

Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie

Febbraio 2017

(Questo documento sostituisce il precedente redatto nel mese di Gennaio 2013)

Hanno curato la preparazione di questo documento:

Carlo Gagliotti (ASSR), Edoardo Carretto (AO Reggio Emilia), Mario Sarti (AUSL Modena), Grazia Antonella Tura (AUSL Romagna - sede Rimini), Maria Luisa Moro (ASSR).

La presente versione (Febbraio 2017) è un aggiornamento della precedente, diffusa nel mese di gennaio 2013.

Indice

- Premessa
- Obiettivi
- Protocolli microbiologici
 - o Identificazione delle carbapenemasi in microrganismi isolati da campioni microbiologici clinici
 - o Test di screening per individuare i soggetti colonizzati
- Segnalazione dei singoli casi e degli eventi epidemici
- Prevenzione e controllo della trasmissione di enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie
- Bibliografia
- Allegati
 - o Allegato 1 - Rischio infezioni, non abbassare la guardia. Regole pratiche e informazioni per ridurre la trasmissione delle infezioni in ospedale e nei luoghi di ricovero.
 - o Allegato 2A - Domande e risposte per pazienti portatori di microbi resistenti agli antibiotici e per chi li assiste. Informazioni per pazienti che escono dall'ospedale e tornano a casa.
 - o Allegato 2B - Domande e risposte per pazienti portatori di microbi resistenti agli antibiotici e per chi li assiste. Informazioni per pazienti che escono dall'ospedale e vanno in una struttura residenziale.
 - o Allegato 3 - Note al referto microbiologico: indicazioni per una corretta interpretazione dell'esame culturale e del suo significato clinico.

PREMESSA

L'emergere della resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri costituisce un problema clinico rilevante, dato che questi antibiotici rappresentano i farmaci di riferimento per la terapia delle infezioni invasive da enterobatteri Gram negativi multiresistenti. Tale tratto di resistenza è dovuto prevalentemente all'emergere di nuove β -lattamasi capaci di idrolizzare i carbapenemi.

Gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*-CRE), soprattutto se produttori di carbapenemasi (Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*-CPE), non sono solo un problema clinicamente rilevante, ma rappresentano anche un pericolo notevole per la sanità pubblica per diversi motivi:

- gli Enterobatteri sono molto frequentemente causa di infezioni, in ambito sia ospedaliero che comunitario, e la progressiva diffusione di CPE renderebbe problematico il trattamento di un numero elevato di pazienti;
- la mortalità attribuibile alle infezioni da CPE è elevata, pari al 20-30% nei diversi studi (Carmeli *et al.*, 2010), potendo arrivare al 70% nelle batteriemie (Mouloudi *et al.*, 2010)
- la diffusione clonale di tali microrganismi fra pazienti diversi si sviluppa con estrema facilità e inoltre la resistenza ai carbapenemi può essere trasmessa anche ad altri microrganismi attraverso plasmidi.

Esperienze in singoli ospedali o in interi paesi hanno dimostrato come sia possibile eradicare o contenere fortemente la diffusione attraverso interventi aggressivi di controllo delle infezioni in ambito sanitario, mirati ad identificare tempestivamente i casi di infezioni clinicamente manifeste ed i colonizzati (per ogni caso clinico si stimano da 3 a 5 pazienti colonizzati) ed a adottare tempestivamente misure stringenti di contenimento della diffusione (isolamento, igiene delle mani, pulizia e decontaminazione ambientale, ecc.) (Carmeli *et al.*, 2010; Gupta *et al.*, 2011; Schwaber *et al.*, 2014).

Per contrastare la diffusione delle CPE sono state messe a punto linee guida da numerose istituzioni internazionali (Centers for Disease Control, Health Protection Agency, European Centre for Disease Prevention and Control) (CDC, 2009; CDC, 2015; ECDC, 2016; Grundman *et al.*, 2010; HPA, 2010; HPE, 2014): le strategie indicate sottolineano l'importanza di reagire in maniera efficace e tempestiva e di adattare gli interventi al contesto epidemiologico locale e ai setting specifici.

L'epidemiologia delle CPE a livello globale appare ad oggi molto variegata con differenze significative tra paesi; in alcuni casi si sono verificate epidemie di larga scala che hanno coinvolto numerosi ospedali di una stessa regione, in altri contesti la presenza di questi microrganismi è divenuta endemica mentre vi sono paesi in cui il fenomeno è ancora sotto controllo.

In Emilia-Romagna, la diffusione di CPE, infrequente fino al 2009, ha mostrato un evidente aumento con incremento delle segnalazioni di singoli casi ed epidemie ospedaliere causate da *Klebsiella pneumoniae*. Nel 2010 la situazione epidemiologica in ambito regionale appariva assai eterogenea nelle diverse aziende (Figura 1).

dell'andamento della diffusione negli ospedali della RER, rende necessario sostenere sistemi di sorveglianza in grado di monitorare il fenomeno e prevedere un progressivo aggiustamento delle indicazioni regionali sulla base delle nuove evidenze raccolte. È anche il motivo per cui si raccomanda nel presente documento di effettuare lo screening all'ingresso in ospedale di persone provenienti (o recentemente ricoverate) in altre strutture sanitarie e socio-sanitarie, in modo da prevenire ulteriori occasioni di diffusione dei CPE in ospedale e, contemporaneamente, rilevare informazioni utili a definire meglio il quadro epidemiologico.

Esistono diversi tipi di carbapenemasi presenti in enterobatteri, essenzialmente di classe A o B, che possono diffondersi mediante plasmidi (es. KPC e NDM). Più raramente la resistenza ai carbapenemi è dovuta a meccanismi di resistenza ai beta-lattamici combinati a deficit nelle porine, oppure a presenza di carbapenemasi di classe D quali le OXA48. Attualmente il meccanismo di resistenza più frequentemente riscontrato nella Regione Emilia-Romagna è mediato dal plasmide KPC anche se sono in aumento le segnalazioni di OXA e metallo-betalattamasi.

Questo è un documento di indirizzo regionale per armonizzare gli interventi aziendali finalizzati a contenere la diffusione dei microrganismi produttori di carbapenemasi. L'attuale versione (Gennaio 2017) è un aggiornamento della precedente, diffusa nel mese di gennaio 2013. La revisione dei contenuti è stata discussa con i referenti della rete regionale CIO, in un incontro tenutosi in ASSR in data 13 ottobre 2016.

OBIETTIVI

Il presente documento ha l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo della trasmissione degli enterobatteri produttori di carbapenemasi. Gli interventi proposti mirano principalmente a interrompere la catena di trasmissione dei microrganismi in questione; viene inoltre affrontato anche un altro aspetto del problema relativo all'uso inappropriato degli antibiotici. Per questo motivo, sono riportate in allegato alcune note al referto microbiologico che, fornendo indicazioni per una corretta interpretazione dell'esame colturale e del suo significato clinico, potrebbero favorire un utilizzo più corretto degli antibiotici. Non viene in questa sede affrontato l'aspetto terapeutico delle infezioni causate da questi microrganismi.

PROTOCOLLI MICROBIOLOGICI

Identificazione delle carbapenemasi in microrganismi isolati da campioni microbiologici clinici

1.0 - Criteri di selezione dei ceppi che devono essere testati per la conferma fenotipica

Con riferimento alla refertazione dei carbapenemici, sia CLSI che EUCAST raccomandano di riportare i risultati dei test di sensibilità al valore nominale, effettuando test fenotipici per la conferma della produzione di carbapenemasi solo per scopi epidemiologici o di controllo delle infezioni.

In particolare, EUCAST ha stabilito che:

- Gli enterobatteri dovrebbero essere considerati clinicamente sensibili a imipenem se la MIC (concentrazione minima inibente) è $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (quando il trattamento consiste nella dose standard raccomandata nell'adulto di 500 mg e.v. quattro volte al giorno).
- Inoltre: "con questi breakpoints, alcuni ceppi produttori di carbapenemasi sono classificati come sensibili e dovrebbero essere riportati come tali, ovvero la presenza o l'assenza di una carbapenemasi non influenza di per sé la categorizzazione di sensibilità. In molte aree, la rilevazione e la caratterizzazione delle carbapenemasi è raccomandata, o obbligatoria, allo scopo di un controllo delle infezioni".

Peraltro EUCAST propone, anche per gli enterobatteri nei confronti dei carbapenemi come per le altre combinazioni microrganismo/antibiotico, il concetto di "valori epidemiologici cut-off" (ECOFF), che definiscono l'estremità superiore della distribuzione del *wild-type*; microrganismi con valori di MIC superiori all'ECOFF hanno verosimilmente acquisito qualche meccanismo di resistenza.

Occorre però considerare che i sistemi automatizzati correntemente in uso nei laboratori di microbiologia clinica per la determinazione delle MIC non consentono attualmente di misurare le MIC dei carbapenemi nel range degli ECOFF. Inoltre la scelta della molecola e del valore soglia di MIC su cui basarsi per sospettare la produzione di carbapenemasi deve garantire una adeguata sensibilità e specificità nella selezione dei ceppi sui quali effettuare i test di conferma.

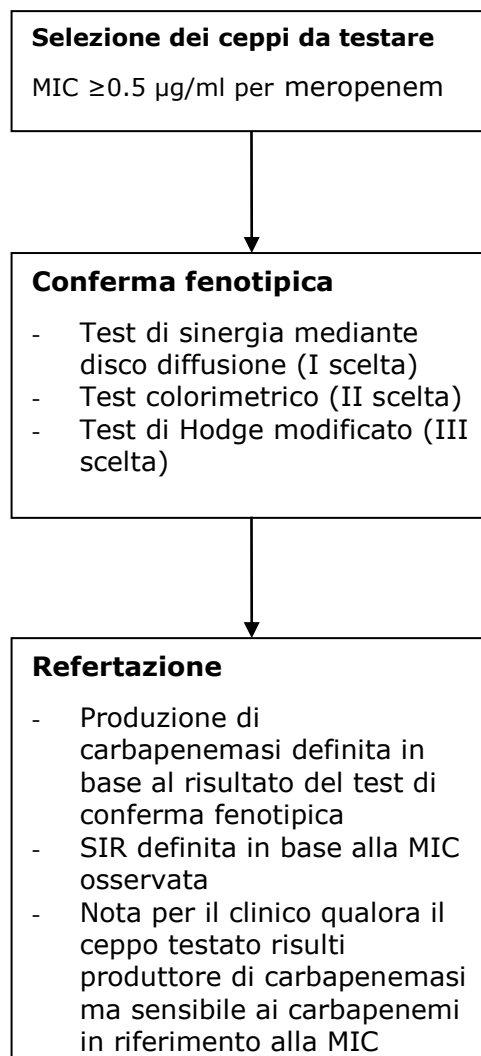
In questa versione del documento viene raccomandato di seguire le indicazioni fornite dal Comitato di Studio degli Antimicrobici dell'AMCLI (CoSA) che consigliano di sottoporre a conferma fenotipica i ceppi di enterobatteri che abbiano una **MIC $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ per meropenem** (CoSA-AMCLI 2012a).

Gli enterobatteri con ridotta sensibilità ai carbapenemi per cause diverse dalla produzione di carbapenemasi (test di conferma fenotipica negativo) non sono inclusi nella sorveglianza regionale perché ritenuti meno problematici da un punto di vista clinico ed epidemiologico. Tali microrganismi possono rientrare nella lista dei microrganismi alert a livello locale, in base alle disposizioni delle singole aziende.

1.1 Implementazione delle misure di controllo in attesa dell'esito del test di conferma fenotipica.

Al fine di ridurre il rischio di trasmissione, si raccomanda di adottare subito le precauzioni da contatto in attesa del risultato del test di conferma. L'applicazione delle precauzioni da contatto potrà essere interrotta in caso di negatività del test. (Esempio: in un paziente da cui sia stata isolata una *Klebsiella pneumoniae* con sospetta produzione di carbapenemasi le precauzioni da contatto dovrebbero essere adottate anche prima dell'esito del test di conferma; l'applicazione di tali precauzioni potrà successivamente essere interrotta in base al risultato del test).

Figura 2 - Algoritmo per l'identificazione fenotipica e la refertazione degli enterobatteri produttori di carbapenemasi



2.0 - Test di conferma fenotipica

Sono attualmente disponibili diverse tecniche fenotipiche che permettono la conferma della presenza di carbapenemasi.

I test indicati nell'algoritmo proposto sono (Figura 2):

- test di sinergia mediante combinazione su dischetto: il ceppo potenzialmente produttore di carbapenemasi viene testato nei confronti del carbapenemico in presenza di inibitori delle carbapenemasi, ad es. acido dipicolinico per le metallo-betalattamasi (MBL) e acido boronico per le KPC. *Vantaggi:* di facile esecuzione, consente la rilevazione e caratterizzazione fenotipica delle carbapenemasi di tipo KPC e MBL. *Limiti:* non consente il riconoscimento della produzione di carbapenemasi di tipo OXA (in questo ambito, può essere utile l'evidenza di resistenza alla temocillina con altre sinergie negative, oppure la crescita dopo semina su terreni selettivi per questo tipo di plasmide);
- test colorimetrico (Carba NP test): i materiali per il test possono essere preparati internamente al laboratorio (un riferimento può essere il documento CLSI, 2016), oppure acquistati dal commercio. Le metodiche variano quindi a seconda della tipologia di prodotto utilizzato; si rimanda alle indicazioni dei documenti di riferimento o delle ditte produttrici per la corretta esecuzione del test e alla sua interpretazione. *Limiti:* come tutti i test colorimetrici, ha una valutazione soggettiva, quindi operatore-dipendente, che in alcuni casi può non essere agevole.
- test di Hodge modificato: si basa sulla dispersione delle carbapenemasi dal microrganismo produttore nel mezzo circostante e sulla sua capacità di proteggere i ceppi sensibili presenti sulla stessa piastra. *Vantaggi:* di esecuzione relativamente facile, economico, non richiede dispositivi o reagenti particolari, consente di riconoscere la produzione di tutti i tipi di carbapenemasi incluse quelle di tipo OXA. *Limiti:* è un test relativamente aspecifico non permettendo, ad esempio la distinzione fra carbapenemasi di classe A e MBL, necessita di un certo grado di esperienza per l'interpretazione affidabile dei risultati, può comportare il rischio di risultati di falsa positività (ceppi iperproduttori di AmpC o ESBL) o di falsa negatività (ceppi produttori di MBL). **Vista la maggior accuratezza e standardizzabilità del test di sinergia e la sua capacità di discriminare le metallo-betalattamasi dalle KPC, se ne consiglia l'utilizzo routinario riservando al test di Hodge solo un ruolo di test di seconda scelta o di supporto nei casi dubbi.**

Per completezza si citano anche:

- E-test per MBL (è di facile esecuzione, ma è costoso e permette di rilevare solo le carbapenemasi tipo metallo-beta-lattamasi).
- Terreni cromogeni selettivi, ad esempio per microrganismi con geni OXA.

Per riferimenti bibliografici relativi alle metodiche suddette si vedano (Cohen Stuart *et al.*, 2010; Giske *et al.*, 2011; Seah *et al.*, 2011; documento CoSA-AMCLI, 2012a)

3.0 - Test di conferma genotipica

Sono attualmente disponibili diverse tecniche genotipiche che permettono la conferma della presenza di carbapenemasi, sia prodotte commercialmente, che con metodiche *home-made*. Test commerciali richiedono limitata esperienza, ma sono costosi e spesso “rispondono” tardi all’evoluzione del mondo microbico, mentre le tecniche *home-made* richiedono buona esperienza del personale, che deve essere dedicato a queste tecnologie, ma hanno il vantaggio di essere assai economiche e di “rispondere” in tempo semi-reale all’epidemiologia in divenire. Questi test devono comunque essere eseguiti in centri specializzati.

La conferma molecolare del genotipo è auspicabile sia per finalità terapeutici (alcune nuove molecole sono attive solo su particolari determinanti), che per fini epidemiologici (tracing), che in ambito di valutazione del rischio (la diffusibilità della metallo-beta-lattamasi NDM è ad esempio maggiore rispetto ad altri geni).

4.0 – Refertazione degli isolati clinici di Enterobatteri produttori di carbapenemasi

Si consiglia di seguire le indicazioni fornite dal CoSA-AMCLI che prevedono, nel caso della refertazione di un ceppo le cui MIC per i carbapenemi consentano l’interpretazione del ceppo come Sensibile, di aggiungere al referto dell’antibiogramma una nota quale la seguente: *“Ceppo produttore di carbapenemasi; la monoterapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace. In questi casi è indicata una terapia antibiotica combinata; si raccomanda pertanto una preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica.”*

Test di screening per individuare i soggetti colonizzati

- Qualora in una realtà ospedaliera venga identificato un caso di infezione o di colonizzazione da enterobatteri produttori di carbapenemasi si deve predisporre un piano di sorveglianza attiva. I test di screening devono pertanto essere disponibili in tutti gli ospedali per acuti pubblici e privati della regione. L’effettuazione del test potrà essere garantita dal laboratorio della stessa azienda o in convenzione con altra azienda.

Sorveglianza attiva dei contatti

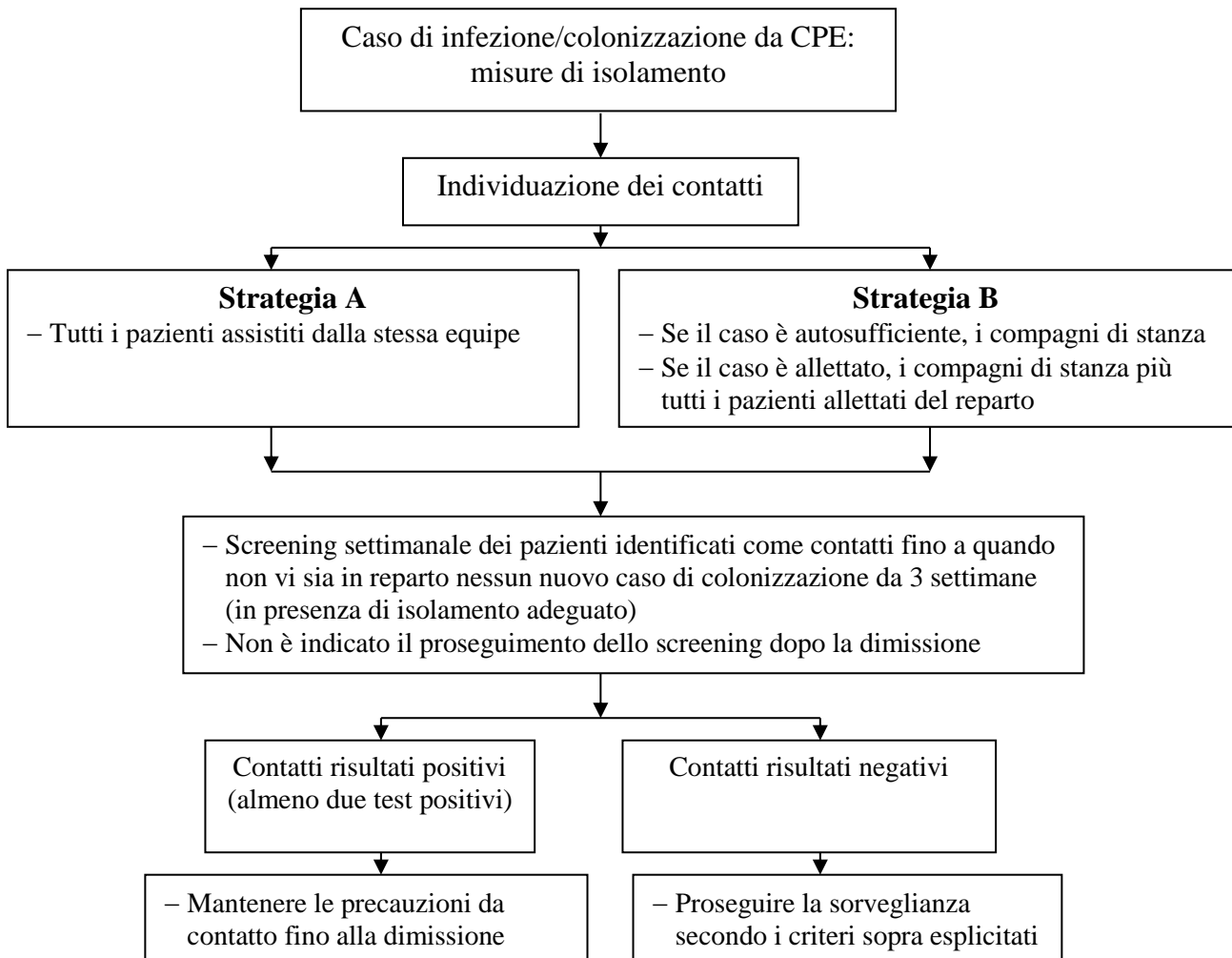
- Il piano di sorveglianza attiva dei contatti prevede lo screening di TUTTI i contatti dei casi indice e dei casi secondari; sono considerati contatti i pazienti gestiti dalla stessa equipe assistenziale (ossia

personale medico e infermieristico o altre figure con contatti stretti e ripetuti quali il fisioterapista) che ha in carico altri casi (*Strategia A*).

- Negli ospedali dove sono presenti molti casi potrebbe essere necessario ottimizzare la selezione dei contatti da sottoporre a screening includendo solo quelli a più alto rischio di colonizzazione (*Strategia B*). In queste situazioni, con l'obiettivo di rendere fattibile la sorveglianza attiva, si può adattare la strategia di screening alle caratteristiche del caso:
 - o se il caso è autosufficiente, dovranno essere sottoposti a screening solo i pazienti che siano stati degenti nella stessa stanza del caso;
 - o se il caso è allettato lo screening, oltre che ai compagni di stanza, dovrà esser esteso anche a tutti i soggetti allettati del reparto. I compagni di stanza sono infatti a maggior rischio di contatto diretto con il caso e con le superfici a questo prossime; gli allettati sono, invece, a maggior rischio di trasmissione veicolata dal personale assistenziale che ha in carico il caso, attraverso le mani o i vestiti.
- Su ciascun contatto, si dovrà eseguire almeno un tampone rettale per settimana. Laddove possibile si propone l'esecuzione di due tamponi rettali per settimana; tale tempistica permetterebbe infatti di identificare i pazienti colonizzati anche se ricoverati per periodi inferiori alla settimana.
- La sorveglianza attiva su tutti i pazienti identificati come contatti a seconda della strategia utilizzata (vd. definizioni sopra e in Figura 3), deve essere eseguita sino a quando non vi sia sufficiente evidenza che nel reparto la trasmissione sia stata interrotta. Dovranno quindi essere rispettati ambedue i seguenti criteri:
 - o nessun nuovo caso di colonizzazione/infezione da 3 settimane
 - o adeguato isolamento di tutti i casi che sono stati degenti nel reparto durante le ultime 3 settimane.

Potrà altresì essere considerata la possibilità di proseguire la sorveglianza attiva fino a quando nel reparto non siano più presenti casi di colonizzazione o infezione da almeno 3 settimane.

Figura 3 – Sorveglianza attiva dei contatti



Altri pazienti da sottoporre a screening

- Al momento del ricovero è opportuno identificare eventuali colonizzazioni in pazienti che presentano rischi specifici. Tali pazienti dovranno essere sottoposti a screening mediante tampone rettale al momento del ricovero. *Per maggiori dettagli fare riferimento alla sezione "Prevenzione e controllo della trasmissione di enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie" di questo stesso documento (Misure di carattere assistenziale, punto 7).*

Tempistica di esecuzione/refertazione dei test di screening e di implementazione delle relative misure di controllo

- il prelievo per il test nelle categorie dei pazienti in cui è indicato deve essere effettuato tempestivamente per consentire l'applicazione corretta delle misure di controllo.
- il laboratorio deve provvedere ad eseguire il test e a notificare al reparto la negatività o la sospetta positività entro 48 ore dal prelievo.
- si raccomanda, ove ciò sia fattibile, di applicare le precauzioni da contatto ai pazienti con risultato di sospetta positività del test screening (quindi prima delle successive fasi di tipizzazione/conferma).
- le precauzioni da contatto potranno essere interrotte in caso di negatività dei test di conferma (disponibile entro le successive 24-48 ore).

Follow-up dei casi di colonizzazione/infezione

In base ai dati disponibili sulla durata della colonizzazione in ospedale e al fine di garantire la corretta applicazione delle precauzioni da contatto nei pazienti colonizzati o infetti, si raccomandano i seguenti criteri di follow-up:

- Per ciascun paziente colonizzato o infetto con prima positività identificata in corso del ricovero, al fine di limitare il numero di tamponi rettali, si raccomanda di interrompere lo screening dopo due test positivi e di mantenere le precauzioni da contatto fino alla dimissione.
- In caso di nuovo ricovero di paziente con almeno una positività accertata in passato:
 - o se l'ultima positività è stata osservata nei 90 giorni precedenti, si raccomanda di non effettuare ulteriori test di screening e di applicare le precauzioni da contatto per tutta la durata del ricovero;
 - o se l'ultima positività è stata osservata più di 90 giorni prima, si raccomanda di effettuare lo screening all'ingresso. Il paziente verrà considerato negativo dopo tre test consecutivi negativi, effettuati ad una settimana di intervallo uno dall'altro (qualora la gestione dei pazienti lo richieda e l'organizzazione dell'ospedale lo consenta, è possibile ridurre l'intervallo tra un test e il successivo a 3-4 giorni). In presenza di tre test consecutivi negativi, effettuare comunque una valutazione del rischio prima di rimuovere le precauzioni da contatto.* Qualora lo stesso paziente (che è risultato negativo a tre test consecutivi e non ha successive positività) venga nuovamente ricoverato in ospedale, si raccomanda di implementare le precauzioni da contatto e di eseguire almeno un test di screening (*ottimali, tre campioni*); solo dopo la conferma della negatività sarà possibile rimuovere le precauzioni da contatto.

*In questi casi, può essere utile una nota al referto microbiologico che specifichi: *"La negatività di tre campioni per la ricerca di enterobatteri produttori di carbapenemasi non è indicativa di clearance microbiologica. In opportune condizioni, può rilevarsi una nuova positività, ad esempio a seguito di terapie antibiotiche."*

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.
- Non sono necessarie colture ambientali.

Metodiche microbiologiche: esistono diversi protocolli per la rilevazione dei soggetti colonizzati:

1) Semina diretta su terreni cromogeni

Devono essere utilizzati terreni cromogeni specifici per la ricerca di batteri con scarsa sensibilità ai carbapenemi.

Vantaggi:

- lettura risultati dopo 18-24 ore
- facile riconoscimento delle colonie sospette
- identificazione presuntiva di specie

Limiti:

- costi, sensibilità e specificità da valutarsi in relazione al terreno utilizzato

2) Semina diretta su McConkey con dischetto di meropenem

Dopo la semina del campione viene posizionato sul terreno un dischetto di meropenem (10 µg) nell'area iniziale di semina. Saranno considerate sospette le colonie con morfologia tipica per Enterobacteriaceae che crescano all'interno dell'alone di inibizione della flora batterica prevalente ovvero nell'area corrispondente ad un alone di inibizione ≤30 mm.

Vantaggi:

- lettura risultati dopo 24-48 ore
- facile riconoscimento delle colonie sospette
- costi contenuti

Limiti:

- l'aggiunta dei dischetti al terreno comporta un leggero aumento del tempo necessario per allestire le colture e occorre prestare attenzione al rischio di "trascinamento" di colonie sospette qualora non si lavori in condizioni tecniche ottimali (pinzette mono-uso o flambate di volta in volta o sistemi di deposizione alternativi)
- pazienti colonizzati in carica molto bassa potrebbero risultare falsamente negativi

3) Arricchimento in terreno liquido addizionato di carbapenemico e semina su McConkey

È la metodica consigliata dai CDC e prevede la semina del tampone rettale in 5 ml di *Tryptic Soy Broth* contenente un dischetto di ertapenem o meropenem 10 µg (concentrazione finale 2 µg/ml), seguita da incubazione a 35°C in aria ambiente per 18 ore, quindi una sottocoltura su agar McConkey (incubato

anch'esso a 35°C in aria ambiente per 24-48 ore), con o senza aggiunta di dischetto di meropenem nell'area di semina (come al punto 2).

Vantaggi:

- facile riconoscimento delle colonie sospette
- costi contenuti

Limiti:

- lettura dei risultati dopo 48-72 ore
- impegno operativo lievemente maggiore rispetto a quello richiesto con i metodi precedenti
- l'eventuale sviluppo prevalente nel brodo di arricchimento di altri generi di bacilli Gram - resistenti ai carbapenemi (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*...) potrebbe comportare risultati falsamente negativi

Le colonie evidenziate come "sospette" utilizzando una delle tre metodiche sopra descritte dovranno essere caratterizzate (identificazione, antibiogramma, eventuali test fenotipici o genotipici) anche se, ovviamente, nel caso in cui per quel paziente fosse già nota la colonizzazione da parte di un ceppo produttore di carbapenamasi, ulteriori caratterizzazioni dello stesso ceppo potranno risultare opzionali.

Le evidenze della letteratura non stabiliscono ancora in modo convincente la migliore efficacia di un approccio piuttosto che di un altro. E' consigliabile che il centro che esegue la sorveglianza attiva dei contatti si affidi a uno dei protocolli sopra descritti, valutando anche la fattibilità/disponibilità dei diversi test nello specifico contesto.

Per la bibliografia al riguardo, si vedano i riferimenti (documento CoSA-AMCLI, 2012b; Adler *et al.*, 2011; Hindiyeh *et al.*, 2008; Landman *et al.*, 2005; Lolans *et al.*, 2010; Samra *et al.*, 2008; Schechner *et al.*, 2009; Viau *et al.*, 2016), nonché il sito dei CDC all'indirizzo

http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/labSettings/Klebsiella_or_Ecoli.pdf

SEGNALAZIONE DEI SINGOLI CASI E DEGLI EVENTI EPIDEMICI (*usando il sistema regionale Alert di segnalazione rapida*)

Secondo la Deliberazione della Giunta Regionale n° 186/2005, che ha istituito il "Sistema di Segnalazione rapida di eventi epidemici ed eventi sentinella nelle strutture sanitarie e nella popolazione generale" 7/02/2005 ed il successivo Regolamento attuativo (Determinazione Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali n° 001925, 16/2/2006) devono essere segnalati rapidamente dai laboratori i "Microrganismi che presentano un profilo di antibioticoresistenza inusuale, per quella specifica struttura sanitaria o per l'Italia".

Il laboratorio di microbiologia che isoli un microrganismo con le caratteristiche di antibioticoresistenza prima indicate, deve inviare tempestivamente (e comunque non oltre 48 ore) copia del referto alla Direzione Sanitaria Aziendale o a chi venga investito di queste funzioni dalla Direzione Sanitaria stessa (ad esempio il Comitato Controllo Infezioni).

La Direzione Sanitaria Aziendale o chi da questa individuato deve comunicare alla Regione gli eventi contemplati dal Sistema di segnalazione rapida SMI (Sorveglianza Malattie Infettive e Alert) utilizzando l'applicativo web dedicato e compilando le Schede specifiche SSR2/SSR3, CPE o RI (profilo resistenza inusuale).

Si ricorda che i criteri per la segnalazione rapida degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi attraverso il sistema regionale "alert" sono:

- Segnalare il primo caso identificato in una specifica struttura (incluse le strutture residenziali socio-sanitarie) con la scheda RI;
- Segnalare gli eventi epidemici (descrizione dell'epidemia indicando il numero di casi individuati per mezzo di test microbiologici effettuati per motivi clinici e il numero di colonizzati individuati per mezzo di screening con tampone rettale - come da scheda SSR2/SSR3;
- Segnalare le batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* - come da scheda CPE.

Si invitano le Aziende Sanitarie a segnalare puntualmente gli eventi di interesse secondo i criteri sopra esplicitati.

Data la rilevanza per la sanità pubblica dell'attuale diffusione di enterobatteri produttori di carbapenemasi, viene disposto un flusso di dati a livello regionale per monitorare la diffusione di questi microrganismi in tempi più rapidi rispetto a quelli consentiti dal Sistema Regionale di Sorveglianza dell'antibioticoresistenza che prevede la trasmissione quadrimestrale dei dati.

A tale scopo viene affiancato allo SMI (attraverso il quale verranno segnalati i primi casi di ciascuna struttura; gli eventi epidemici e le batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*), un sistema di segnalazione mensile alla Regione di dati aggregati relativi ai pazienti per i quali sono stati isolati enterobatteri produttori di carbapenemasi.

I criteri per la segnalazione mensile di dati aggregati sono:

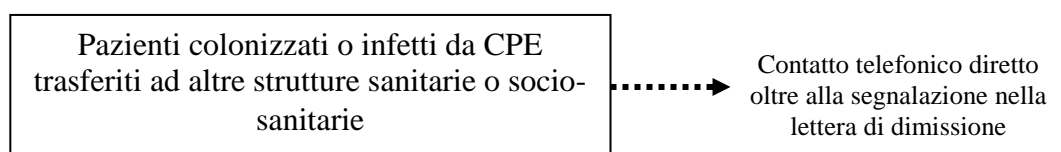
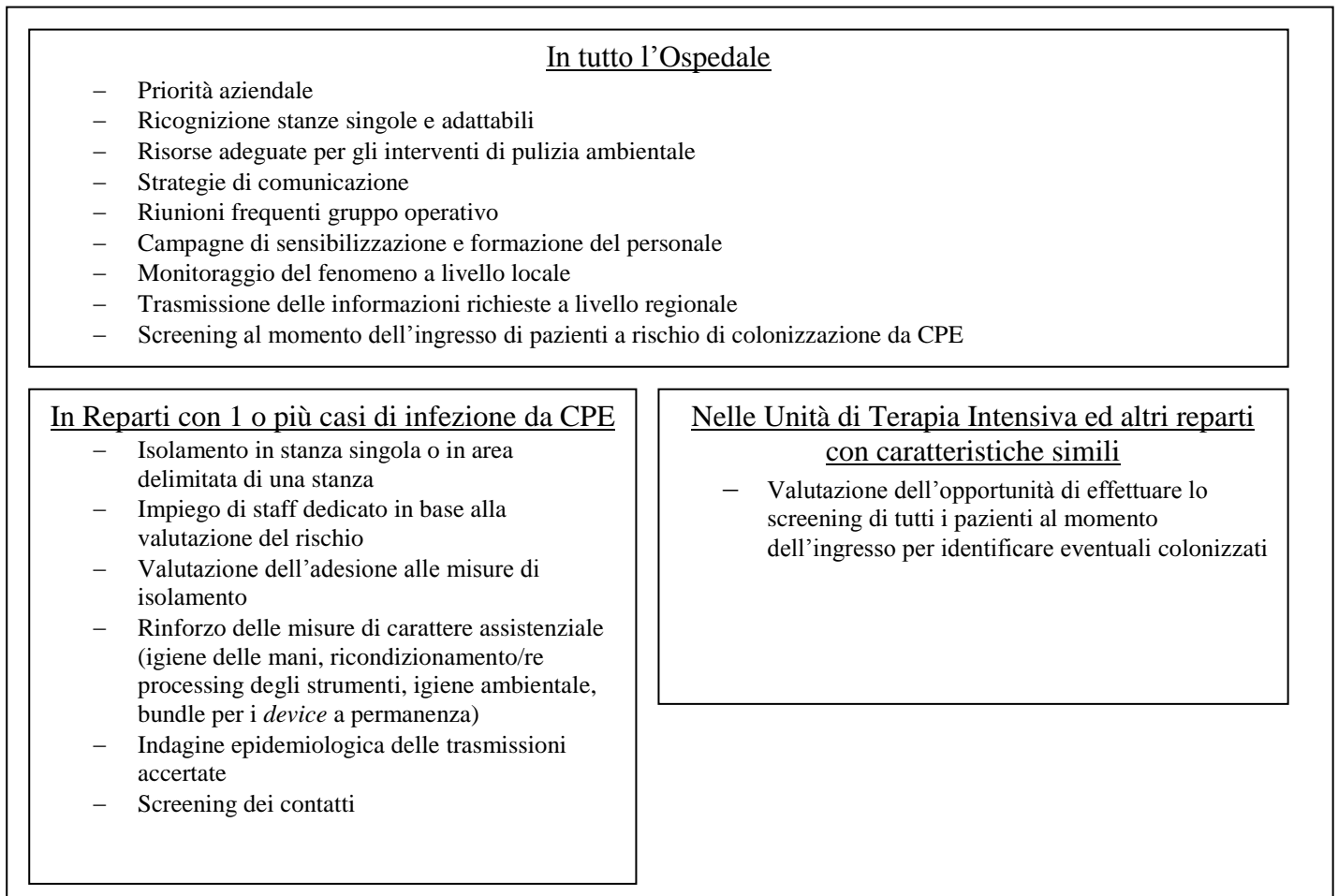
- Inviare un rapporto mensile per azienda anche in assenza di casi rilevati “*zero reporting*”, utilizzando la scheda che è disponibile sul sito SharePoint dedicato alla rete dei CIO (ER-ReCI). Tale scheda prevede che venga comunicato ogni mese:
 - o il numero di pazienti con isolamento di enterobatteri produttori di carbapenemasi e/o non sensibili ai carbapenemi da materiali raccolti nella routine clinica, non da sangue;
 - o il numero di pazienti con batteriemia da enterobatteri produttori di carbapenemasi e/o non sensibili ai carbapenemi;
 - o il numero di pazienti colonizzati individuati con tampone rettale.
- Questi dati devono essere forniti mensilmente per Azienda, per microrganismo, per tipologia di struttura (ospedale/strutture residenziali territoriali) e per singolo stabilimento ospedaliero. La scheda va compilata ogni mese, anche in assenza di casi ovvero qualora singoli casi o eventi epidemici siano già stati segnalati attraverso le schede SSR2/SSR3, CPE o RI.
- La trasmissione, come sopra indicato, avviene attraverso il sito ER-ReCI in modo da consentire ai responsabili del controllo infezioni di tutte le Aziende di essere continuamente aggiornate sull’andamento della diffusione. Operativamente:
 - o ciascuna Azienda deve identificare il responsabile della trasmissione dei dati mensili;
 - o sul sito ER-ReCI sono rese disponibili schede appositamente predisposte per ciascuna Azienda (con elencati già i singoli stabilimenti ospedalieri) e per mese, che possono essere scaricate, compilate e caricate nuovamente sul sito ER-ReCI;
 - o l’ASSR verifica mensilmente l’effettiva trasmissione dei dati e qualora vi fossero dati mancanti per specifiche aziende queste verranno contattate individualmente
 - o sulla base dei dati pervenuti viene preparato ogni mese un report sintetico dell’andamento a livello regionale e reso disponibile su ER-ReCI.

PREVENZIONE E CONTROLLO DELLA TRASMISSIONE DI ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI NELLE STRUTTURE SANITARIE E SOCIO-SANITARIE

Quando si riscontra la presenza di un micro-organismo multifarmacoresistente è previsto l'utilizzo delle precauzioni da contatto in aggiunta alle precauzioni standard.

Nello specifico questo documento si focalizza sulle misure irrinunciabili per la prevenzione e controllo della trasmissione di enterobatteri produttori di carbapenemasi. Nella Figura 4 sono sintetizzate le misure da adottare, più analiticamente descritte di seguito.

Figura 4 – Sintesi delle misure da adottare per la prevenzione e il controllo della diffusione di enterobatteri produttori di carbapenemasi



Misure di carattere generale

1. Assicurarsi che la prevenzione di ogni singola trasmissione di questi microrganismi in ambito ospedaliero diventi una priorità assoluta per la direzione aziendale e per i singoli reparti.
2. Effettuare una rilevazione delle stanze singole o stanze adattabili a camera singola, suddivise per intensità di cura e/o aree assistenziali (medico-chirurgiche, di riabilitazione, di lungodegenza, ecc.) in modo che la ricognizione di tali stanze renda possibile una pianificazione per l'utilizzo delle stesse in caso di necessità. Fondamentali sono le alleanze tra le varie UU.OO./dipartimenti ospedalieri e tra le strutture socio-sanitarie.
3. Sensibilizzare la Direzione sulla necessità di assicurare risorse adeguate per gli interventi di pulizia ambientale: aumento della fornitura di materiale specifico per la pulizia, della frequenza di interventi di pulizia, del tempo-lavoro per questa attività che deve essere eseguita da personale qualificato che dovrà essere adeguatamente formato sull'argomento.
4. Implementare le strategie di comunicazione.
 - Assicurarsi che nella propria Azienda i microrganismi produttori di carbapenemasi siano inclusi nella lista dei patogeni sentinella.
 - Garantire attraverso la comunicazione la corretta collocazione del paziente noto colonizzato o infetto fin dalla sua accettazione in ospedale o in struttura residenziale.
 - Comunicare direttamente con gli operatori nel caso di trasferimento intra-ospedaliero o extra-ospedaliero di paziente colonizzato/infetto noto verso altri ospedali, centri di riabilitazione e strutture residenziali territoriali: avvisare telefonicamente la struttura ricevente affinché possa predisporre un adeguato isolamento, e apporre una nota scritta ben visibile sul frontespizio della documentazione sanitaria del paziente, che riporti in sintesi le misure principali da adottare. Ogni mancata o intempestiva comunicazione dovrebbe essere valutata come un "incident reporting" e dovrebbe essere oggetto di attenta analisi tra le UO /Servizi interessati.
 - Garantire la comunicazione dalle Aziende alla Regione attraverso il sistema Alert; la restituzione tempestiva delle informazioni da Regione a Aziende avverrà attraverso il sito *share point ER-ReCI*.
 - Garantire una adeguata comunicazione verso tutti gli operatori che effettuano attività sul/per il paziente quali gli addetti ai trasporti, i servizi di diagnostica, le attività di consulenza, di riabilitazione e i *caregivers*.
 - Informare il paziente e i caregiver circa le problematiche relative ai germi multiresistenti, alle regole da seguire durante al ricovero e al ritorno al domicilio o in struttura residenziale (Allegati 1, 2A e 2B).
5. Convocare regolarmente il gruppo operativo identificato per la gestione di tali eventi per rivedere le strategie per la prevenzione e controllo delle infezioni.
6. Organizzare campagne di sensibilizzazione e addestramento per lo staff medico e infermieristico e per gli operatori di supporto.

- Effettuare formazione specifica su questo tema con l'ausilio dei documenti regionali di indirizzo.
- 7. Monitorare il fenomeno a livello locale.
 - Sorveglianza retrospettiva: quando venga isolato un primo caso, è opportuno valutare attraverso il laboratorio la presenza di eventuali casi precedenti non riconosciuti.
 - Effettuare prospetticamente la sorveglianza dei casi clinici e dei colonizzati identificati attraverso le attività di screening.
- 8. Monitorare gli interventi a livello regionale.
 - Garantire la restituzione puntuale delle informazioni richieste riguardo la pianificazione degli interventi di sensibilizzazione (programmazione campagna e verbali degli incontri formativi aziendali).

Misure di carattere organizzativo

1. Implementare immediatamente il piano di contenimento, con aderenza meticolosa alle precauzioni per il controllo delle infezioni, che prevedono la collocazione del paziente colonizzato o infetto in stanze singole con bagno in camera o comoda dedicata.
 - Garantire la collocazione del paziente in stanze singole anche attraverso una forte collaborazione tra unità operative e reparti al fine di superare potenziali limiti strutturali nell'ottica di permettere la miglior collocazione del paziente. Tale intervento deve essere fortemente supportato dalle Direzioni Aziendali.
2. Qualora non sia disponibile una stanza singola, identificare un luogo per un efficace isolamento, p.e. una area delimitata all'interno di una stanza oppure adottare l'isolamento per coorte. (N.B. l'efficacia dell'isolamento è strettamente legata all'osservazione di stringenti precauzioni da contatto).
3. Impiegare personale dedicato (referente di caso o *staff cohorting*).
 - In presenza di un solo caso, individuare un infermiere referente del caso che garantisca, all'interno di ogni turno di lavoro, l'assistenza al paziente e l'adesione alle precauzioni da contatto da parte di tutti gli operatori e visitatori a contatto con il caso. In presenza di più casi, raccomandare uno *staff cohorting* oppure, ove ciò non sia fattibile, individuare un infermiere referente dei casi che provveda anche solo parzialmente all'assistenza dei pazienti in isolamento ma che garantisca l'adesione alle precauzioni da contatto da parte di tutti gli operatori e visitatori a contatto con i casi.
4. Valutare la possibilità di implementare misure di isolamento precoce
 - Ove ciò sia possibile, adottare precocemente le precauzioni da contatto per gruppi selezionati di pazienti a elevato rischio di colonizzazione (provenienti da strutture in cui è in corso un'epidemia) e/o a elevato rischio di infezioni invasive (ricoverati in chirurgia trapianti) da protrarre fino ad aver escluso la colonizzazione.

5. Eseguire una valutazione dell'adesione alle misure indicate per la prevenzione della trasmissione.

Misure di carattere assistenziale

1. Rinforzare e potenziare l'igiene delle mani (ove possibile eseguire l'osservazione dell'adesione alle pratiche e restituire i dati agli operatori).
2. Prevedere procedure standardizzate di ricondizionamento/*reprocessing* per gli strumenti.
 - o Le relative procedure operative devono essere standardizzate e presenti in ogni Azienda.
 - o Privilegiare l'utilizzo di materiale monouso quando disponibile.
 - o Utilizzare strumenti ad uso dedicato quali: fonendoscopio, bracciale sfigmomanometro (o utilizzo di copri-manicotto), glucometro, ossimetro, lacci emostatici, materiale occorrente per il posizionamento di accessi venosi (cerotto, medicazioni...), copri-cavi per monitor, padelle e pappagalli (quando non monouso). Qualora alcuni strumenti non possano essere personalizzati decontaminare gli stessi tra un paziente e l'altro.
 - o Assicurarsi dell'effettiva decontaminazione della attrezzatura.
 - o Prestare particolare attenzione al *reprocessing* degli endoscopi utilizzati per tecniche di endoscopia digestiva e bronchiale, nonché a tutte le attrezzature di supporto e superfici coinvolte sia nell'endoscopia che nella dialisi.
 - o Eseguire un trattamento efficace di disinfezione di padelle e pappagalli (qualora non monouso e non dedicati).
3. Considerare misure supplementari di igiene dei pazienti per limitare la circolazione dei microrganismi multiresistenti in particolari contesti a rischio o in corso di epidemie.
 - o Effettuare l'igiene del paziente con clorexidina al 2% (bagno o utilizzo di panni imbevuti) evitando le aree al di sopra della mandibola e le ferite aperte. Questa procedura è stata più frequentemente utilizzata in terapia intensiva ricorrendo ai lavaggi con clorexidina giornalmente e includendo tutti i ricoverati nel reparto anche se non colonizzati. In contesti diversi come le lungodegenze è possibile implementare la procedura solo sui pazienti a maggior rischio (es. pazienti totalmente dipendenti) e non necessariamente su base giornaliera.
4. Ridurre la diffusione con un efficace potenziamento dell'igiene ambientale (considerare l'aumento della frequenza e l'utilizzo di un disinfettante appropriato).
 - o Prestare particolare attenzione alle aree di frequente contatto e ai servizi igienici.
 - o Codificare la pulizia dell'unità del malato e/o delle superfici toccate al termine di ogni intervento assistenziale sul paziente (ad esempio, utilizzare panno monouso e disinfettante preferibilmente con cloro derivati 1000 ppm).
5. Ottimizzare i bundle per la gestione e la pratica clinica dei *devices* a permanenza.
[Bundle per la prevenzione delle infezioni intravascolari associate a dispositivo](#)
 - o Eseguire l'igiene delle mani (IA)
 - o Utilizzare le massime misure barriera (IA)

- Eseguire l'antisepsi cutanea con clorexidina gluconato 2% (IA)
- Scegliere il catetere, la tecnica e la sede con il minor rischio di complicanze, in relazione alla tipologia e durata del trattamento (IA)
- Rivalutare quotidianamente la necessità di mantenere il dispositivo (IA)

Bundle per la prevenzione delle infezioni associate a ventilazione

- Elevare la testata del letto di 30-45°, se non controindicato (IA)
- Eseguire l'igiene del cavo orale con Clorexidina (IA)
- Eseguire l'aspirazione continua delle secrezioni subglottidee (IA)
- Rivalutare giornalmente la necessità clinica della sedazione e dell'intubazione (IA)

Bundle per la prevenzione delle infezioni associate a catetere urinario

- Inserire il catetere usando una tecnica asettica e mantenere il catetere facendo riferimento a quanto raccomandato nelle linee guida (cura quotidiana) (IA)
- Considerare le alternative al cateterismo (IA)
- Evitare le cateterizzazioni non necessarie (IA)
- Rivalutare ogni giorno la necessità del catetere e rimuoverlo prontamente (IA)

6. Se si accerta una trasmissione attivare l'indagine epidemiologica.
7. Il piano di sorveglianza attiva dei contatti prevede lo screening di TUTTI i contatti dei casi indice e dei casi secondari; sono considerati contatti i pazienti gestiti dalla stessa équipe assistenziale (personale medico e infermieristico o altre figure con contatti stretti e ripetuti quali il fisioterapista) che ha in carico altri casi (*Strategia A*). Negli ospedali dove sono presenti molti casi potrebbe essere necessario ottimizzare la selezione dei contatti da sottoporre a screening includendo solo quelli a più alto rischio di colonizzazione (*Strategia B*). In queste situazioni, con l'obiettivo di rendere fattibile la sorveglianza attiva, si può adattare la strategia di screening alle caratteristiche del caso: a) se il caso è autosufficiente, dovranno essere sottoposti a screening solo i pazienti che siano stati degenti nella stessa stanza del caso; b) se il caso è allettato lo screening, oltre che ai compagni di stanza, dovrà esser esteso anche a tutti i soggetti allettati del reparto. I compagni di stanza sono infatti a maggior rischio di contatto diretto con il caso e con le superfici a questo prossime; gli allettati sono, invece, a maggior rischio di trasmissione veicolata dal personale assistenziale, che ha in carico il caso, attraverso le mani o i vestiti.
 - Effettuare lo screening attraverso tampone rettale con coltura su terreni selettivi.
 - Compatibilmente con le condizioni cliniche non spostare/trasferire il paziente sino all'arrivo del referto al fine di contenere il numero dei contatti ovvero isolare in coorte tutti i contatti in attesa di esito microbiologico.
 - Isolare immediatamente i pazienti identificati come positivi.
 - Segnalare la positività nella cartella clinica del paziente.
 - Determinare l'entità della diffusione.
8. Fare lo screening dei pazienti ad alto rischio al ricovero.
 - Categorie di pazienti nelle quali lo screening è raccomandato:

- pazienti infetti/colonizzati noti con ultima positività risalente a più di 90 giorni dalla data del nuovo ricovero;
 - pazienti provenienti da paesi endemici (es. Israele, Grecia, Pakistan, India);
 - pazienti trasferiti da ospedali per acuti (pubblici o privati) e da centri neurologici per la riabilitazione;
 - pazienti con recente ricovero in ospedale per acuti (nei 3 mesi precedenti; ove ciò sia possibile, considerare i 6 mesi precedenti);
 - pazienti provenienti da strutture territoriali (case residenza anziani);
 - pazienti ricoverati in chirurgia trapianti;
 - pazienti ricoverati in terapia intensiva o in altri reparti a rischio (es. lungodegenza, oncologia, ematologia).
9. Fare lo screening dello staff solo in presenza di un evento epidemico non risolto nonostante l'applicazione di tutte le misure di controllo previste.
10. Trasmettere tempestivamente le informazioni relative a pazienti colonizzati o infetti.
- Per i pazienti colonizzati o infetti noti, raccomandare un contatto diretto (es. telefonico) tra gli addetti al controllo delle infezioni dell'azienda che trasferisce e che accoglie il paziente oltre alla segnalazione nella lettera di dimissione.

Misure di carattere generale che possono ridurre la diffusione dei microrganismi multiresistenti

1. Antimicrobial stewardship e uso dei *device* invasivi

L'uso appropriato degli antibiotici e dei *device* invasivi sono misure di buona pratica clinica che riguardano tutti i pazienti e i contesti assistenziali. Si sottolinea, in particolare, come il trattamento antibiotico sia un fattore indipendentemente associato alla colonizzazione intestinale da microrganismi resistenti come mostrato da recenti studi sulla colonizzazione da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Il trattamento antibiotico oltre a favorire la colonizzazione dei pazienti trattati potrebbe influire sulla carica della colonizzazione che a sua volta ha un ruolo nella probabilità di trasmissione ad altri pazienti tramite le mani degli operatori e l'ambiente prossimo al paziente colonizzato.

Si raccomanda pertanto di:

- evitare l'uso inappropriato di antibiotici (es. trattamento della batteriuria asintomatica) riservando la somministrazione di questi farmaci ai pazienti che presentino una reale indicazione clinica.
- valutare periodicamente in tutti i pazienti esposti a *device* invasivi la reale necessità di tali *device* e la possibilità di rimuoverli.
- mettere in atto azioni di formazione/audit sull'uso appropriato degli antibiotici e dei *device* invasivi nelle strutture sanitarie e sociosanitarie e, in particolare, nei reparti/contesti ove vi siano molti pazienti colonizzati/infetti da microrganismi multiresistenti, in caso di cluster epidemici da questi microrganismi e in caso di prima rilevazione di un fenotipo inusuale di resistenza nella struttura.

2. Gestione del catetere vescicale e delle infezioni urinarie ad esso correlate (*fare riferimento al Dossier 190 – ASSR 2010*)

La positività della urinocoltura da catetere vescicale a permanenza è un evento comune che, da solo, non indica infezione urinaria ma semplice contaminazione delle urine e/o colonizzazione delle vie urinarie. È pertanto necessario valutare la reale necessità di effettuare l'urinocoltura. La terapia antibiotica va prescritta in presenza di indicazioni cliniche e non solo in base all'esito dei test di laboratorio.

– Diagnosi

L'urinocoltura nei portatori di catetere dovrebbe essere richiesta in caso di:

- paziente con segni e sintomi suggestivi di infezione delle vie urinarie (IVU);
- sospetto di pielonefrite;
- prima di un intervento di prostatectomia transuretrale o di interventi/procedure sul tratto genitourinario con elevato rischio di sanguinamento della mucosa e nei casi di intervento per calcolosi complessa.

– Gestione

Il ricorso al catetere urinario deve essere riservato alle sole condizioni in cui ogni altra alternativa non è praticabile. Una volta inserito il catetere, va periodicamente valutata la possibilità di rimuoverlo: la durata della cateterizzazione deve essere la minima possibile per ridurre il disagio del paziente e il rischio di IVU.

– Trattamento

In un paziente portatore di catetere con segni di IVU si raccomanda di rimuovere o sostituire il catetere se in sede da più di 7 giorni prima di raccogliere le urine per urinocoltura. In caso i sintomi siano locali si possono attendere i risultati dell'urinocoltura prima di iniziare la terapia antibiotica. Se i sintomi sono sistemici oltre all'urinocoltura si raccomanda, laddove possibile, di eseguire anche due emocolture e di iniziare subito una terapia antibiotica empirica.

– Nota aggiuntiva al referto microbiologico dell'urinocoltura da catetere

“Possibile contaminazione delle urine. Valutare clinicamente la reale necessità di una antibioticoterapia.”
(da Allegato 3 del documento *“Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie”*. ASSR – febbraio 2017).

ALLEGATO 1 – “Rischio infezioni, non abbassare la guardia. Regole pratiche e informazioni per ridurre la trasmissione delle infezioni in ospedale e nei luoghi di ricovero”

L'opuscolo (in allegato a questo documento) è uno strumento per la comunicazione a pazienti/caregiver ed ha l'obiettivo di fornire informazioni sui comportamenti da adottare per la prevenzione delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici in ambito ospedaliero. L'opuscolo non è pensato per un uso generalizzato ma è diretto in maniera specifica ai pazienti portatori di microrganismi multiresistenti, ai loro caregiver e ai pazienti ricoverati nei reparti in cui: i) sono in corso o si sono recentemente verificati eventi epidemici causati da microrganismi multiresistenti; ii) si trovano pazienti colonizzati per i quali sono implementate precauzioni da contatto; iii) viene sistematicamente fatto uno screening in ingresso per la ricerca di microrganismi multiresistenti.

Questo opuscolo viene integrato dai documenti in formato Domande/Risposte (vd. Allegato 2A e Allegato 2B) consegnati ai pazienti portatori di MDR e ai loro caregiver al momento della dimissione dall'ospedale.

Per un corretto uso dell'opuscolo si consiglia di:

- Stamparlo a colori o in bianco e nero (fronte-retro su lato corto)
- Ripiegarlo in modo tale da ottenere quattro facciate

ALLEGATO 2A – “DOMANDE e RISPOSTE per pazienti portatori di microbi resistenti agli antibiotici e per chi li assiste. Informazioni per pazienti che escono dall’ospedale e tornano a casa.”

ALLEGATO 2B – “DOMANDE e RISPOSTE per pazienti portatori di microbi resistenti agli antibiotici e per chi li assiste. informazioni per pazienti che escono dall’ospedale e vanno in una struttura residenziale.”

Le due FAQ (documenti in formato domande/risposte) sono state predisposte per un utilizzo specifico; sono infatti dirette esclusivamente ai pazienti portatori di microrganismi multiresistenti e ai loro caregiver e vanno consegnate al momento della dimissione dall'ospedale. Sono state realizzate in due diverse versioni: una per chi torna a casa e l'altra per chi va in una struttura residenziale.

ALLEGATO 3 - Note al referto microbiologico: indicazioni per una corretta interpretazione dell'esame colturale e del suo significato clinico

Le note qui riportate, pur non riferendosi in maniera specifica al contenimento della diffusione delle carbapenemasi, rientrano in un approccio più generale per migliorare l'uso appropriato e consapevole degli antibiotici. Abbiamo quindi ritenuto opportuno inserirle in questo documento.

BIBLIOGRAFIA

Protocolli microbiologici

1. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J, Marcos E, Schwartz D, Carmeli Y. 2011. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol* 49:2239-2242.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
3. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA, Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant. 2010. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 36:205-210.
4. Comitato di Studio AMCLI per gli Antimicrobici (CoSA). Indicazioni per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi nelle Enterobacteriaceae. 2012a. Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) www.amcli.it.
5. Comitato di Studio AMCLI per gli Antimicrobici (CoSA). Indicazioni per lo *screening* colturale ed i pazienti colonizzati da Enterobatteri produttori di carbapenemasi. 2012b. Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) www.amcli.it.
6. Giske C G, Gezelius L, Samuelsen O, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. 2011. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-beta-lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect* 17:552-556.
7. Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, Vax M, Ben David D, Tal I, Rahav G, Shamiss A, Mendelson E, Keller N. 2008. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 46:2879-2883.
8. Landman D, Salvani JK, Bratu S, Quale J. 2005. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. *J Clin Microbiol* 43:5639-5641.
9. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, Hayden MK. 2010. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in surveillance swab specimens. *J Clin Microbiol* 48:836-841.
10. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. 2008. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 46:3110-3111.
11. Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, Pfeffer I, Tarabeia J, Moskovich R, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y, Navon-Venezia S. 2009. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol* 47:3261-3265.

12. Seah C, Low D E, Patel SN, Melano RG. 2011. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified Hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 49:1965-1969.
13. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, Perez F, Endimiani A, Bonomo RA. 2016. Intestinal carriage of carbapenemase-producing organisms: current status of surveillance methods. *Clin Microbiol Rev* 29:1-26

Prevenzione e controllo della trasmissione

14. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna - Area Rischio infettivo. Dossier 190 Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale, 2010. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss190.htm
15. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. 2010. Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza Progetto INF-OSS – CCM.
16. http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/compendio-infoss/at_download/file
17. CDC. 2009. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities.
18. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>
19. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. 2010. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 16:102-11.
20. CDC. 2015. CRE Toolkit. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 Update.
21. ECDC- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016
22. Gagliotti C, Cappelli V, Carretto E, Marchi M, Pan A, Ragni P, Sarti M, Suzzi R, Tura GA, Moro ML; Emilia-Romagna Group for CPE Control. 2014. Control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a region-wide intervention. *Euro Surveill* 19(43). pii: 20943.
23. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. 2010 Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill* 15 pii: 19711.
24. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. 2011. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 53:60-7.
25. HPA. Advice on Carbapenemase Producers: Recognition, infection control and treatment, 2010. <http://midnottspathways.nhs.uk/media/1147/cpe-hpa-advice-on-carbapenemase-producers-recognition-infection-control-and-treatment.pdf>

26. HPE. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae Institute for Healthcare Improvement. 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/329227/Acute_trust_toolkit_for_the_early_detection.pdf.
27. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, Tsioka A, Roilides E, Sofianou D, Gritsi-Gerogianni N. 2010. 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. Infect Control Hosp Epidemiol. 31(12):1250-6.
28. Naas T, Cuzon G, Babics A, Fortineau N, Boytchev I, Gayral F, Nordmann P. 2010. Endoscopy-associated transmission of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae producing KPC-2 β -lactamase, J Antimicrob Chemother 65:1305-6.
29. Schwaber MJ, Yehuda Carmeli Y. 2014. An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 58: 697-703.