



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

*Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive*

*Dottorato di Ricerca in Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica*

*Coordinatore: Prof. Stefano D'Amelio*

Tesi:

***Strategie di prevenzione e controllo delle infezioni  
da *Klebsiella pneumoniae* multidrug resistant  
correlate alla assistenza: programma di intervento  
in un presidio ospedaliero***

Tutor:

*Prof. Claudio M. Mastroianni*

Dottorando:

***Dott.ssa Valeria Belvisi***

Matricola 943706

Ciclo XXXII

Correlatore:

*Prof.ssa Miriam Lichtner*



# SOMMARIO

INDICE DELLE ABBREVIAZIONI .....	- 4 -
PARTE INTRODUTTIVA.....	- 6 -
<b><i>Klebsiella pneumoniae multidrug resistant (KP-MDR)</i></b> .....	- 7 -
IDENTIKIT ED ENTITA' DEL PROBLEMA.....	- 7 -
MICROBIOLOGIA E PATTERN DI RESISTENZA.....	- 9 -
QUADRI CLINICI E FATTORI DI RISCHIO PER INFEZIONI SEVERE.....	- 14 -
SIGNIFICATO DELLA COLONIZZAZIONE IN TERMINI DI <i>INFECTION CONTROL</i> .....	- 19 -
SISTEMI DI SORVEGLIANZA E CONTROLLO .....	- 24 -
TERAPIA FARMACOLOGICA .....	- 38 -
PARTE SPERIMENTALE.....	- 49 -
Scopo della ricerca .....	- 50 -
Setting della ricerca.....	- 52 -
Metodi.....	- 55 -
Osservazioni preliminari.....	- 60 -
Epidemiologia ospedaliera di KP-MDR: evoluzione nel quadriennio 2016-2019 .....	- 75 -
LE AREE CRITICHE: RIANIMAZIONE, MEDICINA D'URGENZA e NEUROCHIRURGIA.....	- 77 -
<i>OUTBREAK</i> IN EMATOLOGIA.....	- 82 -
<i>OUTBREAK</i> IN NEONATOLOGIA .....	- 94 -
Programma di intervento strutturato .....	- 98 -
DISCUSSIONE.....	- 114 -
CONCLUSIONI .....	- 121 -
BIBLIOGRAFIA.....	- 123 -

## INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	SPIEGAZIONE
ASL	Azienda Sanitaria Locale
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIO	Comitato per le Infezioni Ospedaliere
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
Cmax	Concentrazione Massima
CPE	<i>Carbapenemases Producers Enterobacteriaceae</i>
CRE	<i>Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Control and Prevention</i>
ESBL	<i>Extended Spectrum B-Lactamases</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp</i> (Gruppo di microbi ad elevato sviluppo di antibiotico-resistenze e causa di infezioni nosocomiali)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GNB	Bacilli Gram Negativi
HICPAC	<i>Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee</i>
hvKp	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ipervirulenta
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IMP	<i>Imipenemase Metallo-β-lactamase</i>
KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemasi
LTACH	<i>Long-term acute care hospital</i>
MBL	Metallo-β-Lattamasi
MDR	<i>MultiDrug Resistance/Resistant</i>
MDROs	<i>Multidrug Resistant Organisms</i>

MIC	Concentrazione Minima Inibitoria
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Meticillina-Resistente
NDM	<i>New Dehli Metallo-<math>\beta</math>-lactamase</i>
PBP	<i>Penicillin Binding Protein</i>
PCR	Polimerase Chain Reaction
PK/PD	Farmacocinetica/farmacodinamica
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
VIM	<i>Verona Integron encoded Metallo-<math>\beta</math>-lactamase</i>
VMA	Ventilazione Meccanica Assistita
VRE	Enterococchi Vancomicina-Resistenti

## **PARTE INTRODUTTIVA**

## ***Klebsiella pneumoniae* multidrug resistant (KP-MDR)**

### IDENTIKIT ED ENTITA' DEL PROBLEMA

*Klebsiella pneumoniae* è un batterio Gram negativo di forma bastoncellare, il membro clinicamente più significativo del genere *Klebsiella*, appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae* (generi principali: *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Yersinia*, *Klebsiella*). (1)

Come gli altri appartenenti a questa famiglia, infatti, tale batterio è un frequente colonizzatore dell'intestino umano e di altri vertebrati. Tuttavia, *Klebsiella pneumoniae* mostra un maggior potenziale patogeno, in particolare per i soggetti ospedalizzati, legato soprattutto allo sviluppo di peculiari *pattern* di resistenza in maniera più frequente. (2)

Negli ultimi decenni, *Klebsiella pneumoniae* è diventata una minaccia significativa per la salute pubblica ed è ora elencata fra gli agenti patogeni a maggiore incidenza ospedaliera e tasso di resistenze antibiotiche denominato del gruppo ESKAPE (acronimo che sta per: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*).

La specie *Klebsiella pneumoniae* è in realtà una popolazione in evoluzione composta da batteri geneticamente e fenotipicamente diversi. Tuttavia, il potenziale epidemico di *Klebsiella pneumoniae* è limitato a specifici lignaggi clonali. Il gruppo clonale CG23 comprende ceppi di *Klebsiella pneumoniae* cosiddetti "ipervirulenti" (hvKp) che presentano una resistenza limitata agli antimicrobici, ma sono frequentemente associati ad una sindrome invasiva acquisita in comunità. Invece, CG258 è un altro gruppo clonale di *K. pneumoniae* che ha sviluppato la resistenza ai carbapenemi, principalmente acquisendo i geni carbapenemasi, e comporta infezioni a trasmissioni prevalentemente nosocomiale. (3)

*Klebsiella pneumoniae* ipervirulenta rappresenta un vero e proprio patotipo molto più virulento del comune. Usualmente colpisce individui non ospedalizzati, altrimenti sani. È più comune nei paesi della costa Asiatica del Pacifico, ma casi ora si stanno verificando in vari paesi del mondo. Dà infezioni invasive con focolai emboligeni multipli, ad esempio ascessi epatici, che richiedono spesso oltre alla terapia antibiotica manovre *di source control*. hvKp ha una maggiore capacità di causare infezioni del sistema nervoso centrale ed endoftalmi. (4)

Ciò che preoccupa tuttavia maggiormente sono le infezioni collegate alla assistenza da ceppi di *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi produttori (KPC), diffuse su scala mondiale a partire dai primi anni 2000. Queste si sono verificate in primis e in maniera circoscritta negli Stati Uniti e poi in veri e propri *cluster* epidemici in Israele, Grecia e Italia. (5) (6) (7) (8) Negli anni successivi sono diventate pressoché ubiquitarie in molti setting ospedalieri in tutto il mondo.

Il fenomeno è risultato particolarmente preoccupante per due ordini di fattori: la mortalità e la diffusibilità. Per quanto riguarda il primo aspetto, la mortalità attribuibile a questa tipologia di infezioni è molto maggiore rispetto ai ceppi nativi (pari al 20-30%) (9) . La mortalità può arrivare al 70% quando si tratta di batteriemie. (10) Se parliamo invece di trasmissione, la diffusione clonale di *Klebsiella* KPC fra ospiti di una stessa struttura sanitaria si sviluppa con estrema facilità (per il ruolo giocato dai *carrier* intestinali e dalle mani del personale sanitario) e la resistenza ai carbapenemi può essere trasmessa anche ad altri batteri attraverso plasmidi. Inoltre, i batteri in grado di idrolizzare le carbapenemasi sono spesso resistenti a molti altri antibiotici e conseguentemente i tassi di fallimento delle terapie antibiotiche, anche di associazione, sono estremamente elevati (*multidrug resistance*-MDR). (11)



## MICROBIOLOGIA E PATTERN DI RESISTENZA

I primi rilevanti fenomeni di resistenza in *Klebsiella pneumoniae* furono quelli dovuti alla produzione di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL: *Extended Spectrum B-Lactamases*), in maniera simile ad altri membri della famiglia delle *Enterobacteriaceae*. Le ESBL possono idrolizzare un ampio gruppo di  $\beta$ -lattamici, tra cui le cefalosporine ad ampio spettro, ovvero di ultima generazione, ed i monobattamici.

Sebbene le iniziali segnalazioni di resistenza ai carbapenemici fra le *Enterobacteriaceae* fossero in passato dovute a una iperproduzione di  $\beta$ -lattamasi Amp C mediate o di ESBL in microorganismi portatori anche di mutazioni delle porine, vere e proprie carbapenemasi sono diventate ora l'altro importante meccanismo di resistenza diffuso globalmente.

L'emergenza di queste  $\beta$ -lattamasi attive anche contro carbapenemici (carbapenemasi) è relativamente più recente. Fondamentalmente esistono due macro-categorie di carbapenemasi: la carbapenemasi più tipica di *Klebsiella pneumoniae* (KPC), e quelle designate come enzimi delle *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE). Le KPC sono enzimi caratterizzati dalla presenza di serina nel sito attivo e appartenenti alla classe A di Ambler (gruppo funzionale 2f), sono resistenti a tutti i  $\beta$ -lattamici ma ancora suscettibili di inibizione da parte di inibitori delle  $\beta$ -lattamasi. La KPC rappresenta la carbapenemasi più comune negli Stati Uniti e in Europa.

Nei batteri CRE, le carbapenemasi *metallo- $\beta$ -lactamases* (MBL), in classe B, Gruppo funzionale 3a, sono in grado di idrolizzare tutti i farmaci  $\beta$ -lattamici e non suscettibili di inibizione da parte di inibitori delle  $\beta$ -lattamasi. Le CRE più diffuse sono IMP-1 (così denominata per la resistenza all'imipenem) e la VIM-1 (*Verona integron encoded MBL*). Una famiglia di MBL di più recente identificazione è la NDM (*New Delhi MBL*), principalmente ma non esclusivamente presente in ceppi di *Escherichia coli*. NDM-1 è la variante più diffusa (delle 24 ad oggi note). (12)

Le OXA, invece, sono carbapenemasi di classe D e come KPC non presentano metallo nel sito attivo, ma a differenza di esse sono altamente diversificate. Quattro varianti (OXA-23-like, OXA-40-like, OXA-58-like e OXA-143-like) sono diffuse quasi esclusivamente in *Acinetobacter spp.*, mentre gli enzimi OXA-48-like sono prodotte da varie *Enterobacteriaceae*. La carbapenemasi OXA-48 è stata identificata in Turchia nel 2001, in

un isolato di *Klebsiella pneumoniae* causa di epidemie ospedaliere (13)

Sotto viene riportata una tabella riassuntiva delle carbapenemasi esistenti e della loro diffusione (**tabella 1**).

**Tabella 1. Carbapenemasi riscontrate nella famiglia Enterobacteriaceae e loro areale geografico di maggiore diffusione. (14) In azzurro le cinque più diffuse.**

CLASSE	CARBAPENEMASI	VARIANTI PIÙ DIFFUSE	EPICENTRO GEOGRAFICO
A (non metallo)	<b>KPC</b> IMI, NMC, SME	KPC-2, -3	KPC: Stati Uniti, Grecia, Israele, Italia, Cina
B (metallo)	<b>IMP, VIM, NDM</b> AIM, DIM, KHM, SIM, SPM, TMB	VIM-1,-2,-4,-5,-6,-11,-12,-13,-19,-24,-25,-26,-27,-32 IMP-1,-2,-4,-6,-8,-11,-24,-27 NDM-1,-4,-5,-6	VIM: Grecia NDM: Subcontinente Indiano, Medio Oriente, Balcani
D (non metallo)	<b>OXA-48-like</b> OXA-23, -40, -58, -143	OXA-48	OXA-48-like: Nord Africa, Medio-Oriente, Europa Occidentale

In generale è estremamente preoccupante il fenomeno della *multidrug resistance*, poiché nel corso degli anni in *Klebsiella pneumoniae* come in altri germi si sono documentati significativi e contemporanei incrementi delle resistenze a vari antibiotici ( $\beta$ -lattamici, aminoglicosidi, fluorochinolonici, colistina) per la compresenza di più meccanismi di resistenza a diffusione plasmidica. (15)

La storia nota delle KPC parte in North Carolina, USA, nel 2001, quando i primi isolati clinici produttori di KPC vengono sequenziati da un ceppo di *Klebsiella pneumoniae* che era iniziato a circolare a metà degli anni novanta. (16) Tale ceppo presentava un antibiogramma con resistenze a tutti i  $\beta$ -lattamici, compresi i carbapenemici. La carbapenemasi responsabile veniva denominata KPC-1, anche se il successivo

sequenziamento del DNA portava a identificare bla<sub>KPC-2</sub> come gene responsabile. Negli anni successivi sono state identificate 12 varianti di KPC, diverse fra loro per pochissimi aminoacidi. KPC-2 e KPC-3 sono le più diffuse in Europa e Stati Uniti. Le KPC possono essere prodotte non solo da *Klebsiella spp.*, ma anche da altre *Enterobacteriaceae*, da *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.* (13)

La prima vera epidemia da KPC avviene al di fuori degli Stati Uniti, in Israele. I responsabili dell'epidemia erano cloni di *Klebsiella pneumoniae* produttori di KPC-2 e KPC-3. L'applicazione di politiche di *infection control* su scala nazionale ha permesso il contenimento di quella che si è configurata come una vera e propria emergenza sanitaria. (17)

Ben documentata in letteratura è anche la diffusione in ospedali di vari stati dell'America del Sud (Colombia, Brasile, Argentina) a partire dal 2006. (18) (19). I primi casi in Europa che hanno causato *outbreaks* epidemici ospedalieri sono stati segnalati in Grecia. (10) In Francia è stato tracciato l'arrivo dei primi cloni di *Klebsiella* produttori di carbapenemasi in pazienti provenienti da USA, Grecia ed Israele. (20).

In Italia, secondo il più aggiornato Report della Sorveglianza Nazionale delle batteriemie da Enterobatteri Produttori di Carbapenemasi (CPE), *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi provoca almeno 2000 casi di batteriemia per anno. La resistenza ai carbapenemi su scala nazionale nelle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* è salita rapidamente dall'1,3% nel 2009 al 27% nel 2011 fino al 33% nel 2015. (21)

Questo dato riflette quello Europeo, fornito dai rapporti ECDC, che purtroppo denota come KP-MDR sia ormai una causa comune di morbilità negli ospedali di tutta Europa, ma che vede ancora nella Grecia e nel nostro paese le incidenze più alte (**figura 1**)

Figura 1.

a. Incidenza percentuale di isolati invasivi di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici in 38 paesi europei, anno 2017 (22)



b. Incidenza percentuale di isolati invasivi di *Klebsiella pneumoniae* con resistenza combinata a fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi in 38 paesi Europei, anno 2017 (22)



KPC sembra essere quindi ormai quasi ubiquitaria nelle realtà ospedaliere a livello globale, e ciò è dovuto sia alla persistenza del germe nei pazienti come colonizzanti intestinali, che alla larga diffusibilità dei geni di resistenza attraverso la trasmissione orizzontale fra germi per via plasmidica. Il fenomeno della MDR è dovuto al fatto che negli stessi plasmidi sono presenti anche determinanti di resistenza agli aminoglicosidi o geni responsabili della produzione di altre  $\beta$ -lattamasi, ad esempio *bla*CTX-M-15. I geni *bla*KPC si trovano normalmente sul trasposone Tn4401. Vi è la prova del movimento degli elementi Tn4401-

like in diverse strutture plasmidiche. Comunque, molto del successo degli enzimi KPC può essere attribuito alla forte associazione delle varianti KPC-2/-3 con un solo clone di *Klebsiella pneumoniae*, *Sequence Type* (ST) 258. (23) Questo clone è diffuso a livello internazionale e ha causato estesi *outbreaks* ospedalieri in Stati Uniti, Grecia e Israele. Gli isolati KPC-positivi di questo clone condividono un profilo MDR ma in genere rimangono sensibili a gentamicina e colistina e hanno una sensibilità borderline alla tigeciclina. Tuttavia, varianti ST258 colistina-resistenti sono state descritte in diversi paesi limitando ulteriormente le opzioni per il trattamento. Ci sono alcune importanti eccezioni alla natura clonale ST258: ad esempio in Spagna l'enzima KPC è associato a isolati di *Klebsiella pneumoniae* ST384, mentre nel nord-ovest dell'Inghilterra la trasmissione orizzontale di plasmidi di resistenza è stata documentata tra più STs e in altre specie. (24) *Klebsiella pneumoniae* ST 307, sta emergendo in diverse parti del mondo come prossimo candidato ad essere un clone prevalente, poiché codifica caratteristiche genetiche che lo rendono adattabile all'habitat ospedaliero. (25)

## QUADRI CLINICI E FATTORI DI RISCHIO PER INFEZIONI SEVERE

*Klebsiella pneumoniae* così come la meno frequente e affine congenere *Klebsiella oxytoca* sono entrambe patogeni opportunisti che hanno un elevato tasso di persistenza sulle mucose dei mammiferi e sulle superfici inerti ambientali. Ciò rende ragione delle modalità di trasmissione fra paziente e paziente in ospedale: principalmente veicolata dalle mani degli operatori sanitari. (26)

I siti di infezione più comuni sono il tratto urinario, le vie biliari, le basse vie respiratorie, le ferite chirurgiche. Le infezioni nosocomiali di cui è quindi più frequentemente causa sono: infezioni complicate delle vie urinarie catetere relate, polmoniti, batteriemie, infezioni del sito chirurgico, ma può dar luogo anche a colecistiti, colangiti, ascessi epatici, osteomieliti, meningiti ed endoftalmiti. (27)

Da un punto di vista clinico, solo alcuni dei quadri patologici causati da *Klebsiella* possono avere degli aspetti caratterizzanti rispetto ad altri agenti eziologici. Ad esempio, le polmoniti possono avere una evoluzione necrotizzante, per eventi infiammatori ed emorragici di larga estensione a livello del parenchima polmonare, con la produzione di un espettorato mucoide caratteristico (*jelly sputum*). Come polmonite comunitaria, l'eziologia da *Klebsiella* è considerata più tipica di alcune categorie di soggetti a rischio: alcolisti, diabetici, pazienti affetti da broncopneumopatia ostruttiva cronica. Raramente patogeni del genere *Klebsiella* possono dar luogo a particolari infezioni ad andamento cronico del tratto respiratorio superiore che colpiscono prevalentemente individui anziani: il rinoscleroma, caratterizzata inizialmente da infiltrazione e iperplasia della mucosa nasale che nel suo decorso cronico e lentamente progressivo può coinvolgere anche la faringe, la laringe e persino la trachea e i bronchi, come pure il labbro superiore, il palato duro e gli orifici faringei delle tube auditive portando a una evoluzione cronica granulomatosa e l'ozena, una rinite atrofico-necrotizzante. (27)

La presentazione clinica delle infezioni nosocomiali è comune a quella causata da altri germi. La presenza di devices invasivi accresce grandemente la probabilità di infezioni. (28) Per tale motivo la loro presenza deve portare a accortezze maggiori nella gestione clinica. Gli esempi più frequenti sono:

- sepsi: alto tasso di batteriemie catetere venoso centrale (CVC) correlate;

- polmoniti: più frequenti in terapia intensiva laddove presente ventilazione meccanica assistita (VMA);
- meningiti: evento più probabile nel paziente portatore di derivazione liquorale;
- infezione delle vie urinarie e batteriurie asintomatiche: nel portatore a permanenza di catetere urinario.

Molti studi si sono focalizzati sul ruolo della colonizzazione da *KP-MDR* nello sviluppo della successiva infezione, in modo da cercare di guidare la selezione di appropriati interventi terapeutici. (29) In uno studio retrospettivo che coinvolgeva cinque grandi strutture ospedaliere italiane, la colonizzazione intestinale da *KP-MDR* giocava il ruolo maggiore nel predire la transizione da colonizzazione a infezione. (28)

Viene definito portatore rettale (*rectal carrier*) un soggetto con isolamento da tampone fecale positivo per *KP-MDR* in assenza di segni e sintomi clinici di infezione.

Il numero complessivo di siti corporei colonizzati sembrerebbe rappresentare il fattore di rischio più importante per l'insorgere di batteriemia da *KP-MDR* fra i portatori rettali del germe. (30) Questo dato, estremamente rilevante per il clinico, può essere tuttavia di aiuto solo se inserito nell'ambito di un attento programma di sorveglianza per individuare e seguire i portatori.

Altri fattori di rischio per l'insorgenza di batteriemia da *KP-MDR* includono: l'ospedalizzazione in Unità di Terapia Intensiva, procedure chirurgiche addominali, chemio- e radioterapia, precedenti infezioni del torrente circolatorio, la presenza catetere venoso centrale, un *Charlson index*  $\geq 3$ , più di due recenti ospedalizzazioni, pregressa terapia antibiotica con carbapenemici e fluorochinoloni, neutropenia. (30) (31) (28)

Il cosiddetto "Giannella Score" per l'individuazione del rischio di sviluppo nei pazienti portatori rettali di *KP-MDR* è dal punto di vista clinico un modello efficace per le decisioni di terapia antibiotica empirica nel paziente che sia risultato colonizzato da *KP-MDR* nei 90 giorni precedenti lo sviluppo di sintomatologia febbrile.

Esso prevede l'assegnazione di un punteggio sulla base degli *odds ratios* (OR) delle quattro variabili indipendenti emerse dall'analisi multivariata per lo sviluppo di batteriemia in tutti i pazienti risultati positivi a tampone rettale per la ricerca di *Klebsiella* produttrice di carbapenemasi in 5 grandi ospedali italiani nel corso dei due anni 2012-2013.

Nel periodo di osservazione furono identificati 1813 *carriers* rettali di KP-MDR. Di essi 143 (7,8%) ha in seguito sviluppato batteriemia dallo stesso germe, con una mediana di insorgenza al diciannovesimo giorno (IQR 6-28 giorni). Questi sono stati comparati a 572 *carriers* rettali che non sviluppavano infezione. I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di batteriemia da KP-MDR risultavano: ricovero in unità di terapia intensiva, precedente procedura addominale, chemio-radioterapia, colonizzazione di altri siti oltre a quella intestinale. Nella **tabella 2** sono riportati i fattori di rischio associati al relativo punteggio.

**Tabella 2. Analisi di regressione logistica dei fattori di rischio e relativa assegnazione di punteggio nel *Giannella Risk Score* per lo sviluppo di batteriemie nei *carriers* rettali di KP-MDR.**

FATTORE DI RISCHIO	OR (95% CI)	<i>P-value</i>	Punteggio nello Score
Ricovero in Unità di Terapia Intensiva	1.65(1.05-2.59)	0.03	2
Procedura addominale invasiva	1.87 (1.16-3.04)	0.01	3
Chemio-/Radio-terapia	3.07 (1.78-5.29)	<0.0001	4
Colonizzazione di altri siti corporei	3.37 (2.56-4.43)	<0.0001	5 (per ogni sito aggiuntivo)

Lo score per singolo paziente poteva variare da 0 a 28. Il *cut-off*  $\geq 2$  esibiva una sensibilità del 93%, specificità del 42%, valore predittivo positivo del 29%, valore predittivo negativo del 93%. Soprattutto l'elevato valore predittivo negativo rappresenta l'utilità dello *score*, poiché può suggerire nella pratica clinica di escludere i pazienti con stato febbrile che abbiano valori dello inferiori a 2 dall'inizio in empirico di una terapia antibiotica aggressiva anche se portatori di KP-KPC.

In un periodo di 30 giorni successivo al rilevamento dello status di portatore rettale, nella coorte di pazienti studiata il rischio di batteriemia risultava crescente al sommarsi dei fattori di rischio e correlava con lo *score* risultando del 2%, 7%, 22%, 38% e 63% per i portatori che presentavano uno *score* rispettivamente dello 0, 2, 3-10, 11-14 e  $\geq 15$ .



Da segnalare che la finestra temporale di 30 giorni veniva scelta poiché praticamente tutti i pazienti che sviluppavano batteriemia lo manifestavano in questa finestra temporale, anche se il *follow-up* era proseguito a 90 giorni. (30)

Questo score è stato anche soggetto a validazione esterna per lo sviluppo di altre infezioni gravi da KP-MDR oltre alle batteriemie, e si è verificato che uno score  $\geq 7$  poteva essere utilizzato come *cut-off* per considerare un paziente ad alto rischio di sviluppare una qualsiasi infezione da KP-MDR (32)

Sebbene considerata generalmente alta, la mortalità per infezioni da KP-MDR è molto variabile nei *report* di letteratura. Essa è infatti dipendente sia dalla Nazione (e relativa realtà epidemiologica) che dal Reparto di afferenza dei pazienti. Una recente meta-analisi che andava ad analizzare 37 studi di provenienza internazionale ha mostrato come la mortalità complessiva per infezioni da KP-MDR era mediamente del 41.0% (95% CI 37.0–44.0), con i tassi più alti osservati nei pazienti oncologici, mediamente del 56.0% (95%CI 38.1–73.0). (33)

Uno score clinico come l'*INCREMENT-CPE SCORE* è stato proposto per individuare i soggetti più a rischio di mortalità precoce in corso di infezione da KP-MDR. Esso è basato sulle variabili:

- shock settico/sepsi severa all'esordio (5 punti)
- *Pitt bacteremia score*  $\geq 6$  (4 punti)
- *Charlson index*  $\geq 2$  (3 punti)
- fonte della batteriemia diversa dal tratto urinario e/o biliare (3 punti)
- terapia antibiotica empirica inappropriata (2 punti)

Un paziente con uno score  $> 7$  è a rischio di morte elevato entro 14 giorni e richiede quindi una terapia anti KPC anche in empirico. (34) (32) La combinazione del *Giannella Score* con l'*INCREMENT-CPE score* promuove la creazione di algoritmi gestionali di aiuto nella decisione su quali pazienti sottoporre a terapia empirica anti KPC o alla decolonizzazione intestinale (32)

Gli studi epidemiologici riguardanti KP-MDR hanno riguardato perlopiù *case-mix* di pazienti ospedalizzati piuttosto eterogenei, ma alcuni si sono focalizzati su sottopopolazioni con comorbidità particolari.

Per quanto riguarda le polmoniti associate a ventilazione meccanica, in *settings* dove la colonizzazione da KP-MDR è comune, un ruolo più rilevante ha una precedente prolungata terapia antibiotica. (35)

In uno studio prospettico in pazienti adulti sottoposti a trapianto epatico, le infezioni da KP-MDR in soggetti non colonizzati, colonizzati al momento del trapianto e colonizzati dopo il trapianto erano rispettivamente del 2%, 18,2% e 46,7%. (36)

Una categoria di pazienti a rischio particolare è sicuramente quella dei soggetti con patologia oncoematologica sottoposti a trapianto allogenico (mortalità per sepsi da KP-MDR fino al 64% in alcune casistiche), che merita una attenzione e misure di controllo *ad hoc*. (37)

## SIGNIFICATO DELLA COLONIZZAZIONE IN TERMINI DI *INFECTION CONTROL*

*Klebsiella pneumoniae* come altri enterobatteri sono normalmente parte del microbiota del tratto gastrointestinale dell'essere umano sano. La colonizzazione del tratto intestinale da parte di *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi rappresenta il principale problema da affrontare per il contenimento di nuovi casi di infezioni da questi germi. È stato dimostrato infatti che il tratto gastrointestinale rappresenta il maggiore *reservoir* di questi germi, con importanti risvolti negli ambienti ospedalieri. In uno studio prospettico della durata di un anno nel quale 498 pazienti ricoverati in Terapia Intensiva venivano screenati con tamponi rettali e faringei per *K. pneumoniae* subito dopo il ricovero, con la caratterizzazione tramite *whole genome sequencing* combinata ai dati epidemiologici per identificare tutti gli eventi di trasmissione, il tasso di portatori di *Klebsiella pneumoniae* è stato stimato del 6% fra i pazienti provenienti dalla comunità e del 19% tra quelli con recenti contatti con l'ambiente ospedaliero. La colonizzazione rettale al ricovero era significativamente associata con seguente infezione (16% tra i *carriers* vs 3% tra i negativi, odds ratio [OR] = 6.9, P < .001), e l'analisi genomica indicava una corrispondenza dell'80% fra gli isolati di *screening* e quelli da campioni clinici in corso di infezione. Cinque verosimili sequenze di infezione crociata furono individuate nel periodo di studio. Invece circa il 50% delle infezioni da *K. pneumoniae* vedevano come fonte lo stesso microbiota intestinale del paziente. (38)

Lo *status* di portatore rettale è stato affrontato in alcuni studi e sembra configurare una vera alterazione del microbiota intestinale, con implicazioni anche a lungo termine. (39) È difficile tuttavia stimare precisamente per quanto tempo e in quali condizioni un soggetto portatore rimanga meritevole di misure di controllo (es. isolamento, decolonizzazione intestinale). Per quanto riguarda la durata dello *status* di portatore rettale di KP-MDR, essa sembra essere maggiore in soggetti predisposti, ovvero:

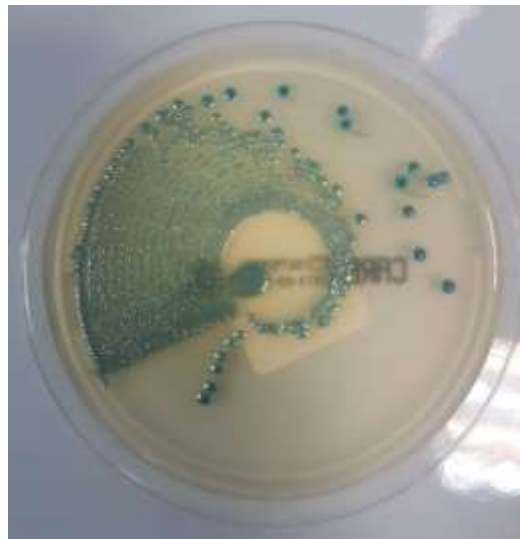
- pazienti sottoposti a più ricoveri o ricoverati in *long term care facilities*;
- soggetti a lungo portatori di CVC
- pazienti che al basale erano non solo portatori ma anche affetti da infezione da KP-MDR.

Essa sembra essere comunque una condizione che può in questi soggetti persistere a lungo (si riscontra ancora dopo nove mesi – un anno dal primo tampone rettale positivo, secondo alcuni studi). (40) (41) (42)

La sorveglianza microbiologica per individuare KP-MDR sui ricoverati si può avvalere di varie metodiche, che possono ampliare o rendere più rapida quella che è la routinaria pratica di laboratorio con identificazione di specie in coltura ed antibiogramma automatizzato o con la spettrofotometria di massa (*MALDI-TOF MS*), aumentandone di molto la sensibilità:

- metodi tradizionali con individuazione fenotipica della resistenza ai carbapenemici: semina diretta su terreno selettivo con dischetti, semina su terreni cromogeni (**figura 2**), semina previo arricchimento (43)

**Figura 2. Crescita di colonie di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi su terreno cromogeno selettivo (Agar chromID™ CARBA (CARB), bioMérieux®), semina da tampone rettale. Per gentile concessione Dott. Giovanni Blanco (responsabile U.O.S. Microbiologia, Laboratorio Patologia Clinica Ospedale Santa Maria Goretti).**



- metodi genotipici (soprattutto *PCR real time* o *film array*) che individuano con l'analisi del DNA la presenza di geni produttori di carbapenemasi. Sono in numero crescente e di sempre maggiore accesso nel processo di automatizzazione dei laboratori di microbiologia, essendo disponibili anche tecniche *multiplex* (che favoriscono una diagnosi microbiologica ad ampio spettro, orientata sulla sindrome

ovvero sul distretto corporeo colpito, rispetto a quella tradizionale orientata sulla eziologia probabile). Alcune possono rilevare direttamente da campione e nell'arco di mezz'ora - due ore la classe di carbapenemasi presente, con rilevanti implicazioni epidemiologiche e sul trattamento successivo . (44) (45)

Lo screening del paziente con tampone rettale è raccomandato:

- nei contatti di un paziente affetto da infezione (compagni di stanza se paziente deambulante e tutti i pazienti allettati del reparto se paziente allettato): in questi casi se presente un *outbreak* ospedaliero è opportuno prevedere una frequenza dello screening con cadenza almeno settimanale;
- al momento del ricovero, nei seguenti soggetti a rischio:
  - pazienti infetti /colonizzati noti in precedenza;
  - pazienti provenienti da paesi endemici (es. Israele, Grecia, Pakistan, India);
  - pazienti con recente ricovero in ospedale per acuti (considerare almeno il periodo dei 3 mesi precedenti)
  - pazienti ricoverati in chirurgia trapianti;
  - pazienti ricoverati in terapia intensiva o in altri reparti a rischio (es. lungodegenza, oncologia, ematologia). (11)

Per quanto riguarda l'utilità dell'informazione relativa alla positività del tampone rettale per CRE, questa è riconosciuta in termini di *infection control* in quanto può indirizzare più strettamente le precauzioni da contatto sui portatori e ricavarne quindi un beneficio sul contenimento della diffusione ospedaliera. Sul singolo paziente invece, l'opportunità di percorrere atti terapeutici volti a eradicare la presenza del germe nel tratto gastrointestinale è stata molto dibattuta. Tuttavia, non esistono sufficienti evidenze a tal proposito per raccomandarla, se non in pazienti selezionati, fortemente immunocompromessi e comunque nell'ambito di trial clinici che possano includere anche il monitoraggio di un eventuale sviluppo di ulteriori resistenze. (46)

A tal proposito i principali regimi proposti con i relativi studi che li hanno presi in esame sono riassunti nella **tabella 3**.

**Tabella 3. Possibili regimi di decolonizzazione intestinale per *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi.**

<b>REGIME</b>	<b>POPOLAZIONE</b>	<b>OUTCOMES</b>	<b>AUTORI</b>
<b>GENTAMICINA 80 mg per os q.i.d. (in media 27 gg-range 7-90 gg)</b>	15 soggetti ematologici sottoposti a trapianto midollare	Tasso di eradicazione 66% per una durata mediana di 9 mesi (range 2-10 mesi). Non rilevato incremento R a gentamicina da isolati ematici.	Zuckerman T, 2011 (47)
<b>GENTAMICINA e POLIMIXINA E gel (0.5 g q.i.d.) e soluzioni orali di GENTAMICINA (80 mg 4 q.i.d.) e POLIMIXINA E (1 x 10<sup>6</sup> unità 4 q.i.d.) per 7 gg</b>	40 soggetti provenienti da ospedale terziario di 1000 posti letto. Trial randomizzato, in doppio cieco, controllo con placebo	Il 16.1% nel braccio placebo e 61.1% in quello trattato risultavano negativi a due settimane, le differenze si mantenevano a 6 settimane. Non si osservava sviluppo di resistenze. L'approccio era giudicato appropriato nei soggetti immunodepressi che dovevano effettuare chemioterapia e in quelli da sottoporre a chirurgia gastrointestinale o orofaringea maggiore	Saidel-Odes L, 2012 (48)
<b>COLISTINA (1 MU q.i.d.) e GENTAMICINA (80 mg q.i.d.) in soluzioni orali e COLISTINA/GENTAMICINA gel (0.5 g) in cavità ormale per 7 gg</b>	14 soggetti sottoposti a decolonizzazione in seguito ad <i>outbreak</i> ospedaliero di KPC-2-KP confrontati con 76 non trattati. Analisi retrospettiva.	Decolonizzazione da KPC-2-KP ottenuta in 6 soggetti (43%) dopo una media di 21 gg, ma è stata osservata anche in 23 soggetti (30%) non sottoposti a regime di decolonizzazione. Resistenze secondarie a colistina (del 19%) e gentamicina (del 45%) osservate nel Gruppo sottoposto a decolonizzazione e non segnalate nei controlli (p 0.102).	Lübbert C, 2013 (49)
<b>COLISTINA SOLFATO (2 MU q.i.d.), GENTAMICINA SOLFATO (80 mg q.i.d.) o entrambe a seconda dell'antibiogramma</b>	50 soggetti su 152 (studio semirandomizzato prospettico controllato)	Tassi di eradicazione nei tre gruppi sottoposti a trattamento rispettivamente del 42%, 50%, e 37.5%, tutti significativamente più elevati della eradicazione spontanea nel gruppo di controllo, senza evidenti differenze fra i regimi	Oren I, 2013 (50)
<b>GENTAMICINA 80 mg per os q.i.d. per più di 7 gg (durata variabile, in media 16 gg)</b>	Studi caso: controllo 1:1 (31 soggetti sottoposti a decolonizzazione: 31 no) per valutare la prevenzione dalla colonizzazione intestinale di KPC-KP in soggetti a epatectomia in un contesto endemico	Tasso di colonizzazione intestinale nel gruppo trattato del 3% (1/31) vs 29% (9/31) nel gruppo di controllo (p 0.016).	Tascini C, 2016 (51)
<b>GENTAMICIN 80 mg q.i.d. or STREPTOMICINA 80</b>	77 soggetti colonizzati da ceppi colistina	A 180 gg di follow-up, la decolonizzazione è stata associate a un	Machuca I, 2016 (52)

<b>mg t.i.d. + NEOMICINA 40 mg t.i.d. per 14 gg</b>	resistenti e ad alto rischio (per neutropenia, chirurgia maggiore, comorbidità multiple) di cui 44 i trattati. Studio di coorte retrospettivo in 2 ospedali in corso di <i>outbreak</i>	inferiore rischio di mortalità all'analisi multivariata (HR 0.18; 95% CI 0.06 e0.55), a un rischio inferiore di infezioni da KP-MDR (HR 0.14; 95% CI 0.02e0.83), a un tasso di eradicazione microbiologica maggiore (HR 4.06; 95% CI 1.06 e15.6). Gli effetti benefici erano maggiori con gentamicina.	
---	---	--	--

In alcune eterogenee casistiche (53) (54), anche il trapianto di microbiota fecale (ovvero il trasferimento da un donatore sano e screenato di campioni fecali al tratto intestinale di un soggetto portatore, attraverso colonscopia o esofagogastroduodenoscopia o capsule preparate) è stato proposto fra i metodi per la decolonizzazione, ma tale approccio non è attualmente ancora validato da estesi trial clinici. (29) (46)

## SISTEMI DI SORVEGLIANZA E CONTROLLO

Esperienze in singoli ospedali o in interi Paesi riguardanti i sistemi di sorveglianza e controllo delle *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi hanno dimostrato come sia possibile contenerne fortemente la diffusione attraverso interventi aggressivi di controllo delle infezioni in ambito sanitario. Questi devono essere mirati a identificare tempestivamente i casi di infezioni clinicamente manifeste ed i colonizzati (per ogni caso clinico si stimano da 3 a 5 pazienti colonizzati) e a adottare tempestivamente misure stringenti per contenere la diffusione. Esse sono rappresentate principalmente da: igiene delle mani, isolamento, pulizia e decontaminazione ambientale, *antimicrobial stewardship*, massima aderenza ai bundle per la gestione dei *devices* a permanenza. (55) (56)

Questi punti cardine dei sistemi di controllo sono di seguito analizzati nel dettaglio.

- Igiene delle mani: rappresenta la “precauzione standard” più importante fra le misure di igiene nella assistenza sanitaria. Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) il semplice lavaggio mani è la misura primaria di prevenzione delle infezioni ospedaliere, da implementare anche in setting a basse risorse o di alto *turn-over* lavorativo servendosi dell’utilizzo di soluzione idroalcolica. Secondo alcune stime fino al 40% dei momenti in cui il lavaggio mani sarebbe necessario sono disattesi fra gli operatori sanitari. La soluzione alcolica facilita molto la puntuale effettuazione: si tratta di una soluzione che contiene il 75-85% di etanolo o n-propanolo, rapidamente disponibile poichè può essere collocata in *dispensers* entro 1 metro dalla postazione di ricovero o in piccoli contenitori tascabili. (57) Nell’epoca dei germi MDR, il lavaggio mani diventa lo strumento cardine per evitare di violare la cosiddetta “area paziente”, in quanto semplice misura in grado evitare che le mani siano veicolo per il trasporto da un’area all’altra di batteri colonizzanti e potenzialmente causa di infezioni gravi.

I cinque momenti del lavaggio mani secondo WHO sono:


- 1-prima del contatto con il paziente;
- 2-prima di una manovra asettica;
- 3-dopo rischio/esposizione ad un liquido biologico;
- 4-dopo il contatto con il paziente;



5-dopo il contatto con ciò che sta attorno al paziente. (58) (59)

I messaggi chiave del lavaggio mani vengono sotto riassunti utilizzando una locandina-reminder creata nella ASL di Latina in occasione della prima formazione del personale dopo l'introduzione in uso della soluzione idroalcolica nel 2012. (figura 3)

Figura 3. Poster educativo sul lavaggio mani (campagna ASL di Latina, 5 maggio 2012)



**L'Igiene delle mani  
del personale sanitario**

**Un Atto di rispetto per i pazienti**

**Il Gesto più efficace per la prevenzione delle infezioni**

C.I.O.  
Comitato per il controllo  
delle  
Infezioni Ospedaliere

**Perché**

*L'igiene e la cura delle mani sono le misure più efficaci per prevenire le infezioni di altri pazienti e per la sicurezza dello stesso personale sanitario. Il Gel essendo prontamente disponibile facilita l'igiene delle mani ed ha la stessa efficacia del lavaggio antisettico quando è usato al momento giusto:*

**Prima**

*Del contatto con il paziente*


*Di eseguire una manovra asettica compresa la preparazione e/o la manipolazione del cibo o dei farmaci*

**Dopo**


*Esposizione a rischio a liquidi biologici (quantità non visibili)*

*Contatto con il paziente*


*Contatto con ciò che sta intorno al paziente*




**Come usare la soluzione antisettica in Gel**




*Versare nel palmo della mano una quantità di soluzione sufficiente per coprire tutta la superficie delle mani*




*Friziona le mani palmo contro palmo*




*Palmo destro sopra il dorso sinistro intrecciando le dita tra loro e viceversa*




*Palmo contro palmo intrecciando le dita tra loro*



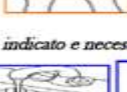
*Dorso delle dita contro palmo opposto tenendo le dita strette tra loro*



*Tenendo il pollice della mano sinistra stretto nella mano destra effettuare una frizione rotatoria e viceversa*







*Frizione rotatoria in avanti e in dietro delle dita della mano destra, ben strette tra loro, nel palmo della mano sinistra e viceversa*



*...Una volta asciugate le tue mani sono sicure*

**Il lavaggio con acqua e sapone antisettico** è indicato e necessario per lo sporco e/o per la presenza di sangue e/o liquidi biologici più grossolani (visibili). Avendo l'accortezza di bagnare le mani prima di versare il sapone effettua il lavaggio con la stessa tecnica indicata sopra, risciacqua e asciuga con una salvietta a usare anche per chiudere il rubinetto.



**Ricorda inoltre** che anche nel passaggio da una manovra effettuata in una sede contaminata ad una in una sede pulita, sullo stesso paziente, è necessaria la decontaminazione con gel o il lavaggio delle mani e/o il cambio dei guanti; di evitare di toccare, durante la visita, oggetti intorno al paziente; di tenere le unghie corte e pulite; di non usare unghie artificiali; di non lavare le mani dopo l'uso della soluzione alcoolica (pratica che aumenta le dermatiti); che i guanti non sostituiscono l'igiene delle mani e vanno indossati dopo l'asciugatura.

- 25 -

Misurare l'aderenza al lavaggio mani è una valutazione molto importante, considerata la dimostrata efficacia di questa pratica nella riduzione della trasmissione di germi MDR. Si può fare con metodiche dirette (schede di osservazione nella pratica routinaria del personale sanitario) o indirette (consumo di soluzione idroalcolica). (60) (59). La metodica di rilevazione diretta sviluppata da WHO va a valutare l'effettivo rispetto dei 5 momenti del lavaggio mani. La media delle azioni in cui è opportuno eseguire un'azione di lavaggio mani varia a seconda dei reparti (e della loro relativa intensità di cura) in cui viene eseguita l'osservazione. Può oscillare secondo alcuni studi da 0.70 a 30 episodi per ora. Ad esempio, gli infermieri in un reparto di pediatria dovrebbero compiere almeno 8 azioni per ora, mentre in rianimazione si può arrivare fino 30. Ogni azione teorica che rappresenta uno dei cinque momenti viene definita opportunità. Il rapporto fra azioni (lavaggio mani con acqua e sapone o soluzione alcolica) ed opportunità costituisce l'aderenza. L'aderenza è stata descritta con grande variabilità nei vari studi, riportata con valori che oscillano dal 5 all'89% (e considerata ottimale se maggiore almeno al 70%, soprattutto in area di degenza critica). Dopo un intervento formativo sul lavaggio mani l'*outcome* deve essere di almeno il 20% di miglioramento dell'aderenza. (61)

In **figura 4** sono mostrate le schede di aderenza e di rilevazione mutuata dai manuali WHO e un esempio di foglio in EXCEL® ricavato per il calcolo della aderenza nei 5 momenti e globale utilizzato per le rilevazioni effettuate nella ASL di Latina. che verranno descritte successivamente.

Figura 4

a. Scheda di osservazione aderenza lavaggio mani (60)



Scheda di osservazione

Azienda Sanitaria: \_\_\_\_\_ Numero periodo: \_\_\_\_\_ Numero sessione: \_\_\_\_\_

Struttura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Osservatore: \_\_\_\_\_  
(gg/mm/aa) (iniziali)

Dipartimento: \_\_\_\_\_ Inizio/fine: (hh:mm) \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ Pagina N°: \_\_\_\_\_

Servizio/ Reparto: \_\_\_\_\_ Durata sessione: \_\_\_\_\_  
(mm)

Città: \_\_\_\_\_

Regione: \_\_\_\_\_

Prof.cat	Codice			Prof.cat	Codice			Prof.cat	Codice			Prof.cat	Codice		
Conta	Conta			Conta	Conta			Conta	Conta			Conta	Conta		
Opp.	Indicazione	Azione igiene mani	Opp.	Indicazione	Azione igiene mani	Opp.	Indicazione	Azione igiene mani	Opp.	Indicazione	Azione igiene mani	Opp.	Indicazione	Azione igiene mani	
1	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	1	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	1	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	1	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	1	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
2	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	2	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	2	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	2	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	2	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
3	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	3	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	3	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	3	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	3	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
4	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	4	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	4	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	4	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	4	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
5	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	5	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	5	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	5	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	5	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
6	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	6	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	6	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	6	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	6	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
7	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	7	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	7	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	7	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	7	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	
8	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	8	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	8	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	8	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	8	<input type="checkbox"/> pr-cont. <input type="checkbox"/> pr-aseps. <input type="checkbox"/> dp-fluido <input type="checkbox"/> dp-cont. <input type="checkbox"/> dp-circ.	<input type="checkbox"/> frizione <input type="checkbox"/> lavaggio nessuna guanti	

b. Scheda per il passaggio dalla rilevazione al calcolo di aderenza e relative istruzioni d'uso. (60)

**Scheda osservazione – Calcolo dell'aderenza**

Sessione N°	Struttura:			Periodo:			Ambito/contesto:			Totale per sessione					
	Prof.cat.			Prof.cat.			Prof.cat.			Prof.cat.					
	Opport. (n)	Lavaggio (n)	Frizione (n)	Opport. (n)	Lavaggio (n)	Frizione (n)	Opport. (n)	Lavaggio (n)	Frizione (n)	Opport. (n)	Lavaggio (n)	Frizione (n)	Opport. (n)	Lavaggio (n)	Frizione (n)
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
<b>Total</b>															
<b>Calcolo</b>	Azioni (n) =			Azioni (n) =			Azioni (n) =			Azioni (n) =			Azioni (n) =		
	Opp (n) =			Opp (n) =			Opp (n) =			Opp (n) =			Opp (n) =		
<b>Adesione</b>															

$$\text{Adesione (\%)} = \frac{\text{Azioni}}{\text{Opportunità}} \times 100$$

- Definire il contesto in relazione allo scopo dell'analisi e del report.
- Controllare i dati nella scheda di osservazione. Le azioni di igiene delle mani che non sono in relazione ad una indicazione non devono essere prese in considerazione.
- Riportare il numero della sessione e i relativi dati di osservazione sulla stessa riga. L'attribuire un numero a ciascuna sessione consente di verificare che tutti i dati siano stati effettivamente presi in considerazione nel calcolo dell'aderenza.
- Risultati per categoria professionale e per sessione (in verticale):
  - Calcolare la somma delle opportunità per ogni categoria professionale e per ciascuna sessione e copiare il risultato nella casella corrispondente della scheda di calcolo.
  - Calcolare la somma delle azioni positive di igiene delle mani relative al totale delle opportunità prima registrate di ciascuna sessione, separatamente per il lavaggio delle mani e per la frizione: scrivere le somme nelle corrispondenti celle.
  - Procedere nello stesso modo per tutte le sessioni.
  - Sommare tutti i dati delle sessioni per ciascuna categoria professionale e utilizzare il risultato per calcolare il tasso di adesione (in percentuale).
- La somma dei risultati di ciascuna riga consente di avere l'aderenza totale nell'ultima colonna di destra.

- c. Foglio EXCEL® (Microsoft® Office iOS: 1.30, 12 febbraio 2017) di calcolo per la facilitazione del calcolo dell'aderenza al lavaggio mani utilizzato per le rilevazioni nella ASL di Latina.

MEDICINA D'URGENZA																			
O P P E R A T O R I	SESSIONI 30'	MOMENTI												TOT OPP	TOT Az	ADERENZA TOT			
	11	PRIMA DEL CONTATTO CON PZ			PRIMA DI UNA MANOVRA ASETTICA			DOPO IL CONTATTO CON UN LIQUIDO BIOLOGICO			DOPO IL CONTATTO CON IL PZ						DOPO IL CONTATTO CON L'AMBIENTE INTORNO AL PZ		
		O P P	A Z	%	O P P	A Z	%	O P P	A Z	%	O P P	A Z	%				O P P	A Z	%
19	INFERMIERE	59,00	23,00	38,98	2,00	0,00	0,00	15	2	13,33	92	36	39,13	15	5	33,33	183	66	36,07
4	MEDICO	12,00	7,00	58,33			#DIV/0!	1	1	100,00	12	10	83,33	3	2	66,67	28	20	71,43
3	OSS	5,00	1,00	20,00			#DIV/0!	1	0	0,00	13	2	15,38	2	0	0,00	21	3	14,29
3	STUDENTE INF	8,00	5,00	62,50	2,00	0,00	0,00	3	2	66,67	11	8	72,73			#DIV/0!	24	15	62,50
	MEDICI SPECIALIZ			#DIV/0!			#DIV/0!			#DIV/0!			#DIV/0!			#DIV/0!	0	0	#DIV/0!
	TOTALI	84,00	36,00	42,86	4,00	0,00	0,00	20	5	25,00	128	56	43,75	20	7	35,00	256	104	40,63

- Isolamento:** con questo termine si intende una misura atta a contenere la diffusione delle infezioni, che consiste nella separazione fisica della fonte di infezione (caso indice) da altri soggetti suscettibili. In ambiente ospedaliero l'isolamento coincide con il ricovero di un paziente fonte di infezione in locale adeguato e separato da altri soggetti con patologie diverse. Nel caso dei CRE, per isolamento si intende l'isolamento da contatto, ovvero una misura atta a rafforzare le precauzioni affinché si eviti la trasmissione paziente-paziente e operatore sanitario-paziente in più rispetto alle cosiddette "precauzioni standard", ma esula completamente da misure più restrittive che sono richieste per patogeni a trasmissione respiratoria (quindi non implica necessariamente stanze separate). In pratica, precauzioni da contatto devono essere utilizzate per le operazioni di assistenza di pazienti noti o sospetti di essere fonte di patogeni MDR che possono essere trasmessi attraverso il contatto diretto delle mani con la cute o le mucose del paziente o contatti indiretti con superfici ambientali contaminate o con presidi usati per l'assistenza al paziente. (62)

In termini di risparmio di risorse organizzative e di spazi, seppure l'isolamento ideale rimane quello in stanza singola, è possibile e totalmente adeguato provvedere a un semplice raggruppamento dei pazienti portatori o affetti da infezione da KP-MDR (*cohorting*). Può essere più semplice, qualora siano maggiori le risorse in termini di operatori sanitari piuttosto che gli spazi, provvedere invece a misure di *staff cohorting* (ovvero dedicare parte del personale solo al quantitativo di pazienti portatori). Nella maggior parte dei casi, ciò che è consentito dalle nostre risorse di personale e di strutture ospedaliere è il semplice allestimento a letto del paziente



di una area dedicata, contenente tutto il materiale monouso opportuno per attuare le precauzioni da contatto (guanti, camici, apparecchi medicali dedicati o prontamente decontaminati come ad es. termometri, sfigmomanometri e stetoscopi), limitando così al minimo gli spostamenti del paziente e del personale. Una adeguata informativa per operatori sanitari, ricoverati e visitatori serve a rendere mentalmente delimitata l' "area paziente" e a spiegare le ragioni di queste precauzioni senza inutili allarmismi. (11)

- Pulizia e decontaminazione ambientale: in questa categoria rientrano oltre alle procedure di sanificazione degli ambienti anche le manovre di ricondizionamento (*reprocessing*) degli strumenti.

Per quanto riguarda gli ambienti, questi dovranno essere puliti preferibilmente con panni monouso o dedicati. Se possibile dovrà essere previsto un aumento della frequenza delle manovre di pulizia, una maggiore attenzione alle superfici di maggiore contatto e ai servizi igienici. Su queste e sulle superfici esposte a manovre d'assistenza al paziente nelle aree occupate da pazienti portatori o con infezione da germi MDR è opportuno prevedere l'utilizzo di disinfettanti appropriati (ad es. cloroderivati in concentrazione 1000 ppm).

Per quanto riguarda gli strumenti medicali è consigliabile:

- che le procedure operative di *reprocessing* siano standardizzate e presenti in ogni Azienda Sanitaria
- privilegiare l'utilizzo di materiale monouso quando disponibile.
- 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. Laddove strumentazioni di questo tipo fossero esposte a GNB MDR e non potendosi utilizzare soluzioni

di ipoclorito di sodio potenzialmente corrosive sulle superfici, fare periodiche pulizie con soluzioni alcoliche al 70% p/p.

- 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. (11)
- Antimicrobial stewardship: questo termine si riferisce ad una serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata della terapia e della sua via di somministrazione. (63)

È stato dimostrato 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. (11)

Le misure che devono essere attuate per ridurre l'incidenza di KP-MDR sono:

- implementare le linee guida locali per le principali categorie di infezioni nosocomiali, orientate idealmente sull'epidemiologia locale, in modo da favorire modelli basati sulla *de-escalation* di farmaci non necessari;
- favorire la minimizzazione dell'utilizzo antibiotici ad ampio spettro quando non necessari. Monitorizzare il consumo degli stessi. Ad esempio, è dimostrato il legame fra l'utilizzo di carbapenemici, fluorochinolonici e metronidazolo e la prevalenza di *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi. *Audit* periodici possono favorire il processo di riduzione dell'uso inappropriato degli stessi, così come percorsi educazionali su tutto il personale sanitario. (64)

- Ottimizzare i *bundles* per la gestione dei *devices* a permanenza: un *bundle* è un sintetico elenco di accorgimenti procedurali supportati dalla evidenza di validità scientifica da seguire in maniera mandatoria. I *devices* attenzionati per la prevenzione delle infezioni ospedaliere sono i cateteri venosi centrali e periferici, i tubi per l'intubazione e la ventilazione oro-tracheale o tramite tracheostomia e i cateteri vescicali. Nella **tabella 4** vengono riassunti i tre *bundles* relativi.

**Tabella 4. *Bundles* per la gestione dei *devices* a permanenza in ospedale e la prevenzione delle infezioni da KP-MDR (11)**

**Bundle per la prevenzione delle infezioni intravascolari associate a dispositivo:**

- Eseguire l'igiene delle mani
- Utilizzare le massime misure barriera
- 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
- Rivalutare quotidianamente la necessità di mantenere il dispositivo

**Bundle per la prevenzione delle infezioni associate a ventilazione**

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

**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)
- Considerare le alternative al cateterismo
- Evitare le cateterizzazioni non necessarie
- Rivalutare ogni giorno la necessità del catetere e rimuoverlo prontamente

Popolazioni a rischio maggiore a causa di comorbidità particolari potrebbero giovare di misure per il controllo di KP-MDR aggiuntive. (29) Ad esempio nei pazienti ematologici sottoposti a trapianto midollare l'incidenza cumulativa di batteriemia e shock settico da KP-MDR entro un anno dal trapianto era significativamente ridotta (62.5% al 16.6%) dopo l'introduzione dello screening sistematico con tampone rettale, stringente aderenza alle precauzioni da contatto e trattamento mirato precoce nei pazienti con neutropenia febbrile con almeno 2 antibiotici attivi. (65) Il trapianto midollare allogenico rappresenta un motivo di rischio *sui generis*, tanto che da alcuni autori è stato suggerito di affrontarlo nel paziente colonizzato da KP-MDR usando protocolli dedicati, ad esempio il "*Turin*



*bundle*”: evitare la profilassi con levofloxacina, trattare con gentamicina per os con una finestra temporale che permetta la decolonizzazione in vista del trapianto, somministrare tigeciclina e piperacillina/tazobactam come trattamento empirico della neutropenia febbrile e somministrare regimi antibiotici di combinazione (ad esempio colistina + tigeciclina + meropenem) in pazienti con sepsi severa o shock settico. (66)

Le misure generali per il contenimento di germi MDR viste sopra sono state armonizzate in alcune linee guida di riferimento. Le prime da considerare per indirizzare un programma di *infection control* in ambito ospedaliero in questo settore sono sicuramente quelle relative al *management* dei microorganismi multidrug-resistant (MDROs), stilate da CDC e HICPAC nel 2006. Nella definizione di MDROs, visto il quadro epidemiologico di quegli anni, ricadono in ordine di importanza *Staphylococcus aureus* meticillina-resistenti (MRSA), enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) e alcuni bacilli Gram-negativi (GNB). Tali linee guida intendono riassumere tutte le evidenze a favore di una limitazione del rischio da attuarsi nei confronti di germi significativi per il loro pattern di resistenze e diffusibilità, che si beneficiano soprattutto di un rafforzamento delle precauzioni standard e di una attività assistenziale centrata sulle precauzioni da contatto. (67) In seguito, parte di questo documento è stato dai CDC rielaborato per quanto riguarda strettamente i CRE in una forma utile ad aiutare il lavoro dei decisori per le misure di controllo in ambiente di cura. (68) Di seguito una figura riassuntiva dell’approccio suggerito (**figura 5**).

**Figura 5. Riassunto delle strategie di prevenzione per strutture di assistenza per acuti e lungodegenze in caso di CRE (68)**



Sul versante europeo, i riferimenti sono invece le “*ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients*” del 2014.

In questo documento vi è particolare cura a distinzioni basate su situazioni epidemiologiche diverse, definite rispettivamente contesti endemico ed epidemico (*outbreak*). In un contesto endemico è posta una continua sfida alle misure di controllo dovuta a un tasso di ricoveri di soggetti affetti da infezione o portatori di Gram negativi MDR. Un contesto epidemico o *outbreak* è invece un setting in cui si verifica un inusuale aumento dei casi di infezione da parte di germi già presenti nell’ecologia ospedaliera o nuovi per pattern fenotipico di resistenze/caratteristiche genotipiche.

Ad esempio, per KP-MDR vengono fornite le seguenti raccomandazioni, da modulare in base in contesto endemico o epidemico:

- lavaggio mani
- precauzioni da contatto
- utilizzo di un *alert code* per i soggetti noti per esser stati in precedenza colonizzati e utilizzo preventivo delle precauzioni da contatto in attesa del risultato dello screening
- isolamento in stanze dedicate (suggeribile in contesto endemico) e/o cohorting dello staff e dei pazienti (in caso di *outbreak* epidemico)
- educazione
- pulizia e sanificazione ambientale
- la creazione di infrastrutture dedicate all'*infection control*

Queste ulteriori contromisure sono suggerite, con grado di evidenza più basso, invece solo in contesto epidemico:

- campionamenti microbiologici ambientali
- screening per portatori fra gli operatori sanitari
- detersione con clorexidina dei pazienti. (69)

Per quanto riguarda le evidenze di successo di piani di sorveglianza e controllo strutturati nell'arginare la diffusione di KP-MDR in contesti nosocomiali, queste sono state raccolte soprattutto in contesti di *outbreak*. Talvolta questi sono stati di dimensioni anche drammatiche e quindi le esperienze di controllo descritte sono molto esemplificative, sebbene purtroppo non ancora numerosissime.

Quella più estesa e affrontata anche su scala nazionale è stata quella Israeliana. Nel 2006, infatti, vari ospedali israeliani hanno dovuto affrontare una epidemia di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici, mediata soprattutto da un clone KPC-3, cui non si riuscì a porre rimedio con misure locali. Per tale motivo fu lanciato un intervento di *infection control* su scala nazionale che partì a marzo 2007 su mandato del Ministero della Salute che stilò linee guida e un programma di controlli che prevedeva innanzi tutto il rispetto della separazione fisica fra tutti i portatori di CRE al ricovero, staff sanitario dedicato e una apposita *task force* preposta alla problematica. Dal 31 Marzo 2007, 1275 pazienti risultarono affetti in 27 ospedali (175 casi per milione di popolazione). Prima

dell'intervento, l'incidenza mensile di infezioni nosocomiali da CRE era di 55.5 casi per 100,000 giorni/paziente. Dopo l'intervento (Maggio 2008) il numero di nuovi casi mensili era sceso a 11.7 casi per 100,000 giorni/paziente ( $p < 0.001$ ). Lo studio condotto per analizzare i dati di questa grande misura di contenimento ha mostrato una correlazione diretta fra la *compliance* con le misure di isolamento e il successo nella riduzione della trasmissione ( $p = 0.02$ ). La *compliance* neutralizzava l'effetto della prevalenza di *carriers* sulla nuova incidenza di infezione ( $p = 5.03$ ). (70)

Nell'ambito di questa esperienza in una situazione di emergenza è stato evidenziato in alcune degli ospedali coinvolti il ruolo importante di una sorveglianza attiva per definire precocemente i portatori e applicare le precauzioni da contatto. (71) Risultati simili sull'efficacia della sorveglianza attiva per lo screening dei *carriers* rettali derivano anche da studi effettuati in altri *settings* endemici ad esempio negli USA. (72)

Come per Israele, il fenomeno della vicinanza geografica e dei viaggi ha reso i Paesi che affacciano sul bacino del Mediterraneo una fucina per l'insorgenza di situazioni critiche legate a germi produttori di carbapenemasi. (73) A differenza di Israele, e in misura in larga parte anche collegata alle risorse effettivamente spendibili su scala nazionale per questo tipo di emergenze sanitarie, alcuni paesi come la Grecia e l'Italia si trovano da anni in una situazione ormai endemica per la diffusione di cloni KPC in pressoché tutte le strutture ospedaliere. (74)

La differenza fra contesti geografici in cui l'insorgenza di infezioni nosocomiali da CRE sia un evento sporadico o invece piuttosto frequente (stato di endemia) rende ragione di approcci di *infection control* che dovrebbero essere sostanzialmente di diverso livello (locale versus nazionale) per risultare efficaci. (9)

In Italia, seppure non con la forza e le risorse profuse nel caso di Israele, alcune raccomandazioni sono state stilate a livello nazionale. Nel 2013, il Ministero della Salute nella circolare "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)" stabilisce la necessaria segnalazione dei pazienti con batteriemia causata da *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* non sensibili ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi, al fine di monitorare la frequenza e la distribuzione geografica delle infezioni invasive da CPE in Italia. Gli attori di tale catena di segnalazione

vengono identificati nel referente di Laboratorio (per la segnalazione entro 48 h degli estremi identificativi dell'isolato), la Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera/Presidio Ospedaliero (per la parte A del modulo di segnalazione allegato, comprendente caratteristiche demografiche e cliniche, entro 48 h), la ASL ovvero il Dipartimento di Prevenzione della ASL (per la parte B dell'allegato, contenente ulteriori specifiche del caso, entro 7 gg). Inoltre, fra le misure di sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da CPE nelle strutture sanitarie raccomanda in prima battuta la sorveglianza attiva delle colonizzazioni. (75)

Più recentemente è stata richiamata l'attenzione sull'aderenza alle misure indicate dalla precedente Circolare Ministeriale in seguito a:

- un segnalato rischio di trasmissione transfrontaliera di *Klebsiella pneumoniae* ST392 produttrice di carbapenemasi OXA-48 in viaggiatori precedentemente ospedalizzati in Spagna a Gran Canaria nel luglio 2018 (76)
- un aumento dei casi di CRE-NDM fra novembre 2018 - maggio 2019, principalmente raggruppati in Toscana ma con segnalazione di casi sporadici anche in altre quattro regioni.(77)

## TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia antibiotica dei CRE si configura sempre come una grossa sfida per il clinico, le cui scelte devono essere dettate dalla attenta valutazione di più fattori. Questi infatti, vanno al di là della semplice interpretazione del desolante quadro dell'antibiogramma:

- sul singolo paziente: la gravità del quadro clinico e talvolta il *burden* in termini di tossicità dei farmaci a disposizione (combinazioni farmacologiche *versus* monoterapie);
- sulla collettività dei soggetti ricoverati: conoscenza dell'epidemiologia locale e scelta del trattamento empirico, impatto delle terapie scelte in termini di sviluppo di resistenze sulla flora ospedaliera locale.

Negli anni duemila, con il diffondersi di KP-MDR e mancando ancora singole opzioni terapeutiche affidabili, ha preso piede l'utilizzo di varie combinazioni antimicrobiche la cui efficacia è stata oggetto di dibattito per anni, con la produzione di studi che portavano a risultati spesso contrastanti.

In generale, gli argomenti a favore delle terapie di combinazione sono:

- efficacia su un numero più ampio di specie batteriche prodotta da due o più antimicrobici con differente spettro di azione;
- azione preventiva sull'emergenza di ulteriori resistenze;
- evidenze in vitro di sinergie fra molecole;
- riduzione della mortalità. (78)

In effetti, vi sono robuste evidenze in grado di supportare l'uso iniziale in terapia empirica di combinazioni di più antibiotici per le infezioni da Gram negativi sia in caso di sepsi (79) che di polmonite ospedaliera (80).

Lo scenario terapeutico per KP-MDR e gli altri CRE è sostanzialmente cambiato dopo l'avvento di una nuova famiglia di formulazioni antibiotiche combinate di  $\beta$ -lattamico + inibitore delle  $\beta$ -lattamasi che presentano una azione anche su vari tipi di ESBL e carbapenemasi (a partire da dicembre 2014, con la prima approvazione FDA di ceftolozane/tazobactam). (81)

In precedenza, gli antimicrobici utilizzati per la terapia dei Gram negativi MDR erano essenzialmente combinazioni dei farmaci riportati in **tabella 5**.

Tabella 5. “Vecchi farmaci” nella terapia dei Gram negativi MDR. (29)

FARMACO	DOSE CARICO	DOSE GIORNALIERA*	COMMENTI
<b>POLIMIXINE</b> Colistina	9 MUI	4,5 MUI EV bid EV Terapia intratecale/intraentricolare: 125000-250000 UI die Terapia inalatoria: 1-3 MUI qid	Da utilizzarsi nell’ambito di terapie di combinazione sempre se MIC>0,5 mg/L
Polimixina B	non richiesta	7500-12500 UI/Kg bid EV Terapia intratecale/intraentricolare: 50000 UI die	Non richiede aggiustamenti posologici in caso di insufficienza renale
<b>AMINOGLICOSIDI</b>  Gentamicina Amikacina	non richiesta (se usato in regime cosiddetto <i>pulse</i> , ovvero unica somministrazione giornaliera per ottimizzare Cmax)	5-7 mg/kg die EV (tempo di infusione 1 ora) 15-20 mg/kg die EV (tempo di infusione 1 ora)	Gli aminoglicosidi sono utili in terapia di combinazione in caso di resistenza alla colistina. Utilizzare regime <i>pulse</i> per cercare di raggiungere la Cmax ideale di circa 10 volte la MIC (usando ad es. il nomogramma di Hartford)
<b>TIGECICLINA</b>	100-200 mg	50-100 mg bid EV	Se MIC >0.5 mg/L, utilizzare il

			dosaggio più elevato, in combinazione con altri antibiotici. Non usare in caso di infezioni delle vie urinarie.
<b>FOSFOMICINA</b>	<b>non richiesta</b>	<b>18-24 g EV divise in 3 o 4 dosi giornaliere</b>	Uso in combinazione. Monitorare potenziale insorgenza di resistenze in corso di trattamento.

**\*con funzione renale nella norma**

Inoltre, va considerato che i carbapenemici, trovano ancora spazio nelle terapie di combinazione dei CRE, seguendo il principio dell'utilizzo di dosi sopra-terapeutiche o della sinergia di più molecole sulla base dell'"inibitore suicida".

In effetti, in combinazione con altri farmaci, meropenem può essere ancora considerato una opzione che favorisce l'effetto battericida, a patto che la MIC sia  $\leq 8$  mg/L e che vengano utilizzati dosaggi elevati e infusioni prolungate per ottimizzarne la farmacocinetica. (29) Pur con le limitazioni di non essere *trial* randomizzati, alcuni studi osservazionali hanno suggerito un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti affetti da sepsi da KP-MDR che praticavano combinazioni antibiotiche che includessero meropenem. Ad esempio, due studi multicentrici rispettivamente in Grecia e Italia riferivano questo beneficio in particolare a chi aveva isolati con MICs  $\leq 8$  mg/L. (82) (83) Alcuni, sulla base dell'esperienza derivata da raccolte di casi clinici, suggeriscono che aumentando il dosaggio, utilizzando infusioni prolungate e se disponibile il TDM, il carbapenemico può essere di ausilio con MICs fino a 32-64 mg/L. (84) Tuttavia, queste evidenze sono veramente preliminari e una combinazione di farmaci alternativa che includa almeno due molecole sensibili in vitro deve essere sempre considerata. (85) Inoltre, per la scelta oculata di una terapia che includa i carbapenemici è fondamentale avere a



disposizione metodiche di laboratorio che discriminino accuratamente le MICs (quindi la microdiluizione in brodo è preferibile rispetto ai sistemi automatizzati). (86)

L'utilizzo dei carbapenemici nella terapia dei CPE è riassunto in **tabella 6**.

**Tabella 6. Modalità di utilizzo dei due più diffusi carbapenemici nella terapia dei CPE.** (87)

FARMACO	DOSE CARICO	DOSE GIORNALIERA*	COMMENTI
<b>Meropenem</b>	non richiesta	<b>2 g qid EV (infusione prolungata di almeno 3 h)</b>	Richiede aggiustamento della dose in base a funzione renale. Da usarsi in associazione con almeno un altro farmaco attivo. In preferenza se MIC ≤ 8 mg/L
<b>Imipenem</b>	Non richiesta	<b>1g die EV</b>	Indicato solo come parte di terapie con "doppio carbapenemico" in caso di KPC e OXA-48

\*con funzione renale nella norma

Un altro argomento classicamente utilizzato in favore delle terapie antimicrobiche di combinazione sono le sinergie. Sono state trovate indagando l'azione in vitro su KP-MDR e sono supportate da esperienze cliniche per le associazioni:

- colistina + imipenem/meropenem (88) (89)
- tigeciclina + colistina (90)
- "doppio carbapenemico": es. ertapenem+doripenem o ertapenem+meropenem (sulla base dell'effetto di "inibitore suicida" sulle carbapenemasi dell'ertapenem, che permette l'azione del secondo carbapenemico) (91) (92) (93)
- fosfomicina + meropenem o colistina o gentamicina (94)

Riassumendo quanto visto sopra, le terapie di combinazione anti CPE seguivano sostanzialmente principi di:

- riutilizzo di vecchie molecole (nel frattempo meno utilizzate per carico di tossicità e quindi con residue sensibilità nelle popolazioni batteriche);
- aumento della dose usuale;
- associazione di più molecole per sfruttare sinergie, aumentare l'effetto post antibiotico, prevenire l'insorgenza di nuove resistenze.

Soprattutto però, la scelta di attuare terapie di combinazione nei confronti di KP-MDR è supportata, vista la difficoltà di realizzare veri *trial* prospettici, da analisi retrospettive o studi osservazionali che mostravano il beneficio in termini di riduzione dei tassi di mortalità, specialmente in caso di infezioni severe. (78) (95) Questo spesso a prescindere dal *pattern* di sensibilità in vitro per i singoli farmaci (96)

Come accennato sopra, la *pipeline* di nuovi farmaci attivi nei confronti di CPE ha iniziato da pochi anni a divenire una realtà più vicina. Le linee di sviluppo dei nuovi farmaci nel settore dei Gram negativi hanno mostrato negli anni precedenti una relativa stasi, dovuta al rapido incremento di multipli meccanismi di resistenza in questa famiglia di batteri. Da un lato infatti la diffusione plasmidica ha reso comune le varie  $\beta$ -lattamasi (ESBLs, cefalosporinasi AmpC e carbapenemasi) fra le *Enterobacteriaceae*, ma contemporaneamente si sono moltiplicate anche porine e pompe di efflusso o altri meccanismi di inattivazione antibiotica come le metiltransferasi per gli aminoglicosidi, che hanno reso di comune riscontro nella pratica clinica non solo i CPE ma anche *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* MDR. I “nuovi farmaci” in questo settore e le loro applicazioni sono riassunti in **tabella 7**.

Tabella 7. “Nuovi farmaci” nella terapia dei Gram negativi MDR. (29) (87; 97)

ANTIBIOTICO	CLASSE ANTIBIOTICA	DOSE GIORNALIERA*	SPETTRO DI AZIONE
<b>Ceftazidime/avibactam**</b>	Cefalosporina/ inibitore delle $\beta$ - lattamasi	<b>2,5 g qid EV (infusione in 2 h)</b>	Attività: KPCs, ESBLs, OXA, AmpC. Non attivo su: classe B di Ambler (MBL, VIM, NDM) Scarsa attività nei confronti di <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i>
<b>Ceftaroline/ avibactam</b>	Cefalosporina/ inibitore delle $\beta$ - lattamasi	<b>600 mg/600 mg qid EV</b>	Attività su: ESBLs, KPC, AmpC, OXA Non attivo su: classe B di Ambler. Scarsa attività nei confronti di <i>P. aeruginosa</i> e <i>A. baumannii</i> .
<b>Ceftolozane/ tazobactam**</b>	Cefalosporina/ inibitore delle $\beta$ - lattamasi	<b>1,5 mg tid EV (infusione in 1 h)</b>	Attivo su ESBLs. Non attivo su KPC, VIM, NDM e sulla maggior parte degli OXA- like. Farmaco più potente su <i>P. aeruginosa</i> MDR. Scarsa attività su <i>A.</i> <i>baumannii</i> .
<b>Aztreonam/ avibactam</b>	Monobattamico/ inibitore delle $\beta$ - lattamasi	<b>6500 mg/2167mg EV come dose carico, seguita da 6000 mg /2000 mg die EV</b>	Maggiore attività su MBLs (classe B di Ambler) delle altre combinazioni. Attivo anche in caso di contemporanea produzione di ESBLs e AmpC. (98)
<b>Cefepime/ zidebactam</b>	Cefalosporina/ inibitore delle $\beta$ - lattamasi	<b>Non disponibile (ancora studi in vitro)</b>	Attivo contro classe A, classe C, e alcune $\beta$ - lattamasi di classe D di Ambler e contro PBP 2 e 3.
<b>Nacubactam</b>	Diazabicyclooctano serin $\beta$ -lattamasi inibitore, con intrinseca attività battericida	<b>Non disponibile (ancora studi in vitro)</b>	Attivo contro classe A e classe C e PBP2. Ampliamento dello spettro di azione in combinazione con meropenem.
<b>Imipenem/ relebactam</b>	Carbapenemico/ inibitore delle $\beta$ - lattamasi	<b>500 mg/250– 125 mg qid EV</b>	Attivo su classe A e C, mutazioni delle porine, su parte della classe D

	<b>inibitore delle <math>\beta</math>-lattamasi (diazabicycloctano)</b>		
<b>Meropenem/ Vaborbactam**</b>	<b>Carbapenemico/ inibitore delle <math>\beta</math>-lattamasi basato sull'acido boronico</b>	<b>2g/2g tid EV (infusione in 3 h)</b>	Attivo su classe A (KPC e maggior parte AmpC). Non attivo su MBL e classe D (OXA-48)
<b>Plazomicina</b>	<b>Neoglicoside</b>	<b>15 mg/kg die EV (infusione in 30 minuti)</b>	Attività nei confronti di vari germi Gram + e Gram - . Attività recentemente testata nei confronti di varie CPE. Non attivo nei confronti di ceppi con metiltransferasi ribosomiali (la maggior parte di NDM1)
<b>Cefiderocol</b>	<b>Cefalosporina siderofora</b>	<b>2 g tid EV</b>	Attività nei confronti di: ESBLs, KPC, NDM-1, OXA-like
<b>Eravaciclina</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>1 mg/kg bid EV (infusione in 1 h)</b>	Ceppi di <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> produttori di ESBL, KPC, NDM, OXA. Non attivo nei confronti di <i>P. aeruginosa</i>

\*con funzione renale nella norma

\*\* già autorizzato al commercio in Italia

Gli aspetti da tenere in considerazione per la scelta dei farmaci più adatti, con il sopraggiungere di queste nuove possibilità terapeutiche, sono se possibile anche aumentati. Essi comprendono non solo le classiche considerazioni su:

- caratteristiche del paziente (età, funzione renale, neutropenia...);
- localizzazione della infezione e stato settico

Ma anche più in dettaglio:

- suscettibilità dell'isolato batterico: non solo MIC, ma anche sottostante meccanismo di resistenza;
- disponibilità dei farmaci. (99)

Un possibile algoritmo per ottimizzare la terapia per le infezioni da CRE è stato recentemente proposto nella review di Karaiskos I. et al, che ha analizzato le possibili combinazioni di "vecchi" e "nuovi" farmaci e la problematica scelta fra poli- o mono-

terapie. Viene innanzi tutto evidenziato con che criteri scegliere una terapia efficace su CRE in empirico, ovvero:

- in soggetti di colonizzazione nota o precedente infezione da CRE,

oppure

- in setting in cui la prevalenza locale di CRE sia > 20-25%,

in associazione ad almeno uno dei seguenti fattori:

- precedente somministrazione di carbapenemici o colistina,
- ricovero in terapia intensiva o ospedalizzazione molto prolungata,
- infezione nosocomiale invasiva (batteriemia/shock settico),
- immunodepressione o comorbidità multiple.

La scelta dei componenti di una terapia di combinazione va quindi basata su:

- epidemiologia locale,
- considerazioni di PK/PD in base a sito di infezione,
- MIC più basse.

Per quanto riguarda la scelta della terapia mirata in caso di CRE viene invece ribadita l'importanza dell'isolamento microbico completo di adeguati test di sensibilità (individuazione precisa delle MICs) e conoscenza del sottostante meccanismo di resistenza (KPC, OXA, MBLs, presenza di più fattori di resistenza).

La scelta di una monoterapia nel trattamento mirato viene consigliata laddove esistano questi presupposti:

- rispetto al singolo paziente: assenza di shock settico, infezione localizzata, miglioramento clinico in risposta alle scelte basate sull'antibiogramma, assenza di gravi comorbidità, assenza di fattori che favoriscono una esposizione subottimale al farmaco (es. obesità o aumentata Creatinina Clearance);
- rispetto al microorganismo: MIC ben al di sotto del *breakpoint* di resistenza, assenza di co-infezioni, carica batterica non estremamente elevata (ad es. per scarso *source control*);
- rispetto all'antibiotico: assenza di precedenti tossicità, antibiotico adeguato dal punto di vista PK/PD per il sito di infezione, basso rischio di selezione di resistenze;

- rispetto all'ambiente ospedaliero: disponibilità del TDM, capacità di affrontare eventuali eventi avversi da sovradosaggio, esperienza clinica nella gestione di infezioni da MDR. (87)

Gli schemi terapeutici proposti nella terapia dei Gram negativi MDR sono riassunti nella **tabella 8**.

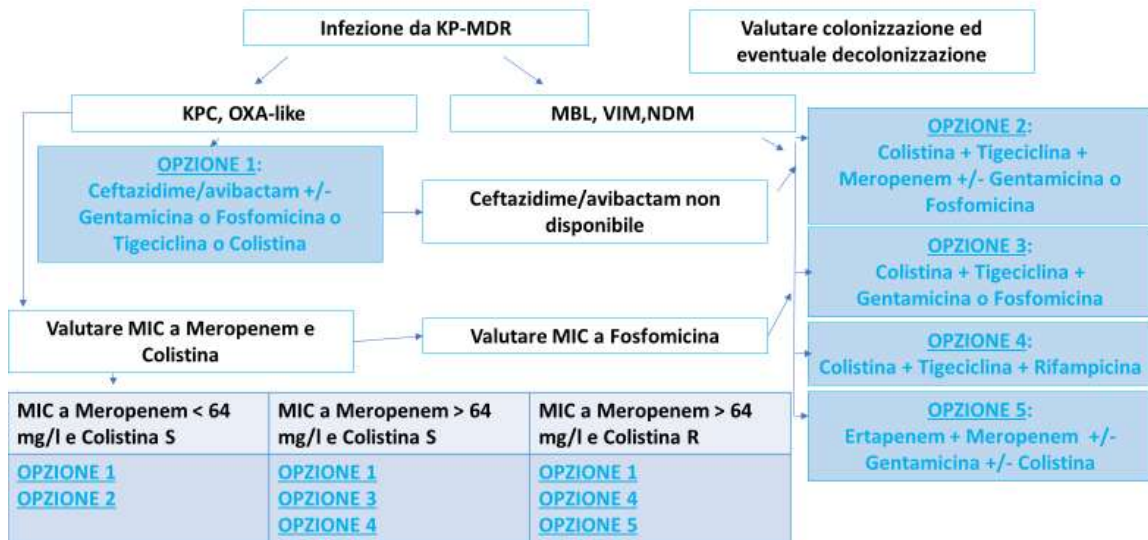
**Tabella 8. Possibili schemi terapeutici per infezioni da Gram negativi MDR. (87)**

REGIMI DI COMBINAZIONE (2 o 3 FARMACI) per accrescere probabilità di adeguata terapia iniziale <u>empirica</u>		MONOTERAPIA o REGIMI DI COMBINAZIONE <u>mirate</u> su caratteristiche del paziente, patogeno e antibiotici a disposizione		
Combinazioni basate su: <b>Ceftazidime/avibactam</b> o <b>Meropenem/Vaborbactam</b>  +	Combinazioni basate su: <b>Colistina</b>  +	Monoterapia	Combinazioni basate su: <b>Ceftazidime/avibactam</b> o <b>Meropenem/Vaborbactam</b>  +	Combinazioni basate su: <b>Colistina</b> (in caso di resistenze a Ceftazidime/avibactam e Meropenem/vaborbactam, ad es. in MBL)  +
Aminoglicoside Fosfomicina Colistina Tigeciclina	Carbapenemico (se MIC ≤ 16 in epidemiologia locale) Aminoglicoside Fosfomicina Tigeciclina	Ceftazidime/avibactam Meropenem/Vaborbactam Colistina Aminoglicoside	Aminoglicoside Fosfomicina Colistina Tigeciclina	Carbapenemico (se MIC ≤ 16 in epidemiologia locale) Aminoglicoside Fosfomicina Tigeciclina Doppio Carbapenemico

Di fronte allo specifico caso di KP-MDR e adattato alla realtà italiana rispetto alla disponibilità dei nuovi farmaci e di epidemiologia delle resistenze, Bassetti et al. hanno proposto il seguente algoritmo terapeutico per la terapia mirata (**figura 6**)

**Figura 6. Terapia mirata per KP-MDR, basata su meccanismi di resistenza. (97)**

**N.B. da questo quadro è assente l'uso di AZTREONAM, al momento reperibile all'estero con ordine internazionale dall'Italia e utile ad esempio in caso di infezione da MBL (NDM)**



In un paese come gli Stati Uniti dove più farmaci sono disponibili e da più tempo (ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam e plazomicina) analisi di mercato hanno evidenziato come, nonostante il grande *unmet need* che essi andavano a colmare, solo a dicembre 2018 essi hanno superato nelle prescrizioni le polimixine infusionali. Inoltre, questi vengono ad oggi prescritti in solo il 35% rispetto al previsto delle infezioni da CRE in cui sarebbero indicati. Fattori come la disponibilità di test di suscettibilità, l'accessibilità e la conoscenza del farmaco nella singola realtà ospedaliera sono tutti fattori che sembrano quindi contare molto nella diffusione di queste terapie. (100)

Altro quesito che rimane di difficile standardizzazione nella pratica clinica è la durata ottimale della terapia per le infezioni da KP-MDR. Una durata media di due settimane è quella riportata nell'analisi retrospettica di varie casistiche cliniche. (29) In caso di VAP vi sono esperienze di trattamento efficace in 8 giorni, specialmente in caso di insorgenza precoce dopo l'ospedalizzazione. (101)



## **PARTE SPERIMENTALE**

## Scopo della ricerca

Il presente lavoro ha il fine di analizzare l'andamento epidemiologico e le varie fasi di intervento inerenti all'emergere nell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina del fenomeno della resistenza ai carbapenemici, con particolare riferimento alla KP-MDR.

La premessa necessaria a questo lavoro è la presa di coscienza dell'azione giocata dalla figura del medico specialista in malattie infettive nella strutturazione delle varie azioni di contenimento descritte. Infatti, si ritiene ormai che il ruolo del moderno infettivologo di fronte alla diffusione di temibili infezioni da germi MDR, debba essere maggiore rispetto a quello del "semplice" massimo esperto di terapia antibiotica. Ovviamente la scelta oculata della trattamento antimicrobico sul singolo paziente, oltre a un immediato riscontro in termini di miglioramento dell'esito clinico, contribuisce in maniera sostanziale a una crescente cultura della *antibiotic stewardship*. Tuttavia, considerate le spesso scarse armi nella terapia di questi germi e considerata la loro alta diffusibilità in ambiente ospedaliero, grossi sforzi devono essere profusi su tutti gli aspetti di prevenzione. Questo è tanto più valido in un paese come l'Italia, in cui ancora non sono diffuse capillarmente figure con una preparazione specifica in *infection control* ospedaliero.

In particolare, nel presente studio, si è cercato valutare l'applicabilità di un approccio multimodale di prevenzione e controllo delle infezioni/colonizzazioni da KPC in cui l'esperienza dell'infettivologo clinico avesse un ruolo cruciale. L'approccio si è evoluto nel corso degli anni. Nell'ultima fase ha previsto l'attuazione e l'adattamento di modelli organizzativi presenti in una altra realtà italiana (Policlinico e Università di Modena e Reggio Emilia) in cui tale metodologia si è dimostrata efficace. Con i colleghi si è instaurato un progetto di *mentorship* (Responsabile Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali: Prof.ssa Cristina Mussini).

L'analisi preliminare dell'andamento epidemiologico di KP-MDR ha permesso di valutare i contesti ospedalieri da attenzionare maggiormente con il programma di intervento, attraverso approcci diversi a seconda dell'andamento temporale del problema (ad esempio la tipologia di intervento è risultata molto diversa nei confronti di un quadro di ormai stabile endemia in Unità di Terapia Intensiva rispetto ad altri reparti, sede di *outbreaks* limitati nel tempo, come la Patologia Neonatale).

La conoscenza della dimensione del problema attraverso l'incrocio di dati provenienti dal sistema informatico del laboratorio analisi e la pratica clinica ha permesso di iniziare a valutare anche l'impatto delle contromisure prese, nel momento in cui queste sono state applicate in maniera sistematica (creazione di un "*Bundle anti-KPC*" e di un gruppo multidisciplinare dedicato).

L'ultimo step in ordine temporale è stato un programma di sorveglianza attiva e sistematica dei portatori rettali di KP-MDR nei reparti più a rischio, associato a un programma di formazione sul significato della presenza ospedaliera di KP-MDR e delle contromisure da utilizzare.

## Setting della ricerca

Il quadro descritto nel presente lavoro deriva da dati riferiti al Presidio Ospedaliero Nord della ASL di Latina – Ospedale Santa Maria Goretti (codice struttura: 120200). Questo rappresenta il nosocomio più grande della provincia (popolazione residente nel comune di Latina: 126.746 abitanti; nella Provincia: 575.224 abitanti). (102) È DEA di II livello con elistruttura attiva h 12 e un numero di accessi annuo al PS di 66.435. Il numero di posti letto per acuti complessivi è di 406. (103) È uno dei cinque Centri Trauma di Zona nell'assetto sanitario del Lazio per la Rete Trauma Grave e Neurotrauma. È inquadrato come Unità di Trattamento Neurovascolare I nella Rete Ictus. Nella rete regionale di assistenza al parto e alla nascita si colloca con un Reparto di Ginecologia e Ostetricia e di Neonatologia di II livello. L'Ospedale è dotato di una Terapia Intensiva di tipo misto (politraumi, post-operatori, accessi per acuzie mediche). Le aree chirurgiche presenti sono: Chirurgia Generale, Ortopedia, Neurochirurgia, Chirurgia Vascolare, Otorinolaringoiatria, Oculistica, Urologia. Nel polo "Padiglione Giorgio Porfiri", collegato fisicamente al resto della struttura ospedaliera sono presenti i Reparti e *Day Hospital* di Oncologia, Ematologia e i relativi ambulatori, la Medicina Nucleare e la Anatomia Patologica.

Sul versante laboratoristico, l'U.O.C. di Patologia Clinica ha visto crescere di molto le capacità diagnostiche della sezione di Microbiologia. Infatti, a fronte di una persistente carenza di personale dedicato esclusivamente a questa sezione del Laboratorio Ospedaliero, si sono però grandemente migliorate le tecnologie in esso in uso, con un conseguente accorciamento dei tempi e della precisione delle diagnosi microbiologiche.

A partire dal 2016, al fianco delle tecniche semiautomatizzate per l'identificazione e l'antibiogramma dell'isolamento in coltura, come il sistema VITEK II® (bioMérieux), si è affiancata la tecnologia MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) che in pochi minuti, basandosi sulla spettrometria di massa, è in grado di realizzare un'identificazione chiara di isolati monomicrobici a livello di specie, genere e famiglia. Anche la tipologia di risposte riguardo il delicato problema della corretta identificazione delle resistenze è migliorato nel corso dell'ultimo biennio, con la presa di coscienza che la diagnostica doveva spostarsi da un modello di esclusiva "ricerca della probabile eziologia

microbica” a quello messo a disposizione da pannelli di rapida identificazione “sindromica” come il FILMARRAY™ (bioMérieux). **(figura 7 a)**

In questo caso, di fronte a infezioni invasive campioni come le emocolture o campioni respiratori con i sistemi di diagnostica molecolare attualmente disponibili è consentito identificare rapidamente (in 1-2 ore) i principali enterobatteri responsabili di sepsi e i principali tipi di β-lattamasi clinicamente rilevanti (ESBLs e carbapenemasi). **(figura 7 b)**

**Figura 7. Schermate esemplificative di risposta con *Pneumonia Panel plus*, FILMARRAY™ (bioMérieux). Per gentile concessione Dott. Giovanni Blanco (responsabile U.O.S. Microbiologia, Laboratorio Patologia Clinica Ospedale Santa Maria Goretti)**

**a. Spettro di patogeni individuati.**

Bacteria		Bin (copies/mL)			
		10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	≥10 <sup>7</sup>
Not Detected	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex				
Not Detected	<i>Enterobacter cloacae</i> complex				
Not Detected	<i>Escherichia coli</i>				
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>				
Not Detected	<i>Klebsiella aerogenes</i>				
Not Detected	<i>Klebsiella oxytoca</i>				
Not Detected	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group				
Not Detected	<i>Moraxella catarrhalis</i>				
Not Detected	<i>Proteus</i> spp.				
Not Detected	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Not Detected	<i>Serratia marcescens</i>				
Not Detected	<i>Staphylococcus aureus</i>				
Not Detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>				
Not Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Not Detected	<i>Streptococcus pyogenes</i>				

**b. Caratteristiche geniche di resistenza individuate dal FILMARRAY™ (bioMérieux).**

Antimicrobial Resistance Genes	
⊘ N/A	CTX-M
⊘ N/A	IMP
⊘ N/A	KPC
⊘ N/A	<i>mecA/C</i> and MREJ
⊘ N/A	NDM
⊘ N/A	OXA-48-like
⊘ N/A	VIM

**Note:** Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. A Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance cannot be definitively linked to the microorganism(s) detected. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing and FilmArray Pneumonia Panel plus results should be used in conjunction with culture results for the determination of susceptibility or resistance.

Oltre ai pannelli di *PCR multiplex* forniti dal FILMARRAY™ (bioMérieux), nel laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina è stata acquisita anche la diagnostica mirata con Xpert® Carba-R (Cepheid) che identifica e differenzia tramite real-time PCR i fattori plasmidici per la produzione di carbapenemasi KPC, NDM, VIM, OXA-48 e IMP. In considerazione dell'importanza di avere non solo un fenotipo di resistenza ma anche il cosiddetto "antibiogramma molecolare" queste metodiche di biologia molecolare sono risultate molto importanti.

Nella pratica clinica, di fronte a quadri di resistenza particolarmente impegnativi e alla necessità di valutare delicate scelte terapeutiche, talvolta ci si è avvalsi della collaborazione del laboratorio del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Università "Sapienza" - Policlinico "Umberto I" di Roma (Prof. V. Vullo, Prof. C. Mastroianni), per la valutazione con microdiluizioni in brodo di MIC e sinergismi.

La necessità di valutare anche correttamente il dato della colonizzazione da parte di patogeni MDR ha portato inoltre ad introdurre nella pratica terreni cromogeni selettivi per la rapida identificazione dei CRE (Agar chromID™ CARBA (CARB), bioMérieux®). **(figura 2)** Questo ha permesso l'inizio su ampia scala della sorveglianza attiva per i *carriers* rettali di KP-MDR, con risultati affidabili in tempi di risposta più rapidi.

## Metodi

Il presente lavoro costituisce in primis una analisi descrittiva di un approccio multimodale per il controllo della diffusione dei CRE e in particolare di KP-MDR nel presidio ospedaliero Nord della ASL di Latina e della sua crescita nel tempo.

Al fine di conoscere al basale e durante tutto il periodo di osservazione l'entità del problema, è stata condotta una analisi retrospettiva del numero degli isolamenti microbiologici nell'Ospedale, prendendo in esame quanto presente nel sistema di archiviazione di COPERNICO® (bioMérieux) presente dal 2012. COPERNICO® è un software gestionale per la microbiologia che migliora l'efficienza del laboratorio nella refertazione dei risultati, nella integrazione informatica dei sistemi diagnostici microbiologici e nella gestione dei collegamenti strumentali al LIS (software gestionale generale di laboratorio). Presenta una sezione diretta all'archiviazione delle risposte che permette l'effettuazione di alcune ricerche epidemiologiche. Queste hanno riguardato isolamenti clinici e tamponi di screening per CRE, che hanno visto un intensificarsi delle richieste in particolare dal primo aprile 2019 con l'inizio di un progetto di sorveglianza attiva in Reparti ad alto rischio. Infatti, mentre nel periodo antecedente a questa data la maggioranza dei tamponi rettali con specifica richiesta di "ricerca *Klebsiella pneumoniae* KPC" si associava in realtà all'esigenza clinica di capire se un paziente era ad alto rischio di sviluppo di infezione da questo germe, successivamente esse sono entrate in un programma strutturato di *infection control* per la individuazione dei portatori e la presa d'atto di precauzioni da contatto. Da precisare che in alcuni Reparti, questo utilizzo della metodica ha preceduto l'inizio della sorveglianza attiva, con elevati numeri di richieste già nel 2018 come conseguenza di un *outbreak* (es. Ematologia, Neonatologia) o per la nota situazione endemica (Rianimazione).

A tal fine, il periodo descritto è stato diviso in osservazioni preliminari antecedenti al progetto strutturato di controllo della colonizzazione/infezione da KP-MDR e osservazioni in corso di quest'ultimo.

L'attuazione di questo progetto tramite la creazione prima di un "*bundle anti-KPC*" è iniziata a partire da alcune esperienze di *outbreak* in specifici Reparti dal 2017 in poi. L'esecuzione sistematica del tampone rettale (sorveglianza attiva) all'ingresso del paziente e ogni settimana durante la degenza è avvenuta a partire da Aprile 2019 e di qui valutata

fino a Settembre 2019 (primi 6 mesi). È stata quindi analizzata e correlata a fattori provenienti dal Sistema Informatico Ospedaliero come il numero di ricoveri mensili e i degenti contemporaneamente presenti nel Reparto, per stabilire carico complessivo di richieste al laboratorio e indicatori epidemiologici rilevanti come prevalenza puntuale e incidenza mensile.

Per la quantificazione degli *outcomes* del progetto sono stati combinati altri dati, come la misurazione dell'aderenza al lavaggio mani e i consumi di soluzione idroalcolica e di antibiotici, provenienti da altre fonti ospedaliere (schede di osservazione pratica in reparto, registri farmaceutici). Questi sono stati utilizzati per avere un feedback al progetto educativo parte del programma.

Riassumendo, tutti gli indicatori scelti per la valutazione al basale e di miglioramento comportata dall'intervento sono stati:

- percentuale di resistenza al meropenem in tutti i campioni ospedalieri ed emocolture
- sorveglianza attiva della colonizzazione da KPC (incidenza e prevalenza)
- valutazione periodica di aderenza del lavaggio delle mani e misurazione del consumo di soluzione alcolica (l / 1000 giorni di ricovero)
- DDD<sup>1</sup> di meropenem.

La scelta degli *steps* del *bundle* e di questi indicatori è stata frutto di un protocollo di scambio con l'applicazione di un modello di controllo della infezione/colonizzazione da KP-MDR già applicato con successo presso il Policlinico di Modena e Reggio Emilia. Il "*bundle anti-KPC*" strutturato in 10 *steps* così come in **tabella 9** è stato presentato alle riunioni del CIO come parte del programma strutturato all'inizio del 2019, ma di fatto molti degli *steps* sono stati applicati già in precedenza seguendo le fattibilità nei singoli contesti ospedalieri a rischio, così come verrà illustrato nei successivi capitoli del presente lavoro.

---

<sup>1</sup> La Dose Definita Giornaliera o *Defined Daily Dose* (DDD) di un farmaco rappresenta una misura atta a standardizzare e confrontare rispetto all'atteso il consumo dello stesso. La DDD rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta quindi di un'unità standard assumendo che le realtà di riferimento ad esempio l'utilizzo fra ospedali/reparti diversi sia omogeneo e non è esemplificativo della dose raccomandata per il singolo paziente). Le DDD delle varie specialità farmaceutiche sono assegnate e aggiornate a livello internazionale, dal Centro collaborativo WHO per le statistiche sui farmaci di Oslo. In Italia, il Centro di riferimento per le DDD è il Durg-Italia, un'associazione scientifica affiliata *European Drug Utilization Research Group*. (132) (133)



**Tabella 9. “Bundle anti-KPC” promosso dal gruppo operativo del CIO (ASL di Latina, 2019)**

<b><u>STEP</u></b>	<b><u>MISURA SUGGERITA</u></b>
<b>1</b>	<b>LAVAGGIO MANI</b>
<b>2</b>	<b>PRECAUZIONI DA CONTATTO</b>
<b>3</b>	<b>AGGIORNAMENTI E FORMAZIONE PERMANENTE</b>
<b>4</b>	<b>LIMITARE USO ECCESSIVO DEI <i>DEVICES</i></b>
<b>5</b>	<b>NOTIFICA IMMEDIATA DELLA PRESENZA DI INFEZIONE O COLONIZZAZIONE DI KP-MDR</b>
<b>6</b>	<b>COMUNICAZIONE DELLA COLONIZZAZIONE ALLA DIMISSIONE</b>
<b>7</b>	<b>PULIZIE AMBIENTALI ED ORGANIZZAZIONI STRUTTURALI (COMPRESA REGOLAMENTAZIONE DELL’ACCESSO AI VISITATORI)</b>
<b>8</b>	<b>PROGRAMMA DI <i>ANTIBIOTIC STEWARDSHIP</i></b>
<b>9</b>	<b><i>STAFF COHORTING</i></b>
<b>10</b>	<b>SCREENING DEI CONTATTI E SORVEGLIANZA ATTIVA MEDIANTE TAMPONE RETTALE</b>
<b>11</b>	<b>UTILIZZO DI SPUGNE DI CLOREXIDINA *</b>

**\*misura non ancora utilizzata**

L'utilizzo di *bundle* nella lotta alle infezioni da KP-MDR, veniva scelto per la caratteristica capacità di essere universalmente comprensibile e per la dimostrata efficacia in altri contesti, in primis quello di una realtà "anomala" nel contesto italiano per il risultante basso tasso di incidenza di KP-KPC come il Policlinico di Modena e Reggio Emilia. Precedenti esempi significativi di applicazione di "*bundle anti-KPC*" che integravano procedure di screening con rafforzamento delle misure di contenimento della diffusione in reparti di lungo degenza sono già presenti da anni in letteratura, evidenziando che questo può portare a una significativa riduzione dell'incidenza di nuove infezioni/colonizzazioni. (104) (105) Più difficile risulta l'applicazione in contesti acuti ad alto *turnover* dei soggetti ricoverati e del personale. Infatti pochi studi sono ad oggi stati fatti che riescano a considerare fattori quali la non disponibilità di isolamento in stanza singola, come ad esempio un recente trial olandese sulle infezioni da batteri produttori di ESBL. (106)

Il supporto all'applicazione di un *bundle* così strutturato arriva comunque dalle principali linee guida in merito ai CRE. (62) (69) (107)

Inoltre, a ribadire l'importanza di alcuni degli *steps* inseriti nel *bundle*, in primis la sorveglianza attiva delle colonizzazioni e delle batteriemie, intervenivano anche richiami nelle Circolari Ministeriali aggiornate al 2018. (108)

L'analisi dei dati, trattandosi di uno studio epidemiologico osservazionale, è stata prevalentemente di tipo descrittivo. Per l'analisi dei risultati, i dati sono stati espressi come numeri assoluti e frequenze percentuali. In questo modo è stata effettuata una prima valutazione in termini di *trend* della variazione dei principali indicatori del programma di intervento attuato.

Nell'analisi di alcune esperienze preliminari descritte nella parte "Osservazioni preliminari" è stata effettuata una analisi di regressione logistica univariata. Per l'analisi statistica si è utilizzato EpiInfo™ versione 7.2 (CDC software, 2019). Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0.05$ .

La conduzione dello studio rispecchia quanto stabilito dai principi della dichiarazione di Helsinki. Sostanzialmente ha comportato la sola raccolta dati da fonti cliniche/ospedaliere che ha rispettato i criteri di segretezza e le comuni norme di buona pratica clinica, non comportando in nessun modo variazioni dai comuni standard terapeutici. Eventuali dati

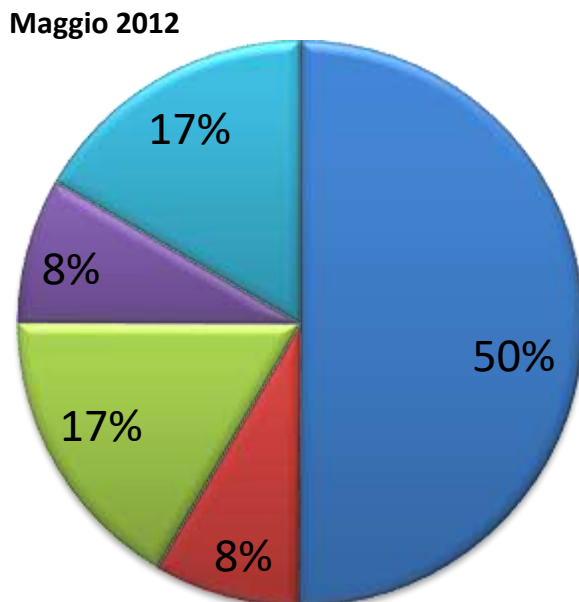
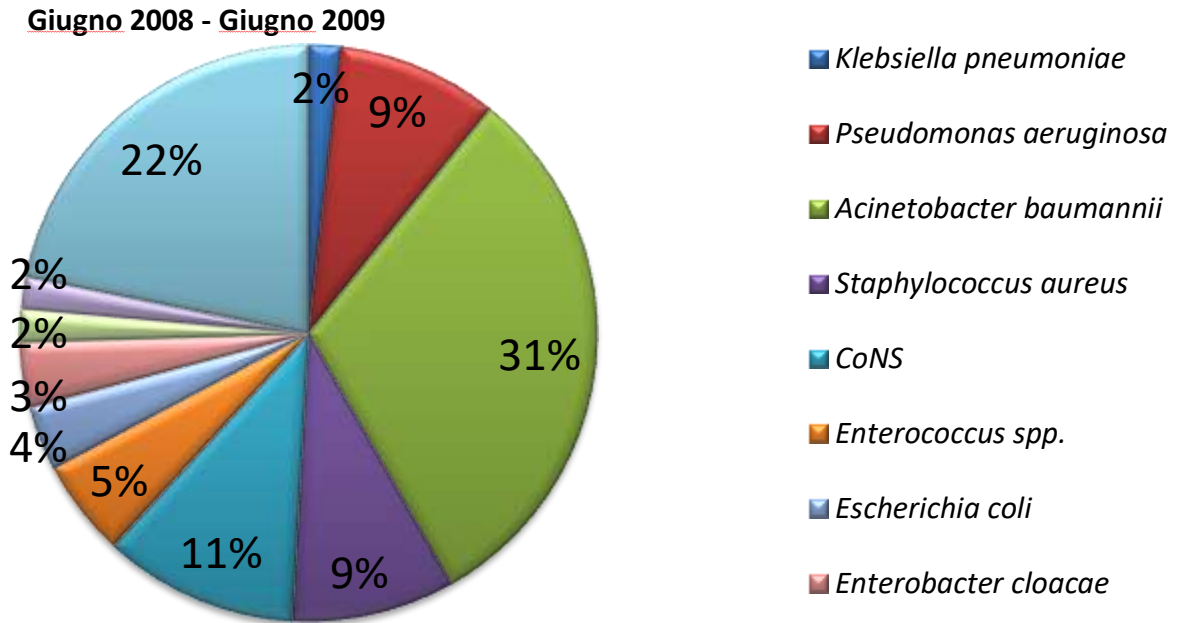
sensibili dei soggetti fonte dei campioni microbiologici di sorveglianza sono stati trattati in ottemperanza al vigente GDPR - *General Data Protection Regulation* del Regolamento Europeo 679/2016, G.U. 04/05/2016.

### **Osservazioni preliminari**

A partire dall'anno 2011 anche nella ASL di Latina, in linea con i dati nazionali, è stato evidenziato un aumento delle infezioni da KP-MDR.

Ciò ha rappresentato l'ulteriore conferma che fra i germi responsabili di infezioni nosocomiali, soprattutto nelle aree critiche, sin dai primi anni duemila la netta predominanza era dei Gram negativi rispetto ai Gram positivi. La novità verificatasi dopo il 2011 era dunque una diminuzione di isolati clinici di *Acinetobacter baumannii* e un incremento invece degli isolati di *Enterobacteriaceae*, fra i quali *Klebsiella pneumoniae* in particolare. Analisi epidemiologiche nel Reparto di Terapia Intensiva del P.O. Nord-Ospedale S. M. Goretti di Latina eseguite all'epoca per il CIO mostravano come le infezioni da *Klebsiella pneumoniae* rappresentavano solamente il 2% di tutte le cause di infezioni nosocomiali contratte nel reparto di Rianimazione nell'anno 2008-2009, mentre da una analisi puntuale svoltasi a Maggio 2012 queste erano balzate al 50% (**figura 8**).

**Figura 8. Cambiamento della ecologia microbica in Terapia Intensiva del P.O. Nord- Ospedale S. M. Goretti di Latina nei due campionamenti nel 2008-2009 e nel 2012: dati ricavati da pazienti affetti da infezioni nosocomiali nei rispettivi periodi.**



Inoltre, a questo corrispondeva un incremento delle resistenze antibiotiche, infatti già nel primo semestre del 2012 il 64,1% degli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* dell'ospedale risultava insensibile ai carbapenemici e questa percentuale è cresciuta ulteriormente negli anni a seguire. (tabelle 10)

**Tabella 10**

**a. Esami colturali positivi (totale richieste interne) per *Klebsiella pneumoniae* dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina e fenotipi di resistenza, aa 2012-2019.**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019 (fino a settembre)
<b>Tutti campioni</b>	250	248	256	211	282	336	448	474
<b>ESBL +*</b>	93,7%	92,7%	87,5%	79,6%	88,2%	89,4%	87,1%	95,1%
<b>MEROPENEM R</b>	64,1%	66,5%	55,9%	51,6%	63,3%	67,6%	66,4%	84,2%
<b>COLISTINA R**</b>	18,8%	17,6%	33,8%	21,4%	24,4%	24,2%	24,8%	6,8%
<b>GENTAMICINA R</b>	19,1%	14,0%	22,6%	32,8%	47,1%	69,0%	50,0%	63,0%

**b. Emocolture positive per *Klebsiella pneumoniae* dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina e fenotipi di resistenza, aa 2012-2019.**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019 (fino a settembre)
<b>Tutti campioni</b>	48	57	39	33	57	59	55	51
<b>ESBL +*</b>	97,9%	94,7%	87,2%	87,9%	91,2%	91,2%	76,4%	94,3%
<b>MEROPENEM R</b>	83,0%	87,7%	66,7%	75,6%	73,7%	79,6%	67,3%	71,4%
<b>COLISTINA R**</b>	27,1%	11,0%	16,2%	25,0%	21,4%	25,4%	20,4%	0%
<b>GENTAMICINA R</b>	19,1%	5,3%	28,2%	34,4%	50,9%	71,2%	60,0%	48,6%

c. Emocolture positive per *Klebsiella pneumoniae* nel Reparto di Rianimazione dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina e fenotipi di resistenza, aa 2012-2019.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019 (fino a settembre)
<b>Tutti i campioni</b>	36	31	16	19	24	24	29	20
<b>ESBL +*</b>	97,1%	100%	81,3%	100%	91,7%	100%	93,1%	100%
<b>MEROPENEM R</b>	91,4%	93,5%	81,3%	94,7%	70,8%	95,8%	82,7%	87,5%
<b>COLISTINA R**</b>	33,3%	19,4%	6,7%	44,5%	25%	41,7%	28,6%	0%
<b>GENTAMICINA R</b>	25,7%	13,3%	25,0%	38,9%	54,2%	83,4%	48,3%	37,5%

Fonte dati: Archivio referti antibiogrammi con Vitek II ricavati da software Copernico (bioMérieux®).

\* Presunti produttori di ESBL secondo le regole CLSI elaborate dal sistema esperto AES (*Advanced Expert System*) di VITEK II, che prevedono come criterio per esprimere la sospetta presenza di ESBL un valore di MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  per cefpodoxime, ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone o aztreonam. Tuttavia, questo sistema fenotipico può non risultare attendibile nella rilevazione di ESBL + per fattori legati alla permeabilità di queste ultime rispetto alla membrana cellulare batterica e ciò va tenuto presente nella interpretazione di queste elevate percentuali.

\*\*Il dato di Resistenza alla Colistina con le metodiche automatizzate non rappresenta il *gold standard* (lo è invece la microdiluizione in brodo): per tale motivo nel corso dell'ultimo anno è stato deciso da parte della microbiologia di non fornire più questo dato in refertazione standard dell'antibiogramma, mentre viene eseguita la microdiluizione in brodo su richieste selezionate.

Un piccolo studio epidemiologico fu svolto nel 2011 per tracciare l'inizio a livello locale del preoccupante fenomeno della resistenza ai carbapenemi in *Klebsiella pneumoniae*, che in effetti riproduceva una emergenza a livello mondiale.

Durante questo periodo sono stati raccolti i ceppi isolati dai primi 10 pazienti individuati con infezione da KP resistente a meropenem per una indagine epidemiologica più approfondita. La tipologia di infezioni rappresentate era: in 7 pazienti infezioni del torrente circolatorio; in altri 3 casi vi erano rispettivamente isolati da ferita chirurgica, liquido

peritoneale, liquor; in due soggetti il germe si isolava anche da urinocoltura. L'isolamento avveniva in media 17,5 giorni dopo l'ingresso in ospedale (solo in un caso l'urinocoltura era positiva effettuata all'ingresso del paziente nel primo giorno di degenza, e si trattava di un paziente già seguito presso DH ematologico di altro nosocomio). Nove pazienti avevano ricevuto terapia antibiotica precedente con  $\beta$ -lattamici. La mortalità osservata nel gruppo di pazienti fu del 50%.

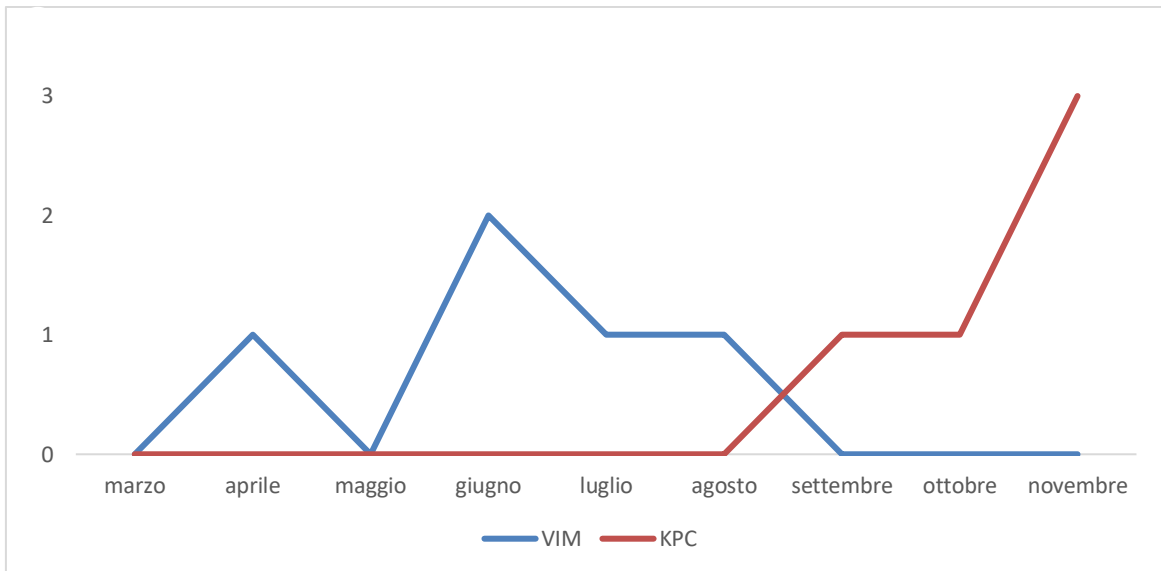
I fenotipi di resistenza per i carbapenemi mostrati dal sistema automatizzato VITEK II (bioMérieux®) sono stati confermati con test manuale (HODGE test modificato). Sono stati, quindi, inviati i ceppi presso un laboratorio di riferimento esterno (Dipartimento di Malattie Infettive, Policlinico Umberto I) per l'analisi genotipica. Questo ha permesso di scoprire che in termini temporali, nei primi isolati vi era la presenza di una metallo  $\beta$ -lattamasi di tipo VIM, cui è seguita la comparsa e successiva sostituzione da parte di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi di tipo KPC.

I ceppi di KP-MDR erano rappresentati nei primi isolati da ST101 produttore di una metallo- $\beta$ -lattamasi di tipo VIM, cui seguì (ad Ottobre 2011) la comparsa e successiva sostituzione da parte di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di serin-carbapenemasi KPC (nella maggioranza dei casi ST 512 che successivamente si è diffusa nel reparto di Terapia Intensiva, mentre ST 650 e ST258 sono state rilevate in due pazienti con precedenti contatti presso altre strutture ospedaliere e ricoverati rispettivamente in Ematologia e Medicina d'Urgenza). Va segnalato che nello stesso periodo nella vicina area degli ospedali romani venivano descritti come maggiormente circolanti i due ceppi ST 512 e ST 258, suggerendo che, seppure la circolazione dei geni blaKPC sia legata a plasmidi e quindi frequentemente possibile fra ceppi diversi, la fitness di alcune popolazioni batteriche fra loro distinte potrebbe spiegare la maggiore diffusione di un clone rispetto ad altri. Quindi la circolazione interospedaliera dei pazienti affetti/colonizzati può contribuire a diffondere questi cloni più resistenti in ondate successive. (109) Questo interessante fenomeno di *clonal replacement* ha riprodotto su scala locale anche presso il P.O. Nord della ASL di Latina quanto avvenuto a livello globale e descritto in altre realtà ospedaliere in letteratura. (110) (111) Nella **figura 9** ne è descritto l'andamento temporale nella piccola esperienza dell'ospedale S.M. Goretti di Latina.

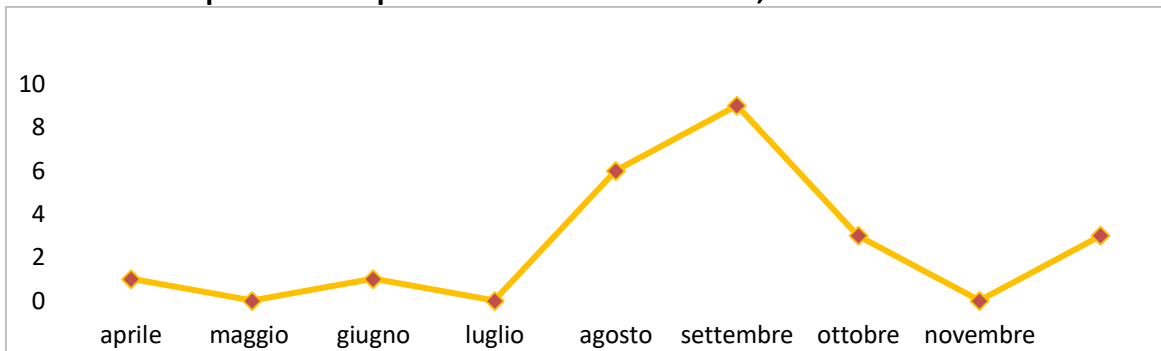


Figura 9.

A) Diagramma illustrativo della comparsa sequenziale di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* VIM e di quelli KPC nello studio pilota sui primi 10 isolati comparsi nell' Ospedale S.M. Goretti di Latina nel 2011 e sottoposti ad analisi genotipica.



B) Diagramma illustrativo dell'andamento del numero di nuove infezioni da KP-MDR nel Reparto di Terapia Intensiva e Rianimazione, anno 2011.



Visto l'elevato impatto della diffusione di KP-MDR in Terapia Intensiva fin dal principio, venne effettuato uno studio osservazionale in pazienti ricoverati presso questo reparto servendosi di dati raccolti a letto del paziente e su cartelle cliniche nel periodo di Maggio 2012. Il reparto era composto da 12 posti letto, con un case-mix variegato (politrauma, chirurgico e medico). Il numero dei pazienti ricoverati nel periodo in oggetto risultava di 23: 19 (82,6%) di sesso maschile e 4 (17,4%) di sesso femminile, con un'età media di 65 anni (16-88). Il 21,7% di essi afferiva da altro reparto ospedaliero: Medicina d'Urgenza 2, Neurochirurgia 1, Osservazione Breve Intensiva 1 e Chirurgia 1. I motivi del ricovero risultavano di tipo "Politrauma" (19,6%), "Medico" (56,5%), "Chirurgico" (26%). L'unico fattore di rischio statisticamente significativo emerso all'analisi statistica per infezione da KP-MDR fu la vicinanza di letto dei pazienti affetti ( $p \leq 0,05$ ), a paragone con gli altri analizzati: comorbidità, età maggiore di 65 anni, GCS $<4$ , chirurgia, antibioticoteraapia precedente, provenienza da altro reparto, catetere venoso centrale (CVC), ventilazione meccanica assistita (VMA) (**tabella 11**). La trasmissione di KP--MDR risultava quindi strettamente legata alle procedure assistenziali. La vicinanza letto come fattore di rischio preponderante portava a ritenere cruciali per limitarne la diffusione la promozione di programmi strutturati del lavaggio mani con addestramento del personale e il *cohorting* dei pazienti identificati come colonizzati.

**Tabella 11. Analisi statistica univariata dei fattori di rischio associati a infezione da KP-MDR nel mese di Maggio 2012 in Terapia Intensiva, Ospedale S. M. Goretti di Latina.**

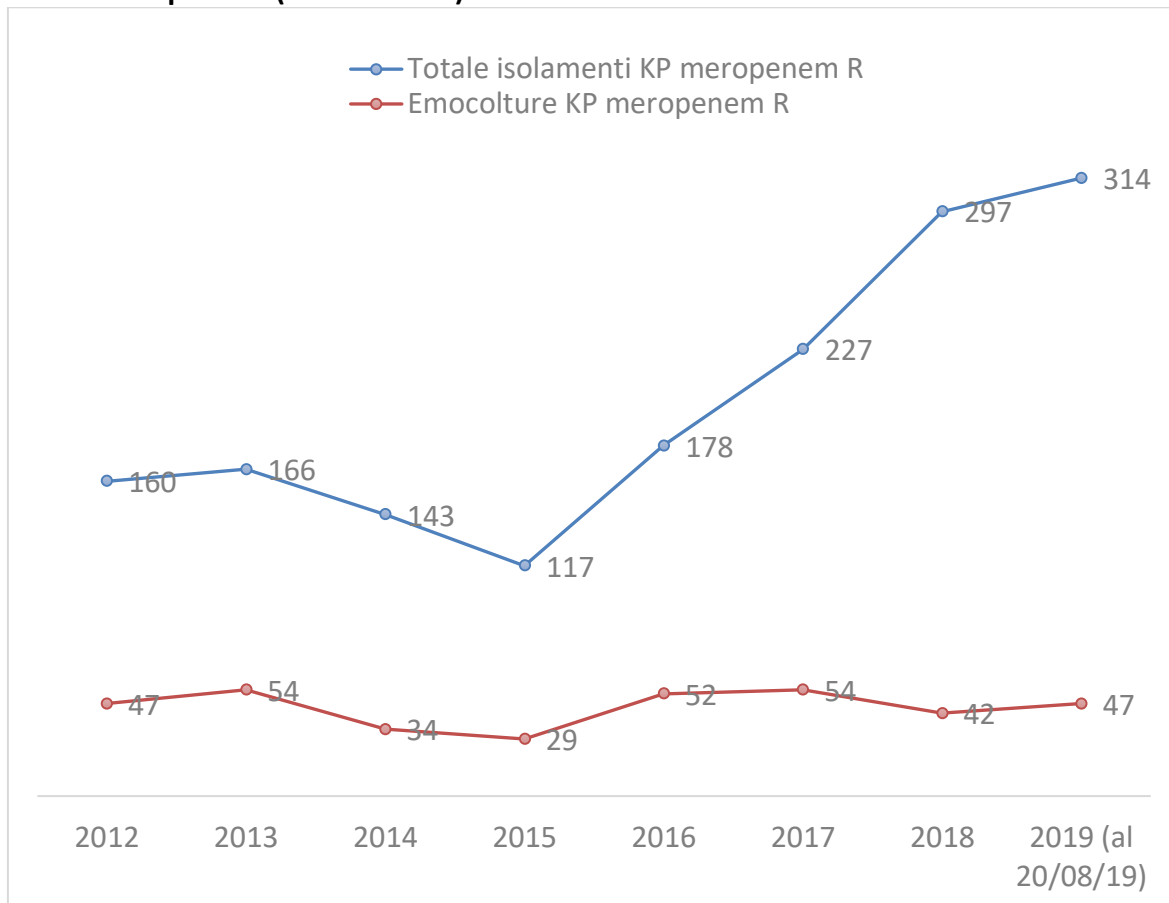
VARIABILE	PZ CON INFEZIONE DA KP-MDR	PZ SENZA INFEZIONE DA KP-MDR	OR (95% CI)	RR (95% CI)	P-VALUE
Comorbidità	5	16	0,31 (0,03-3,68)	0,48 (0,10-2,32)	0,97
Età > 65 aa	3	10	0,70 (0,07-6,97)	0,77 (0,20-3,03)	0,70
GCS < 4	2	1	8,8 (0,30-500,43)	3,33 (1,02-10,92)	0,08
Intervento chirurgico	3	8	1,13 (0,11-10,97)	1,09 (0,28-4,32)	0,90
Pregressa antibioticoterapia	2	3	2,33 (0,14-28,32)	1,80 (0,45-7,14)	0,42
Provenienza da altro Reparto	2	3	2,33 (0,14-28,32)	1,80 (0,45-7,14)	0,42
CVC	6	13	-	-	-
VMA	4	15	0,27 (0,02-5,08)	0,42 (0,11-1,56)	0,23
Esposizione a numero di antibiotici > 2	3	5	2,4 (0,23-24,10)	1,88 (0,49-7,24)	0,36
Esposizione a Fluoroquinolonici	1	1	3,20 (0,03-266,53)	2,10 (0,43-10,23)	0,42
Esposizione a Carbapenemici	2	4	1,63 (0,11-17,37)	1,42 (0,34-5,86)	0,63
<b>Vicinanza letto</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>0,15 (0,01-1,68)</b>	<b>0,27 (0,06-1,15)</b>	<b>0,05</b>

**N.B. La numerosità ridotta del campione (tot. 23 ricoverati) va tenuta presente nella interpretazione dei dati e la scarsa rappresentatività gioca un ruolo sul mancato emergere anche di altri fattori di rischio per KP-MDR noti in letteratura.**

Analizzando invece in maniera più estesa l'andamento temporale della diffusione di KP-KPC nell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina, il primo isolamento risale ad aprile 2011 e il picco di incidenza nel primo anno di comparsa fu a luglio 2011. L'analisi in dettaglio dei primi casi mostrava come KP-MDR ha iniziato a diffondere su più larga scala nell'ospedale a partire dal secondo semestre del 2011. Considerando che all'epoca praticamente tutti gli isolamenti provenivano da campioni clinici, si è assistito a un trend di costante crescita del numero dei casi, seguito da un relativo decremento del numero delle infezioni da KP-MDR nel biennio 2014-2015 (con un conseguente minor numero di sepsi) seguito da una successiva inesorabile ripresa del numero di nuovi isolamenti microbiologici. Tuttavia va segnalato (ed è visibile in **figura 10**) che il numero di infezioni batteriemiche è rimasto relativamente stabile, a fronte di un incremento totale degli isolamenti di KP-MDR, che iniziavano ad essere espressione della ricerca anche della colonizzazione da parte dei clinici (seppure senza la presenza ancora di una periodicità sistematica) e del maggior riscontro in campioni di più difficile interpretazione per il loro reale valore clinico quali le urinocolture.

**Figura 10. Esami culturali positivi (numero assoluto per qualsiasi campione da richiesta interna all'ospedale e per emocolture) per *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici nell'Ospedale S.M. Goretti di Latina, aa 2012-2019.**

**Fonte dati: Antibiogramma automatizzato con Vitek II con analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).**



Le considerazioni viste sopra in merito alla rapida diffusione di KP-MDR a livello del nosocomio, hanno portato a richiedere una maggiore promozione della corretta prassi di igiene delle mani fra il personale sanitario della ASL di Latina che è stata iniziata nel 2012 nell'ambito di un programma di formazione. Tale necessità coincideva anche con l'introduzione della soluzione alcolica in ospedale, cosa che veniva attuata "a cerchi concentrici di rischio" a partire dalle aree nevralgiche dei reparti di Rianimazione e Medicina d'Urgenza. Come noto, infatti, la pratica dell'*handrub* con soluzione alcolica, rispetto all'*handwash* con acqua e sapone tradizionale, presenta la stessa efficacia nella rimozione della flora batterica non residente dalle mani degli operatori sanitari, facilitando però questi ultimi grazie a:

- una rapidità maggiore della procedura (20-30 secondi versus 40-60 secondi)
- una maggiore disponibilità della soluzione alcolica anche in punti lontani dall'acqua (testata del letto del paziente, aree comuni di transito, tasca del camice...)

In tal modo è meglio garantito il rispetto dei 5 momenti e dell'area paziente. (58)

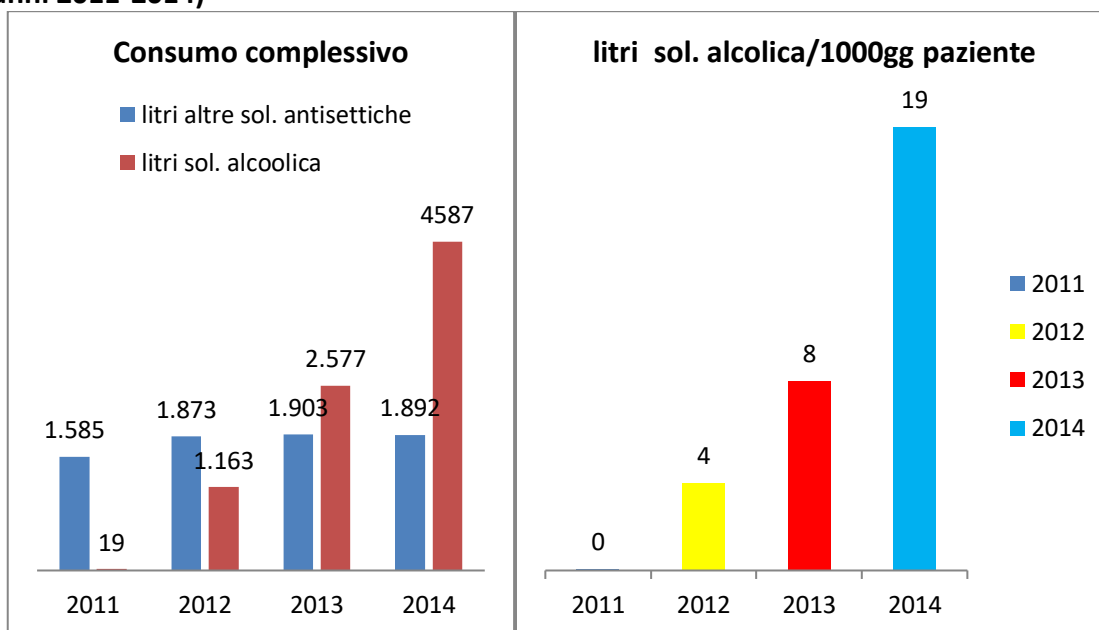
Fra le osservazioni preliminari alla situazione analizzata dal presente studio va quindi considerato quanto verificatosi in occasione della prima distribuzione dei dispositivi erogatori di soluzione idroalcolica (Septaman gel®), che nel Presidio Ospedaliero Nord - Ospedale S.M. Goretti di Latina avveniva nel mese di Febbraio 2012. Contestualmente, nei reparti venivano effettuate delle sessioni di training rivolte ai due turni giornalieri contigui medico, infermieristico e di personale ausiliario, riproposte più volte fino al raggiungimento di tutto il personale e tenute da medici dell'UOC di Malattie Infettive. Successivamente, come da indicazioni WHO, l'aderenza alle procedure di lavaggio mani veniva valutata prima e dopo il lavoro di formazione. Le schede proposte dalla WHO per valutare l'aderenza al lavaggio delle mani sono state compilate in 10 sessioni di osservazione. I dati raccolti sono stati rielaborati per il calcolo della compliance e *ratio* azioni/indicazioni. Nel Reparto di Terapia Intensiva la compliance totale al lavaggio mani risultava del 30.9% a maggio 2012 e 47,8% dopo un mese dal training. L'aderenza complessiva ritornava al 23,5% a un anno di distanza, evidenziando l'importanza di periodiche ripetizioni del *training*.

Comparando l'aderenza per gruppi di specifiche figure professionali prima e dopo il *training*, si è osservato per gli infermieri un aumento nell'aderenza dal 36 % al 46,6%, per i

medici dal 29.6% al 62%. Per quanto riguarda l'aderenza stratificata fra i 5 momenti proposti dalla WHO questa è stata più alta prima di procedure aseptiche (ratio: 0,475 nel gruppo pre e 0,510 in post), più bassa dopo contatto con le superfici ambientali ed oggetti (ratio: 0,215 nel gruppo pre e 0,300 in post), senza differenze significative nei due periodi pre e post-training posti a confronto.

Il consolidarsi nell'utilizzo della soluzione alcolica è stato seguito anche in maniera indiretta valutando il consumo della stessa. Questo ha mostrato un progressivo aumento delle richieste di soluzione alcolica da parte dei Reparti negli anni immediatamente successivi alla sua introduzione (**figura 11**).

**Figura 11. Consumo di soluzione alcolica per il lavaggio mani nel P.O. Nord di Latina (anni 2011-2014)**



Considerando i *gold standard* in termini di indicatori suggeriti dalla WHO (aderenza al lavaggio mani misurata direttamente almeno del 70% e consumo di soluzione alcolica di almeno 20-30 l/1000 giorni paziente in aree non critiche) ancora era presente molto lavoro da svolgere per migliorare questa pratica. (61)

Una altra azione che fu intrapresa da parte del CIO nei confronti del crescente numero di casi di infezioni da KP-MDR, fu quella di cercare di tracciare e standardizzare la tipologia di richieste terapeutiche. Questo per la mancanza di schemi terapeutici che fossero semplicemente supportati dall'antibiogramma e il richiesto invece associazioni di farmaci ad alto dosaggio al di fuori delle semplici indicazioni di scheda tecnica e spesso quindi passibili di una grande eterogeneità.

Fu elaborata quindi dal Servizio Farmaceutico Ospedaliero una apposita scheda per la richiesta dei farmaci necessari alla terapia delle infezioni da KPC, che secondo la prassi allora era perlopiù costituita da una associazione ad alto dosaggio di carbapenemici, colistina e tigeciclina. **(figura 12)**





Nell'anno successivo, a cercare di completare il quadro di conoscenza del numero di reali nuove infezioni invasive da parte di KP-MDR, entrava inoltre in obbligo la raccomandazione di effettuare notifica con la apposita scheda di sorveglianza delle batteriemie da Enterobacteriaceae Produttrici di Carbapenemasi (CPE) con l'apposito modulo (**figura 13**), come da Circolare Ministeriale del 26 febbraio 2013 "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)". (75)

**Figura 13. Scheda di sorveglianza delle batteriemie da CPE (75)**

SCHEDE DI SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA CPE (ENTE BATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI). L'intercettazione e la notifica, entro 48 ore dalla segnalazione, da parte della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera-Fondazione, Coprolocato alla ASL, competente per territorio.

<b>A. Nome:</b> _____		<b>Cognome:</b> _____	
Sesso <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Data di nascita: __/__/____	Comune di residenza: _____	
Nazionalità: _____		Data inizio sintomi: __/__/____	
Ospedale/Struttura _____		Azienda sanitaria _____	
Città _____	Provincia _____	Regione _____	

---

la ASL ovvero il Dipartimento di Prevenzione della ASL competente per territorio invia entro 7 giorni, esclusivamente questa parte B della presente scheda alla Regione, al Ministero della salute (malinf@sanita.it) e all'ISS (sorveglianza.kpc@iss.it).

**B. Segnalato/Notificato da:** \_\_\_\_\_

Telefono: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Fax: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

Data compilazione: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_ Regione: \_\_\_\_\_

**DAI DEL PAZIENTE**

Sesso  F  M    Et  ( ) se et  < 1 anno, mesi ( )    Provincia di residenza: \_\_\_\_\_

Nazionalit : \_\_\_\_\_    Data inizio sintomi: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Origine provenuta dell'infezione:  acquisita in Italia     acquisita in Paese estero: \_\_\_\_\_

Al momento dell'inizio dei sintomi il paziente si trova?

a domicilio     in ospedale\*     in struttura residenziale territoriale

\*Indicare struttura

Se in ospedale, indicare il reparto di degenza:

<input type="checkbox"/> Terapia Intensiva
<input type="checkbox"/> Oncologia
<input type="checkbox"/> Ematologia
<input type="checkbox"/> Neuro-rabilitazione/Unit� spinale
<input type="checkbox"/> Chirurgia dei trapianti
<input type="checkbox"/> Longodegenza/Geriatria
<input type="checkbox"/> Medicina generale
<input type="checkbox"/> Chirurgia generale o specialistica
<input type="checkbox"/> Altro _____

**Microorganismo isolato:**     *Klebsiella pneumoniae*     *Escherichia coli*

Isolamento da sangue prelevato in data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Criterio microbiologico per la definizione di caso:**

<input type="checkbox"/> non sensibilit� (R.I) a imipenem e/o meropenem	<input type="checkbox"/> Produzione di carbapenemasi
conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi:	<input type="checkbox"/> KPC
	<input type="checkbox"/> Metallo-enzima
	<input type="checkbox"/> altro (specificare): _____
conferma genotipica della produzione di carbapenemasi:	<input type="checkbox"/> KPC
	<input type="checkbox"/> VIM
	<input type="checkbox"/> NDM
	<input type="checkbox"/> OXA-48
	<input type="checkbox"/> altro (specificare): _____

**Origine provenuta della batteriemia:**

primitiva

catetere venoso centrale/periferico

polmonite

polmonite associata a ventilazione

infezione delle vie urinarie

infezione addominale

infezione della ferita chirurgica (ISC)

infezione della cute e dei tessuti molli (non ISC)

altro: \_\_\_\_\_

**Esito:**     Dimesso     Deceduto     Ancora ricoverato

Trasferito (indicare da dove \_\_\_\_\_)

### **Epidemiologia ospedaliera di KP-MDR: evoluzione nel quadriennio 2016-2019**

A complicare il grave quadro per cui le *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi si erano già ormai stabilite come una delle principali cause di infezioni nosocomiali, a partire dalla fine del 2016 si è assistito comunque a una nuova ondata di recrudescenza del problema. Questo è stato dovuto a esperienze di diffusione particolarmente significative in alcuni Reparti dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina e portava a rifocalizzare l'attenzione ad interventi volti a limitarne l'entità.

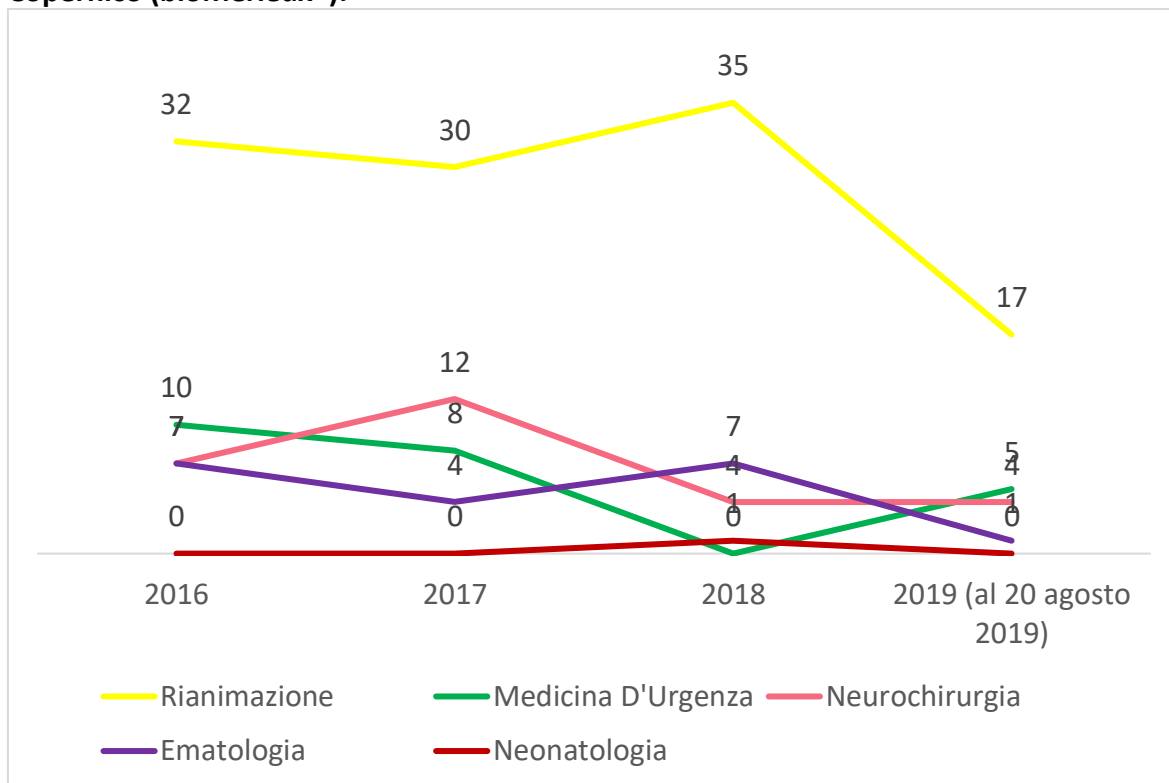
Fino ad allora, i punti suscettibili di miglioramento nella prevenzione e lotta delle infezioni da KP-MDR risultavano ad una analisi attenta:

- La difficoltà nell'attuare misure di isolamento (mancanza di adeguate risorse di spazi e personale).
- Un eccessivo uso della terapia antibiotica empirica ad ampio spettro.
- Mancanza di assiduità e precisione nelle misure di screening dei portatori.
- Concentrazione di risorse organizzative e formative nella lotta ad altri *outbreaks* (*Clostridium difficile*, *Influenza*, *Tubercolosi*, *Scabbia*).
- Difficoltà nel monitorare gli indicatori di efficacia delle contromisure già poste in essere .

Inoltre, come si cercherà di analizzare nelle pagine successive, due *outbreaks* in Reparti molto diversi, quali la Neonatologia e la Ematologia, evidenziavano la necessità di tailorizzare delle misure di controllo di generale applicazione su contesti più specifici.

A scopo riassuntivo, per evidenziarne la crescente importanza nella epidemiologia locale degli eventi infettivi nosocomiali più gravi nell'Ospedale S.M. Goretti di Latina, si descrive in **figura 14** l'andamento delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* nei reparti di Rianimazione, Medicina d'Urgenza, Neurochirurgia, Ematologia e Neonatologia negli anni 2016-2019.

**Figura 14. Andamento temporale degli isolamenti da campioni ematici di *Klebsiella pneumoniae* nei reparti di Rianimazione, Medicina d'Urgenza, Neurochirurgia, Ematologia e Neonatologia negli anni 2016-2019. Si tratta di numeri assoluti, esclusi i duplicati per singolo paziente in 30 giorni. Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).**



## LE AREE CRITICHE: RIANIMAZIONE, MEDICINA D'URGENZA e NEUROCHIRURGIA

Come si può notare in **figura 14** e in **tabella 10 c**, la stragrande maggioranza dei casi segnalati di sepsi da KP-MDR in ospedale continuano a provenire, come prevedibile, dal nucleo delle aree ad elevata intensità di cura, ovvero dalla Unità di Terapia Intensiva e Rianimazione. Per avere una idea dei flussi in questo reparto si prendono a titolo esemplificativo i dati estratti dal SIO per l'anno 2017: 264 ricoveri, 4057 giorni di degenza, con una degenza media di 11,12 giorni.

Il dato di una alta prevalenza della positività per almeno un isolamento microbiologico di KP-MDR fra i ricoverati in essa (variabile fra il 40% fino al 90% in alcuni mesi, nel corso degli ultimi anni) era decisamente troppo alto anche rispetto alla media nazionale. Per questo motivo, rivolte a questo reparto sono inizialmente partite alcune contromisure viste nelle precedenti osservazioni preliminari.

In questo setting l'analisi delle criticità faceva risaltare problematiche strutturali difficili da arginare:

- Strutturazione del reparto come *open space*, che rende più difficile delimitare isolamenti singoli e/o il *cohorting* dei soggetti ricoverati.
- Situazione di importante sovraffollamento dei pazienti, specialmente in alcuni periodi dell'anno.
- Reparto di fatto polifunzionale per *case mix* dei pazienti, con assenza di una vera e propria Terapia Intensiva Post Operatoria (TIPO) o di una Neurorianimazione (seppure presenti un alto numero di questa tipologia di pazienti, specialmente fra i politraumatizzati).

Motivata e considerata la situazione di ormai stabile endemia nel reparto, anche precedentemente all'applicazione sistematica del "*bundle anti-KPC*" (**tabella 9**) si sono iniziate ad attuare alcune delle misure presenti in esso. Le seguenti risultavano come le maggiormente passibili di miglioramento:

- Promozione della cultura del lavaggio mani con soluzione alcolica (*step 1 del bundle*): con l'obiettivo di arrivare a un ideale 70% di aderenza ai 5 momenti WHO sono stati attuati periodici training formativi e verifiche

- Limitare e razionalizzare l'uso dei devices (*step 4 del bundle*): in questo contesto veramente difficile limitarne l'utilizzo, ma si sono implementate nel tempo le misure di corretta gestione, specialmente dei cateteri venosi centrali, fonte maggiore di sepsi, quali la pratica di inserzione e cura con kit *all inclusive* che limitano il numero di manipolazioni improprie e sono ormai fortemente raccomandati dalle linee guida in merito (112)
- Programma di *Antimicrobial Stewardship (step 8 del bundle)*: anche se questo purtroppo non è ancora presente in modo strutturato, nel corso degli anni la collaborazione delle Malattie Infettive con le consulenze ha molto rafforzato le scelte di appropriata terapia antibiotica. Inoltre una collaborazione con la Microbiologia Clinica della Università "Sapienza" - Policlinico Umberto I di Roma ha permesso in casi selezionati di valutare sinergie e reale sensibilità ai carbapenemici (aldilà del dato fornito dal sistema VITEK II che è semiquantitativo sulla MIC e definisce le resistenze fino a  $\geq 16$  mcg/m, mentre è importantissimo acquisire la reale MIC quando maggiore, in modo da definire dei protocolli di terapia empirica e mirata più appropriati, specialmente con l'avvento dei nuovi farmaci per CRE). Inoltre fin dal principio membri dell'equipe di Rianimazione sono stati parte del gruppo operativo multidisciplinare del CIO dedicato alla problematica KP-MDR.

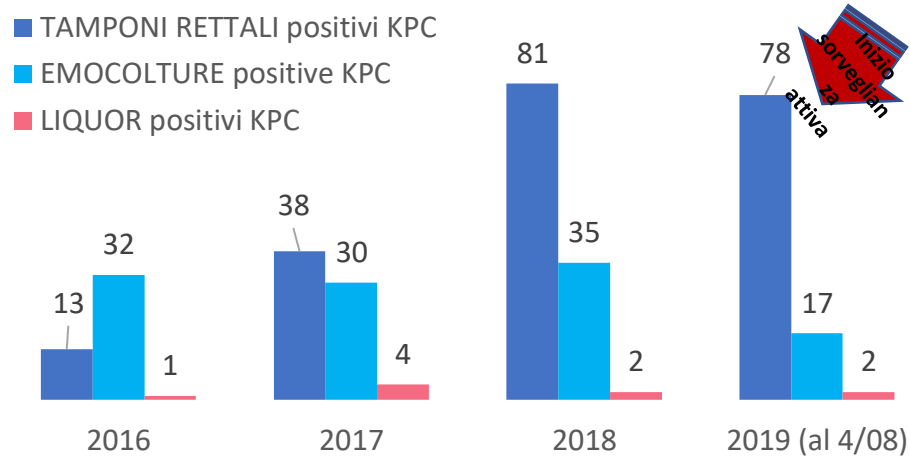
La Medicina d'Urgenza così come è integrata nei flussi interni di pazienti ricoverati presso il P.O. Nord della ASL di Latina, ha sempre rappresentato un punto di passaggio fra l'area della Terapia Intensiva e l'invio in aree di sub-intensiva come gli altri Reparti medici o chirurgici o per la stabilizzazione clinica in vista dell'invio in strutture di lungodegenza. Oltre a ciò, una certa fetta dei ricoverati è rappresentata da soggetti provenienti da PS con condizioni mediche acute e gravi ma tali da non richiedere il supporto della ventilazione meccanica assistita invasiva. Risulta quindi un punto di snodo cruciale per il transito anche di microrganismi MDR, risentendo molto dell'influsso della vicina Rianimazione.

Per quanto riguarda la Neurochirurgia, essa nella realtà della ASL di Latina rappresenta soprattutto un reparto dedicato a interventi a livello di midollo e colonna spinale e a tutte le complicanze derivate dal neurotrauma. Di qui l'elevato transito di pazienti provenienti dalla Rianimazione e portatori di derivazione liquorale. La problematica delle infezioni in questo setting è principalmente rappresentata da infezioni che pongono notevoli problematiche gestionali al clinico: le cosiddette meningiti e ventricoliti *healthcare associated*. Allo stato attuale, le raccomandazioni per la diagnosi, il *management* e la terapia di esse è riassunto nelle linee guida IDSA 2017 che trattano specificatamente questi aspetti in relazione alle infezioni associate alla presenza di derivazioni e drenaggi cerebrospinali, post somministrazione di farmaci intratecali (ad es. baclofen), posizionamento di stimolatori cerebrali profondi o conseguenti a traumi cranici o interventi neurochirurgici. Come precisato dagli autori, si tratta di un settore in cui le raccomandazioni forti non sono molte (la maggior parte sono basate sulle cosiddette *expert opinion*, poiché è difficile avere a disposizione per la natura e l'eterogeneità di questa tipologia di complicanze dei trial clinici rigorosamente strutturati). (113) Nel paziente portatore di derivazione liquorale l'insorgenza di sintomi è subdola e spesso rilevante è solo un peggioramento dello stato generale e di coscienza. Inoltre il tipo di terapia da affrontare in caso di infezione da Gram negativi MDR va accuratamente ponderata e utilizzate combinazioni che prevedano anche somministrazioni di farmaco intratecale. Secondo il panel IDSA, per il soggetto con una possibile sintomatologia indicativa l'essere colonizzati o avere infezioni di altri siti corporei da germi MDR è un fattore che deve portare il clinico a scegliere fin dall'inizio di una terapia antibiotica empirica che copra questi germi. (113) Per tutti questi motivi anche la Neurochirurgia è stato uno dei reparti pilota selezionato per attuare la sorveglianza attiva e i vari *steps* del "*bundle anti-KPC*" (**tabella 9**). Le considerazioni su tutte le misure di prevenzione rispetto alla diffusione di KP-MDR richieste hanno portato a considerare retrospettivamente i dati relativi all'isolamento di questo germe in campioni liquorali nel reparto di Rianimazione (dove afferivano inizialmente molti pazienti, **figura 15 a**) e nel Reparto di Neurochirurgia (**figura 16 a**). La precedente presenza di una positività da tampone rettale o da emocoltura per KPC risultava presente in molti pazienti, lasciando evincere che lo screening per la ricerca dei carrier ma anche la pronta

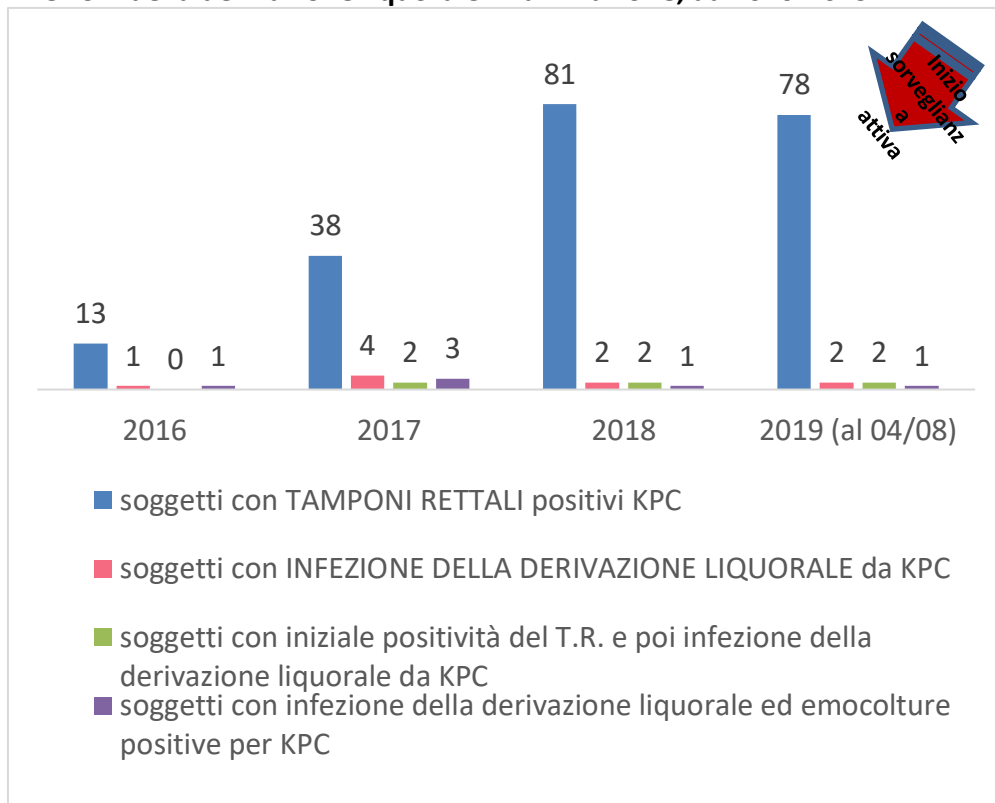
segnalazione delle batteriemie fosse anche nel nostro contesto un fattore cruciale per la scelta di terapie complesse di fronte a sintomatologia aspecifica associata a blande alterazioni della emato-chimica liquorale. **(Figure 15 b e 16 b)**

**Figura 15**

**a. Andamento reperti di positività per KP-KPC in tamponi rettali, emocolture, liquor: Rianimazione, aa 2016-2019**



**b. Correlazione positività KP-KPC in tamponi rettali ed emocolture rispetto a infezioni della derivazione liquorale: Rianimazione, aa 2016-2019**

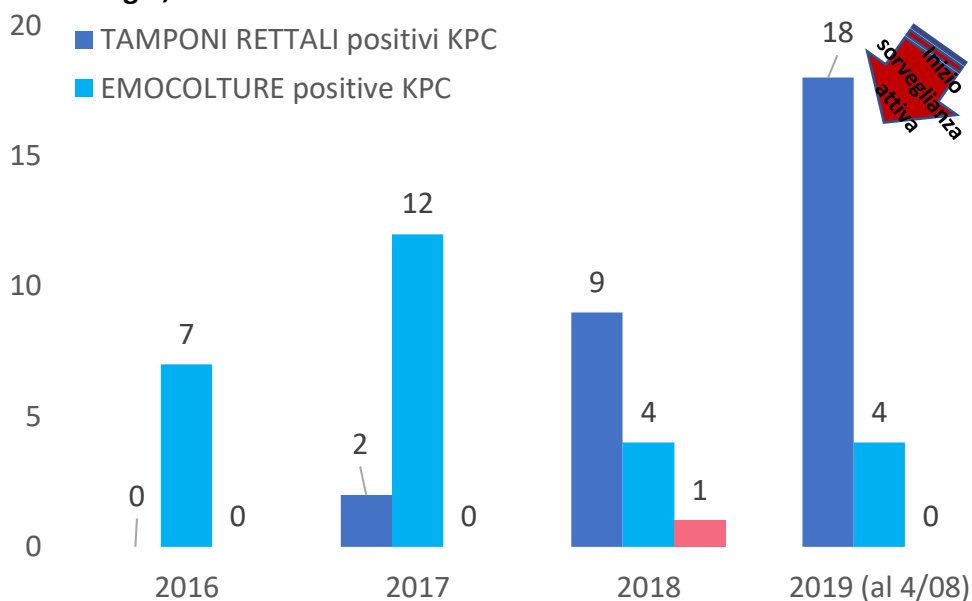


**Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).**

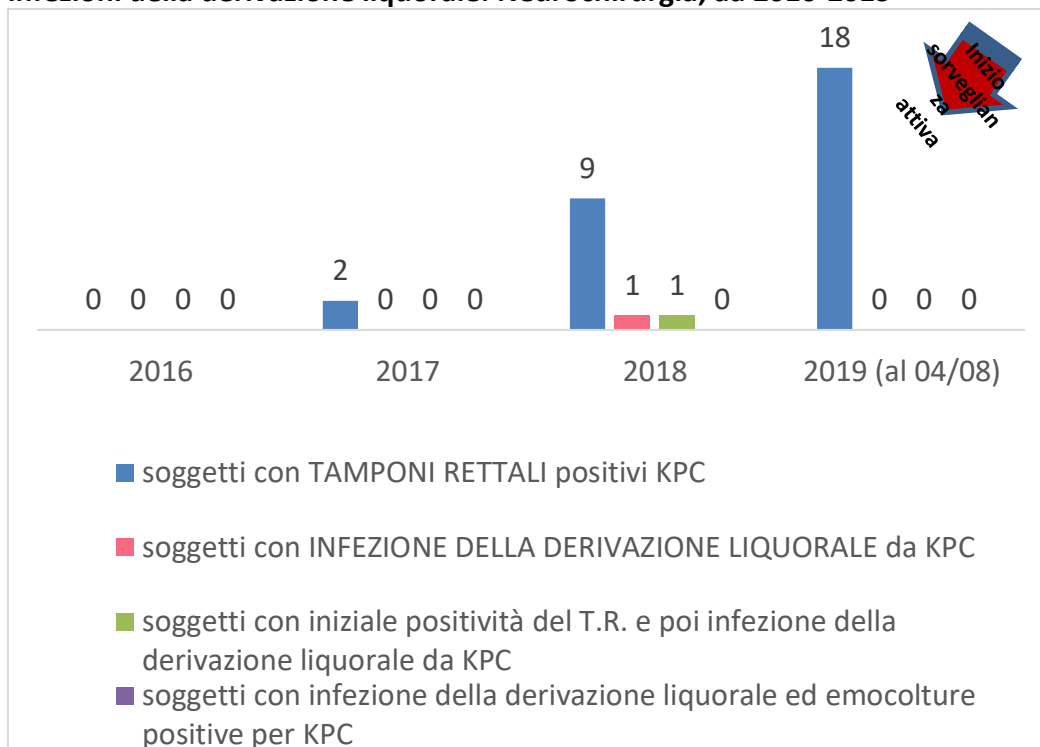


**Figura 16**

**a. Andamento reperti di positività per KP-KPC in tamponi rettali, emocolture, liquor: Neurochirurgia, aa 2016-2019**



**b. Correlazione positività KP-KPC in tamponi rettali ed emocolture rispetto a infezioni della derivazione liquorale: Neurochirurgia, aa 2016-2019**



Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).

## OUTBREAK IN EMATOLOGIA

La colonizzazione e l'infezione da parte di CRE può rappresentare una grossa sfida da affrontare nei reparti di Ematologia e in particolare nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Ciò non solo per il *management* delle complicanze post-trapianto, ma anche per l'eleggibilità al trapianto stesso in caso di acquisizione del patogeno prima di esso. Al fine di comprendere meglio la portata dell'avvento di KP-MDR nel mondo ematologico, il Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) ha condotto una indagine retrospettiva che ha coinvolto 52 centri italiani, saggiando la colonizzazione e infezione da KP produttrice di carbapenemasi nei pazienti prima e dopo il trapianto da gennaio 2010 a Luglio 2013. Come atteso, vista la diversa portata in termini di livello di immunodepressione dei pazienti, è stata osservata una epidemiologia significativamente diversa fra i sottoposti a trapianto autologo rispetto all'allogenico. In particolare si osservava non solo una maggiore diffusione (almeno un caso di infezione nel 22% versus 60% dei centri indagati), ma soprattutto una maggiore mortalità (16% versus 64,4%). Quest'ultima si rilevava maggiore a quella osservata ad esempio in molte casistiche relative a pazienti in rianimazione o sottoposti a trapianto di organo solido (37)

La comparsa di veri *outbreaks* di KP-KPC nel setting ematologico e l'efficacia della applicazione di misure di *infection control* per il loro contenimento (in particolare: screening con tampone rettale settimanale; precauzioni da contatto per i portatori; terapia precoce mirata nel portatore neutropenico febbrile) è stata precedentemente descritta in Italia. (114)

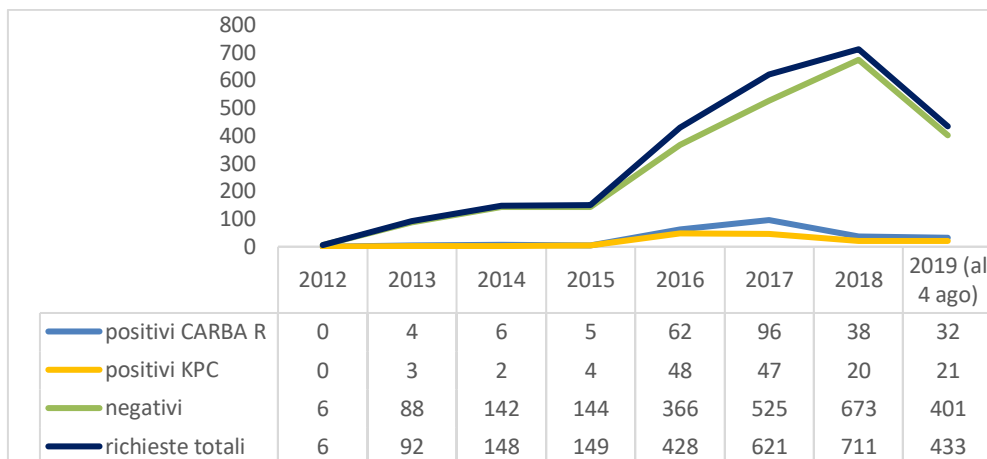
Nel Reparto di Ematologia dell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina, nel corso dell'estate-autunno 2017 si osserva un focolaio epidemico, con 15 pazienti che presentavano un isolamento microbiologico di KP-MDR. Dal mese di Luglio 2017 si sono verificati infatti nel reparto 12 nuovi casi di colonizzazione rettale da KPC (con tampone rettale negativo all'ingresso), 3 di questi pazienti sono andati incontro a sepsi e decesso (1 nel mese di luglio e 2 nel mese di ottobre). L'inizio di una sorveglianza attiva per l'individuazione dei *carriers* di KP-KPC e l'osservazione fino al mese di ottobre 2017 che costituiva l'acme della fase epidemica, permetteva di evidenziare un dato allarmante: oltre alla prognosi estremamente negativa per i casi di sepsi, la mortalità complessiva (per tutte le cause,

anche non infettive) risultava più elevata nei pazienti che venivano colonizzati da KPC dopo l'ingresso in ospedale, rispetto a coloro che entravano già colonizzati (0 decessi su 7 versus 5 decessi su 18 pari al 14%). Tutti questi soggetti erano fortemente immunodepressi a causa della chemioterapia eseguita per la patologia ematologica. Il fattore scatenante alla diffusione nel germe è stato probabilmente il sovraffollamento estivo che rendeva difficile la gestione degli spazi e delle precauzioni da contatto. I nuovi casi di colonizzazione intraospedaliera sono stati infatti così ripartiti: 4 nel mese di luglio, 4 nel mese di agosto, 2 nel mese di settembre e 2 nel mese di ottobre. Lo *screening* dei *carriers* è stato proseguito in maniera attiva e organizzata nel periodo successivo alla fase epidemica, inoltre si sono analizzati retrospettivamente i risultati microbiologici da campioni rettali ed ematici per la ricerca di KP-KPC negli anni precedenti, evidenziando un ripetitivo incremento dei casi nel periodo estivo di tutti gli anni, cosa che poneva l'accento su alcune problematiche organizzative del reparto che emergevano in questi periodi. Inoltre si evinceva una crescente rilevanza degli isolati di KP-MDR nei casi di sepsi del reparto, in linea con i dati del resto dell'ospedale. Tale andamento epidemiologico è riassunto nelle **figure 17 e 18**.

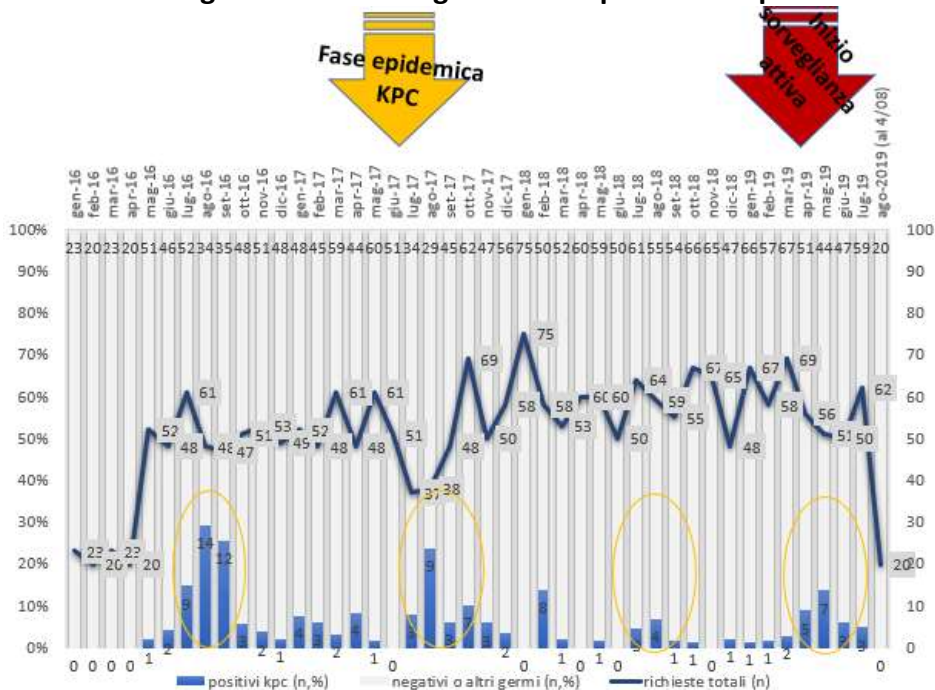
Figura 17.

a. Andamento positività per germi Gram negativi resistenti ai carbapenemici\* e KP-KPC in tamponi rettali: Ematologia, aa 2012-2019.

\**Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae / aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Pantoea agglomerans*



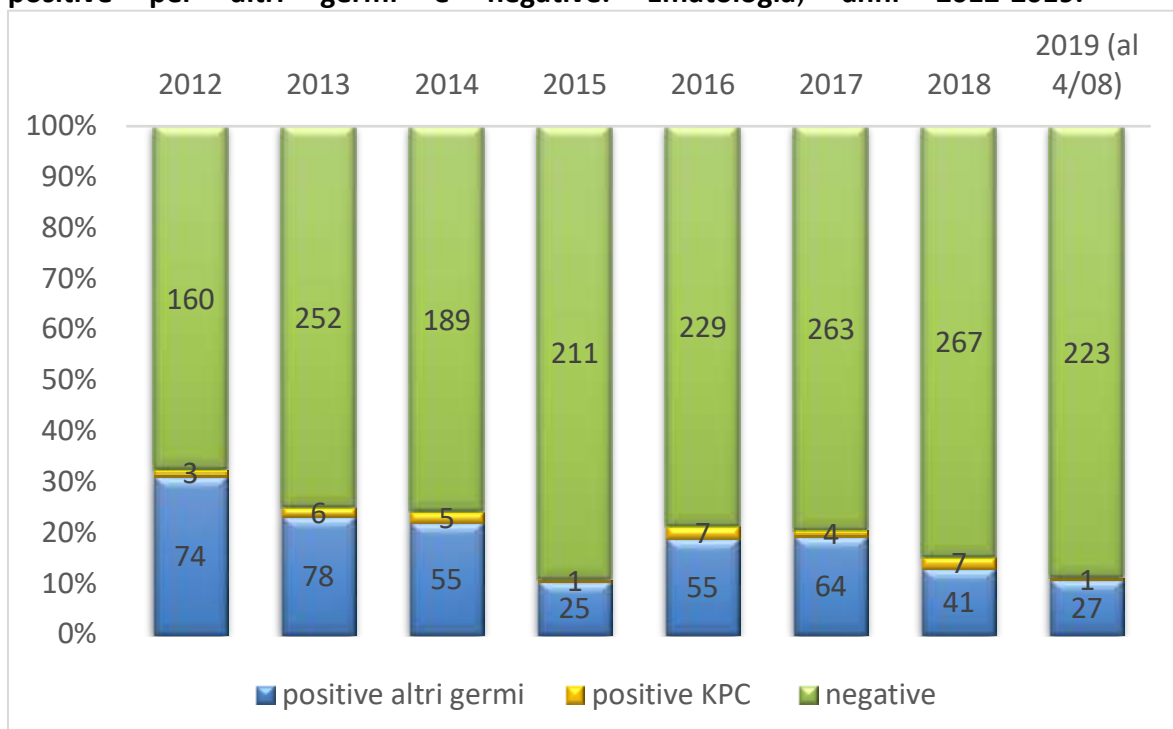
b. Andamento numerico delle richieste totali (in termini assoluti), dei referti positivi per *Klebsiella pneumoniae* KPC e dei referti negativi o positivi per altri germi (in termini assoluti e percentuali), Ematologia, anni 2016-2019. Sono evidenziati con le frecce la fase epidemica relativa all'outbreak descritto nel 2017 (in giallo) e l'inizio nel 2019 delle richieste sistematiche con l'inclusione nel progetto di sorveglianza attiva (in rosso). Le fasi con un relativo incremento dei colonizzati sono segnalate da cerchi gialli e corrispondono ai periodi estivi.



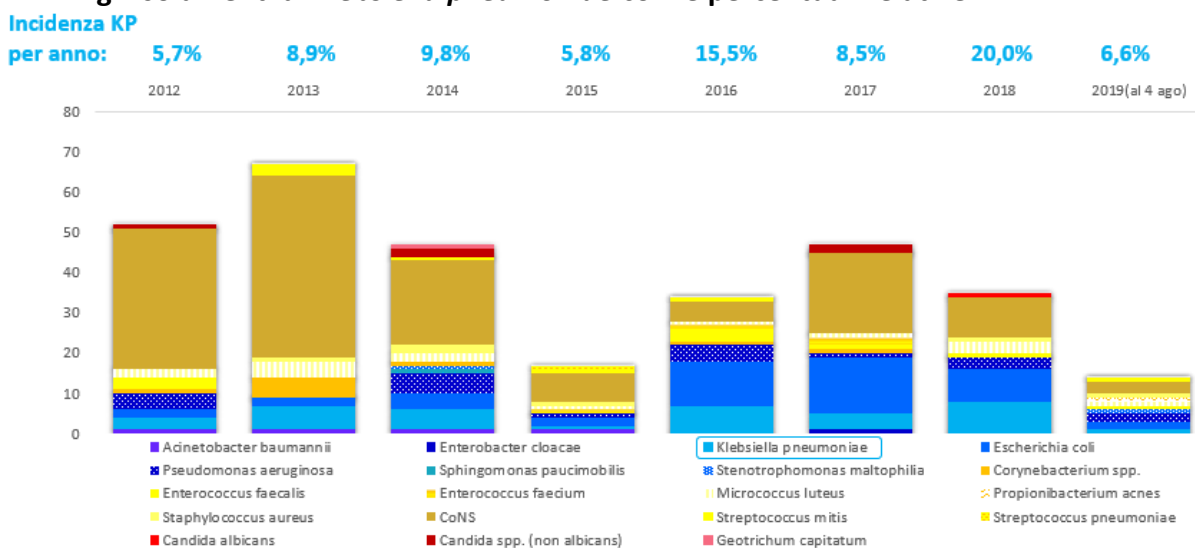
Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).

Figura 18.

a. Trend in termini assoluti e percentuali delle emocolture positive per KP-KPC, positive per altri germi e negative: Ematologia, anni 2012-2019.



b. Tipologia di germi isolati dalle emocolture divisi per specie eseguite nel Reparto di Ematologia dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina, anni 2012-2016. Sono segnalati gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* con le percentuali relative.

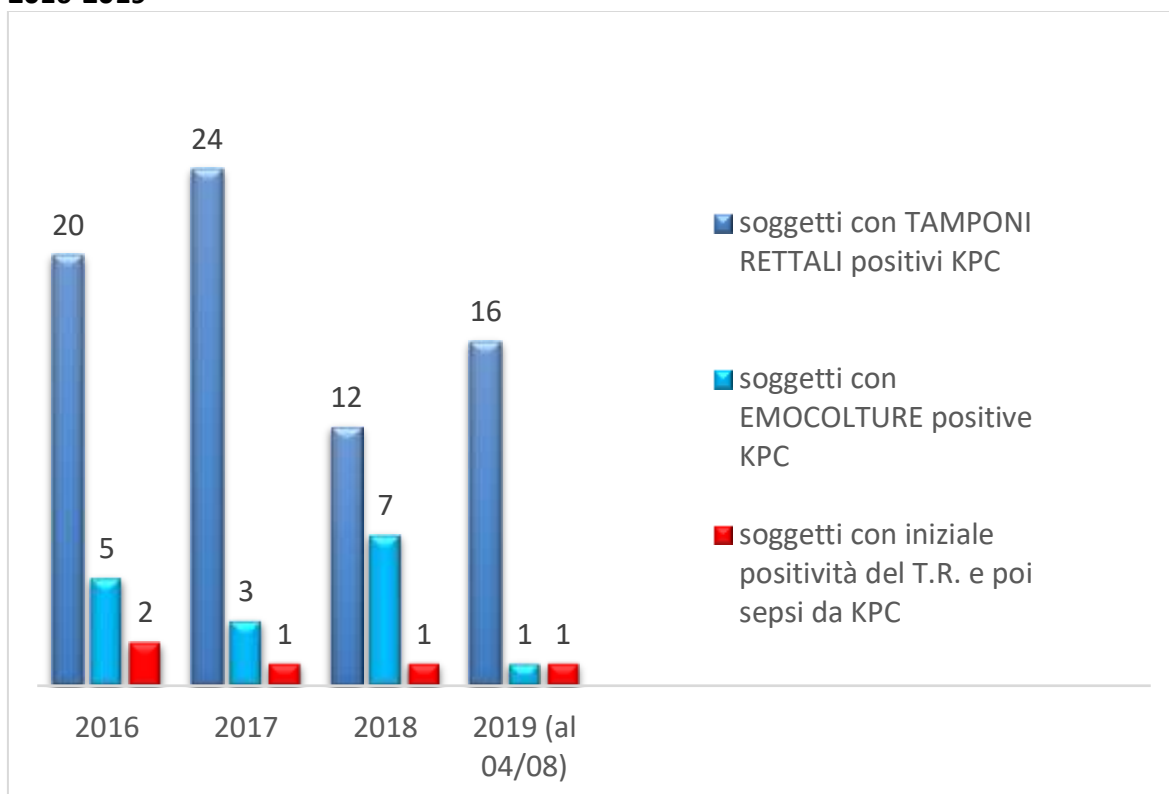


\*in scala di BLU: batteri Gram negativi; di GIALLO: batteri Gram positivi; di ROSSO: miceti

Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).

L'analisi retrospettiva dei dati relativi a isolamenti di KP-MDR da emocolture e tamponi rettali, con tutte le limitazioni poste dal fatto che questi ultimi in un periodo precedente all'outbreak erano perlopiù finalizzati a redimere dubbi clinici (quindi generalmente richiesti in caso di sintomatologia infettiva già presente) non hanno portato ad evidenziare nei pazienti ematologici uno stretto legame fra precedente positività per KP-KPC al tampone rettale conseguente insorgenza di sepsi, se non proprio nel 2019 anno di inizio del programma strutturato di intervento. **(figura 19)**

**Figura 19. Correlazione positività KPC in tamponi rettali ed emocolture: Ematologia, aa 2016-2019**



**Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).**

Una possibile spiegazione di questo fenomeno risiedeva forse nel fatto che in questo setting, la traslocazione microbica dal tratto intestinale poteva essere meno rilevante di un ingresso del germe direttamente al torrente ematico veicolato dalla presenza molto frequente di cateteri venosi centrali a permanenza. Per tale motivo il gruppo interdisciplinare creatosi per far fronte alla emergenza decideva di concentrarsi soprattutto

sulla formazione sul lavaggio mani (*step 1 del bundle*), le precauzioni da contatto (*step 2 del bundle*) e le pratiche di corretta gestione dei *devices* intravascolari (*step 4 del bundle*). In effetti questa costituiva la prima occasione di applicazione puntuale del “*bundle anti-KPC*” anticipato sopra **(tabella 9)**.

Per avere una idea reale delle criticità su cui si poteva agire, il reparto è stato osservato in quattro giornate: il 23, 27 e 31 ottobre ed il 6 novembre 2017, prettamente nelle ore diurne, nei turni del mattino e pomeriggio. In funzione di tale attività iniziale e prendendo come punti di riferimento le linee guida CDC e WHO è stata analizzata l’aderenza alle principali specifiche misure suggerite per la diffusione di patogeni gram-negativi resistenti alle carbapenemasi. L’aderenza globale al lavaggio mani nelle sessioni osservate è stata del 30%. Dei 5 momenti definiti da WHO il momento più delicato è risultato quello in cui l’operatore si avvicina al paziente, qui si è riscontrato il minor numero in termini di aderenza al lavaggio mani. La maggior aderenza si è invece riscontrata quando l’operatore termina la procedura con il paziente o con le cose che circondano il paziente. Invece, una delle misure disattese frequentemente osservate è stata la mancata dismissal dei guanti utilizzati non sul paziente ma sull’ambiente limitrofo, dopo l’uscita dalle stanze di degenza. Va sottolineato che il personale monitorato in quel frangente faceva parte del solo reparto di Ematologia, mentre da luglio a settembre era presente in Reparto anche il personale di Oncologia (per l’accorpamento estivo dei Reparti), che non è stato monitorato in questa occasione. La prima opera compiuta è stata dunque la formazione del personale partendo dal lavaggio mani. Sono state quindi effettuate successive misurazioni dell’aderenza globale che la hanno vista salire dal 30 al 60 %.

Per quanto riguarda le osservazioni fatte sul rispetto delle precauzioni da contatto si osservava che:

- I pazienti colonizzati infetti da CRE venivano regolarmente collocati in stanze singole.
- Talvolta era presente un paradossale eccesso di precauzioni da contatto (ad esempio durante procedure che non implicino assistenza diretta al paziente come comunicare notizie o semplice cambio del flacone di terapia infusione, per le quali non è fortemente raccomandato indossare camici monouso). Si suggeriva quindi

- invece di privilegiare il lavaggio mani ed indossare i guanti dopo il lavaggio mani; rimuovere i guanti all'uscita dalla stanza, lavare le mani dopo aver rimosso i guanti.
- Veniva osservata la presenza di sedie a rotelle, nel particolare per il trasporto di un degente ad accertamenti in altro servizio, senza teli o rivestimenti monouso, per cui si suggeriva di implementare anche questa misura.
  - Non sembravano ben evidenziate le zone in cui indossare i dispositivi per le precauzioni da contatto prima dell'accesso nell'area di "isolamento" e dove buttare i presidi contaminati. Inoltre, all'inizio dell'osservazione si rilevava l'utilizzo di bottiglie disinfettanti comuni, anche con i pz in isolamento. Per tale motivo si suggeriva l'utilizzo di carrelli dedicati e di affiggere una apposita cartellonistica.
  - L'isolamento veniva rimosso quando il pz presenta per due settimane consecutive due tamponi rettali negativi. Si suggeriva quindi di aumentare ad almeno 3 settimane come suggerito in letteratura. (65)

L'osservazione si è concentrata anche sulle manovre di pulizia e sanificazione ambientale, risultate complessivamente aderenti alle buone prassi. Nel mese di ottobre sono stati eseguiti inoltre 14 campionamenti ambientali nel Reparto risultati negativi per la crescita di *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi.

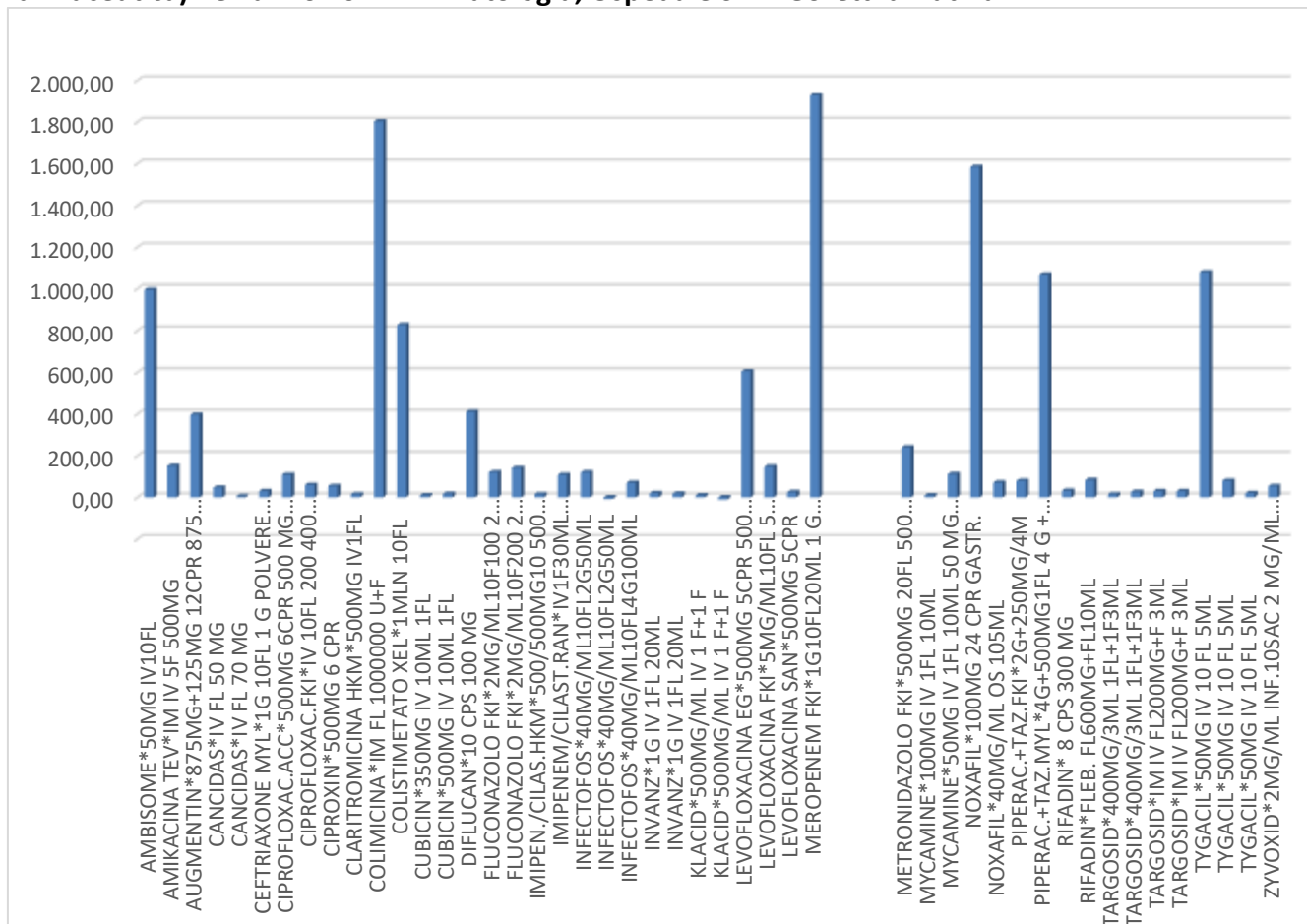
Inoltre si cercava di inserire nella pratica di reparto la rivalutazione periodica della gestione dei devices invasivi (alto tasso di portatori di CVC a permanenza) e un programma di *antibiotic stewardship*. Questo non era definito in modo strutturato all'epoca dell'*outbreak* e la misura che veniva suggerita da Gruppo Operativo del CIO era quella di effettuare un programma *ad hoc* in collaborazione con i consulenti Infettivologi e il Servizio di Farmacia Ospedaliera, implementando anche gli aspetti microbiologici.

Per facilitare e standardizzare le scelte terapeutiche nella pratica quotidiana è stato stilato all'inizio del 2018 un "Algoritmo decisionale per il reparto di Ematologia S.M. Goretti Latina". Questo è stato elaborato sulla base dei dati di epidemiologia microbica locale nell'anno precedente (che già mostrava una relativa minore rilevanza clinica di germi Gram positivi resistenti e in particolare *Staphylococcus aureus*, rispetto all'emergere dei Gram negativi; inoltre era presente un tasso relativamente basso di candidemie grazie alla buona prassi di non inserire di default antimicotici in profilassi, vedi **figura 18 b**), di una analisi del



consumo antibiotico nell'anno antecedente (**figura 20**) e aderendo alle linee guida riconosciute nel settore. (115)

**Figura 20. Quantità di antimicrobici utilizzata (espressa in confezioni per specialità farmaceutica) nell'anno 2017 in Ematologia, Ospedale S.M. Goretti di Latina**



L'algoritmo prevedeva un pacchetto di esami diagnostici pensato per l'esecuzione nei ricoverati nel Reparto di Ematologia (**tabella 12**) e una serie di algoritmi terapeutici (**figura 21**). Questi ultimi prevedevano distinte decisioni in base alla presenza o meno di una "fase epidemica KPC" (definita come presenza di trasmissione di KPC documentata intra-ospedaliera, fino a una settimana dopo l'ultimo caso). In presenza di questa infatti viene considerato preferibile approcciare alla terapia empirica del paziente neutropenico febbrile in modalità *decalation*: ovvero con l'associazione a più ampio spettro possibile, andando in un secondo momento a diminuire il *burden* di farmaci sulla base dei risultati microbiologici. Sfortunatamente, questa modalità non è supportata da dati di letteratura

solidi ma tiene piuttosto conto della epidemiologia locale. Va applicata soprattutto se il paziente presenta indici prognostici di maggiore mortalità quali instabilità emodinamica, alterazione del sensorio, pregressa infezione, comorbidità (patologie croniche, sanguinamento, disidratazione, *organ failure*, età avanzata). Viceversa, la modalità *escalation* (inizio con pochi antibiotici eventualmente da incrementare sulla base di isolati e andamento clinico) va scelta in caso di soggetto con pochi indici prognostici negativi e in fase non epidemica.

**Tabella 12. Pannello di esami diagnostici base secondo l'“Algoritmo decisionale per il reparto di Ematologia S.M. Goretti Latina, 2018”**

ESAMI DA ESEGUIRE A tutti ricoverati all'entrata e settimanalmente

- **Tampone rettale per KPC con conservazione e analisi ceppo con sinergismi**
- **Tampone rettale per germi comuni (per evidenziare eventuali germi ESBL)**
- **Tampone nasale per *Staphylococcus aureus* MRSA**

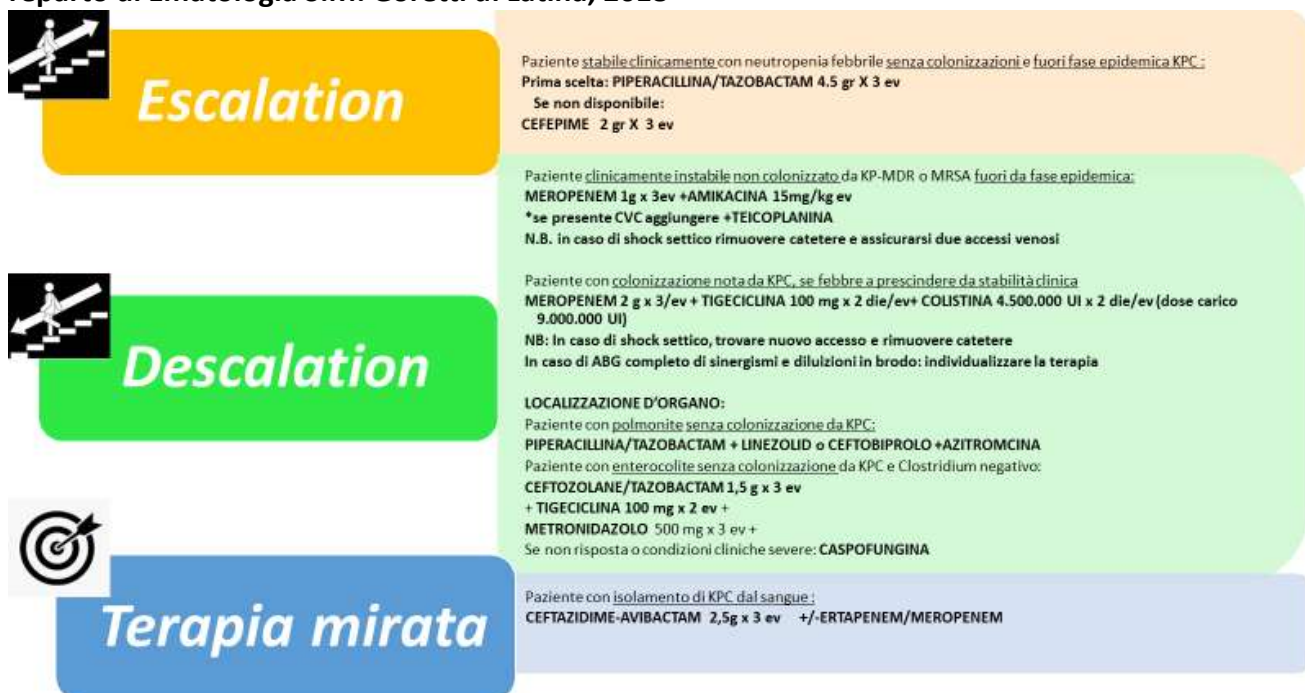
ESAMI DA ESEGUIRE In caso di febbre:

- **Emocolture da vena periferica e CVC (almeno 2 set a distanza di 20 minuti, con volume di sangue sufficiente)**
- **TC torace, antigene urinario di Legionella, tampone rapido (FILMARRAY™, bioMérieux) per germi respiratori**
- **Tampone rettale per KPC in PCR (rapido) se negativo all'ingresso**
- **Tampone nasale per *S. aureus* se negativo all'entrata**

SE febbre non responsiva a terapia antibatterica:

- **B D glucano/ galattomannano**
- **CMV-DNA**

Figura 21. Modelli di terapia antibiotica suggeriti secondo l'“Algoritmo decisionale per il reparto di Ematologia S.M. Goretti di Latina, 2018”



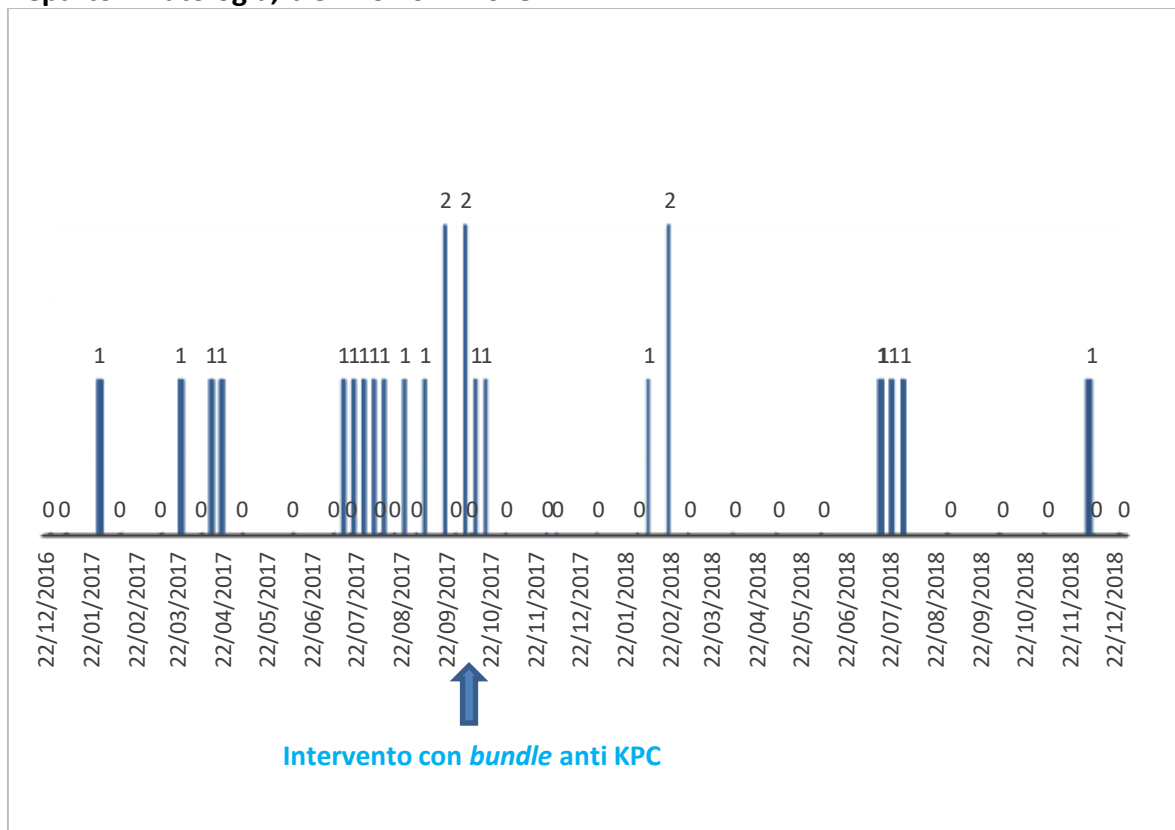
La rivalutazione precoce della terapia antibiotica a 48-72 ore, un'altra prassi universalmente riconosciuta nei programmi di *antibiotic stewardship*, veniva applicata nei pazienti ematologici nel seguente modo:

- se febbre regredita:
  - germe isolato: adattare terapia mirata, richiedere consulenza infettivologica;
  - germe non isolato:
    - se neutrofili >500 cell/mmc per 2 giorni consecutivi: switch terapia per os con amoxicillina + ciprofloxacina o continuare per 7 giorni, dopo 2 giorni di sfebbramento ;
    - se neutrofili <500 cell/mmc: continuare terapia per 7 giorni o 14 giorni (se emodinamicamente instabile alla presentazione);

- se febbre non regredita:
  - aggiungere teicoplanina, se non presente nel primo schema;
  - aggiungere terapia empirica antifungina (amfotericina B) subito o se febbre persistente dopo teicoplanina e/o sospetti clinici, radiologici o di laboratorio di infezione fungina;
  - integrare work-up diagnostico: galattomannano sierico e  $\beta$ -d-glucano, ripetizione TC torace, fibrobroncoscopia per BAL se compromissione polmonare, TC seni paranasali, TC addome.

Un dettaglio del biennio 2017-2018 con l'andamento del numero di isolati microbiologici di KP-MDR nel tempo pre- e post-intervento con applicazione del "bundle anti-KPC" in occasione dell'*outbreak* descritto è mostrato in **figura 22**.

**Figura 22. Numero di nuovi casi di soggetti con isolamenti microbiologici di KP-MDR nel Reparto Ematologia, biennio 2017-2018.**



L'intervento in Ematologia ha mostrato che in caso di *outbreak* le azioni devono:

- essere guidate da una equipe multidisciplinare
- partire dall'osservazione locale
- attenersi alle linee guida internazionali
- utilizzare una metodologia partecipativa/persuasiva.

Nel corso del 2019 anche il Reparto di Ematologia e successivamente l'Oncologia sono entrati nel gruppo di lavoro per l'intervento strutturato anti-KP dell'Ospedale. Ciò ha portato a una relativa stabilità rispetto al previsto dell'andamento nel numero di nuove infezioni e di fatto nel periodo estivo 2019 seppure si è osservato un relativo incremento dei colonizzati non si è assistito a un incremento delle sepsi (**figura 17 b e figura 18**). Sarebbero a questo punto necessarie ulteriori valutazioni atte a esplorare anche a livello locale il peso degli specifici fattori di rischio di questi pazienti rispetto alla prognosi dell'infezione da KP-MDR e a applicare in questo setting score di rischio per l'inizio della terapia empirica più appropriata, sulla scorta di precedenti esperienze di letteratura. (116)

## OUTBREAK IN NEONATOLOGIA

Le sepsi nei reparti di Neonatologia rappresentano, specialmente in caso di nati pretermine e nei reparti di terapia intensiva neonatale, una delle maggiori cause di mortalità. Il ruolo dei Gram negativi MDR anche in questi reparti è diventato sempre più rilevante negli anni, e secondo alcune casistiche *Klebsiella pneumoniae* può essere il patogeno responsabile in più del 20% dei casi. (117) Il setting neonatologico è stato già descritto in letteratura come propizio per l'instaurarsi di *outbreaks* di infezioni di *Klebsiella pneumoniae* produttrice vari tipi di carbapenemasi. (118) (119) (120)

Nel Reparto di Patologia Neonatale dell'Ospedale S.M. Goretti l'approccio a questa tematica si è verificato in seguito a un caso di sepsi da *Klebsiella pneumoniae* identificata come produttrice di KPC al terzo giorno di vita, in un neonato nato a termine il 19 settembre 2018 e inizialmente trattenuto in reparto per una sospetta sindrome da aspirazione di meconio. Ad un quadro di difficile svezzamento dalla ossigenoterapia, a dieci giorni dalla nascita si aggiungevano febbre, rialzo degli indici flogistici, un peggioramento delle condizioni cliniche generali che portava all'esecuzione di emocolture e urinocoltura risultate positive per *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (di tipo KPC). Il bimbo veniva trattato inizialmente in empirico con meropenem+ ampicillina+ gentamicina, successivamente all'acquisizione di questi referti con meropenem + fosfomicina e infine con ceftazidime/avibactam + colistina + micafungina (nuove emocolture eseguite in concomitanza di un successivo peggioramento clinico avevano anche portato ad un isolamento di *Candida parapsilosis*). L'instabilità dei parametri emodinamici e respiratori del piccolo paziente aveva nel frattempo richiesto il trasferimento presso la Terapia Intensiva del Policlinico Umberto I. L'evoluzione del caso è stata favorevole con la dimissione del bimbo a un mese.

Anche nel caso dell'*outbreak* in Neonatologia si è rivelato molto utile seguire una procedura di *infection control* che prevedesse l'adeguamento delle pratiche di Reparto a una checklist di miglioramenti da perseguire riassunti nel "*bundle anti-KPC*" (**tabella 9**).

Non appena rilevata la presenza del soggetto affetto da infezione da KP-MDR nel Reparto, è iniziato nel reparto di Neonatologia innanzitutto uno *screening* a tappeto su tutti i piccoli ricoverati, per individuare eventuali *carriers* intestinali (*step 10 del bundle*). La madre del

bimbo, che non presentava storie di altre recenti ospedalizzazioni, risultava negativa. Per quanto riguarda i piccoli ricoverati, questi venivano sottoposti a tampone rettale per KP-KPC al momento dell'ingresso in reparto ed alla dimissione.

Lo *screening* portava ad individuare nel mese di ottobre 2018 ben 8 neonati con colonizzazione rettale da KP-KPC, senza alcuno sviluppo seguente di patologia. Alle madri degli stessi veniva richiesta l'effettuazione del tampone rettale, ma risultavano anch'esse negative. Sulla base di questa considerazione, retrospettivamente si sono analizzati anche i referti dei tamponi rettali eseguiti nel reparto nei mesi precedenti, individuando che già ad agosto era transitato per il reparto un bimbo portatore asintomatico di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici.

Sulla base della situazione epidemiologica giornaliera veniva eseguita una mappatura dei ricoverati, permettendo la tracciabilità di eventuali spostamenti e la collocazione in aree dedicate dei *carriers*. Tutti i bambini colonizzati e dimessi venivano sottoposti a:

- controllo clinico ogni 4 giorni;
- comunicazione ai genitori e pediatra di libera scelta della colonizzazione;
- tampone rettale da ripetere dopo 14 giorni, e se positivo dopo 1 mese e 6 mesi.

Dei tamponi rettali per KP-KPC di controllo così ripetuti, oltre a quello eseguito sul bimbo caso indice di infezione, dopo 14 giorni solo 2 erano ancora positivi e tutti negativizzavano ai successivi controlli.

Fra gli *steps* del *bundle*, nel contesto di cura particolare della Neonatologia che non presentava utilizzo eccessivo di device (non è presente una Terapia Intensiva Neonatale), si è scelto invece di curare in maniera particolare la formazione sul significato della colonizzazione da KP-MDR (*step 3* del *bundle*), il lavaggio mani (*step 1* del *bundle*), le precauzioni da contatto (*step 2* del *bundle*) e le modifiche strutturali (*step 7* del *bundle*), e comunicazioni volte a rendere comprensibile ai familiari l'evento colonizzazione.

La misurazione diretta dell'aderenza complessiva al lavaggio mani al momento zero dell'*outbreak* e a un mese ha mostrato un passaggio dal 30 al 60%. Veniva riscontrato in particolare un alto tasso di utilizzo dei guanti in manovre anche non invasive, a fronte del rispetto di tutti i cinque momenti del lavaggio mani. Si agiva con una formazione *ad hoc* degli operatori sanitari e con modifiche strutturali che hanno permesso non solo un più

semplice accesso ai *dispenser* di gel alcolico (**figura 23**), l'utilizzo di termometri dedicati per singolo bambino e la disinfezione di sfigmomanometro nel passaggio da un bimbo all'altro, ma anche a una riorganizzazione dell'accesso familiari e del *rooming in* presso l'attiguo reparto di Ginecologia-Ostetricia (momentaneamente sospeso in corso di *outbreak*).

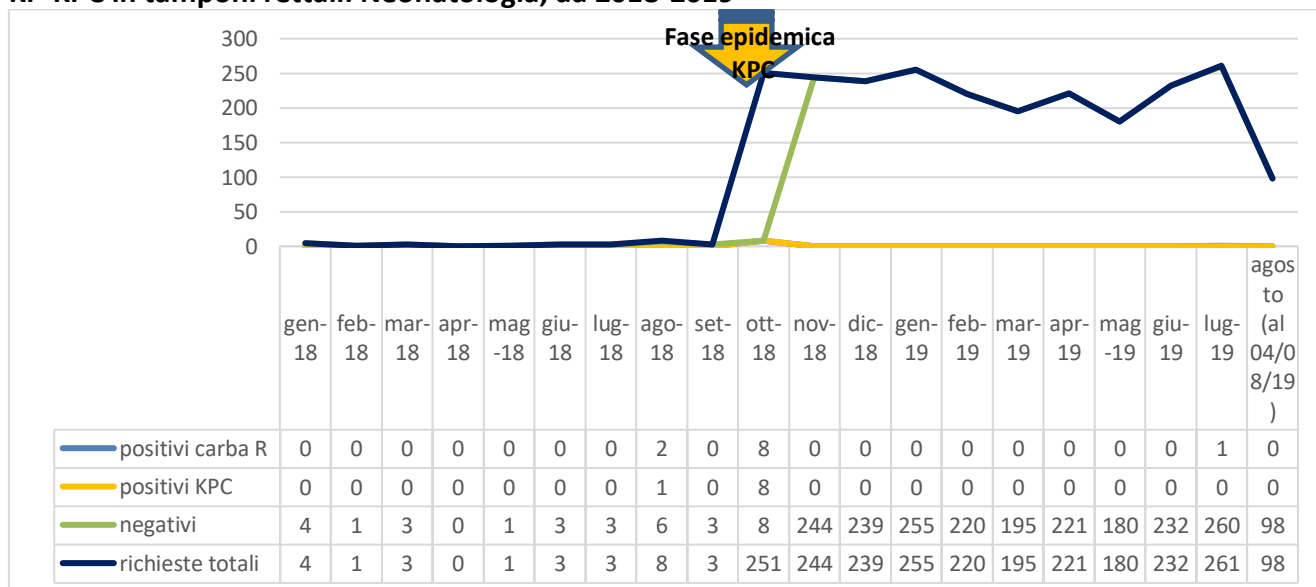
**Figura 23.** Riorganizzazione delle aree nido con materiali monouso e soluzione idroalcolica in Neonatologia dell'Ospedale S.M: Goretti di Latina dopo l'*outbreak* di KP-MDR.





L'ipotesi sull'origine dell'evento epidemico in Neonatologia è che il necessario alto tasso di accudimento implicante uno stretto contatto fisico degli operatori con i piccoli pazienti associato a una falla nelle precauzioni di igiene abbia fatto sì che da un unico portatore/infetto da KP-KPC si sia diffuso in brevissimo tempo il numero dei colonizzati. L'*outbreak* nel Reparto di Neonatologia del P.O. Nord della ASL di Latina ha rappresentato un ottimo esempio di come in un reparto in cui è già presente una notevole attitudine a seguire protocolli procedurali per la cura routinaria dei ricoverati si può attuare una rapida delimitazione di eventi epidemici ricavando spazi e percorsi dedicati ai portatori, laddove essi vengano rapidamente individuati. In esso l'attenzione all'esecuzione di tamponi rettali di screening era ovviamente già presente precedentemente al caso di infezione, ma non focalizzata su KP-KPC. L'abitudine a richiedere anche questo esame, associata ad una ancora maggiore attenzione alle procedure di lavaggio mani ha prodotto i risultati descritti e ha fatto sì che ad oggi non si siano verificati altri casi di infezione. Una sintesi dell'andamento epidemiologico è descritta in **figura 24**.

**Figura 24. Andamento positività per germi Gram negativi resistenti ai carbapenemici\* e KP-KPC in tamponi rettali: Neonatologia, aa 2018-2019**



**\*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa**

**Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).**

### **Programma di intervento strutturato**

Dopo le varie situazioni emergenti e iniziative viste sopra, il 2019 rappresenta l'anno in cui si decide di attuare un vero e proprio programma di *infection control* strutturato per la lotta alla KP-KPC. Si decide che l'approccio, come evidente dalle esperienze precedenti illustrate già illustrate, dovrà essere di tipo multimodale. Questo avviene grazie a un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da rappresentanti della Microbiologia, della Farmacia Ospedaliera, del Rischio Clinico, del Reparto di Malattie Infettive e dei Reparti maggiormente colpiti dalla problematica (Terapia Intensiva e Rianimazione, Neurochirurgia, Medicina d'Urgenza, Neonatologia, Ematologia, con l'intento di estendere anche ad altri, in primis Oncologia) che va ad integrare l'istituzionale Comitato per le Infezioni Ospedaliere (CIO) della Direzione Sanitaria Aziendale ASL di Latina con periodici *focus group*.

Infatti, è noto che l'implementazione di nuove linee guida cliniche e procedurali a livello locale può essere una sfida complessa, poiché gli sforzi per ridurre la diffusione dei germi MDR implica introdurre cambiamenti in una organizzazione complessa come quella di un ospedale (in termini strutturali, di flusso del lavoro e di formazione continua del personale) nonché una adeguata collaborazione fra diversi reparti. Sebbene le motivazioni per iniziare questo tipo di azioni combinate possa venire anche da pressioni esterne all'organizzazione, la motivazione più efficace è data dalla dimostrazione a tutti i decisori interni ad essa che la problematica CRE abbia nella realtà locale un peso molto importante. (121)

L'iniziale e principale *target* di intervento, nonché il pungolo a dover migliorare, è fornito dalla persistente situazione endemica in Rianimazione (prevalenze di riscontro KP-KPC stabilmente pari al 70% negli ultimi mesi del 2018). Questa può alimentare il transito di colonizzati verso altre aree subintensive dell'ospedale ed è la causa principale delle elevate percentuali di resistenze ai carbapenemici nell'Ospedale evidenziate anche dai periodici report di "Sorveglianza di Laboratorio delle Infezioni correlate all'assistenza (I.C.A.) e Microrganismi Alert" forniti dal servizio di Rischio Clinico. **(figura 25)**

Figura 25. Estratto da un report di “Sorveglianza di Laboratorio delle Infezioni correlate all’assistenza (I.C.A.) e Microrganismi Alert” forniti dal servizio di Rischio Clinico. Le percentuali di resistenza si riferiscono al I trimestre 2019, punto di partenza prima del programma di intervento strutturato per la lotta alla KP-MDR.

TAB. 7 ANTIBIOTICO-RESISTENZA DEI MICRORGANISMI° SELEZIONATI ISOLATI DA PAZIENTI RICOVERATI NEL P.O.N., I TRIMESTRE 2019

		<b>Vancomicina</b>					
<i>Enterococcus faecalis</i>	RES	%	TOT				
	2	6%	35				
<i>Enterococcus faecium</i>	2	14%	14				
		<b>Meticillina</b>			<b>Vancomicina</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	*RES	%	TOT	RES	%	TOT	
	16	55%	29	0	0%	29	
		<b>Ceftazidima</b>			<b>Meropenem</b>		
<i>Escherichia coli</i>	RES	%	TOT	RES	%	TOT	
	27	32%	84	2	2%	85	
		<b>Ciprofloxacina</b>					
<i>Escherichia coli</i>	RES	%	TOT				
	35	42%	84				
		<b>Meropenem</b>					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	RES	%	TOT				
	70	82%	85				
		<b>Meropenem</b>					
<i>Acinetobacter baumannii</i>	RES	%	TOT				
	4	100%	4				
		<b>Ceftazidima</b>			<b>Meropenem</b>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	RES	%	TOT	RES	%	TOT	
	7	29%	24	6	24%	25	

\*RES - ceppi con suscettibilità R + I

\*Esclusi duplicati: l'isolamento dallo stesso paziente dello stesso patogeno con lo stesso pattern di suscettibilità verso gli antibiotici (S, I, R), nello stesso reparto, nel periodo di tempo considerato, è conteggiato una sola volta

Si costituisce quindi a gennaio 2019 un “gruppo operativo per la lotta alle infezioni da MDR” che racchiude i rappresentanti del gruppo multidisciplinare visto sopra e già in varie riprese attori nelle precedenti esperienze di contenimento, riuniti grazie a una ridefinizione delle strategie del CIO e della Direzione Sanitaria Aziendale e di un notevole impegno in termini di coordinamento del lavoro da parte del Reparto di Malattie Infettive.

Dopo una breve indagine sulla presenza di esempi virtuosi nella realtà italiana di interventi che avessero portato a un abbattimento del tasso di nuovi casi di infezioni da CRE, si è individuato l’esempio del Policlinico Universitario di Modena e presi contatti con i referenti delle Malattie Infettive locali per stabilire una sorta di *mentorship* nel perseguire un analogo obiettivo.

Nelle fasi iniziali della progettazione si programmavano anche due *site visits*: il gruppo operativo della ASL di Latina si recava presso il Policlinico di Modena (20 e 21 maggio 2019) e riportava aspetti di gestione “sul campo” delle procedure di *infection control* adottate. Veniva riscontrato che un approccio combinato, basato sulla presenza di un “gruppo strategico”, sulla sorveglianza attiva, su *alert* microbiologici e conseguente verifica degli isolamenti, segnalazione visiva dei pazienti da sottoporre a isolamento da contatto (“braccialetto giallo”), il monitoraggio dell’aderenza al lavaggio mani e una politica di *antibiotic stewardship* con consulenze pro-attive (“adotta un reparto”) aveva ridotto la resistenza ai carbapenemici dal 25% al 6% per *Klebsiella pneumoniae* e dal 35% al 16% per *Pseudomonas aeruginosa*.

Successivamente (12 e 13 giugno 2019) rappresentanti dell’equipe delle Malattie Infettive di Modena effettuavano una visita e un dettagliato *report* con proposte di implementazione del modello organizzativo nelle aree prescelte per la sorveglianza attiva nel P.O. Nord della ASL di Latina (Terapia Intensiva, Medicina d’Urgenza, Neurochirurgia, Ematologia ed Oncologia).

Con il nome di «Progetto Modena» si è quindi stabilita una metodologia per:

- istituire formalmente il gruppo operativo, con riunioni di monitoraggio continuo della situazione epidemiologica quindicinali, la prima il 13 marzo 2019 ratificava anche la necessità di una scheda di segnalazione interna dei

casi di colonizzazione da KP-KPC, al fine di raccogliere un registro dei casi, vedi figura 26);

Figura 26. Scheda di segnalazione interna della colonizzazione da KP-KPC.

**Scheda di segnalazione**  
**Colonizzazione da Klebsiella fenotipo KPC**  
**(Circolare Ministero della Salute 26/2/2013)**

ALLA DIREZIONE MEDICA DI PRESIDIO / UOC MALATTIE INFETTIVE/UOC RISCHIO CLINICO

DATA : \_\_\_\_\_ REPARTO \_\_\_\_\_

PAZIENTE: COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

DATA DI NASCITA \_\_\_\_\_ DATA RICOVERO IN REPARTO \_\_\_\_\_

NUMERO CARTELLA CLINICA \_\_\_\_\_ NUMERO LETTO \_\_\_\_\_

DIAGNOSI DI AMMISSIONE: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

PROVENIENZA DA ALTRO REPARTO DELL' OSPEDALE (INDICARE DATA E REPARTO)

\_\_\_\_\_

PROVENIENZA DA ALTRI OSPEDALI (INDICARE DATA E OSPEDALE)

\_\_\_\_\_


DATA ESAME MICROBIOLOGICO \_\_\_\_\_

COLONIZZAZIONE:

SPECIFICARE SEDE: TAMPONE RETTALE  CAMPIONE RESPIRATORIO  URINE

INFEZIONE SI  NO

SPECIFICARE SEDE: POLMONE  URINE  SANGUE

  
**ESEGUIRE ANCHE NOTIFICA DI SEPSI/BATTERIEMIA**

**INVIARE QUESTA SCHEDA IN DIREZIONE MEDICA (FAX 3506)**

**N.B. - IN CASO DI BATTERIEMIA ESEGUIRE ANCHE NOTIFICA SU APPOSITO MODULO DA INVIARE OLTRE CHE ALLA DIREZIONE SANITARIA (FAX 3506) AL SERVIZIO DI IGIENE PUBBLICA (FAX 6848)**

- avviare una sorveglianza attiva per la rilevazione dei *carriers* rettali associata a un miglioramento della comunicazione su alcuni reparti chiave (inizio il primo aprile 2019);
- disporre di dati utili al basale e periodici (indicatori) per il puntuale monitoraggio della efficacia delle azioni combinate proposte, a partire dalla registrazione dell'aderenza al lavaggio mani.

Sulla base dell'esperienza condivisa dal Policlinico di Modena, ci si è innanzi tutto proposti di valutare la fattibilità nel *setting* del P.O. Nord della Asl di Latina del protocollo da loro precedentemente utilizzato sviluppando il "*Bundle anti-KPC*". Per la valutazione della situazione epidemiologica al basale si sono seguiti gli indici precedentemente definiti nella sezione "Metodi" (sorveglianza attiva della colonizzazione da KPC, periodica valutazione dell'aderenza al lavaggio mani con soluzione idroalcolica e misurazioni del consumo della stessa in L/1000 giorni di ospedalizzazione, DDD del meropenem/100 giorni degenza).

A questi si aggiungeva la necessità di conoscere al basale la percentuale di resistenza al meropenem prendendo ad esempio campioni ospedalieri più significativi per infezione invasiva: le emocolture. Questa nel primo trimestre dell'anno 2019 era del 71,4%, considerando le emocolture provenienti da tutti i reparti dell'ospedale e dell'87,5% in Rianimazione (Fonte dati: analisi retrospettiva da software Copernico, bioMérieux®).

Oltre a ciò gli altri indicatori misurati al tempo zero (1 aprile 2019) evidenziavano varie criticità passibili di miglioramento:

- La prevalenza di colonizzazione da KP-KPC nei pazienti dei reparti *target* per l'inizio della sorveglianza attiva era piuttosto alta:
  - 71% in Rianimazione
  - 37,5% in Medicina d'Urgenza
  - 30% in Neurochirurgia
  - 10% in Ematologia,

questo a fronte un ideale tasso di prevalenza da raggiungere stimato al 3-5%.

- Per quanto riguardava l'aderenza al lavaggio mani, questa risultava del 41% (80 su 192 opportunità) nelle osservazioni al basale in area critica (Rianimazione e

Medicina D'Urgenza). In pratica, su 10 occasioni (5 momenti WHO) in 6 non veniva eseguito il lavaggio mani. Questo si rispecchiava sul consumo di soluzione alcolica, che normalizzato nei vari reparti per il primo trimestre 2019 risultava di:

- 19.8 L/1000 giorni degenza in Rianimazione
- 17.2 L/1000 giorni degenza in Medicina d'Urgenza
- 5.6 L/1000 giorni degenza in Neurochirurgia
- 6.2 L/1000 giorni degenza in Ematologia

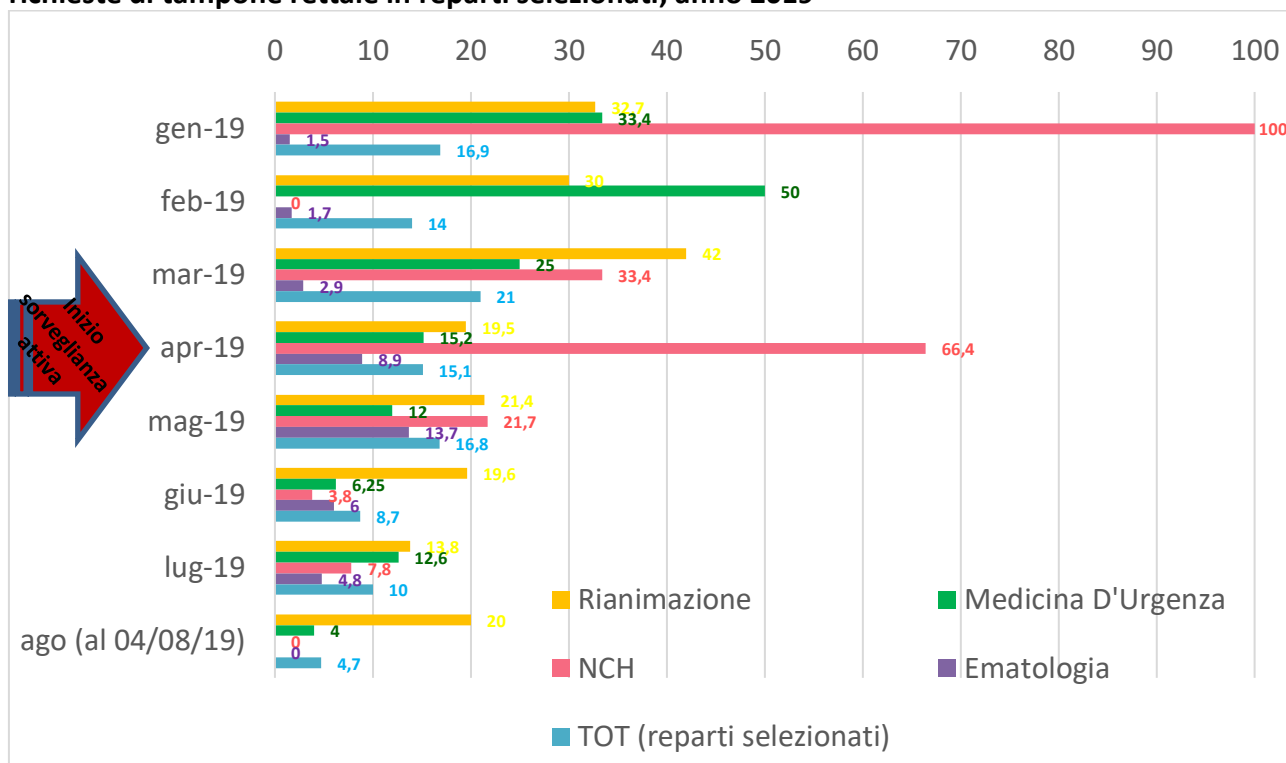
Per comprendere la necessità di un nuovo strutturato percorso di formazione nell'ambito lavaggio mani, questi dati vanno confrontati al *gold standard* di aderenza maggiore al 70% e di consumi di 20-30 L/1000 giorni degenza in area non critica e di 80-90 L/1000 giorni degenza in area critica.

- Nello stesso periodo, invece le DDD di meropenem/100 giorni degenza mostravano invece una grandissima utilizzazione nella maggior parte dei Reparti del carbapenemico più rappresentato in ospedale (rispetto al *gold standard* stabilito fra 4-5/100 giorni degenza) e la necessità quindi di attuare misure strutturate di *antibiotic stewardship*:
  - 38.38 L/1000 giorni degenza in Rianimazione
  - 14.75 L/1000 giorni degenza in Medicina d'Urgenza
  - 5.48 L/1000 giorni degenza in Neurochirurgia
  - 14.26 L/1000 giorni degenza in Ematologia.

Il nucleo principale del progetto è stato rappresentato dall'inizio della sorveglianza attiva con lo screening con tampone rettale sul quale veniva eseguita ricerca di germi resistenti ai carbapenemici mediante metodica su coltura selettiva Agar chromID™ CARBA (CARB), bioMérieux®. Il tampone rettale di screening da Aprile 2019 veniva eseguito all'ingresso e settimanalmente per tutti i ricoverati nei reparti ad alto rischio (con lo scopo di un successivo allargamento ad altre aree ospedaliere che includesse *in primis* anche l'Oncologia). Lo scopo era rilevare l'impatto prontamente dove attuare le procedure di isolamento da contatto e cambiamenti nella epidemiologia delle KP-KPC (indici di

prevalenza e incidenza), ottenendo dati più precisi (standardizzati sui ricoveri reali) rispetto alla semplice rilevazione da software di laboratorio (Copernico, bioMérieux®) eseguita a livello preliminare (**figura 27**).

**Figura 27. Positività (%) per *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi nelle richieste di tampone rettale in reparti selezionati, anno 2019**



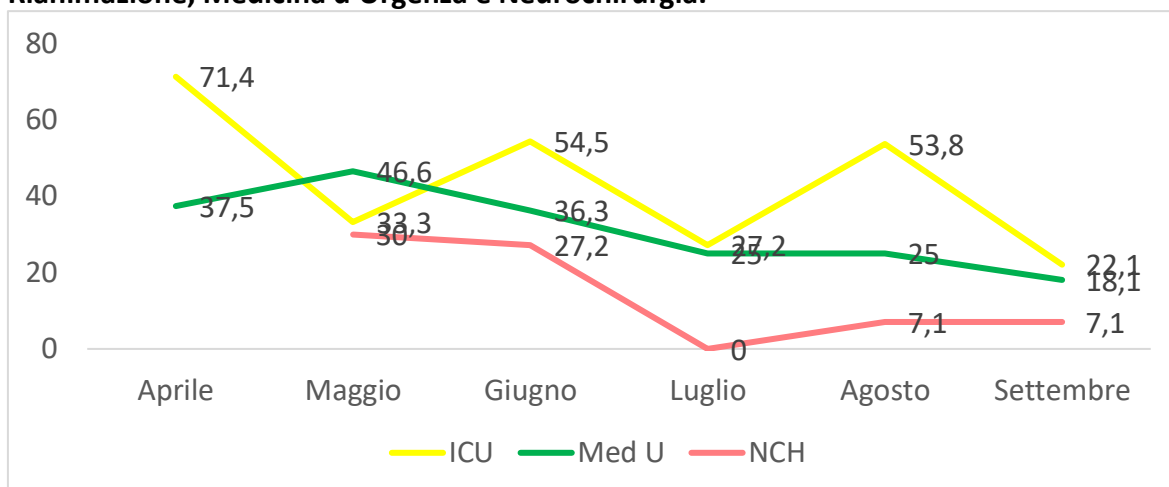
**N.B.** In tutti i Reparti ma soprattutto per Neurochirurgia e Medicina d'Urgenza prima della sorveglianza attiva le % risentono molto del denominatore (numero tot delle richieste) che erano allora in numero ridotto e orientate su sospetto clinico di infezione.

**Fonte dati:** analisi retrospettiva da software Copernico (bioMérieux®).

Nella **figura 28** è schematizzato l'andamento delle rilevazioni di prevalenza (=numero di pazienti colonizzati presenti il primo del mese: comprende anche pazienti che sono già positivi al momento dell'ingresso) rilevate durante i primi sei mesi di sorveglianza attiva nei reparti pilota. Si osserva un decremento in tutti i reparti di sorveglianza (complessivo dal 54% al 15%), più marcato in quello di Neurochirurgia (nel quale peraltro il programma partiva a maggio 2019).



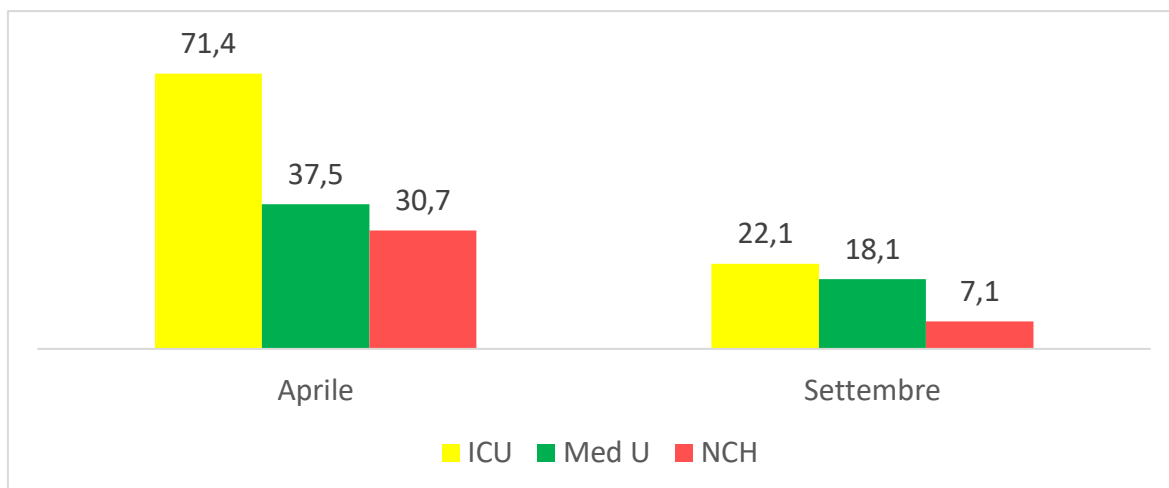
**Figura 28. Prevalenza (%) di colonizzazione *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici da aprile a settembre 2019 (primi 6 mesi di sorveglianza attiva) in Rianimazione, Medicina d’Urgenza e Neurochirurgia.**



**Fonte dati: Rilevazioni Gruppo Operativo per la lotta alle infezioni da MDR, ASL di Latina**

Nella **figura 29** è schematizzato lo stesso andamento nei tre reparti prendendo i valori di prevalenza al basale (“pre”) e nell’ultimo mese di rilevazione “post-intervento”.

**Figura 29. Prevalenza (%) di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici pre- e post- prima fase osservata di intervento (primi 6 mesi di sorveglianza attiva) in Rianimazione, Medicina d’Urgenza e Neurochirurgia**

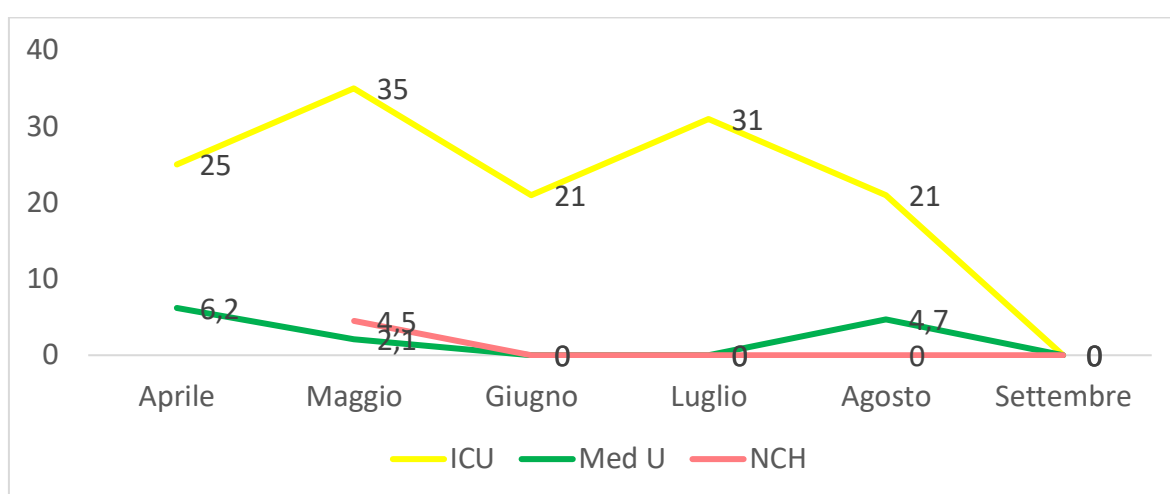


**Fonte dati: Rilevazioni Gruppo Operativo per la lotta alle infezioni da MDR, ASL di Latina**

Inoltre, gli stessi rilievi fatti sui ricoverati al primo ottobre 2019, mostravano un dato molto incoraggiante: nel reparto di Rianimazione su 11 pazienti ricoverati, tutti risultavano negativi per la ricerca di KP-KPC con lo screening del tampone rettale, evidenziando una prevalenza nel nucleo della area critica portata a 0.

Nella **figura 30** è schematizzato l'andamento delle rilevazioni di incidenza mensile (=nuovi casi di colonizzazione ovvero numero di pazienti colonizzati su nuovi ricoveri mensili non positivi all'ingresso, comprende solo soggetti negativi al momento dell'ingresso, per cui l'obiettivo da raggiungere è 0) rilevate durante i primi sei mesi di sorveglianza attiva nei reparti pilota.

**Figura 30. Incidenza mensile (%) di colonizzazione *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici da aprile a settembre 2019 (primi 6 mesi di sorveglianza attiva) in Rianimazione, Medicina d'Urgenza e Neurochirurgia.**



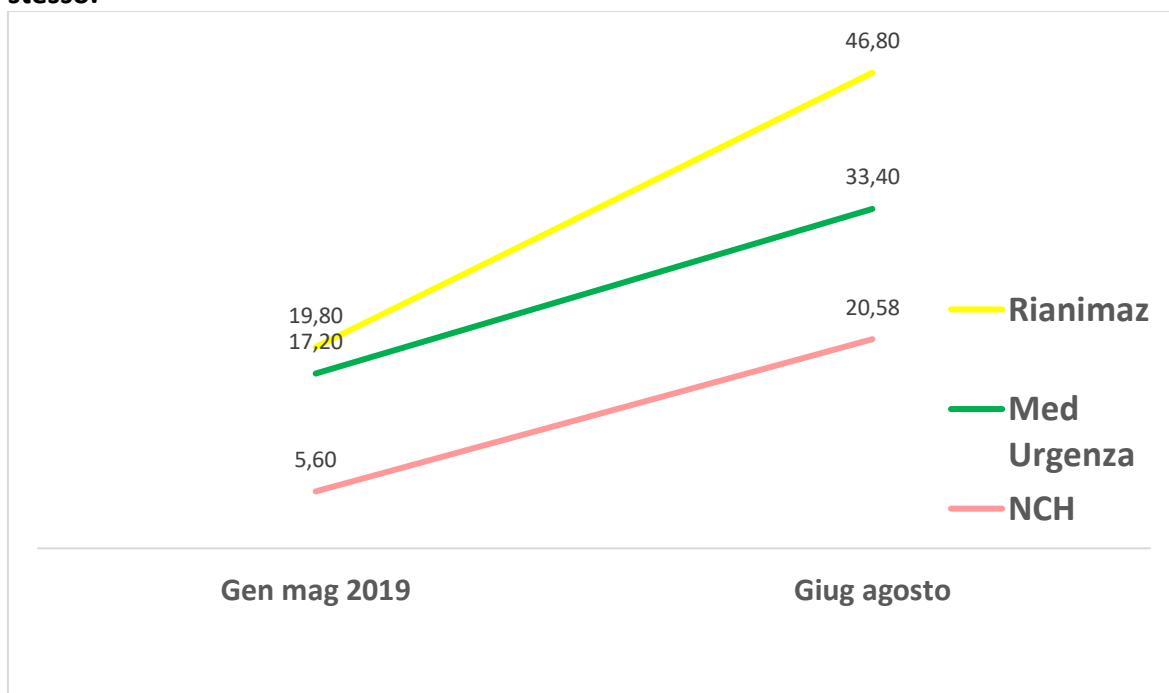
Si osserva un decremento netto in tutti i reparti, complessivamente dal 11% di maggio quando inizia ad essere osservata anche la neurochirurgia allo 0% di settembre, contributo in particolare del fatto che in questo mese nessun nuovo caso viene generato nel reparto di Rianimazione. Questo dato, combinato con il tasso di occupazione media dei posti letto nel Reparto di Rianimazione, suscita una riflessione legata al fatto che i mesi con maggiore incidenza a progetto avviato sono quelli (ad es. giugno) in cui il numero di pazienti ricoverati contemporaneamente è maggiore (14), mentre il calo avviene in corrispondenza di un decremento dei degenti (ad es. settembre: massimo 7 contemporaneamente) che configura un rapporto operatori sanitari/unità di degenza più facile da gestire. Tuttavia, questo effetto non è ancora verificato perché non confermato da una persistenza del dato positivo sul controllo per un prolungato periodo di tempo in queste condizioni. Le

spiegazioni di base che non tengono conto di questa variabile e altrettanto plausibili al momento attuale sono invece:

- la maggiore individuazione dei soggetti portatori e della loro gestione a qualche mese dall'inizio della sorveglianza attiva;
- il legame con una maggiore consapevolezza delle misure di prevenzione legata alla curva di apprendimento del personale e alla copertura dello stesso con il programma di formazione.

A proposito di questo fattore, come atteso il maggiore determinante sembra essere la corretta prassi del lavaggio mani, testimonianza in favore del maggiore ricorso a questa procedura è quanto osservato in **figura 31**: l'incremento di soluzione idroalcolica nei reparti oggetto di sorveglianza e target dell'inizio della formazione.

**Figura 31. Consumo sol idroalcolica L/1000 g degenza in due periodi di confronto rispetto all'inizio del progetto di intervento per la lotta alle KP-MDR e a sei mesi dallo stesso.**

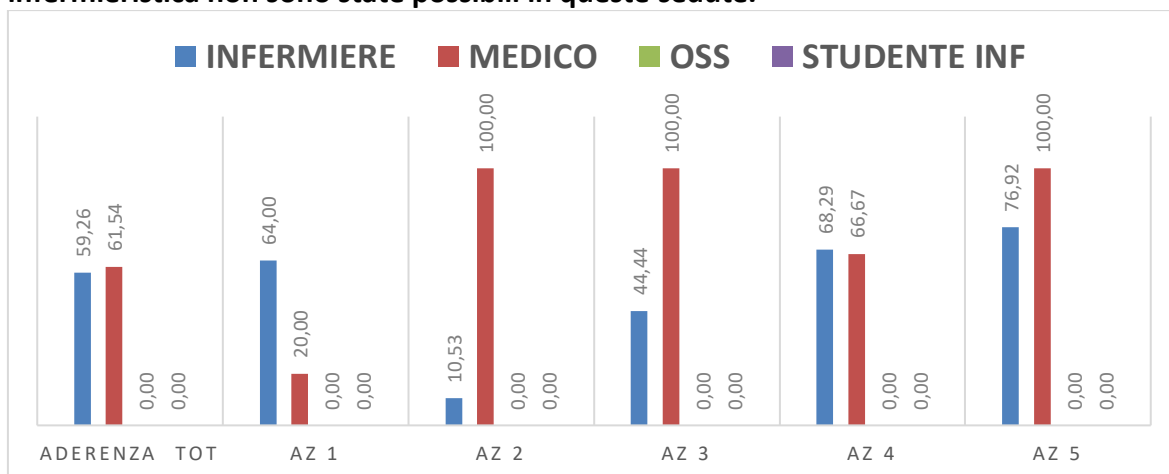


**Fonte dati: Servizio di Farmacia Ospedaliera, P.O. Nord ASL di Latina.**

Per quanto riguarda le misure di aderenza al lavaggio mani, sono state programmate nell'ambito del progetto periodiche osservazioni con la collaborazione di personale dedicato da parte del CIO e di alcuni studenti del corso di Laurea Q di Infermieristica della

“Sapienza” -ASL di Latina. Esemplicativa di esse è la prima effettuata, eseguita in quattro giornate fra giugno e luglio 2019 in Rianimazione. I risultati di queste osservazioni sono schematizzati nella **figura 32** e hanno mostrato un incremento complessivo dell’aderenza globale (per quanto non ancora soddisfacente) dal 41% della rilevazione pre- intervento a un 59,3% in corso d’opera.

**Figura 32. Aderenza al lavaggio mani nel Reparto di Rianimazioni, osservazione eseguita su 229 azioni (aderenza globale 59,3%, leggermente maggiore nella categoria dei medici). Nel grafico l’aderenza è suddivisa rispetto a i 5 momenti WHO. Il momento meno rispettato risulta essere l’azione 1 (prima del contatto col paziente) per i medici, mentre l’azione 2 (prima di manovre in asepsi) per gli infermieri. Complessivamente il numero di azioni osservate per i medici è stato inferiore. Le osservazioni su OSS e tirocinanti di infermieristica non sono state possibili in queste sedute.**



Sono ovviamente necessarie ulteriori rilevazioni effettuate nello stesso reparto e negli altri oggetto di sorveglianza dopo che sia stato raggiunto con la formazione tutto il personale. Inoltre questa prima rilevazione ha fatto emergere la necessità di estendere la formazione anche al personale OSS (operatori socio-sanitari) ed eventualmente con una formazione *ad hoc* a quello che ha in carico le pulizie delle aree ospedaliere (ditte esterne vincitrici di appalto e non inserite quindi strettamente nella competenza ASL). Desiderabile sarebbe inoltre estendere anche le misurazioni a turni più “a rischio” (notturni, festivi) e gradualmente ad aree ospedaliere considerate meno esposte ai danni di una mancata aderenza al lavaggio mani (reparti di area non critica, ambulatoria) cosa che richiederebbe tempi maggiori per la rilevazione.

Per quanto riguarda ciò che in parallelo è stato fatto nel corso del progetto riguardo agli aspetti di educazione e comunicazione, ci si è avvalsi di vari materiali prodotti da gruppo operativo:

- il pacchetto di formazione sul lavaggio mani “Prevenzione e controllo delle Infezioni da germi multiresistenti e focus sulla misura del lavaggio mani” che è stato iniziato a proporre per raggiungere tutti gli infermieri e medici dei reparti di Rianimazione, Medicina d’Urgenza, Neurochirurgia, Ematologia e Oncologia con lezioni fissate ogni mercoledì pomeriggio;
- il video con materiale documentale prodotto all’interno della ASL di Latina in occasione delle celebrazioni del 5 maggio per la giornata mondiale del lavaggio mani ed esplicativo della corretta procedura per la sua esecuzione;
- apposite cartellonistiche su lavaggio mani e germi MDR specifiche per i setting di reparto e ambulatoriali (**figura 33**)

**Figura 33. Alcuni esempi di cartelloni creati ed esposti presso le aree di degenza e ambulatoriali del P.O. Nord di Latina con il progetto strutturato per la lotta a KP-MDR.**



Inoltre gli aspetti comunicativi non sono stati tralasciati neppure nei riguardi di pazienti e familiari con la stesura di una informativa rivolta ai soggetti ricoverati nei reparti sottoposti alla sorveglianza attiva (figura 34).

Figura 34. Nota informativa per i ricoverati riguardante le infezioni nosocomiali e il progetto strutturato in atto per la lotta ad esse presso il P.O. Nord della ASL di Latina.

#### NORME PER LA LOTTA ALLE INFEZIONI IN OSPEDALE presso il SM Goretti di Latina:

##### Gentile paziente o familiare

negli ultimi anni si stanno diffondendo nel mondo, in Europa e in Italia germi che possiedono resistenze alla terapia antibiotica. Tali germi multi-resistenti (**SUPER GERMI**) sono diffusi in ogni ambiente ma si propagano facilmente negli **ospedali** che accolgono persone fragili, con un intrinseco rischio, di acquisire e trasmettere infezioni. Tra i super-germi molti abitano nell'intestino, alcuni sulla pelle e/o nel naso/gola.

Il nostro Ospedale ha **dichiarato GUERRA alle infezioni da SUPER GERMI** mediante due azioni chiave:

##### 1. Piano di sorveglianza attiva:

Tutti i pazienti ricoverati vengono sottoposti a **TAMPONE RETTALE** all'ingresso e dopo, ogni settimana in caso di negatività per tutta la durata della degenza.

Questo serve ad evidenziare precocemente lo stato di portatore/colonizzato. Per condizione di portatore o meglio colonizzato si intende la presenza di uno di questi batteri nella flora intestinale o in altri distretti senza che lo stesso provochi alcun sintomo.

##### 2. Strategia di controllo delle infezioni e della diffusione:

Tale strategia si esplica attraverso la diagnosi precoce delle infezioni, l'applicazione delle norme di buona igiene ambientale, l'implementazione del **LAVAGGIO delle MANI** ed il rispetto delle norme di isolamento da contatto.

#### NORME PER IL PAZIENTE:

##### COSA FARE SE IL TAMPONE RETTALE È POSITIVO?

- Non spaventarsi, non vuol dire avere l'infezione, ma essere colonizzato
- Lavarsi le mani con gel idroalcolico o acqua e sapone frequentemente e soprattutto prima e DOPO essere andato in bagno, PRIMA di toccare qualsiasi presidio medico (flebo, catetere), prima di mangiare.
- Evitare di toccare gli altri malati, i carrelli, gli oggetti comuni e semmai farlo DOPO il lavaggio con il gel idroalcolico.
- Si può assolutamente continuare ad avere contatti con i propri familiari.

- Chiunque è invitato a rispettare e a far rispettare le misure di igiene delle mani.

#### QUALI MISURE VANNO PRESE AL RIENTRO A CASA?

A casa, le regole igieniche da seguire sono meno rigide di quelle indicate in ospedale. Il rischio di trasmettere infezioni da microbi resistenti agli antibiotici può essere controllato con una corretta igiene delle mani.

La vita sociale può quindi riprendere senza compromettere le relazioni personali e le attività lavorative.

È possibile continuare con le normali abitudini per la pulizia della casa utilizzando i comuni prodotti per il lavaggio delle superfici, dei piatti e della biancheria.

**Non sono richiesti nuovi tamponi di controlli specifici in merito.** Lo stato di portatore potrà invece essere ricontrollato in caso di **nuovo ricovero** in ospedale dove, in attesa del controllo, potranno transitoriamente essere applicate misure da contatto (l'operatore a seconda del tipo di assistenza potrà indossare camici e guanti ed in alcuni casi lei potrà essere collocato in stanza singola)

#### QUALI MISURE VANNO PRESE IN UN CENTRO DI RIABILITAZIONE O IN UNA CASA DI RIPOSO?

Nel caso in cui venga trasferito presso un centro di riabilitazione o in una casa di riposo, il dato relativo alla colonizzazione verrà riportato sulla lettera di dimissione in modo tale che il personale che la prenderà in carico possa attuare le misure idonee secondo le esigenze peculiari della struttura.

#### A CURA DI:

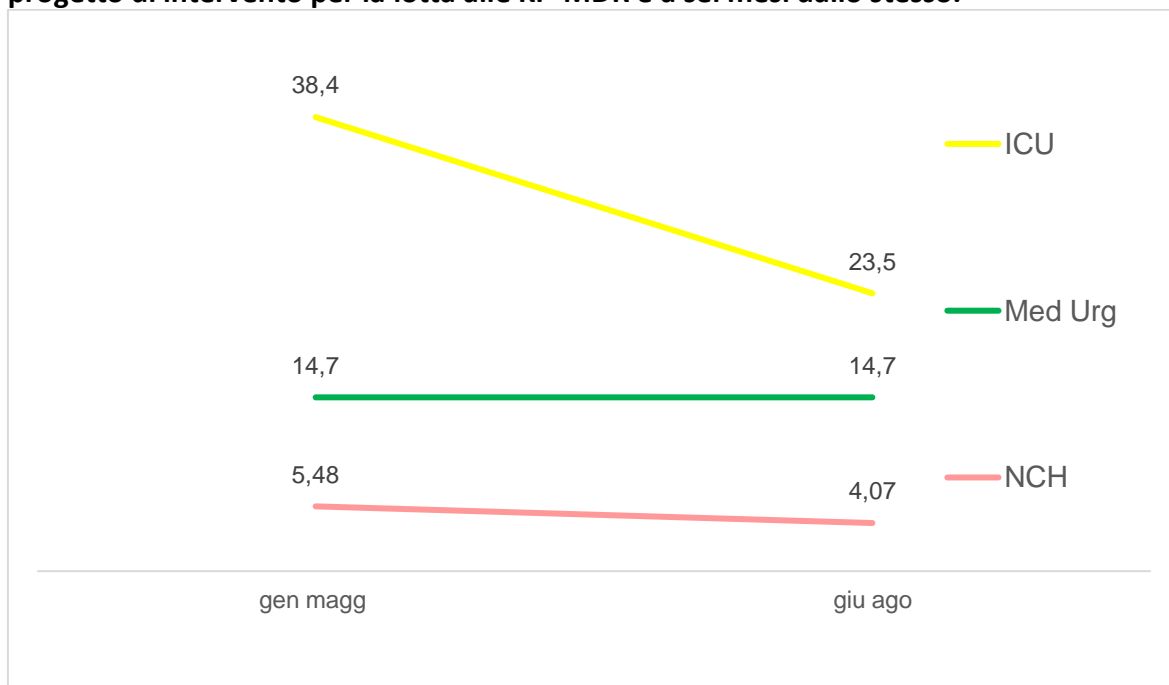
Team operativo controllo infezioni  
Ospedale S. Maria Goretti, Latina

Fra le ulteriori misure pratiche che si renderanno a breve necessarie attuare per agevolare la gestione delle precauzioni da contatto vi sono:

- la segnalazione del paziente portatore di CPE, ad esempio con un braccialetto colorato, in particolare per facilitare l'adozione di queste misure anche al di fuori del reparto di appartenenza (durante il trasporto e l'effettuazione di procedure diagnostiche): per ora questa misura viene attuata nel solo reparto di Rianimazione;
- la revisione della procedura pulizie ambientali e delle strumentazioni (in particolare ad esempio delle sale dedicate ai servizi di endoscopia digestiva e polmonare).

Per quanto riguarda invece l'eccesso di esposizione a terapie antibiotiche incongrue, invece, i *reports* del servizio di Farmacia ospedaliera hanno permesso di osservare anche un decremento del consumo di meropenem in termini di DDD/100 g degenza in Terapia Intensiva e nel reparto di Neurochirurgia (unico in cui rientravano nel *gold standard* consigliato ma che già al basale presentava bassi indici di consumo), mentre in Medicina d'Urgenza il dato rimaneva stabile (**Figura 35**).

**Figura 35. Indice di consumo medio dei carbapenemici espresso come meropenem DDD/100 g degenza nei tre reparti target in due periodi di confronto rispetto all'inizio del progetto di intervento per la lotta alle KP-MDR e a sei mesi dallo stesso.**



**Fonte dati: Servizio di Farmacia Ospedaliera, P.O. Nord ASL di Latina.**

Le DDD per meropenem in questi reparti erano comunque più probabilmente frutto di una relativa diminuzione del numero di infezioni che richiedevano questo tipo di farmaco che di un risparmio di terapie incongrue, in quanto il progetto di affrontare in maniera strutturata l'*antibiotic stewardship* è ancora in fase di decollo e si è limitato per ora ad iniziative *spot* (si veda ad esempio quella riassunta in **figura 21** per le linee guida di terapia nel setting ematologico) e strettamente legata alle richieste di consulenza Infettivologica.

A tal proposito si prevede, nel 2020, di poter partire con un ulteriore *step* del progetto di *infection control* denominato SCIA (Servizio di Consulenza Infettivologica Attiva) che preveda appunto l'attivazione della stessa non più solo legato alla richiesta dei clinici curanti del paziente nei vari reparti, ma anche a prescindere in caso pervenga un *alert* tramite il sistema di notifica interno (scheda di segnalazione in **figura 26**). La continuità nel *follow-up* dei pazienti e l'integrazione con l'attuale sistema di notifica gestito da personale di Direzione Sanitaria si prevede potrà essere agevolata da un *software* gestionale dedicato



(al momento in prova è stato creato un modello interno denominato “Gypsies” con ACCESS® (Microsoft® Office 16.0.10827.20118)).

A scopo riassuntivo dei risultati ottenuti al momento attuale, nella **tabella 13** vengono raffrontati tutti gli indicatori disponibili al basale, a 6 mesi dall’inizio del progetto (settembre 2019) e il loro *gold standard* (obiettivo ideale secondo il “Progetto Modena”).

**Tabella 13. Indicatori scelti per la valutazione del progetto multimodale alla lotta delle infezioni da KP-MDR nel P.O. Nord della ASL di Latina.**

<b>INDICE</b>	<b>GOLD STANDARD</b>	<b>BASALE</b>	<b>A SEI MESI DI INTERVENTO</b>
<b>Epidemiologia CRE: PREVALENZA</b>	3-5%	54% *	15% *
<b>INCIDENZA</b>	0%	11% *	0% *
<b>Lavaggio mani: ADERENZA</b>	> 70%	41% (osservato in Rianimazione)	59,3% (osservato in Rianimazione)
<b>CONSUMI SOLUZIONE ALCOLICA</b>	20-30 L/1000 giorni degenza in area non critica e di 80-90 L/1000 giorni degenza in area critica	14,2 L/1000 giorni degenza*	33,59 L/1000 gg degenza*
<b>DDD MEROPENEM</b>	4-5/100 giorni degenza	19,3/100 giorni degenza *	14,09 /100 giorni degenza*

\* Valore medio nei tre reparti scelti per sorveglianza attiva (Rianimazione, Medicina d’Urgenza e Neurochirurgia)

## DISCUSSIONE

Il limite principale dello studio è costituito dalla mancanza di una fase di osservazione prolungata e precedente al basale per quanto riguarda gli indicatori (e in particolare misure di frequenza). Tale fattore è determinato dal fatto che prima dell'inizio della sorveglianza attiva, le richieste di tamponi rettali per la ricerca di CRE non venivano eseguite su tutti i degenti ed erano subordinate ad esigenze cliniche o di urgenza epidemica, rendendo il confronto con la fase in cui tutti i soggetti ricoverati nei reparti target venivano sottoposti allo stesso esame all'ingresso e poi con cadenza settimanale non attendibile. Si è ritenuto comunque utile avere un quadro della situazione epidemiologica relativa alle KP-MDR attraverso i *report* delle richieste di laboratorio, viste retrospettivamente con il sistema COPERNICO® (bioMérieux).

Il trend positivo di miglioramento per tutti gli indicatori è stato dimostrato nella fase di osservazione di 6 mesi disponibile ad oggi, sebbene vada confermato nel tempo e rafforzato con standardizzazioni in base a fattori potenzialmente confondenti (es. tempo di permanenza dei soggetti in ospedale, rapporto numerico variabile con gli operatori sanitari, fattori di rischio aggiuntivo per l'acquisizione del patogeno e relativo peso delle comorbidità). Sicuramente un primo dato confortante è dato dal fatto che modelli di *infection control* basati su indicatori standardizzati e sequenze procedurali rapide (*bundles*) come il "Progetto Modena" sono esportabili, fattibili ed applicabili in contesti ad alta endemia per KP-MDR.

Questo rispecchia quanto riportato dai principali documenti di riferimento in letteratura disponibili, che sottolineano la necessità di interventi multimodali. Ad esempio quando raccomandato dalla *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* è una vera e propria *roadmap* composta da sei *step* successivi e modulabili con diversa intensità in base a diversità di setting e situazioni (ad esempio contesto epidemico o endemico). (64)

In una epoca in cui l'aderenza alle linee guida delle società scientifiche è sempre formalmente richiesta, appare sempre più importante potersene avvalere per standardizzare pratiche preventive così rilevanti come quelle che riguardano i CPE in

termini di successive ricadute su mortalità, morbilità e costi aggiuntivi per il sistema sanitario evitati. Il “*Bundle anti-KPC*” che ha rappresentato la sintesi degli interventi proposti nel progetto presentato si inquadra in questo contesto sovrapponendosi alle principali misure raccomandate a livello internazionale. (tabella 14)

**Tabella 14. Raccomandazioni delle principali linee guida internazionali per le misure di prevenzione e controllo dei CRE e *steps* proposti nel “bundle anti-KPC” elaborato nel setting della ASL di Latina. Gli *steps* già presenti nel *bundle* sono evidenziati in azzurro. Le altre raccomandazioni sono comunque state utilizzate in situazioni definite e implementate nel corso del programma. Modificata da (122).**

RACCOMANDAZIONE	CDC, 2015 (68)	ECDC, 2017 (107)	WHO, 2017 (123)
Lavaggio mani	+	+	+
Antimicrobial stewardship	+	+	-
Educazione del personale sanitario	+	-	-
Monitoraggio, <i>audit</i> , <i>feedback</i>	-	-	+
Minimizzare l'uso dei <i>devices</i> invasivi	+	-	-
Competenza microbiologica	-	+	-
Notifica da laboratorio	+	-	-
Precauzioni da contatto	+	+	+
Isolamento o <i>cohorting</i> dei pazienti	+	+	+
<i>Cohorting</i> del personale infermieristico	+	+	-
Sorveglianza attiva sui pazienti	+	+	+
<i>Screening</i> dei contatti	+	+	-
Culture di sorveglianza ambientali	-	-	+
Sanificazione ambientale	+	-	+
Comunicazione dello stato di portatore alla dimissione e trasferimento	+	+	-
Lavaggio dei pazienti con clorexidina	+	-	-

Questo studio osservazionale ha mostrato l'iter degli interventi svoltisi in un centro ospedaliero di terzo livello ospedaliero-universitario nella ASL di Latina nei confronti dell'arrivo, crescente aumento in forma di focolai epidemici e infine il riconoscimento come una delle principali eziologie in causa nelle infezioni nosocomiali dei germi gram negativi

resistenti ai carbapenemici, in particolare *Klebsiella pneumoniae*. Il proposito iniziale di descrivere nel dettaglio se un intervento mirato, strutturato e multimodale possa apportare significativi risultati nella lotta alla KP-MDR anche sul breve periodo sembra essere stato rispettato. Effettivamente, il decremento di prevalenza e incidenza nei reparti oggetto di sorveglianza attiva con lo screening per l'individuazione dei portatori, è stato piuttosto rapido considerando la storia relativamente lunga dell'insediarsi di questo germe nella realtà ospedaliera descritta (purtroppo in linea con il resto della situazione epidemiologica italiana). Una ragione fondamentale è da ricercare nella consapevolezza che i *carriers* rettali di CPE rappresentano serbatoi per la trasmissione ad altri pazienti all'interno dello stesso ospedale o ad altre strutture sanitarie, pertanto questi devono essere prontamente identificati e correttamente gestiti. Un altro motivo per cui il portatore rettale di CPE deve essere monitorato in maniera scrupolosa, è giustificato dal fatto che questo spesso rappresenta il fattore preliminare alla comparsa di infezione invasiva e l'intervallo che intercorre tra colonizzazione e sviluppo di infezione clinica, è molto breve, quasi sempre verificabile nell'ambito dello stesso ricovero.

Le altre raccomandazioni che non risultano incluse dal principio nella formulazione del "Bundle anti-KPC" sono comunque state successivamente utilizzate in situazioni definite e implementate nel corso del programma. Queste sono nel dettaglio:

- Monitoraggio, *audit, feedback*: di fatto questa misura si è intrapresa in maniera sistematica dal 13 aprile 2019 con l'inizio delle riunioni quindicinali del "Gruppo Operativo" in cui vengono discusse tutte le misure prese a fronte del procedere degli indicatori individuati con veri e propri *focus group* sui fronti attivi.
- Competenza microbiologica: questa si è notevolmente accresciuta nel corso degli anni e se da un lato si è potuto arrivare a effettuare a tappeto la sorveglianza attiva dei portatori con la metodica di utilizzo sistematica di terreni cromogeni selettivi per CRE, non deve essere trascurato che sui campioni clinici o di fronte a problematiche particolari si è lavorato molto sulla rapidità di refertazione (uso sistematico del MALDI-TOF MS per la refertazione di specie degli esami colturali e ampio utilizzo di test molecolari come il Xpert® Carba-R, Cepheid e il FILMARRAY™,

bioMérieux). Si sta attualmente lavorando per raggiungere anche direttamente nel Laboratorio di Microbiologia della ASL di Latina maggiori informazioni sulle sinergie antibiotiche.

- Isolamento o *cohorting* dei pazienti: questo spesso è un fattore cruciale per una più serena gestione dei pazienti colonizzati, non sempre conciliabile però con la realtà della struttura ospedaliera. Nel caso della ASL di Latina questo è stato attuato in occasione degli *outbreaks*, mentre nel corso del progetto descritto per il 2019 i singoli Reparti hanno valutato di caso in caso l'opportunità e la possibilità di cohortare soggetti colonizzati in aree dedicate (ad esempio dedicare uno dei due *open space* della rianimazione a questi, laddove era compatibile con il numero di postazioni presenti e soggetti ricoverati). La condivisione dello stesso spazio (stanza di degenza, bagno in comune) nel caso in cui il ricoverato sia deambulante o in presenza di *care-givers* diventa un fattore ancora più rilevante e che va affrontato con opportune azioni sulla comunicazione del significato della colonizzazione da CRE.
- Culture di sorveglianza ambientali: come descritto queste sono state effettuate in fase preliminare durante gli *outbreaks* e in Rianimazione, tuttavia non hanno dato esito a risultati significativi. D'altronde vi è una debole forza di evidenza (grado D) anche nelle linee guida WHO che sono le uniche che riportano questa misura per opinione di esperti.
- Lavaggio dei pazienti con clorexidina: questi sono praticati nella ASL di Latina unicamente nei soggetti ricoverati in Rianimazione. Anche in questo caso le evidenze in favore di questa misura sono poche, non specifiche per CRE ed eterogenee. **(124) (105)** Talvolta si sono verificati fenomeni di intolleranza cutanea di difficile interpretazione (rash allergico?) nel paziente sottoposto a molteplici terapie farmacologiche. Non si è ritenuto quindi di inserire questa misura nel progetto strutturato. Nel *bundle* viene invece citato nello *step 11* l'uso di spugne monouso impregnate di clorexidina dedicate alla gestione dei dispositivi venosi centrali, un punto ancora da implementare.

Un aspetto formalmente già incluso nel *bundle* ma su cui sarà necessario ancora a lungo lavorare è il tasso attuale di resistenze ai carbapenemici in ospedale, in buona parte conseguente alle modalità di loro attuale utilizzo. Di aiuto al crescere di politiche di *antibiotic stewardship* sarà sicuramente la crescente disponibilità di metodiche atte a conoscere i pattern di resistenza sottostanti al fenotipo espresso, per orientare con precisione le scelte terapeutiche. Critico nei processi decisionali in questo ambito sarà il ruolo attivo dell'infettivologo, non più solo come "prescrittore" della corretta terapia antibiotica, ma anche come "educatore" (si veda quanto già fatto con i percorsi formativi "Prevenzione e controllo delle infezioni da germi multiresistenti e focus sulla misura del lavaggio mani") e in generale come "soggetto sensibile" a modificazioni del pattern epidemiologico locale che possono costituire potenziali spie di allarme. Questo sottolinea l'importanza di essere per il primo il fautore di cambiamenti comportamentali e preventivi (ad esempio il fondamentale ruolo di misure universali come il lavaggio mani e della corretta osservanza delle precauzioni da contatto). Le linee guida in materia focalizzano sempre, infatti, come primo *step* da attuare in qualsiasi caso di isolamento di CPE, non una scelta terapeutica ma lo scattare di procedure atte al controllo della diffusione non basate sulla prescrizione antibiotica (anche le evidenze in favore della decolonizzazione sono nettamente inferiori e comunque limitate a particolari categorie di rischio rispetto all'isolamento da contatto e alla ricerca attiva dei portatori fra i contatti). **(125)** Il moderno infettivologo non può essere considerato per sua formazione ed esperienza clinica allenato solo alla prescrizione di terapie antimicrobiche "difficili" per gli altri specialisti, ma anche una figura capace di segnalare sul campo le buone pratiche per l'*infection control* e guidare processi per il raggiungimento delle stesse.

Intenzionalmente in questo lavoro ci si è spesso riferiti ai CRE in generale e a *Klebsiella pneumoniae* come a KP-MDR e non solo con il confondente acronimo di KPC. Sebbene attualmente nella realtà ospedaliera italiana KPC sia la carbapenemasi più individuata, altre carbapenemasi sono con una certa frequenza responsabili dello stesso fenotipo di resistenza. Inoltre più fattori possono accompagnarsi ad esse e sottendere alla resistenza plurifarmacologica.

A memoria di come germi apparentemente simili per fenotipi di resistenza possano essere in realtà due popolazioni clonali che vanno a succedersi nel causare infezioni nello stesso ospedale è stato l'esempio locale verificatosi nel 2011 riguardo a *Klebsiellae* produttrici di VIM e poi KPC (**figura 9**).

Una allerta in tal senso ci arriva dal proseguire della sorveglianza attiva con il riscontro nei primi quindici giorni del mese di ottobre 2019 di 5 pazienti *carriers* a livello rettale ma asintomatici per infezione di *Escherichia coli* produttore di metallo-beta lattamasi di tipo New Delhi (NDM). I ceppi in questione sono stati individuati proprio grazie al sistema di sorveglianza. Infatti, nei primi due casi (un soggetto di nazionalità polacca senza fissa dimora ricoverato in Rianimazione e un anziano signore italiano ricoverato in Medicina d'Urgenza) è stata un campanello d'allarme la rilevazione di un fenotipo di resistenza ai carbapenemici in *Escherichia coli* (praticamente mai osservato prima nell'ospedale). Dopo la crescita su terreno cromogeno selettivo, le colonie sono state sottoposte a identificazione con biologia molecolare rilevando la presenza di NDM. Fattore comune a questi e ai successivi colonizzati sembra essere il transito per le aree del Reparto di Chirurgia (inizialmente non incluso nel progetto integrato e nella sorveglianza attiva) per cui delle azioni *ad hoc* su questo reparto sono in corso d'opera.

Questo richiama purtroppo quanto si sta verificando in regione Toscana, che nel corso del 2018 ha rilevato una riduzione del 18% dei batteri produttori di carbapenemasi rispetto all'anno precedente (dato migliore della media italiana) ma a fronte di questa situazione favorevole, negli ultimi mesi dello stesso anno e nei primi mesi del 2019, un'area geografica definita del territorio regionale (Area Vasta Nord Ovest) ha registrato un aumento di positività oltre l'atteso di batteri produttori di NDM. **(126)** Si tratta prevalentemente di *Klebsiella pneumoniae*. Si sono verificate 50 batteriemie su 350 casi (parlando solo di quanti riportati tra novembre 2018 e maggio 2019) dimostrando una notevole aggressività, legata anche al pattern di resistenza antibiotica a carbapenemici e aminoglicosidi. **(127)**

Al momento sono state identificate 24 varianti di NDM, la prima (NDM 1) fu identificata in un paziente svedese ricoverato in India. In Europa il primo focolaio di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* NDM fu nel 2011, proprio in Italia (Bologna).

Ciò che preoccupa particolarmente dei patogeni NDM è che la resistenza a gran parte degli antibiotici disponibili, compreso la nuova combinazione ceftazidime/avibactam. Si rendono invece necessarie l'utilizzo di combinazioni comprendenti il farmaco aztreonam (attualmente non disponibile sul territorio italiano). Sebbene le modalità di trasmissione da paziente a paziente sia sempre veicolata dal contatto e le precauzioni atte ad evitarne la diffusione siano le stesse, i batteri portatori di NDM sembrano maggiormente favoriti nella trasmissione orizzontale interclonale e interspecifica di questo fattore di virulenza, tanto che esso può essere riscontrato non solo in varie Enteroacteriaceae ma anche in *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*.

**(122)**

La segnalazione di questi primi casi a livello locale, per quanto tempestiva, preoccupa quindi non poco e spinge a mantenere sempre un elevato indice di allerta su vari fronti della lotta alle infezioni da MDR.



## CONCLUSIONI

*Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi rimane una grave minaccia, che richiede misure di gestione basate sulla conoscenza della epidemiologia locale e delle risorse disponibili. Di fatto, le Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemici secondo le definizioni sia della WHO che dei CDC si inquadrano nella pericolosa categoria delle malattie infettive nuove ed emergenti, esattamente come *Ebola*, *MERS (Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus)* e *Candida auris*. Oltre alla crescente rilevanza, cosa che accomuna questi patogeni è cercare di prevenirne la diffusione con tutte le misure di igiene ambientale più appropriate, alla luce delle poche armi terapeutiche a disposizione una volta che la patologia si sia instaurata. (128)

Sebbene a livello internazionale siano state elaborate linee guida focalizzate sulla prevenzione e il controllo dei CRE, è stata comunemente riportata una bassa conformità ad esse nella pratica. Le ragioni sono multifattoriali con un'elevata eterogeneità tra le diverse realtà.

Una opposizione che viene spesso fatta all'insediarsi di questo tipo di interventi e alla acquisizione di metodiche laboratoristiche per la rapida individuazione di questi germi anche in fase di *screening* sono i costi. Tuttavia esistono studi che hanno dimostrato con proiezioni matematiche basate sul loro aumento di incidenza come in paesi come gli Stati Uniti già ad oggi le infezioni da CRE siano responsabili di aggravati economici sulla spesa sanitaria maggiori di molte patologie croniche. (129)

Una nuova classe di rischio per l'acquisizione di questi patogeni è stata individuata negli ultimi anni fra la popolazione: quella dei pazienti afferenti ai cosiddetti *Long-term acute care hospitals* (LTACHs), ovvero strutture specializzate nel trattamento di pazienti con gravi condizioni mediche che necessitano terapie su base continuativa ma non richiedono più cure intensive o estese procedure diagnostiche. (130) Questi pazienti vengono generalmente dimessi dalle unità di terapia intensiva e richiedono più trattamenti di quanti ne possano ricevere in un centro di riabilitazione, in una struttura di cura specializzata o a casa, continuando a costituire potenzialmente a lungo termine un *reservoir* per i CRE. Deficit comunicativi nei trasferimenti fra strutture sanitarie sono potenzialmente un fronte sempre aperto della lotta globale contro questi patogeni. (131) Anche nella realtà

ospedaliera descritta abbiamo verificato come nell'area critica che ruota attorno alla Terapia Intensiva vi sia il maggior numero di infezioni ospedaliere da KP-MDR e rappresenti un potenziale reservoir per tutto l'ospedale e oltre. Si è rivelata corretta quindi la scelta di iniziare il progetto strutturato da questa area ospedaliera.

È un dato di fatto che strategie coordinate e sforzi comuni nel controllo delle infezioni nosocomiali promosse dalle amministrazioni sanitarie anche a livello locale, rimangono cruciali per limitare le condizioni che favoriscono la diffusione di *Klebsiella pneumoniae* MDR. I risultati di questo studio confermano l'impatto positivo di una strategia di sorveglianza associata a processi comunicativi e formativi fra i vari attori della vita ospedaliera sul controllo delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Klebsiella spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors.* **Podschun R, Ullmann U.** 4, 1998, Clin Microbiol Rev, Vol. 11, p. 589-603.
2. *Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae.* **Nordmann P, Naas T, Poirel L.** 2011, Emerg. Infect. Dis., Vol. 17, p. 1791-1798.
3. *Hypervirulence and carbapenem resistance: two distinct evolutionary directions that led high-risk Klebsiella pneumoniae clones to epidemic success.* **Lai YC, Lu MC, Hsueh PR.** 2019, Expert Rev Mol Diagn. 2019 Aug 1:1-13., Vol. 1, p. 1-13.
4. *Hypervirulent Klebsiella pneumoniae.* **Russo TA, Marr CM.** 3, 2019, Clin Microbiol Rev. 2019 May 15;32(3), Vol. 32, p. 15.
5. *Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. .* **Bratu S., Landman D., Haag R., Recco R., Eramo A., Alam M., Quale J.** 12, 2005, Arch Intern Med, Vol. 165, p. 1430-1435.
6. *Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. .* **Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC.** 4, 2001 , Antimicrob Agents Chemother, Vol. 45, p. 1151-1161.
7. *Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains in an Israeli hospital. .* **Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y.** 2007, Antimicrob Agents Chemother, Vol. 51, p. 3026-3029.
8. *Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae strains in Greece.* **Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, Kristo I, Dimitroulia E, Vitti D, Tsalidou M, Maniatis AN , Tsakris A, Sofianou D.** 2, 2009, J Antimicrob Chemother, Vol. 64, p. 348-352.
9. *Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives:therapeutic approach and infection control.* **Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H.** 2010, Clin Microbiol Infect , Vol. 16, p. 102-111.
10. *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.* **Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, Tsioka A, Roilides E, Sofianou D, Gritsi-Gerogianni N.** 12, 2010, *Infect Control Hosp Epidemiol*, Vol. 31, p. 1250-1256.

11. **Gagliotti C, Carretto E, Sarti M, Tura GA, Moro ML.** Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie. Regione Emilia Romagna : s.n., 2017.

12. *An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria.* **Reygaert WC.** 3, 2018, *AIMS Microbiol*, Vol. 4, p. 482-501.

13. *Emerging carbapenemases: a global perspective.* **Walsh TR.** 8-14, 2010, *Int J Antimicrob Agents*, Vol. s3, p. 36.

14. *Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control.* **Tängdén T, Giske CG.** 5, 2015, *J Intern Med*, Vol. 277, p. 501-12.

15. *Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPC): an emergent cause of multidrug-resistant infection.* **Hirsch EB, Tam VH.** 2010, Vol. 65, p. 1119-1125.

16. *Novel Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of Klebsiella pneumoniae.* **Yigit H, Queenam AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC.** 4, 2001, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 45, p. 1151-1161.

17. *Containment of a Country-wide Outbreak of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli Hospitals via a Nationally Implemented Intervention.* **Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, Shalit I, Carmeli Y, the Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group.** 7, 2011, *Clin Infect Dis*, Vol. 52, p. 848-855.

18. *Carbapenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase KPC-2 in Klebsiella pneumoniae isolated in Rio de Janeiro, Brazil.* **Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MCFG, Guerra LR, Asensi MD.** 2, 2009, *J Antimicrob Chemother*, Vol. 63, p. 265-268.

19. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. . **Pasteran F.G., Otaegui L., Guerriero L., Radice G., Maggiora R., Rapoport M., Faccione D., Di Martino A., Galas M.** 7, 2008, Emerg Infect Dis 2008 Jul, Vol. 14, p. 1178-1180.
20. *Outbreak of OXA-48-Positive Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Isolates in France.* **Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P.** 5, 2011, Antimicrob. Agents Chemother, Vol. 55, p. 2420-2423.
21. *Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016.* **Sabbatucci M, Iacchini S, Iannazzo S, Farfusola C, Marella AM, Bizzotti V, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A.** 2017, Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 17/18, Vol. 39.
22. **European Centre for Disease Prevention and Control.** *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017.* Stockholm: : ECDC, 2018.
23. *The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria.* **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.** 4, 2009, Lancet Infect Dis, Vol. 9 , p. 228-36.
24. *Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 Klebsiella pneumoniae clones in Spain.* **Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, Cantón R.** 2010, J Antimicrob Chemother , Vol. 65, p. 1608-1614.
25. *Diversity, virulence, and antimicrobial resistance of the KPC-producing Klebsiella pneumoniae ST307 clone.* **Villa L, Feudi C, Fortini D, Brisse S, Passet V, Bonura C, Endimiani A, Mammina C, Ocampo AM, Jimenez JN, Doumith M, Woodford N, Hopkins K, Carattoli A.** 3, 2017, Microb Genom, Vol. 26, p. e000110.
26. *Hands as route of transmission for Klebsiella species.* **Casewell M, Phillips I.** 2, 1977, Br Med J, Vol. 19, p. 1315-1317.
27. **Qureshi S.** Emedicine. [Online] 10 jun 2019. [Riportato: 06 aug 2019.] <https://emedicine.medscape.com/article/219907-clinical#b1>.
28. *Predictive Models for Identification of Hospitalized Patients Harboring KPC-Producing Klebsiella pneumoniae.* **Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M, Losito AR, Tedeschi S, Saffioti C, Corcione S, Giannella M, Raffaelli F, Pagani N, Bartoletti M, Spanu T, A Marchese A, Cauda R, Viscoli C, Viale P.** 2014, Antimicrob Agents Chemother, Vol. 58, p. 3514-3520.

29. *Management of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections.* Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, De Rosa FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rossolini GM, Righi E, Karaiskos I, Tumbarello M, Nicolau DP, Viale PL, Poulakou G. 2, 2018, Clin Microbiol Infect, Vol. 24, p. 133-144.
30. *Klebsiella pneumoniae bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study.* Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, Losito AR, Corcione S, Saffioti C, Bartoletti M, Maiuro G, Cardellino CS, Tedeschi S, Cauda R, Viscoli C, Viale P, Tumbarello M. 2014, Clin Microbiol Infect, Vol. 20, p. 1357-1362.
31. *Previous bloodstream infections due to other pathogens as predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteraemia in colonized patients: results from a retrospective multicentre study.* Giacobbe DR, Del Bono V, Bruzzi P, Corcione S, Giannella M, Marchese A, Magnasco L, Maraolo AE, Pagani N, Saffioti C, Ambretti S, Cardellino CS, Coppo E, De Rosa FG, Viale P, Viscoli C on behalf of ISGRI-SITA. 2017, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Vol. 36, p. 663-669.
32. *Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management.* Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, Castón JJ, Guzman-Puche J, Torre-Giménez J, Kindelán L, Martínez-Martinez L, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J. 8, 2018, Clin Infect Dis. 2018 Apr 3;66(8):1204-1211, Vol. 66, p. 1204-1210.
33. *Mortality due to KPC carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC Klebsiella pneumoniae infections.* Ramos-Castañeda JA1, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, Lemos-Luengas EV. 5, 2018, J Infect. 2018 May, Vol. 76, p. 438-448.
34. *A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae.* Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Pintado V, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Machuca I, Schwaber MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pournaras S, Akova M, Pérez F, et al. 10, 2016, Mayo Clin Proc, Vol. 91, p. 1362-1371.

35. *Risk factors for ventilator associated pneumonia due to carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in mechanically ventilated patients with tracheal and rectal colonization.* **Sbrana F, Malacarne P, Bassetti M, Tascini C, Vegnuti L, Della Siega P, Ripoli A, Ansaldi F, Menichetti F.** 6, 2016, *Minerva Anestesiol*, Vol. 82, p. 635-640.
36. *Risk Factors for Infection With Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae After Liver Transplantation: The Importance of Pre- and Posttransplant Colonization.* **Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, Pasqualini E, Danese I, Campoli C, Di Lauria N, Faenza S, Ercolani G, Lewis R, Pinna AD, Viale P.** 2015, *Am J Transplant*, Vol. 15, p. 1708-1715.
37. *Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy.* **Girmania C, Rossolini GM, Piciocchi A, Bertaina A, Pisapia G, Pastore D, and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO).** 2, 2015, *Bone Marrow Transplant*, Vol. 50, p. 282-288.
38. *Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of Klebsiella pneumoniae Infection in Intensive Care Patients.* **Gorrie CL, , Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, Pratt NF, Garlick JS, Watson KM, Pilcher DV, McGloughlin SA, Spelman DW, Jenney AWJ, Holt KE.** 2, 2017, *Clin Infect Dis*, Vol. 65, p. 208-215.
39. *Gut Microbiota and Clinical Features Distinguish Colonization With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae at the Time of Admission to a Long-term Acute Care Hospital.* **Seekatz AM, Bassis CM, Fogg L, Moore NM, Rhee Y, Lolans K, Weinstein RA, Lin MY, Young VB, Hayden MK, Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program.** 8, 2018, *Open Forum Infect Dis* , Vol. 5, p. ofid 1-9.
40. *Gastrointestinal colonization by KPC-producing Klebsiella pneumoniae following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage.* **Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, Carmeli Y.** 4, 2013, *Clin Microbiol Infect*, Vol. 19, p. 190-196.
41. *Duration of Colonization With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Bacteria at Long-Term Acute Care Hospitals in Chicago, Illinois.* **Haverkate MR, Weiner S, Lolans K, Moore NM, Weinstein RA, Bonten MJ, Hayden MK, Bootsma MC.** 4, 2016, *Open Forum Infect Dis*, Vol. 3, p. ofw178.

42. *Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge.* **Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y.** 3, 2013, Am J Infect Control, Vol. 41, p. 190-194.
43. **AMCLI.** Indicazioni per lo screening colturale dei pazienti colonizzati da Enterobatteri produttori di carbapenemasi . [Online] maggio 2012. [Riportato: 13 aug 2019.] [http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/Screening\\_Enterob.\\_prod\\_di\\_carbapenemasi.pdf](http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/Screening_Enterob._prod_di_carbapenemasi.pdf).
44. *Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial.* **Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, Schreckenberger P, DesJarlais SM, Johnson JK, Robinson G, Carroll KC, Greer A, Morgan M, Chan R, Loeffelholz M, Valencia-Shelton F, Jenkins S, Schuetz AN, Daly JA, Barney T, Hemmert A, Kanack KJ.** 3, 2016 2016, J Clin Microbiol , Vol. 54, p. 687-698.
45. *Performance of the Xpert® Carba-R v2 in the daily workflow of a hygiene unit in a country with a low prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.* **Hoyos-Mallecot Y, Ouzani S, Dortet L, Fortineau N, Naas T.** 6, 2017, Int J Antimicrob Agents, Vol. 49, p. 774-777.
46. *ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers.* **Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, Kuijper EJ, Lucet JC, Mutters NT, Sanguinetti M, Schwaber MJ, Souli M, Torre-Cisneros J, Price JR, Rodríguez-Baño J.** 7, 2019 , Clin Microbiol Infect., Vol. 25, p. 807-817.
47. *SCT in patients with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state.* **Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, Oren I.** 9, 2011, Bone Marrow Transplant, Vol. 46, p. 1226-1230.
48. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage.* **Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, Eskira S, Yousef B, Smolykov R, Codish S, Borer A.** 1, 2012, Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Jan;33(1):14-9, Vol. 33, p. 14-19.



49. *Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience.* **Lübbert C, Faucheux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, Gastmeier P, Eckmanns T, Rodloff AC, Kaisers UX.** 6, 2013, Int J Antimicrob Agents, Vol. 42, p. 564-570.
50. *Eradication of carbapenem resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial.* **Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Lavi N, Saad E, Henig I, Horowitz N, Avivi I, Benyamini N, Fineman R, Ofra Y, Haddad N, Rowe JM, Zuckerman T.** 12, 2013, Am J Infect Control, Vol. 41, p. 1167-1172.
51. *Oral administration of gentamicin for prophylaxis of KPC-producing Klebsiella pneumoniae gut colonization in patients treated with a novel parenchymal-sparing liver surgery: the GEN Gut study.* **Tascini C, Urbani L, Sbrana F, Forfori F, Licitra G, Leoni C, Balestri R, Rossi E, Fortunato S, Leonildi A, Puccini M, Di Paolo A, Ripoli A, Colombatto P, Menichetti F, Bucciatti P.** 1, 2016, Intensive Care Med. 2016 Jan;42(1):124-5., Vol. 42, p. 124-125.
52. *Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing Klebsiella pneumoniae.* **Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, Gracia-Ahufinger I, Serrano J, Madrigal MD, Barcala J, Rodríguez-López F, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J.** 11, 2016, J Antimicrob Chemother, Vol. 71, p. 3242-3249.
53. *Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study.* **Bilinski J1, Grzesiowski P2, Sorensen N3, Madry K1, Muszynski J4, Robak K, Wroblewska M5,6, Dzieciatkowski T5, Dulny G7, Dwilewicz-Trojaczek J1, Wiktor-Jedrzejczak W1, Basak GW1.** 3, 2017, Clin Infect Dis, Vol. 65, p. 364-370.
54. *Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage?* **Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, Salomon J, Vittecoq D, Duran C, Escaut L, Sobhani I, Paul M, Lawrence C, Perronne C, Chast F, Dinh A.** 4, 2017, J Hosp Infect, Vol. 95, p. 433-437.

55. *Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention*. **Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ**. 2011, Clin Infect Dis , Vol. 53, p. 60-67.
56. *An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*. **Schwaber MJ, Yehuda Carmeli Y**. 2014, Clin Infect Dis , Vol. 58, p. 697-703.
57. *Videos in clinical medicine. Hand hygiene*. **Longtin Y, Sax H, Allegranzi B, Schneider F, Pittet D**. 13, 2011, N Engl J Med. , Vol. 364, p. e24.
58. **WHO**. WHO guidelines on hand hygiene in health care. [Online] 2009. [Riportato: 12 aug 2019.] [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906\\_eng.pdf;jsessionid=B9BC7DE9F647837C34FB7F0EA051C9F6?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=B9BC7DE9F647837C34FB7F0EA051C9F6?sequence=1).
59. *My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene*. **Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D**. 2007, J Hosp Infect , Vol. 67, p. 9-21.
60. **WHO**. Tools for evaluation and feedback. [Online] 2009. [Riportato: 12 aug 2019.] [https://www.who.int/gpsc/5may/tools/evaluation\\_feedback/en/](https://www.who.int/gpsc/5may/tools/evaluation_feedback/en/).
61. —. Hand hygiene technical reference manual: to be used by health-care workers, trainers and observers of hand hygiene practices. [Online] 2009. [Riportato: 25 aug 2019.] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44196>.
62. **Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)**. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Last update July 2019. [Online] 2007. [Riportato: 7 Aug 2019.] <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>.
63. *Antimicrobial Stewardship*. **Doron S, Davidson LE**. 11, 2011, Vol. 86, p. 1113–1123.
64. *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control*. **Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, Schwaber MJ**,. 5, 2017, Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol. 38, p. 580-594.
65. *Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in hematopoietic stem cell transplantation*. **Forcina A, Baldan R, Marasco V, Cichero P, Bondanza A, Noviello M, Piemontese S, Soliman C, Greco R, Lorentino F, Giglio F, Messina C, Carrabba M, Bernardi M, Peccatori J, Moro M, Biancardi A**,

**Nizzero P, Scarpellini P, Cirillo DM.** 1, 2017, Bone Marrow Transplant. 2017 Jan;52(1):114-119, Vol. 52, p. 114-119.

66. *Management of carbapenem-resistant K. pneumoniae in allogenic stem cell transplant recipients: the Turin bundle.* **De Rosa FG, Corcione S, Raviolo S, Bruno B, Busca A.** 2, 2017, New Microbiol. 2017 Apr;40(2):143-145., Vol. 40, p. 143-145.

67. *Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006.* **Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory.** 10 S 2, 2007, Am J Infect Control, Vol. 35, p. S165-169.

68. **CDC.** Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) – November 2015 Update CRE Toolkit. [Online] nov 2015. [Riportato: 28 aug 2019.] <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.

69. *ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients.* **Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B, European Society of Clinical Microbiology.** S1, 2014, Clin Microbiol Infect, Vol. 20, p. 1-55.

70. *Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention.* **Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, Shalit I, Carmeli Y, Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group.** 7, 2011, Clin Infect Dis, Vol. 52, p. 848-855.

71. *Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection.* **Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, Zlotkin A, Smollan G, Rahav G.** 6, 2010, Infect Control Hosp Epidemiol, Vol. 31, p. 620-626.

72. *Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae.* **Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, Landman D, Bratu S, Augenbraun M, Quale J.** 5, 2009, Infect Control Hosp Epidemiol, Vol. 30, p. 447-452.

73. *Epidemiology of Carbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae Infections in Mediterranean Countries.* **Girmenia C, Serrao A, Canichella M.** 1, 2016, *Mediterr J Hematol Infect Dis*, Vol. 8, p. e2016032.
74. *Characterization of KPC-encoding plasmids from two endemic settings, Greece and Italy.* **Papagiannitsis CC, Di Pilato V, Giani T, Giakkoupi P, Riccobono E, Landini G, Miriagou V, Vatopoulos AC, Rossolini GM.** 2824-2830, 2016, *J Antimicrob Chemother*, Vol. 10, p. 71.
75. **Ministero della Salute.** Circolare Ministeriale del 26 febbraio 2013 "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)". [Online] 26 febbraio 2013. [Riportato: 2019 aug 16.] [http://www.simpios.eu/wp-content/uploads/2016/11/ITA\\_Notifica\\_KPC.pdf](http://www.simpios.eu/wp-content/uploads/2016/11/ITA_Notifica_KPC.pdf).
76. —. Rapid Risk Assessment dell'ECDC: *Klebsiella pneumoniae* ST392 produttrice di Carbapenemase (OXA-48) in viaggiatori precedentemente ospedalizzati in Spagna, Gran Canaria - 10 luglio 2018. [Online] 10 jul 2018. [Riportato: 1 sept 2019.] <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=65184&parte=1%20&serie=null>.
77. **CCM.** Epidemia di CRE-NDM. [Online] 27 jun 2019. [Riportato: 1 sept 2019.] <http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/2231>.
78. *Combination therapy for Gram-negative bacteria: what is the evidence?* **Kmeid JG, Youssef MM, Kanafani ZA, Kanj SS.** 12, 2013, *Expert Rev Anti Infect Ther.*, Vol. 11, p. 1355-1362.
79. *A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study.* **Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D.** 8, 2010, *Crit Care Med*, Vol. 38, p. 1651-1664.
80. *Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.* **Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek.** 5, 2016, *Clin Infect Dis*, Vol. 63, p. e61-e111.

81. **FDA.** FDA NEWS RELEASE-FDA approves new treatment for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia. [Online] 2019. [Riportato: 6 sept 2019.] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hospital-acquired-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia>.
82. *Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems.* **Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, Stefanou I, Sypsa V, Miriagou V, Nepka M, Georgiadou S, Markogiannakis A, Goukos D, Skoutelis A.** 4, 2014, Antimicrob Agents Chemother, Vol. 58, p. 2322-2328.
83. *Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study.* **Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P.** 7, 2015, J Antimicrob Chemother, Vol. 70, p. 2133-2143.
84. *Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae?* **Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, Bassetti M.** 2, 2017, Int J Antimicrob Agents, Vol. 49, p. 255-258.
85. *Meropenem for treating KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox?* **Del Bono V, Giacobbe DR, Marchese A, Parisini A, Fucile C, Coppo E, Marini V, Arena A, Molin A, Martelli A, Gratarola A, Viscoli C, Pelosi P, Mattioli F.** 1, 2017, Virulence. 2017 Jan 2;8(1):66-73, Vol. 8, p. 66-73.
86. *Carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae not detected by automated susceptibility testing.* **Tenover FC, Kalsi RK, Williams PP, Carey RB, Stocker S, Lonsway D, Rasheed JK, Biddle JW, McGowan JE Jr, Hanna B.** 8, 2006, Emerg Infect Dis, Vol. 12, p. 1209-1213.
87. *The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How.* **Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G.** 7, 2019, Front Public Health. 2019 Jun 11;7:151, Vol. 11, p. 151.

88. *Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae isolates?* **Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K.** 5, 2009, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 53, p. 2133-2135.
89. *In vitro synergy and postantibiotic effect of colistin combinations with meropenem and vancomycin against Enterobacteriaceae with multiple carbapenem resistance mechanisms.* **Bedenić B, Car H, Slačanac D, Sviben M, Čačić M, Lukić-Grlić A, Benčić A, Šijak D, Tripković M, Bader N.** 12, 2018, *J Infect Chemother*, Vol. 24, p. 1016-1019.
90. *Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay.* **Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinos J, Dimitroulia E, Poulou A, Tsakris A.** 3, 2011, *Int J Antimicrob Agents*, Vol. 37, p. 244-247.
91. *Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae.* **Mashni O, Nazer L, Le J.** 1, 2019, *Ann Pharmacother*, Vol. 53, p. 70-81.
92. *Role of Double-Carbapenem Regimen in the Treatment of Infections due to Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Single-Center, Observational Study.* **Cancelli F, Oliva A, De Angelis M, Mascellino MT, Mastroianni CM, Vullo V.** 2018, *Biomed Res Int*, p. 2785696.
93. *Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae.* **Oliva A, Gizzi F2, Mascellino MT2, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, Trinchieri V, Russo G, Tierno F, Iannetta M, Mastroianni CM, Vullo V.** 2, 2016, *Clin Microbiol Infect*, Vol. 22, p. 147-153.
94. *In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomicin against KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae and protection of resistance development.* **Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, Panagea T, Giamarellou H.** 5, 2011, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 55, p. 2395-2397.
95. *Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis.* **Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M.** 1, 2017, *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):29-39. , Vol. 72, p. 29-39.

96. *Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens.* **Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams-Haduch JM, Doi Y.** 4, 2012, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 56, p. 2108-2113.
97. *Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: challenges for treatment, prevention and infection control.* **Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, Graziano E, Russo A.** 10, 2018, *Expert Rev Anti Infect Ther*, Vol. 16, p. 16.
98. *Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging Gram-Negative organisms, including Metallo-Beta-Lactamases producers.* **Crandon JL, Nicolau DP.** 7, 2013, *Antimicrob Agents and Chemother*, Vol. 57, p. 3299-3306.
99. *Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae.* **Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A.** 2018, *Clin Microbiol Rev*, Vol. 31, p. e00079-17.
100. *Estimating the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in the United States Using Antibiotic Prescription Data.* **Clancy CJ, Potoski BA, Buehrle D, Nguyen MH.** 8, 2019, *Open Forum Infectious Diseases*, Vol. 6, p. ofz344.
101. *Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment.* **Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T.** 2012, *PLoS One*, Vol. 7, p. e41290.
102. **ISTAT.** *Statistiche Demografiche, Popolazione Latina 2001-2018.* [Online] 2018. [Riportato: 14 aug 2019.] <https://www.tuttitalia.it/lazio/70-latina/statistiche/popolazione-andamento-demografico/>.
103. **ASL DI LATINA.** *Attività ospedaliera.* [Online] 2016. [Riportato: 14 aug 2019.] <https://www.ausl.latina.it/dati-aperti/attivita-ospedaliera>.
104. *Successful control of an outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae at a long-term acute care hospital.* **Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, Won S, Calvert K, Lin M, Stemer A, Weinstein RA.** 4, 2010, *Infect Control Hosp Epidemiol*, Vol. 31, p. 341-347.
105. *Prevention of colonization and infection by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals.* **Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, Fogg L, Henry D, Lyles R, Thurlow C, Sikka**

**M, Hines D, Weinstein RA, Program., Centers for Disease Control and Prevention Epicenters.** 8, 2015, Clin Infect Dis., Vol. 60, p. 1153-1161.

106. *Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study.* **Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Brauwier EIGB, Buiting AGM, Diederens BM, van Elzakker EPM, Friedrich AW, Hopman J, Al Naiemi N, Rossen JWA, Ruijs GJHM, Savelkoul PHM, Verhulst C, Vos MC.** 10, 2019, Lancet Infect Dis, Vol. 19, p. 1069-1079.

107. *Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control.* **Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, Lucet JC, Moro ML, Tacconelli E, Simonsen GS, Szilágyi E, Voss A, Weber JT.** 113, 2017, Antimicrob Resist Infect Control, Vol. 6.

108. **Ministero della Salute.** Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Enterobatteri resistenti ai Carbapenemi –primo aggiornamento del 4 giugno 2018. [Online] 1 jul 2018. [Riportato: 9 oct 2019.] [4d20fc9c5c1258331004a797f/\\$FILE/Circolare%20ministero-0023232-01082018-DGPRE.pdf](https://www.esccid.org/esccid_publications/esccid_elibrary/?tx_solr%5Bfilter%5D%5B0%5D=main_category%253ABacterial%2BSusceptibility%2B%2526%2BResistance&tx_solr%5Bfilter%5D%5B1%5D=author%253AAlessandra%2BCarattoli).

109. **Carattoli A, Capone A, Fortini D, Venditti C, Ballardini M, Meledandri M, Giordano A, Venditti M, Petrosillo N, on behalf of SEERBIO and GRAB groups.** Molecular characterisation and epidemiology of Klebsiella pneumoniae KPC-3 producers isolated in Rome, Italy. [Online] april 2012. [Riportato: 15 aug 2019.] [https://www.esccid.org/esccid\\_publications/esccid\\_elibrary/?tx\\_solr%5Bfilter%5D%5B0%5D=main\\_category%253ABacterial%2BSusceptibility%2B%2526%2BResistance&tx\\_solr%5Bfilter%5D%5B1%5D=author%253AAlessandra%2BCarattoli](https://www.esccid.org/esccid_publications/esccid_elibrary/?tx_solr%5Bfilter%5D%5B0%5D=main_category%253ABacterial%2BSusceptibility%2B%2526%2BResistance&tx_solr%5Bfilter%5D%5B1%5D=author%253AAlessandra%2BCarattoli).

110. *Clonal replacement of epidemic KPC-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital in China.* **Liang Y, Yin X, Zeng L, Chen S.** 1, 2017, BMC Infect Dis, Vol. 17, p. 363.

111. *Dissemination of the blaKPC gene by clonal spread and horizontal gene transfer: comparative study of incidence and molecular mechanisms.* **Adler A, Khabra E, Paikin S, Carmeli Y.** 8, 2016, J Antimicrob Chemother, Vol. 7, p. 2143-2146.



112. *Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update.* **Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, Pettis AM, Rupp ME, Sandora T, Maragakis LL, Yokoe DS, Society for Healthcare Epidemiology of America.** 7, 2014, *Infect Control Hosp Epidemiol*, Vol. 35, p. 753-771.
113. *2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis.* **Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR.** 6, 2017, *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 15;64(6):e34-e65., Vol. 64, p. e34-e65.
114. *Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in hematopoietic stem cell transplantation.* **Forcina A, , Baldan R, Marasco V, Cichero P, Bondanza A, Noviello M, Piemontese S, Soliman C, Greco R, Lorentino F, Giglio F, Messina C, Carrabba M, Bernardi M, Peccatori J, Moro M, Biancardi A, Nizzero P, Scarpellini P, Cirillo DM.** 1, 2017, *Bone Marrow Transplant*, Vol. 52, p. 114-119.
115. *European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia.* **Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M e ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN.** 12, 2013, *Haematologica*, Vol. 98, p. 1826-1835.
116. *Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremias.* **Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballarò D, Santilli S, Pacetti E, Grammatico S, Bucaneve G, Foà R.** 1, 2017, *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 10;17(1):20, Vol. 17, p. 203.
117. *Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review.* **Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W.** 1, 2018, *Pediatr Neonatol*, Vol. 59, p. 35-41.

118. *Nosocomial outbreak of KPC-2- and NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal ward: a retrospective study.* **Yu J, Tan K, Rong Z, Wang Y, Chen Z, Zhu X, Wu L, Tan L, Xiong W, Sun Z, Chen L.** 1, 2016, BMC Infect Dis, Vol. 16, p. 563.
119. *A five-year experience of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae causing neonatal septicemia: predominance of NDM-1.* **Datta S, Roy S, Chatterjee S, Saha A, Sen B, Pal T, Som T, Basu S.** 9, 2014, PLoS One, Vol. 18, p. e112101.
120. *Outbreak of ST395 KPC-Producing Klebsiella pneumoniae in a Neonatal Intensive Care Unit in Palermo, Italy.* **Maida CM, Bonura C, Geraci DM, Graziano G, Carattoli A, Rizzo A, Torregrossa MV, Vecchio D, Giuffrè M.** 4, 2018, Infect Control Hosp Epidemiol. , Vol. 39, p. 496-498.
121. **Parker VA, Logan CK, Currie B**(Prepared by Boston University School of Public Health and Montefiore Medical Center under Contract No. 290-2006-0012-1.) **AHRQ Publication No. 14-0028. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.** Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Control and Prevention Toolkit. [Online] 2014. [Riportato: 15 Oct 2019.] <https://www.ahrq.gov/hai/patient-safety-resources/cre-toolkit/index.html>.
122. *NDM Metallo- $\beta$ -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings.* **Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z.** 2, 2019, Clin Microbiol Rev. 2019 Jan 30;32(2), Vol. 32, p. e00115-18.
123. **WHO.** Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. [Online] 2017. [Riportato: 23 oct 2019.] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf;jsessionid=BC68D8C64E0704299EABAF1554B77B3?sequence=1>.
124. *Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase producing Enterobacteriaceae and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infection in an intensive care unit using interventions promoted in the CDC 2012 CRE toolkit.* **Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, Low DJ, Hazen KC, Toney DM, Slitt G, Zapata HJ, Cox HL, Lewis JD, Kundzins JR, Mathers AJ, Sifri CD.** 7, 2014, Infect Control Hospital Epidemiol, Vol. 35, p. 810-817.

125. *Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control.* **Tängdén T, Giske CG.** 5, 2015, J Intern Med, Vol. 277, p. 501-512.
126. **Regione Toscana.** BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE TOSCANA - N. 32. [Online] 7 aug 2019. [Riportato: 24 oct 2019.] <http://www.regione.toscana.it/bancadati/BURT/Contenuto.xml?id=36299>.
127. **ECDC.** Rapid risk assessment: Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. [Online] 4 jun 2019. [Riportato: 24 oct 2019.] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/RRA-new-delhi-metallo-beta-lactamase-producing-CRE>.
128. *New and emerging infectious diseases (Ebola, Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Candida auris): Focus on environmental survival and germicide susceptibility.* **Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Kanamori H, Rutala WA.** s, 2019, Am J Infect Control. 2019 Jun;47S:A29-A38., Vol. 47, p. a29-a38.
129. *Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States.* **Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, Lee BY.** 1, 2017, Clin Microbiol Infect, Vol. 23, p. e9-48.
130. **CMS.org.** Long-Term Care Hospital PPS. [Online] 2019. [Riportato: 24 oct 2019.] <https://www.cms.gov/medicare/medicare-fee-for-service-payment/longtermcarehospitalpps/index.html>.
131. *Active screening and interfacility communication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in a tertiary-care hospital.* **Shimasaki T, Segreti J, Tomich A, Kim J, Hayden MK, Lin MY, CDC Prevention Epicenters Program.** 9, 2018, Infect Control Hosp Epidemiol, Vol. 39, p. 1058-1062.
132. **WHO.** Defined Daily Dose (DDD). [Online] [Riportato: 17 oct 2019.] [https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/).
133. **EpiCentro.** Osservatorio sui farmaci. [Online] 2019. [Riportato: 17 oct 2019.] <https://www.epicentro.iss.it/farmaci/videofar/?tab=5>.

