel "microbiota" ospedaliero. Inoltre, l'alta frequenza di ceppi MDR, soprattutto tra i batteri Gram-negativi, induce all'utilizzo di molecole ad ampio spettro e in particolare i carbapenemi, favorendo l'ulteriore selezione di ceppi di enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE); questo problema, che colpisce in particolare *Klebsiella pneumoniae*, può essere considerato un tipico "fenomeno nosocomiale".

L'uso diffuso di antibiotici in profilassi, i dosaggi non ottimali e la scelta incongrua di molecole sono, con ogni probabilità, gli abusi più frequenti nel campo del trattamento antimicrobico, alla base dell'espansione incontrollata di alcuni tipi di resistenza.

Questo ha inevitabilmente prodotto un serio problema sociale, particolarmente evidente nel caso delle infezioni nosocomiali più gravi, che richiedono ospedalizzazioni più prolungate e approcci

terapeutici più complessi e costosi, gravate da una elevata letalità per indisponibilità di adeguati regimi di trattamento.

La necessità di contrastare questo circolo vizioso deve prevedere un approccio multiplo, dove politiche di *stewardship* per un uso responsabile degli antibiotici da parte del medico e del paziente devono necessariamente associarsi ai programmi di sorveglianza e controllo (tempestiva identificazione dei soggetti colonizzati/infetti e la pronta attivazione di misure comportamentali efficaci nel contrastare o contenere la diffusione dei microrganismi implicati).

Sebbene le singole Aziende siano da tempo attive nel contrastare la diffusione di microrganismi multiresistenti, principalmente attraverso l'adozione di procedure locali finalizzate al controllo delle infezioni ospedaliere quale parte importante della gestione del rischio clinico, è mancato fino ad oggi un indirizzo condiviso a livello regionale.

Con una sua nota del 22 luglio 2014, l'Assessore alla Salute della nostra Regione ha richiamato l'attenzione delle Direzioni Generali delle AA.SS.LL., Aziende ed Enti Ospedalieri, chiedendo loro di rendere prioritaria la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza, impiegando il maggior numero possibile di risorse per contrastare l'ingravescente fenomeno. In particolare, fa riferimento alla necessità di istituire *task force* aziendali dedicate per garantire la piena applicazione delle misure di prevenzione della diffusione, anche attraverso verifiche ispettive sul personale sanitario.

Il Gruppo tecnico regionale per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza, istituito con Determina del Direttore Generale di ARS Liguria n. 58 del 19/05/2014, ha definito la composizione minima dei *team* addetti alla verifica dell'applicazione delle procedure, prevedendo che ciascuno di questi debba essere composto dalle seguenti figure professionali:

- infermiere dedicato (secondo i criteri della CM 52/1985)
- medico di DMPO
- specialista in malattie infettive
- specialista in microbiologia
- farmacologo clinico
- ingegnere clinico

Considerata la situazione epidemiologica attuale della nostra Regione e le dimensioni del fenomeno che, in assenza di interventi efficaci, costanti e tempestivi, potrebbero rappresentare un grave problema per il Sistema Sanitario Regionale, il presente documento ha la finalità di fornire linee di indirizzo regionali ed orientare i protocolli aziendali verso un approccio il più possibile omogeneo nel contrastare la comparsa e diffusione di ceppi di enterobatteri resistenti ai carbapenemi.

Compatibilmente con le singole realtà locali, le azioni poste in essere (dalla diagnosi, agli interventi per interrompere la catena di trasmissione) dovranno perciò essere coerenti con le direttive regionali.

Per l'attività di screening viene indicata una estensione minima ad alcuni dei reparti riconosciuti a maggior rischio, da ampliare ad altre strutture qualora suggerito dalla situazione epidemiologica locale o in occasione di eventi epidemici.

Per il problema relativo all'uso inappropriato degli antibiotici, vengono forniti suggerimenti per la stesura del referto di laboratorio e per la sua corretta interpretazione da parte del clinico, nonché indicazioni pratiche per il trattamento terapeutico dei casi di infezione.

2. DEFINIZIONI

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

Cohorting: pratica con cui vengono isolati unitamente più pazienti infetti o colonizzati con lo stesso agente infettivo in modo da prevenirne il contatto con soggetti suscettibili (cohorting dei pazienti). Nel corso di eventi epidemici, il personale sanitario può venire assegnato ad una coorte di pazienti per limitare ulteriormente le possibilità di trasmissione (cohorting dello staff)

Contatti di soggetti infetti/colonizzati: persone che, per condivisione di spazi comuni (stanza di degenza, servizi igienici, spazi ricreativi, ecc) e/o del personale di assistenza, possono entrare in rapporto con il microrganismo contraendo infezione o divenire a loro volta portatori (casi secondari)

Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi: ceppi resistenti ai carbapenemi e a tutte le cefalosporine di terza generazione

Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE): ceppi di Enterobacteriaceae che dimostrino una ridotta o nessuna sensibilità a imipenem e/o meropenem (R o I all'antibiogramma) e/o produzione di carbapenemasi avvalorata da test di conferma fenotipica e/o genotipica

Infezione: il microrganismo, dopo avere evaso e superato i meccanismi di difesa, si moltiplica ed invade i tessuti dell'ospite provocando reazione infiammatoria e risposta loco regionale e/o sistemica dell'ospite

Isolamento: separazione, anche solo funzionale delle persone infette/colonizzate da quelle suscettibili allo scopo di prevenire la trasmissione e diffusione di un agente infettivo

Precauzioni standard: insieme di misure di barriera e di comportamenti atti a prevenire e contenere la trasmissione di microrganismi da fonte nota o non identificata. Devono essere applicate a tutti i pazienti, in ogni setting di cura, indipendentemente dal loro stato infettivo o di portatore

Precauzioni aggiuntive: da adottare (in aggiunta alle precauzioni standard) nei confronti di pazienti con infezione o colonizzazione sospetta o accertata da microrganismi che possono essere trasmessi per via aerea, tramite droplet o per contatto

Screening specifico: sorveglianza attiva delle infezioni/colonizzazioni da CPE tramite tampone rettale o coprocoltura, pur essendovi la possibilità di colonizzazione anche a livello orale, respiratorio e urinario

3. SORVEGLIANZA

3.1. DEFINIZIONE DI CASO

Secondo la definizione Ministeriale *“dovranno essere segnalati tutti i pazienti con una o più emocolture positive per Klebsiella Pneumoniae o Escherchia Coli (o altri gram negativi) in cui il microrganismo isolato presenti una o entrambe le seguenti caratteristiche:*

*Non sensibilità a imipenem e/omeropenem (categoria interpretativa R o I nell’antibiogramma)
Produzione di carbapenemasi dimostrata mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica”*

3.2. SCREENING ALL’INGRESSO

Sorveglianza attiva mirata alla identificazione precoce dei soggetti colonizzati attraverso la ricerca della presenza di enterobatteri resistenti ai carbapenemi su tampone rettale o, in alternativa, su feci per i pazienti a cui non sia possibile effettuare il tampone rettale

Il campione biologico dovrà essere prelevato (all’atto del ricovero o comunque il prima possibile) da soggetti che, per complessità del reparto di degenza o per anamnesi individuale, hanno una probabilità più elevata di essere venuti a contatto con tali batteri

- **Reparti a rischio:** tutti i pazienti che vengono ricoverati (esclusi i ricoveri in regime di Day Hospital e Day Surgery) nei reparti di
 - Terapia Intensiva
 - Cardiochirurgia/Cardiologia riabilitativa
 - Chirurgia dei Trapianti
 - Unità Spinale/Neuroriabilitazione
 - Oncologia/Ematologia/Trapianti di midollo

N.B. Resta facoltà delle singole Aziende l’opportunità di estendere lo screening ad altri reparti di degenza qualora suggerito dall’andamento epidemiologico locale o se motivato da particolari eventi contingenti

- **Fattori di rischio individuali:** indipendentemente dal reparto di degenza
 - pazienti precedentemente individuati come infetti/colonizzati
 - pazienti conviventi con soggetti portatori
 - pazienti provenienti dall’estero

- pazienti ricoverati in ospedale negli ultimi tre mesi o provenienti da Strutture di degenza Territoriali
- pazienti emodializzati
- donne in gravidanza a rischio che abbiano necessitato di ospedalizzazione per un periodo superiore alle 2 settimane
- pazienti in trasferimento da altro ospedale, nel caso in cui non sia stato effettuato un test nei 7 giorni precedenti il trasferimento
- pazienti trasferiti da reparti a rischio, nel caso in cui non sia stato effettuato un test nei 7 giorni precedenti il trasferimento
- pazienti sottoposti a precedenti terapie antibiotiche con carbapenemi
- pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia addominale in regime di ricovero ordinario o Day surgery. Si suggerisce di valutare la situazione epidemiologica locale per estendere lo screening ad altre categorie di interventi chirurgici a rischio (es. interventi di chirurgia urologica), anche ricorrendo all'utilizzo di test diagnostici rapidi di biologia molecolare per l'individuazione prechirurgica del soggetto colonizzato

- **Frequenza dello screening e notifica:**

Tutti i soggetti a rischio (per tipologia di reparto o per fattori individuali) devono essere sottoposti a screening all'ingresso. In questo caso si potrebbe adottare una strategia di isolamento preventivo in attesa dei risultati del test, isolando preventivamente il paziente “non noto e sottoposto a screening” con misure di isolamento standard + contatto.

Successivamente,

- **nei reparti a rischio:** tutti i pazienti ricoverati devono essere sottoposti a screening settimanale
- **negli altri reparti:** solo in presenza di casi di colonizzazione/infezione, tutti i pazienti ricoverati devono essere sottoposti a screening settimanale fino a 3 settimane dopo la dimissione dell'ultimo caso (vedere anche oltre Cap. 3.3 “SORVEGLIANZA ATTIVA DEI CONTATTI”)

3.3. FOLLOW-UP DEI SOGGETTI COLONIZZATI/INFETTI

In caso di isolamento sospetto o accertato di ceppi di enterobatteri resistenti ai carbapenemi su tampone rettale o su feci per finalità di screening o su altri materiali biologici prelevati a scopo diagnostico

- Attivare immediatamente le precauzioni da contatto e tutte le misure di contenimento della trasmissione (vedi Cap. 6 “MISURE DI PREVENZIONE E CONTENIMENTO DELLA TRASMISSIONE”)
- Prevedere modalità di comunicazione e informazione sulle precauzioni da osservare in caso di contatto con il paziente portatore/infetto, dirette a tutto il personale di assistenza (compreso quello volontario), il paziente ed i visitatori
- Procedere a identificare i potenziali contatti del caso indice ed includerli nella sorveglianza attiva (ad esclusione dei reparti a rischio elencati in precedenza per cui è già previsto screening settimanale su tutti i degenti)
- Interrompere il follow-up del paziente dopo due colture consecutive positive e mantenere attive le precauzioni da contatto e le misure di contenimento della trasmissione precedentemente poste in essere per l'intera durata del ricovero
- Comunicare tempestivamente la presenza di soggetto colonizzato/infetto alla Direzione Sanitaria o Direzione Medica di Presidio

3.4. SORVEGLIANZA ATTIVA DEI CONTATTI

I potenziali contatti dei soggetti positivi devono essere sottoposti a screening microbiologico tramite tampone rettale o ricerca su feci

- **Identificazione dei contatti:**

- Tutti i soggetti assistiti dalla stessa equipe assistenziale (personale medico, infermieristico, personale volontario, fisioterapista, o altri operatori a stretto e ripetuto contatto con i degenti)
- Soggetti che abbiano condiviso la stessa stanza di degenza e/o servizi igienici
- Nel caso in cui l'individuazione del soggetto colonizzato o infetto avvenga in maniera occasionale (al di fuori delle attività di screening), poiché in tale ipotesi non sono state messe in atto tutte le misure precauzionali necessarie ad evitare la trasmissione, è indicato eseguire la ricerca di CPE su tutti i soggetti ricoverati nel medesimo reparto.

- **Frequenza della sorveglianza attiva dei contatti:**

- Almeno 1 volta a settimana finché nessun nuovo caso di infezione/colonizzazione si sia manifestato nelle ultime 3 settimane

4. TRASFERIMENTO/DIMISSIONE DEL PAZIENTE INFETTO/COLONIZZATO

- In caso di trasferimento del paziente presso altro reparto o altra struttura, deve essere garantita una efficace comunicazione dello stato di portatore, attraverso segnalazione ben visibile sulla cartella clinica/lettera di dimissione, integrata da contatto telefonico diretto
- Lo stato di portatore deve essere segnalato anche al personale del servizio di trasporto affinché metta in atto le opportune precauzioni da contatto durante il trasferimento e provveda a sanificare la barella al termine del trasporto
- La struttura/reparto “accettante” deve avere già predisposto le misure di contenimento necessarie prima del trasferimento
- Nel caso di dimissione a domicilio, deve essere consegnato opuscolo informativo destinato al paziente e ai suoi familiari (**Allegato 1**), integrato da documento sottoscritto dal paziente che attesti l’avvenuta informativa da parte del personale sanitario
- In caso di re-ricovero nella stessa Struttura prevedere un sistema di “alert” in grado di segnalare il precedente stato di portatore/infetto all’atto dell’accettazione informatica del paziente

5. DIAGNOSI DI LABORATORIO

5.1. RUOLO DEL LABORATORIO NELLO SCREENING DEI PAZIENTI COLONIZZATI DA CPE

Per lo screening dei colonizzati è indicata l’esecuzione del tampone rettale. Dal punto di vista metodologico il tampone rettale può essere processato con: semina diretta su terreno selettivo con dischetti, semina diretta su terreni cromogeni, semina previo arricchimento (per i dettagli tecnici vedasi “*AMCLI Indicazioni per lo screening colturale dei pazienti colonizzati da Enterobatteri produttori di carbapenemasi*” – Maggio 2012).

Più nel dettaglio:

Modalità di prelievo

Per eseguire il tampone rettale per CPE utilizzare i normali tamponi con terreno di trasporto in uso nelle singole Aziende, da consegnarsi rapidamente in laboratorio.

Qualora si necessaria la conservazione, essa deve avvenire a 4-8°C per indicativamente 12/24h. In casi particolari, che i reparti concorderanno con i singoli laboratori, si potrà arrivare a conservarli efficacemente fino a massimo 48h.

N.B. Si rammenta che per una corretta esecuzione dell’esame il tampone deve essere letteralmente “sporco di feci”

Tempi di refertazione

- il laboratorio deve provvedere ad eseguire il test e a notificare al reparto la negatività o la sospetta positività il più presto possibile e comunque entro 48 ore dal prelievo
- a discrezione di ogni singolo Laboratorio/Azienda resta stabilire quando sia necessario eseguire identificazione ed antibiogramma delle colonie sospette
- la refertazione di un test di screening positivo deve comprendere la seguente nota ”Colonizzazione da ceppo produttore di Carbapenemasi. Il trattamento antibiotico non è necessario in assenza di infezione. Applicare le precauzioni standard e da contatto per prevenirne la diffusione”.

5.2. RUOLO DEL LABORATORIO NELL’IDENTIFICAZIONE DEI CEPPI CPE DA CAMPIONI DIAGNOSTICI

Nella comune pratica di laboratorio, la produzione di Carbapenemasi andrebbe sospettata in tutti gli isolati di Enterobacteriaceae con MIC del Meropenem $\geq 0,5$ mg/l (ridotta sensibilità al Meropenem).

Per l’identificazione delle Carbapenemasi è necessario eseguire test fenotipici di conferma sui ceppi sospetti. I test che possono essere utilizzati nella diagnostica di routine per la conferma della produzione di carbapenemasi sono: Test di sinergia e/o Test di Hodge (per i dettagli tecnici vedasi AMCLI “*Indicazioni per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi nelle Enterobacteriaceae – Marzo 2012*”). Sono disponibili per casi selezionati anche Test di conferma molecolari che permettono l’identificazione dei determinanti di resistenza in gioco.

I test fenotipici di conferma permettono una corretta classificazione delle carbapenemasi nella quasi totalità dei casi. Il laboratorio deve essere in grado di individuare le CPE e di darne informazione in maniera tempestiva ai Reparti interessati ed agli addetti al controllo delle ICPA. Tale tempestività si traduce nella segnalazione del sospetto senza attendere l’esito dei test fenotipici al fine di consentire la pronta implementazione delle misure di isolamento a scopo cautelativo.

Nel caso di rivelazione di ceppi sospetti produttori di Carbapenemasi, il Laboratorio nell’attesa dei risultati dei test fenotipici di conferma, provvederà ad avvertire del sospetto il Reparto ed il CIO.

Nei casi di isolamento di Enterobatteri confermati mediante test fenotipici resistenti ai carbapenemi il referto finale dovrà riportare apposita nota “Ceppo produttore di

carbapenemasi; la monoterapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace anche se in vitro il ceppo appare sensibile a questi farmaci. Si raccomanda la consulenza di un esperto di terapia antibiotica”.

5.3. NOTE

- 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;
- 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;
- 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);
- 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);
- qualora il sistema utilizzato per la routine testi il meropenem a partire da concentrazioni maggiori di 0,25 mg/l, dovranno necessariamente essere sottoposti a conferma fenotipica i ceppi con MIC superiore alla più bassa concentrazione testata

6. MISURE DI PREVENZIONE E CONTENIMENTO DELLA TRASMISSIONE

In caso di positività microbiologica rilevata in corso di screening o da altro campione biologico a scopo diagnostico, adottare tempestivamente le seguenti misure organizzativo-assistenziali

6.1. COMUNICAZIONE

- Sulla base del sistema di sorveglianza microbiologica degli alert, comunicare tempestivamente allo staff clinico-assistenziale la positività microbiologica
- Segnalare la positività del paziente in maniera ben visibile sulla cartella clinica
- I responsabili clinici e infermieristici dell'Unità Operativa devono garantire una capillare diffusione dell'informazione a tutto il personale di assistenza del reparto e ad altri operatori che entrino occasionalmente in contatto con il paziente (fisioterapisti, consulenti, volontari, tecnici di radiologia, ecc)
- Prevedere segnalazione codificata per gli operatori (sulla porta o in prossimità dell'unità malato), che ne faciliti l'identificazione come soggetto infetto/colonizzato da CPE
- Comunicare lo stato di colonizzato/infetto al paziente e/o ai suoi familiari, informandoli sulle misure comportamentali necessari ad impedire la diffusione ad altri degenti e a limitare la contaminazione dell'ambiente circostante, anche avvalendosi di opuscolo informativo ad hoc predisposto (**Allegato 1**); la comunicazione deve essere sufficientemente esaustiva e tale da non creare allarmismi ingiustificati
- La frequentazione di aree comuni da parte del paziente e dei suoi familiari e visitatori può avvenire previa scrupolosa formazione/informazione dei pazienti e dei familiari. Potrebbe essere sufficiente prevedere una zona ad essi dedicata e sanificata/sanitizzata dopo l'utilizzo

6.2. COLLOCAZIONE DEL PAZIENTE

- Il medico di turno e gli infermieri dell'Unità Operativa devono trovare la collocazione più idonea a ridurre la trasmissione microbiologica e la contaminazione ambientale. Se possibile, posizionare il paziente in stanza singola o, qualora non fosse possibile, creare un'area di isolamento "spaziale" (area delimitata all'interno di una stanza con separatori e qualora si usino tende queste dovranno essere rimosse alla dimissione/trasferimento del paziente ed inviate al lavaggio)
- In caso altri pazienti condividano la stanza di degenza con soggetti colonizzati/infetti
 - dovrà essere garantita una distanza di almeno 1 metro tra un paziente e l'altro

- è necessario evitare di collocare nella stanza pazienti immunodepressi o con alto livello di rischio di contrarre un'infezione
- se possibile, evitare di occupare il letto immediatamente vicino in presenza di paziente infetto con abbondanti secrezioni ed escrezioni e/o non collaborante e con alterato stato mentale (vedi **Allegato 2**)
- se sono presenti più soggetti colonizzati/infetti, è possibile realizzare l'isolamento per coorte posizionandoli nella stessa stanza di degenza

6.3. COMPORAMENTI ASSISTENZIALI

- Ogni operatore sanitario durante l'attività lavorativa non deve indossare unghie artificiali o ricostruzioni, smalti, monili di alcun genere durante il turno di servizio, compresa la fedeziale
- Ogni operatore sanitario deve implementare l'igiene delle mani nel rigoroso rispetto dei 5 momenti indicati dall'OMS (**Allegato 3**)
- La documentazione clinica ed assistenziale deve essere consultata ed aggiornata fuori dalla camera di degenza dopo aver rimosso i DPI ed aver eseguito l'igiene delle mani
- Esporre sulla porta di ingresso della stanza di degenza manifesti, poster, locandine o altro materiale che illustri le misure precauzionali da contatto
- Apporre un segnale codificato in prossimità del paziente (letto), che ne faciliti l'identificazione come soggetto infetto/colonizzato da CPE
- Le procedure di assistenza al paziente e quelle alberghiere devono essere svolte dopo quelle eseguite sui restanti pazienti
- Concentrare le attività assistenziali quando possibile con immediata eliminazione della biancheria sporca, dei rifiuti, allontanamento dispositivi e materiali utilizzati per l'assistenza che devono essere sottoposti a detersione e disinfezione/sterilizzazione così come le superfici contaminate
- Tutte le pratiche assistenziali, compresa l'igiene del paziente devono essere eseguite mantenendo la sequenza dalla zona più pulita verso quella più contaminata e trattare per ultime le sedi d'infezione/colonizzazione
- Per l'igiene totale o parziale del paziente infetto da CPE è indicato l'utilizzo di panni preimbevuti di soluzione antisettica di clorexidina gluconato al 2% pronti all'uso senza alcol, evitando di utilizzarle per la detersione di sedi corporee al di sopra della mandibola e di ferite aperte

- Personalizzare strumenti e materiali ad uso dedicato quali fonendoscopio, bracciale sfigmomanometro (con utilizzo di copri-manicotto monouso), glucometro, ossimetro, lacci emostatici, materiale occorrente per il posizionamento di accessi venosi (cerotto, medicazioni...), copri-cavi per monitor (se disponibili), padelle e pappagalli (quando non monouso). Qualora alcuni strumenti non possano essere personalizzati ricondizionare gli stessi tra un paziente e l'altro secondo le Procedure Aziendali di riferimento
- Privilegiare l'utilizzo di materiale monouso
- Collocare su un carrello o piano d'appoggio lo stretto necessario per l'assistenza, in modo da facilitare le pratiche riducendo al minimo la possibilità di contaminazione ambientale. Per evitare sprechi di materiale, collocare il quantitativo sufficiente per l'assistenza quotidiana poiché il materiale monouso non utilizzato potrebbe essere contaminato da CPE
- Se la sede di infezione/colonizzazione è il sito d'incisione chirurgica o in presenza di altre lesioni della cute eseguire se possibile le medicazioni in stanza, per evitare di spostare il paziente e rischiare di contaminare altre zone
- Porre particolare attenzione durante alcune pratiche assistenziali, al fine di prevenire la diffusione dei microrganismi nell'ambiente circostante il paziente (es.: svuotamento drenaggi/sacche urine, ecc.) attraverso la rimozione tempestiva dei guanti e l'incremento del frizionamento alcolico delle mani (**Allegato 3**).
- Durante l'igiene del letto rimuovere la biancheria con cautela per prevenire la contaminazione ambientale. La biancheria sporca deve essere immediatamente eliminata come biancheria infetta
- Posizionare nella stanza di degenza un contenitore per rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo e di volume adeguato al materiale da smaltire
- Nel paziente non autosufficiente frizionare le mani con soluzione idroalcolica. Educare i pazienti autosufficienti e collaboranti nel proprio processo di cura alla corretta tecnica di lavaggio mani e frizionamento alcolico
- Se possibile, impiegare staff dedicato o prevedere uno cohorting dello staff in presenza di più casi; in alternativa è indicato individuare un "responsabile del caso" all'interno di ogni turno di lavoro, assegnato all'assistenza dei portatori e dei pazienti con infezione da CPE
- Limitare gli spostamenti e il trasporto del paziente solo ai casi strettamente necessari; nel caso sia previsto esame diagnostico/intervento chirurgico, avvisare l'UO/Servizio Sale Operatorie della situazione microbiologica del paziente e concordare (ove possibile) l'esame/intervento chirurgico in modo tale che sia l'ultimo della giornata per permettere un idoneo ricondizionamento dell'ambiente. Tutto il personale coinvolto nell'iter diagnostico deve

adottare le precauzioni aggiuntive da contatto. Procedere alla sanitizzazione ambientale del locale dove ha stazionato il paziente ponendo particolare attenzione alle zone a maggior contatto con le mani, alle attrezzature, e ai mezzi utilizzati per il trasporto del paziente (es.: barella/lettino radiologico etc) (**Allegato 4**).

- Implementare l'educazione sanitaria agli altri pazienti che condividono la stessa stanza, i quali devono essere istruiti sulla corretta tecnica di lavaggio delle mani e sulla necessità di evitare il contatto con le superfici (comodino, sbarre, ecc.), dell'unità del paziente infetto/colonizzato da CPE e con i suoi effetti personali.

6.4. REPROCESSING DEL MATERIALE RIUTILIZZABILE E DEGLI EFFETTI LETTERECCI

L'inappropriata decontaminazione dei dispositivi ed attrezzature mediche pluriuso è stata responsabile di numerosi eventi epidemici o di singole complicanze infettive causate dalla trasmissione di microrganismi patogeni da un paziente all'altro.

Quindi si ritiene utile ricordare quanto segue

- Applicare le procedure aziendali standardizzate per il ricondizionamento dei Dispositivi Medici Riutilizzabili (DMR) e delle apparecchiature (manuali, prontuari, procedure istruzioni operative aziendali)
- Inviare al lavaggio materassi, cuscini, coperte e tende alla dimissione del paziente o al termine dell'isolamento e tutte le volte che risultino essere sporchi o contaminati
- Pulire e disinfettare i coprimaterasso lavabili in materiale sintetico utilizzando il disinfettante indicato dalla scheda tecnica ogniqualvolta il paziente venga dimesso o trasferito.

6.5. IGIENE DELL'AMBIENTE

Tra i fattori di rischio di infezione correlata all'assistenza, ha un ruolo importante la trasmissione di germi a partenza da serbatoi ambientali. L'implementazione di un "bundle" per il controllo e prevenzione delle CPE può fornire indicazioni precise sulla modalità e frequenza degli interventi di ricondizionamento dell'ambiente

- Eseguire frequenti interventi di pulizia e disinfezione di tutte le superfici, in particolare quelle orizzontali e quelle a maggior contatto dell'assistito (unità paziente) e delle mani del personale (sponde del letto, monitor, pompe infusionali, comodino, sedie, maniglie, campanello, interruttore luce, pulsantiere varie, ecc.)
- Decontaminare le attrezzature (monitor, pompe infusionali, ecc) con le salviette imbevute di disinfettante idoneo secondo le indicazioni fornite dalla scheda tecnica

- Seguire il protocollo di pulizia aziendale (pulizia giornaliera e terminale) cambiando più volte la soluzione detergente e cloroderivato a 1000 ppm di Cloro attivo utilizzando panni monouso. Per le superfici metalliche utilizzare sodio dicloroisocianurato (ad una concentrazione di 1000 ppm di Cloro attivo) o altro disinfettante indicato nelle disposizioni aziendali
- Avvisare il personale addetto alla sanificazione e della Ditta Esterna di pulizia, in modo da trattare con particolare attenzione la stanza, il servizio igienico e l'unità paziente come ultime
- In caso di superfici contaminate da materiale biologico procedere alla rimozione immediata (decontaminazione ambientale) utilizzando panni monouso imbevuti di soluzione concentrata di cloroderivato

6.6. BUNDLE PER IL CONTROLLO DELLA DIFFUSIONE DI CPE

Il *bundle* rappresenta la sintesi delle principali indicazioni per il controllo delle CPE e si prefigge di essere uno strumento di facile memorizzazione e semplice utilizzo e soggetto a verifica di adesione attraverso osservazioni sul campo.

Tutti gli operatori coinvolti nella gestione di pazienti CPE positivi devono conoscere tutte le raccomandazioni del *bundle*.

| GESTIONE DEL PAZIENTE | |
|--|---|
| 1. Precauzioni da contatto in aggiunta alle precauzioni standard | Applicare sempre l'isolamento con precauzioni da contatto per ogni paziente CPE positivo: - se possibile stanza singola, isolamento "spaziale" o isolamento per coorte - guanti monouso e sovracamice - materiale dedicato |
| 2. Igiene delle mani: vedi Allegato 3 | Eseguire sempre l'igiene delle mani con soluzioni idroalcoliche o con acqua e sapone/antisettico prima e dopo ogni contatto con il paziente con infezione o colonizzazione da CPE, indipendentemente dall'uso dei guanti |
| 3. Ricerca attiva dei pazienti portatori di CPE | Eseguire lo screening attivo con tampone rettale nei pazienti ricoverati (vedi Capitolo 3 "SORVEGLIANZA") |
| 4. Pulizia dell'ambiente | Eseguire un'accurata pulizia della stanza di degenza (almeno una/due volte al giorno), servizio igienico (due volte al giorno) e delle superfici toccate da paziente visitatore e operatori (due/tre volte al giorno) con panno monouso e cloroderivati a 1000 ppm Non rispondere al telefono, toccare cartella clinica, toccare maniglia, ecc. mentre si indossano i guanti |
| 5. Passaggio dell'informazione quando il paziente viene trasferito o inviato a indagini diagnostiche o sottoposto ad intervento chirurgico/dimesso | Quando il paziente viene dimesso o trasferito presso un altro reparto /ospedale /struttura sanitaria segnalare sempre la positività per CPE (Allegato 5) |

7. TERAPIA DELLE INFEZIONI DA CPE

Risulta di fondamentale importanza, prima di procedere ad un qualsiasi approccio terapeutico, operare la distinzione tra colonizzazione ed infezione. Difatti, l'isolamento di CPE da materiale normalmente non sterile (ad esempio espettorato, urinocoltura o drenaggio addominale) in assenza di segni e sintomi di infezione non spiegabili da altre cause, è da considerarsi colonizzazione e quindi non suscettibile di intervento terapeutico.

Un'eventuale terapia antibiotica in tali casi sarebbe del tutto inappropriata, con potenziale selezione di ceppi multiresistenti e aumento del rischio di infezioni invasive da *Candida* spp. e colite da *Clostridium difficile*.

Tutt'altro comportamento va tenuto in caso di isolamento di CPE da emocoltura. Infatti, tale isolamento è da considerarsi espressione di infezione invasiva e necessita pertanto di tempestiva e appropriata terapia antibiotica anche in assenza di sintomatologia di particolare gravità.

Una volta operata la distinzione tra colonizzazione ed infezione, in quest'ultima evenienza è necessaria una terapia antibiotica mirata, spesso di combinazione, potenzialmente attiva sul ceppo isolato.

Le terapie sotto riportate sono da intendersi come consigli orientati a ridurre i tassi di terapia antibiotica inappropriata in caso di infezione invasiva da CPE. Tuttavia, ogni approccio terapeutico mirato non può prescindere da un'attenta valutazione infettivologica, in quanto ogni situazione richiede una valutazione specialistica alla luce della complessa interazione tra efficacia, tossicità e quadro clinico specifico.

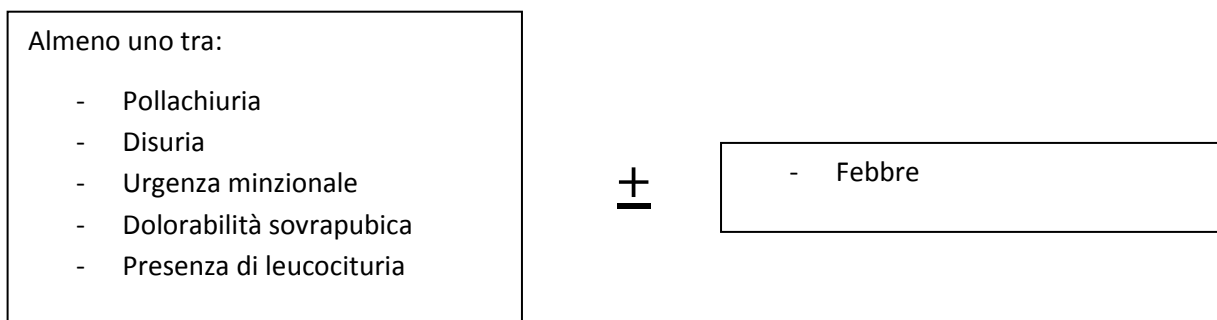
In caso di sepsi, oppure di paziente instabile con evidenza di infezioni urinarie, intra-addominali o respiratorie complicate, nel paziente in cui sussistano precisi fattori di rischio per infezione da CPE (paziente colonizzato, precedenti infezioni da CPE) la consulenza infettivologica risulta inoltre fondamentale per l'impostazione di adeguata terapia empirica.

Nelle pagine seguenti vengono proposti alcuni schemi per situazioni specifiche.

7.1. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

L'isolamento di CPE da urinocoltura in assenza di segni e sintomi di infezione è da considerarsi colonizzazione e non necessita pertanto di terapia antibiotica. In caso di infezione non complicata la terapia va protratta per 3-5 giorni.

In presenza di urinocoltura positiva per CPE e:



Rimuovere/sostituire il catetere vescicale se il paziente ne è portatore.

Necessario consultare l'infettivologo per valutazione della necessità e per la scelta di terapia antibiotica mirata. Fortemente sconsigliata ogni monoterapia in assenza di valutazione specialistica.

Possibili terapie mirate, in caso di infezione non complicata (i dosaggi sono quelli da applicare in soggetto adulto, con normofunzione renale):

- **Ceppo S a gentamicina:** gentamicina 5 mg/kg in monosomministrazione giornaliera
- **Ceppo S a colistina:** colistina (9 MU dose di carico il primo giorno, dal giorno successivo 4,5 MU ogni 12 ore)
- **Ceppo S a fosfomicina:** 3 g/die a giorni alterni fino a un totale di tre somministrazioni
- In caso di instabilità emodinamica e segni di sepsi aggiungere meropenem 2 g ogni 8 ore e prostrarre il trattamento fino a un totale di 14 giorni

7.2. SEPSI

Definita come isolamento di CPE da una o più emocolture. Il trattamento va protratto per un totale di 14 giorni.

Necessaria consulenza infettivologica urgente e rapida instaurazione della terapia antibiotica.

In caso di sospetta infezione a partenza dal CVC è fortemente consigliata la rimozione/sostituzione del device.

Possibile terapia empirica in attesa di antibiogramma (in caso di normofunzione renale):

- **Colistina** (9 MU dose di carico il primo giorno, dal giorno successivo 4,5 MU ogni 12 ore)
o **Gentamicina** (5 mg/kg/die in monosomministrazione giornaliera), da scegliersi in base all'epidemiologia locale e ai precedenti isolamenti o fattori di rischio del paziente (ad esempio una pregressa terapia con colistina nei 6 mesi precedenti ne sconsiglia il successivo utilizzo in regime empirico)
- +
- **Meropenem** (2 g ogni 8 ore)
- +
- **Tigeciclina** (100 mg dose di carico, successivamente 50 mg bid, da aumentare del 50% o del 100% in caso di paziente di oltre 80 kg)

Terapia mirata: l'interpretazione dell'antibiogramma deve essere necessariamente effettuata dallo specialista infettivologo, al fine di valutare il rapporto costo/beneficio di ogni regime di combinazione nel singolo paziente. Infatti, la conferma o modifica del regime empirico, o la scelta di altre terapie potenzialmente efficaci (ad esempio la somministrazione del doppio carbapenemico, della combinazione colistina/rifampicina, dell'associazione colistina/gentamicina o di regimi privi del carbapenemico), ma senza ancora un definitivo supporto della letteratura o con un aumentato potenziale nefrotossico, necessita di un'attenta valutazione specialistica alla luce della complessa interazione tra efficacia, tossicità e quadro clinico specifico .

7.3. INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

Il solo isolamento di CPE da drenaggio addominale in assenza di segni e sintomi di infezione in atto è da considerarsi colonizzazione e non necessita pertanto di terapia antibiotica. In caso di diagnosi di infezione, si consiglia drenaggio di eventuali raccolte associato a terapia antibiotica per almeno 7-10 giorni

In caso di isolamento colturale di CPE da drenaggio addominale e:

| | | |
|---|----------|--|
| Almeno uno tra: <ul style="list-style-type: none">- Addominalgie- Nausea e vomito- Ittero | + | <ul style="list-style-type: none">- Febbre |
|---|----------|--|

Necessario consultare l'infettivologo per valutazione della necessità e per la scelta di terapia antibiotica mirata in base al quadro clinico. Inoltre, è fortemente sconsigliata ogni monoterapia in assenza di valutazione specialistica.

Possibile terapia mirata (in caso di normofunzione renale):

- **Meropenem** (2 g ogni 8 ore)
- +
- **Tigeciclina** (100 mg dose di carico il primo giorno, dal giorno successivo 50 mg ogni 12 ore) da aumentare del 50% o del 75% in caso di peso corporeo > 80 kg.
- ±
- **Colistina** (9 MU dose di carico il primo giorno, dal giorno successivo 4,5 MU ogni 12 ore) o **Gentamicina** (5 mg/kg/die in monosomministrazione giornaliera) a seconda del pattern di suscettibilità.

7.4. INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE

La diagnosi di infezione delle vie respiratorie può essere molto complessa e si basa su criteri radiologici, clinici/biumorali e microbiologici. Il trattamento va effettuato per 7-10 giorni.

Il solo isolamento da espettorato, broncoaspirato o broncolavaggio di CPE in assenza di segni e sintomi di infezione è da considerarsi colonizzazione e non necessita pertanto di terapia antibiotica.

In caso di isolamento colturale di CPE da materiale respiratorio e:

| | | |
|---|----------|-----------------|
| <p>Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none">- Evidenza RX di addensamento parenchimale polmonare di nuova comparsa o in progressione- Leucopenia (<4000 WBC/mm³) o leucocitosi (>12,000 WBC/mm³) senza altre cause possibili- Nei soggetti di età > 70 anni, alterazione del sensorio senza altre cause possibili | + | <p>- Febbre</p> |
|---|----------|-----------------|

Necessario consultare l'infettivologo per valutazione della necessità e per la scelta della terapia antibiotica

Possibile terapia mirata (in caso di normofunzione renale):

- **Meropenem** (2 g ogni 8 ore)
- +
- **Colistina** (9 MU dose di carico il primo giorno, dal giorno successivo 4,5 MU ogni 12 ore) se suscettibile
- ±
- **Tigeciclina** (100 mg dose di carico il primo giorno, dal giorno successivo 50 mg ogni 12 ore) da aumentare del 50% o del 75% in caso di peso corporeo > 80 kg.

7.5. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Come introdotto nella discussione in merito al trattamento mirato della sepsi da CPE, va ricordato che in casi specifici è possibile adottare altri schemi di associazione, tra cui:

- Uso di doppio carbapenemico, in cui ertapenem svolgerebbe il ruolo di inibitore “suicida” della carbapenemasi (da utilizzarsi in associazione ad altri farmaci oltre ai due carbapenemi)
- Associazioni senza carbapenemi, ad esempio rifampicina + tigeciclina + colistina ± gentamicina. Tuttavia, va ricordato che l'uso concomitante di gentamicina e colistina si associa a un maggior rischio di nefrotossicità.

Pertanto, l'eventuale utilizzo di tali regimi dovrà essere valutato dalle singole Unità Operative e non può prescindere da un'attenta valutazione infettivologica.

Per quanto riguarda la terapia del paziente pediatrico si rimanda ad apposito documento da redigere a cura dell'Istituto Gaslini.

È doveroso infine ricordare che alcuni dei dosaggi impiegati nella terapia delle infezioni da CPE sono fuori indicazione (*off-label*). Per la gestione di tali problematiche si rimanda a specifici documenti redatti dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) sezione Ligure.

8. SORVEGLIANZA NAZIONALE DELLE BATTERIEMIE DA CPE

Al fine di monitorare la frequenza e la distribuzione geografica delle infezioni invasive da CPE in Italia, è stata istituita una Sorveglianza Nazionale dei casi, che prevede la notifica dei pazienti con **batteriemia causata da *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* non sensibili ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi, che rispondano alla definizione di caso indicata di seguito.**

8.1. DEFINIZIONE DI CASO PER LA NOTIFICA DELLE BATTERIEMIE DA CPE

Dovranno essere segnalati tutti i pazienti con una o più emocolture positive per *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* in cui il microrganismo isolato presenti una o entrambe le seguenti caratteristiche:

- non sensibilità a imipenem e/o meropenem (categoria interpretativa R o I nell'antibiogramma);
- produzione di carbapenemasi dimostrata mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica.

8.2. MODALITÀ DI NOTIFICA

Il Laboratorio che identifica il caso avvierà la segnalazione entro 48 ore, mediante invio della Scheda Ministeriale (CM n.4968 del 26/02/2013), alla Direzione Sanitaria o Direzione Medica di Presidio Ospedaliero, la quale avrà il compito di integrare la segnalazione con le informazioni cliniche mancanti e di trasmettere la notifica alla Asl competente per territorio entro 48 ore per i successivi adempimenti, così come specificatamente descritti nella Circolare Ministeriale.

9. MONITORAGGIO REGIONALE DELLE ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA

La Direzione Sanitaria (o la Direzione Medica di Presidio) deve inviare ad ARS Liguria (tramite mail: ars@pecarsliguria.it; camilla.sticchi@regione.liguria.it; roberto.carloni@regione.liguria.it) report mensile utilizzando apposita scheda (**Allegato 6**) che indichi il numero di pazienti* positivi alla ricerca di CPE sul totale dei test di screening effettuati, così come il numero di CPE isolati da altre sedi ed il numero di casi “secondari” eventualmente generati.

I dati devono essere forniti

- entro il trentesimo giorno del mese successivo
- per Azienda
- per tipo di struttura (se ospedale, strutture residenziali territoriali, ecc)
- per stabilimento ospedaliero
- per specie di microrganismo isolata
- la reportistica deve essere rispettata anche in assenza di casi rilevati (“zero-reporting”)
- ciascuna Azienda deve inoltre individuare un responsabile della trasmissione dei dati mensili, il cui nominativo deve essere preventivamente comunicato ad ARS Liguria

*L'eventuale positività riscontrata deve essere riferita al soggetto individuato come portatore/infetto, che va pertanto notificato una sola volta, escludendo i campionamenti ripetuti sullo stesso paziente

9.1. INDICATORI

- Consumo gel idroalcolico (litri/1000 gg degenza)
- Rapporto tra numero di portatori individuati con test di screening e numero di soggetti sottoposti a screening
- Proporzione di enterobatteri resistenti ai carbapenemi (numero di pazienti con isolamento di enterobatteri resistenti ai carbapenemi/numero di pazienti con isolamento di *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*). Tale indicatore verrà calcolato utilizzando i dati forniti dal network regionale di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza
- Numero di casi secondari/totale dei casi (colonizzati+infetti)
- Test di screening/gg degenza

10. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Upshur RE. Ethics and infectious disease. *Bull World Health Organ* 2008; **86**: 654
2. Martinez JL, Baquero F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Ups J Med Sci* 2014; **119(2)**: 68-77. doi: 10.3109/03009734.2014.901444
3. Thomas F, O'Brien TF. Emergence, Spread, and Environmental Effect of Antimicrobial Resistance: How Use of an Antimicrobial Anywhere Can Increase Resistance to Any Antimicrobial Anywhere else. *Clin Infect Dis* 2002; **34(Supplement 3)**: S78-S84
4. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: S82-9
5. Alanis AJ. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Arch Med Res* 2005; **36 (6)**: 697-705
6. Bbosa G, Mwebaza N, Odda J, Kyegombe D, Ntale M. Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health* 2014; **6**: 410-425. doi: 10.4236/health.2014.65059
7. Fowler T, Walker D, Davies S. C. The risk/benefit of predicting a post-antibiotic era: is the alarm working? *Ann N Y Acad Sci* 2014. doi: 10.1111/nyas.12399
8. Leung E, Weil DE, Raviglione M, Nakatania H. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 2011; **89**: 390-392
9. ECDC/EMEA Joint Working Group. The bacterial challenge: time to react. *ECDC/ EMEA Joint Technical Report* 2009
10. ECDC Annual epidemiological report 2013
11. Goettsch W, Bronzwaer SLAM, de Neeling AJ *et al.* Standardization and quality assurance for antimicrobial resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* within the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Clin Microbiol Infect* 2000; **6**: 59-63
12. Boccia D, Pantosti A, D'Ancona F, Giannitelli S, Monaco M, Salmaso S. Antimicrobial resistance in Italy: preliminary results from the AR-ISS project. *Euro Surveill* 2002; **7 (6)**: pii=422
13. Circolare Ministero della Salute 26 febbraio 2013 "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)"
14. Papagheorghe R. Antibiotic resistance of bacterial strains isolated from bacteremias in immunocompromised patients. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 2011; **56(1)**: 15-24
15. Sganga G, Spanu T, Bianco G *et al.* Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplant Proc* 2012; **44(7)**: 1973-1976
16. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C *et al.* Aetiology and resistance in bacteremias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; **68(4)**: 321-331

17. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58(4)**: 2322-2328
18. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; **55(7)**: 943-950
19. Huang SR, Liu MF, Lin CF, Shi ZY. Molecular surveillance and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; **47(3)**: 187-196