

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

**Luglio 2011**

**Hanno curato la preparazione di questo documento:**

Carlo Gagliotti (ASSR), Veronica Cappelli (ASSR), Edoardo Carretto (AO Reggio Emilia), Angelo Pan (ASSR), Mario Sarti (AUSL Modena), Roberta Suzzi (AUSL Bologna), Grazia Antonella Tura (AUSL Rimini), Maria Luisa Moro (ASSR).

Il documento è stato discusso in un Seminario regionale organizzato nel mese di giugno; successivamente è stato inviato in bozza ai Responsabili dei CIO, delle UO di Malattie Infettive e dei Laboratori di Microbiologia, chiedendo commenti e suggerimenti.

## Indice

- Premessa
- Obiettivi
- Protocolli microbiologici
  - o Identificazione delle carbapenemasi in microrganismi isolati da campioni microbiologici clinici
  - o Test di screening per individuare i soggetti colonizzati
- Segnalazione dei singoli casi e degli eventi epidemici
- Indicazioni per la prevenzione e il controllo della trasmissione di enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie
- Bibliografia
- Allegati
  - o Allegato 1 - Enterobatteri produttori di carbapenemasi. Informazioni per pazienti portatori.
  - o Allegato 2 - Indicazioni per i pazienti colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi che vengono dimessi dall'ospedale e trasferiti in strutture residenziali per anziani.
  - o Allegato 3 - Note al referto microbiologico: indicazioni per una corretta interpretazione dell'esame colturale e del suo significato clinico.

## PREMESSA

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

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

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

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

Per contrastare la diffusione delle CRE sono state messe a punto linee guida da numerose istituzioni internazionali (Centers for Disease Control, Health Protection Agency, European Centre for Disease Prevention and Control) (CDC, 2009; HPA, 2010; Grundman *et al.*, 2010): le strategie indicate sono omogenee e tutte queste linee guida sottolineano l'importanza di reagire tempestivamente ed efficacemente, prima che la diffusione sia arrivata a livelli tali da non poter essere più bloccata.

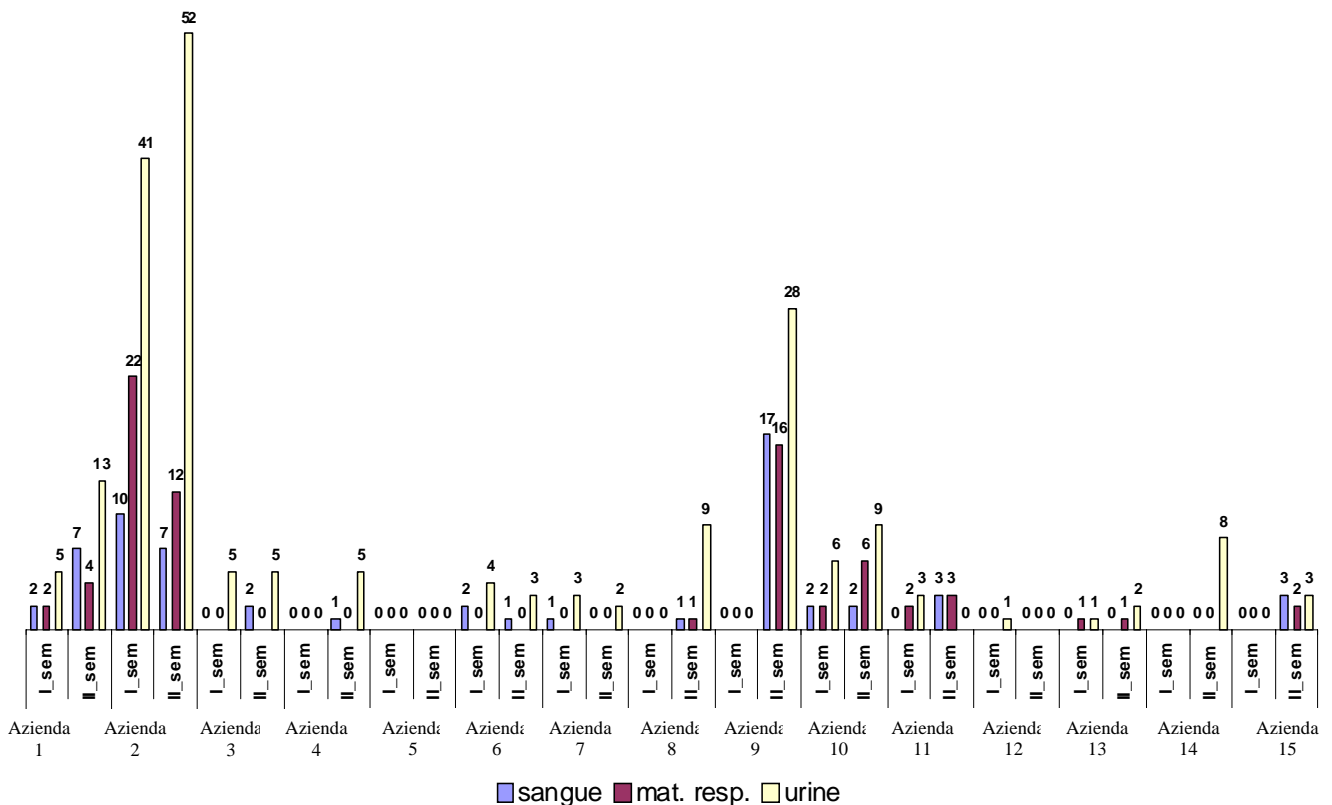
L'epidemiologia delle CRE a livello globale appare ad oggi molto variegata con differenze significative tra paesi; in alcuni casi si sono verificate epidemie di larga scala che hanno coinvolto numerosi ospedali di una stessa regione, in altri contesti la presenza di questi microrganismi è divenuta endemica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

In Emilia-Romagna, la diffusione di CRE, infrequente fino al 2009, è in evidente aumento con incremento delle segnalazioni di singoli casi ed epidemie ospedaliere causate da *Klebsiella pneumoniae*. Anche in ambito regionale la situazione epidemiologica appare assai eterogenea nelle diverse aziende (Figura 1). In molti contesti, pur essendo stati individuati alcuni casi, la diffusione di CRE è ancora limitata e, agendo tempestivamente, appare possibile individuare tutti i pazienti infetti e i colonizzati per applicare in

maniera stringente le misure di isolamento da contatto per interrompere la catena di trasmissione. In altri contesti in cui il problema è quantitativamente più rilevante per l'elevato numero di casi sarà necessario individuare le modalità mediante le quali le misure indicate in questo documento possano essere applicate.

Non è nota invece la situazione epidemiologica in altre regioni italiane, né il livello di diffusione dei CRE in ambiti non ospedalieri. Ciò, unito al rapido variare dell'andamento della diffusione negli ospedali della RER, rende necessario attivare sistemi di sorveglianza in grado di monitorare il fenomeno e prevedere un progressivo aggiustamento delle indicazioni regionali sulla base delle nuove evidenze raccolte. E' anche il motivo per cui si raccomanda nel presente documento di effettuare, ove possibile, lo screening all'ingresso in ospedale di persone provenienti (o recentemente ricoverate) in altre strutture sanitarie e socio-sanitarie, in modo da prevenire ulteriori occasioni di diffusione dei CRE in ospedale e, contemporaneamente, rilevare informazioni utili a definire meglio il quadro epidemiologico.

**Figura 1 – Sistema di sorveglianza regionale dell'antibioticoresistenza: diffusione di *K. pneumoniae* non sensibile (RI) ai carbapenemi, Emilia-Romagna 2010**



**Note alla figura:**

- La presentazione dei dati sulla tendenza per azienda e semestre del 2010 ha l'obiettivo di fornire informazioni utili per avviare la discussione sulla diffusione delle carbapenemasi in Regione ER.
- I dati riportati si riferiscono a isolati in cui non è stata sistematicamente confermata la produzione di carbapenemasi.
- È stato considerato il primo isolato del 2010 per paziente/materiale (incluso sangue, materiali respiratori e urine).

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

Questo è un documento di indirizzo regionale per armonizzare gli interventi aziendali finalizzati a contenere la diffusione dei microrganismi produttori di carbapenemasi. I contenuti sono stati condivisi nel corso di un convegno al quale hanno partecipato i microbiologi, gli infettivologi e i referenti CIO della regione Emilia-Romagna per definire l'approccio operativo, che si è tenuto in data 6 giugno 2011.

## **OBIETTIVI**

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

## PROTOCOLLI MICROBIOLOGICI

### Identificazione delle carbapenemasi in microrganismi isolati da campioni microbiologici clinici

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

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

In particolare, EUCAST ha stabilito che:

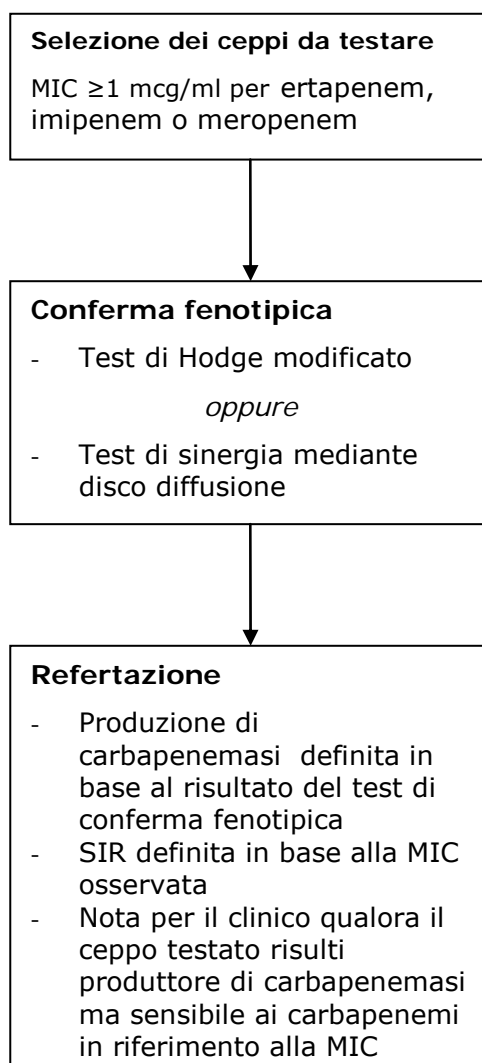
- Gli enterobatteri dovrebbero essere considerati clinicamente sensibili a imipenem se la MIC (concentrazione minima inibente) è  $\leq 2$  mcg/ml (quando il trattamento consiste nella dose standard raccomandata nell'adulto di 500 mg e.v. quattro volte al giorno).
- Inoltre: "con questi breakpoints,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

Peraltro, EUCAST propone, per *Escherichia coli* e per *Klebsiella pneumoniae* come per gli altri microrganismi, il concetto di "valori epidemiologici cut-off" (ECOFF), che definiscono l'estremità superiore della distribuzione del *wild-type*; microrganismi con valori di MIC superiori all'ECOFF hanno verosimilmente acquisito qualche meccanismo di resistenza.

Nell'ambito dei diversi carbapenemici, la molecola che funge come miglior marcatore del tratto di resistenza è sicuramente l'ertapenem. A fini epidemiologici, si ritiene opportuno sottoporre a conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi tutti i ceppi di enterobatteri che hanno una MIC  $\geq 1$  mcg/ml per ertapenem, imipenem o meropenem.

Per microrganismi che abbiano MIC per ertapenem con caratteristiche di resistenza e MIC per gli altri carbapenemici sensibili, è sempre opportuno eseguire un test di conferma del dato di MIC, ad esempio utilizzando l'E-test per imipenem o meropenem. La conferma con tecnica a gradiente in agar-diffusione potrebbe essere altresì indicata anche in tutti i casi in cui imipenem e meropenem vengono categorizzati secondo EUCAST come intermedi (MIC pari a 4-8 mcg/ml).

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



## 2.0 - Test di conferma fenotipica

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

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

- test di Hodge modificato: si basa sulla dispersione delle carbapenemasi dal microrganismo produttore nel mezzo circostante e sulla sua capacità di proteggere i ceppi sensibili presenti sulla stessa piastra  
*Vantaggi:* di esecuzione relativamente facile, economico, non richiede dispositivi o reagenti particolari, consente di riconoscere la produzione di tutti i tipi di carbapenemasi. *Limiti:* è un test relativamente aspecifico non permettendo, ad esempio la distinzione fra carbapenemasi di classe A e



metallo-beta-lattamasi, necessita di un certo grado di esperienza per l'interpretazione affidabile dei risultati.

- test di sinergia mediante disco diffusione: il ceppo potenzialmente produttore di carbapenemasi viene testato contro un carbapenemico in presenza di inibitori di carbapenemasi, ad es. acido dipicolinico per le MBL e acido boronico per le KPC. *Vantaggi*: di facile esecuzione, consente la rilevazione e caratterizzazione fenotipica delle diverse tipologie di resistenza. *Limiti*: necessita di reagenti la cui reperibilità può non essere agevole e che comunque comportano costi aggiuntivi, anch'esso necessita di un certo grado di esperienza per l'interpretazione affidabile dei risultati.

Per completezza si cita anche:

- E-test per metallo-b-lattamasi (è di facile esecuzione, ma è costoso e permette di rilevare solo le carbapenemasi tipo metallo-beta-lattamasi).

Per riferimenti bibliografici relativi alle metodiche suddette, che verranno peraltro di seguito brevemente descritte, si vedano (Cohen Stuart *et al.*, 2010; Giske *et al.*, 2011; Seah *et al.*, 2011)

### 2.1 - Test di Hodge modificato

Ceppi di riferimento da utilizzarsi: *E. coli* ATCC25922, per il quale realizzare una sospensione 0.5 McFarland, da diluirsi quindi 1:10; controllo positivo *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705.

Antibiotici da utilizzare: Ertapenem 10 mcg, oppure meropenem 10 mcg, da posizionarsi al centro della piastra (vedi procedura operativa).

Procedura operativa: preparare l'inoculo di *E. coli* come sopra. Inseminare con la sospensione diluita una piastra di Muller Hinton Agar, come per l'esecuzione di antibiogrammi in agar diffusione. Dopo 3-10 minuti dall'inoculo del ceppo di controllo, posizionare con pinzetta un dischetto di ertapenem (o meropenem) al centro della piastra. Quindi deporre un'ansa dello stipite da testare in prossimità dal dischetto di carbapenemico e strisciare con ansa sterile da 10 mcl verso la periferia della piastra sino a raggiungere il bordo della medesima. Contraddistinguere sul verso della piastra il controllo positivo e il ceppo analizzato. Incubare la piastra in aria ambiente a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  per 18 ore.

Interpretazione: il test rileva la presenza di carbapenemasi se l'alone di inibizione del ceppo di controllo intorno al dischetto di carbapenemico presenta una rientranza per crescita interna in corrispondenza della strisciata dello stipite da testare.

### 2.2 - Test di sinergia mediante disco diffusione

E' possibile utilizzare dischetti del commercio, per cui è opportuno rifarsi alle indicazioni del produttore, oppure è possibile utilizzo di dischetti preparati *home-made* (meropenem da solo; meropenem + 730 mg EDTA o meropenem + 1000 mg acido dipicolinico; meropenem + 600 mg acido aminofenilboronico; meropenem + 750 mg cloxacillina).

Un aumento di 5 mm dell'alone di inibizione attorno ai dischetti contenenti gli inibitori delle beta-lattamasi rispetto all'alone di inibizione del meropenem da solo indica un risultato positivo. Alcuni lavori sottolineano come 4 mm siano sufficienti nel test *home-made* per l'acido aminofenilboronico.

VALUTAZIONE dei RISULTATI:

1. se si evidenzia sinergia con acido aminofenilboronico, ma non con cloxacillina, il ceppo è produttore di KPC (o di altra carbapenemasi di classe A);
2. se si evidenzia sinergia con acido aminofenilboronico e con cloxacillina, il ceppo è produttore di beta-lattamasi (più spesso tipo AmpC) e presenta contestualmente deficit delle porine
3. se si evidenzia sinergia solo con EDTA o acido dipicolinico, il ceppo è produttore di carbapenemasi di classe B (metallo-beta-lattamasi).

### 2.3 – E-test per metallo-beta-lattamasi

Ceppo di riferimento da utilizzarsi come controllo positivo: *Serratia* spp. CI 10-4-9

Strip da utilizzare: E-test imipenem/imipenem + EDTA (es. IP/IPI)

Modalità operativa: eseguire una sospensione 0,5 McFarland del ceppo da testare; dispensarla su piastra di Muller Hinton Agar mediante tampone. Lasciare asciugare la piastra per 3-5 minuti, quindi deporre una striscia di E-test IP/IPI. Incubare la piastra in aria ambiente a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  per 18 ore.

Interpretazione:

- ceppo produttore di MBL: rapporto tra valore di inibizione IP/IPI  $\geq 8$  (nota bene: l'alone di inibizione dell'imipenem NON rappresenta la MIC dell'imipenem)
- ceppo NON produttore di MBL: rapporto tra valore di inibizione IP/IPI  $< 8$
- test INDETERMINATO: ceppi con valore di inibizione per imipenem  $>256$  e IPI  $>64$ , oppure ceppi con valore di inibizione per imipenem  $<4$  e IPI  $< 1$  (in questi casi, in caso di sospetto, la presenza di MBL dovrà essere confermata con *test* genotipici).

### **3.0 - Test di conferma genotipica**

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

### **4.0 – Refertazione degli isolati clinici di Enterobatteri produttori di carbapenemasi**

Si consiglia di seguire le indicazioni fornite dal Cosa-AMCLI che prevedono, nel caso della refertazione di un ceppo le cui MIC per i carbapenemi consentano l'interpretazione del ceppo come Sensibile, di

aggiungere al referto dell'antibiogramma una nota quale la seguente: *“Ceppo produttore di carbapenemasi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace anche se in vitro il ceppo appare sensibile a questi farmaci. Nel caso in cui si intendano utilizzare tali farmaci si raccomanda preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica.”*

## Test di screening per individuare i soggetti colonizzati

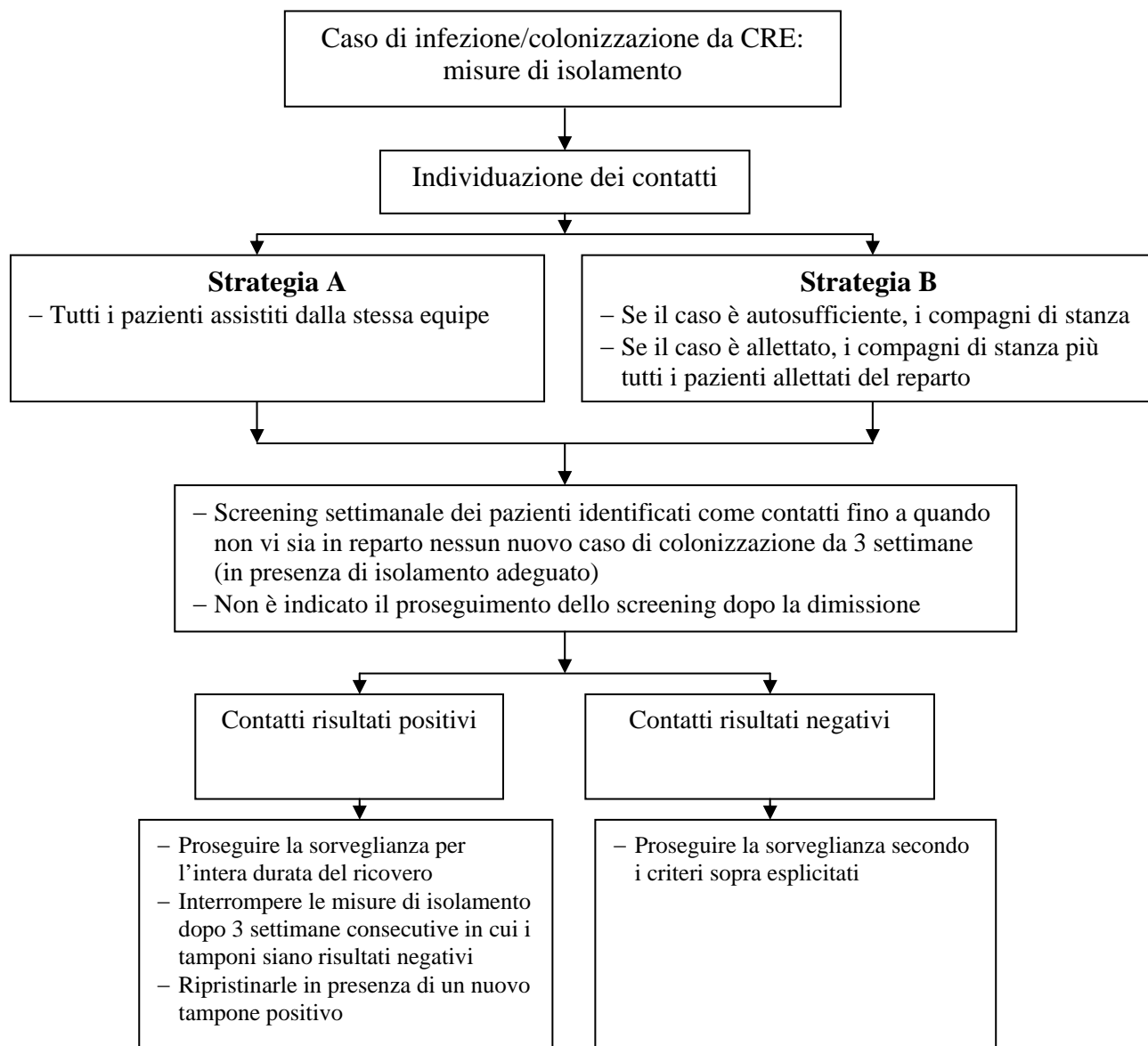
Qualora in una realtà ospedaliera emerga un caso di infezione o di colonizzazione da enterobatteri produttori di carbapenemasi, oltre ad acquisire i dati pregressi per valutare se vi siano stati altri casi nel passato, si deve predisporre un piano di sorveglianza attiva.

### Sorveglianza attiva dei contatti

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

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

**Figura 3 – Sorveglianza attiva dei contatti**



**Altri pazienti da sottoporre a screening**

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

### **Follow-up dei casi di colonizzazione/infezione**

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

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

### **Cosa non è necessario fare di routine**

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

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

1) Semina diretta su terreni cromogeni

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

*Vantaggi:*

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

*Limiti:*

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

2) Semina diretta su McConkey con dischetti di ertapenem e meropenem

Dopo la semina del campione vengono posizionati sul terreno un dischetto di ertapenem e uno di meropenem (10 mcg) nell'area di semina più densa. Saranno considerate sospette le colonie con morfologia tipica per Enterobacteriaceae che crescano all'interno dell'alone di inibizione della flora batterica prevalente ovvero nell'area corrispondente ad un alone di inibizione  $\leq 21$  mm.

*Vantaggi:*

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

*Limiti:*

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

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

È la metodica consigliata dai CDC e prevede la semina del tampone rettale in 5 ml di *Tryptic Soy Broth* contenente un dischetto di ertapenem o meropenem 10 mcg (concentrazione finale 2 mcg/ml), seguita da incubazione a 35°C in aria ambiente per 18 ore, quindi una sottocoltura su agar McConkey (incubato anch'esso a 35°C in aria ambiente per 24-48 ore)

*Vantaggi:*

- facile riconoscimento delle colonie sospette
- costi irrisori

*Limiti:*

- lettura dei risultati dopo 48-72 ore

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

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

Le evidenze della letteratura non stabiliscono la migliore efficacia di un approccio piuttosto che di un altro, anche se i CDC suggeriscono l'arricchimento in terreno liquido addizionato di carbapenemico e semina su McConkey. E' consigliabile che il centro che esegue la sorveglianza attiva dei contatti si affidi a uno dei protocolli sopra descritti, valutando anche la fattibilità/disponibilità dei diversi test nello specifico contesto.

Per la bibliografia al riguardo, si vedano i riferimenti (Adler *et al.*, 2011; Hindiyeh *et al.*, 2008; Landman *et al.*, 2005; Lolans *et al.*, 2010; Samra *et al.*, 2008; Schechner *et al.*, 2009), nonché il sito dei CDC all'indirizzo [http://www.cdc.gov/NCIDOD/DHQP/pdf/ar/Klebsiella\\_or\\_Ecoli.pdf](http://www.cdc.gov/NCIDOD/DHQP/pdf/ar/Klebsiella_or_Ecoli.pdf).



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

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

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

La Direzione Sanitaria Aziendale o chi da questa individuato deve comunicare alla Regione utilizzando il Sistema di segnalazione rapida questo evento trasmettendo la Scheda SSR2/2006 compilata nella parte relativa al profilo di resistenza inusuale e copia del referto trasmesso dal laboratorio tempestivamente (entro 24 ore) alla Regione (Agenzia Sanitaria Regionale) per Fax (N° 051-5277053) (segnalazione di microrganismo con profilo di resistenza inusuale).

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

- Segnalare il primo caso identificato in una specifica struttura (incluse le strutture residenziali socio-sanitarie) con la scheda SSR2/2006;
- Segnalare gli eventi epidemici (descrizione dell'epidemia indicando il numero di casi individuati per mezzo di test microbiologici effettuati per motivi clinici e il numero di colonizzati individuati per mezzo di screening con tampone rettale – come da scheda SSR2/2006);

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

Data la rilevanza per la sanità pubblica dell'attuale diffusione di enterobatteri produttori di carbapenemasi, pare necessario disporre a livello regionale di dati sulla diffusione di questi microrganismi in tempi più rapidi rispetto a quelli consentiti dal Sistema Regionale di Sorveglianza dell'antibioticoresistenza (il flusso prevede la trasmissione semestrale dei dati entro il trimestre successivo al termine del precedente semestre).

A tale scopo verrà affiancato al sistema di segnalazione rapida (attraverso il quale verranno segnalati i primi casi di ciascuna struttura e gli eventi epidemici), un sistema di segnalazione mensile alla Regione di dati aggregati relativi ai pazienti per i quali sono stati isolati enterobatteri produttori di

carbapenemasi e/o non sensibili ai carbapenemi (R/I). Dato infatti che allo stato attuale non sempre i laboratori sono in grado di identificare il fenotipo di resistenza-produttore di carbapenemasi, almeno per un primo periodo sarà necessario segnalare, oltre ai casi in cui la produzione di carbapenemasi è stata verificata, anche gli isolamenti di enterobatteri non sensibili ai carbapenemi (meropenem, imipenem, ertapenem).

I criteri per la segnalazione mensile di dati aggregati sono:

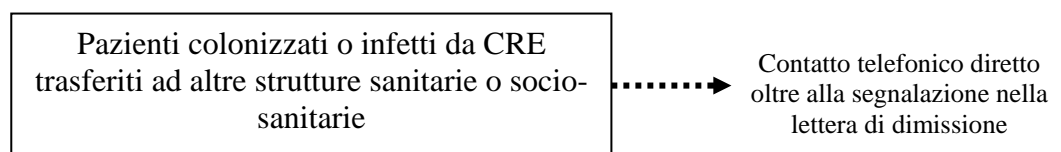
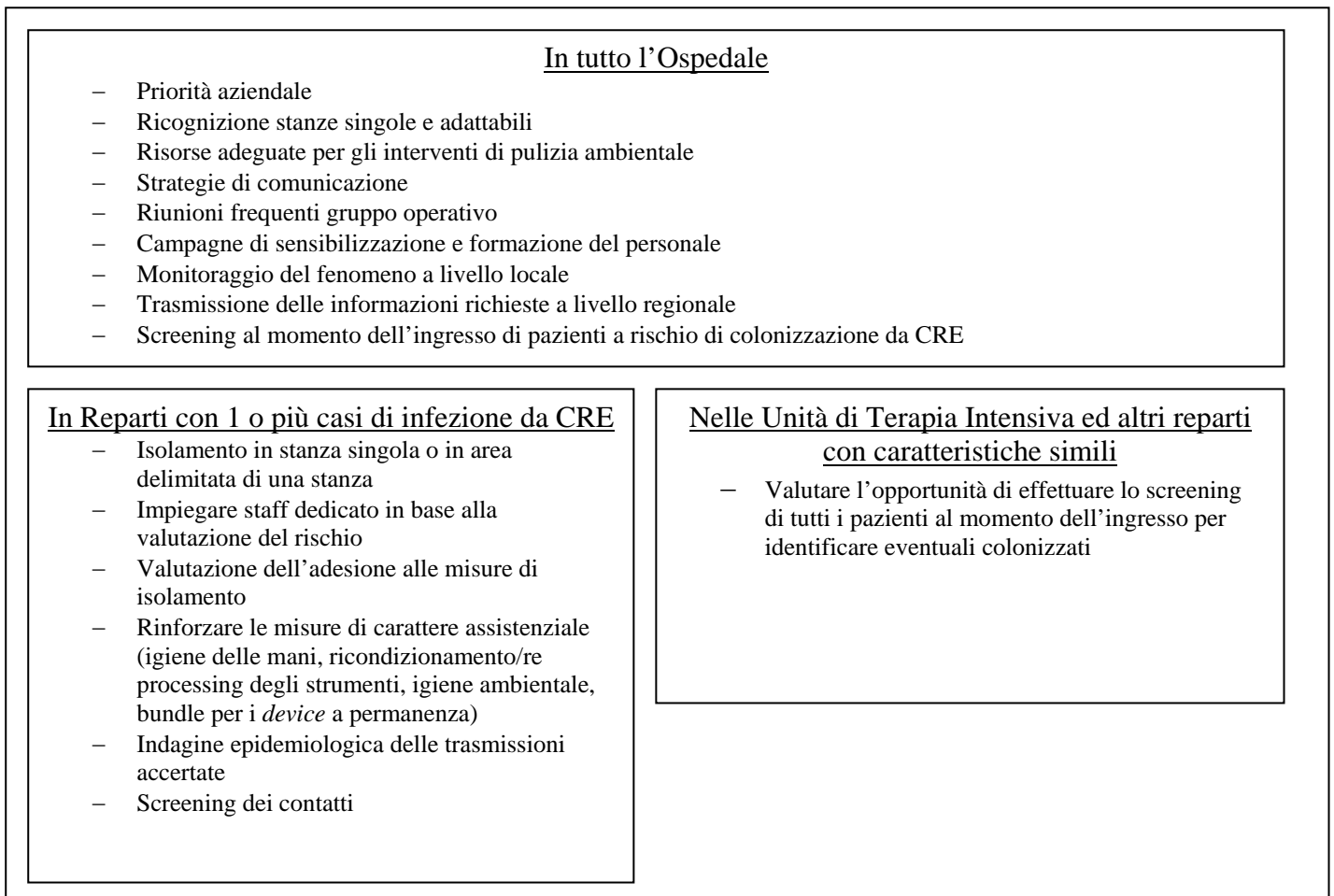
- Inviare un rapporto mensile per azienda anche in assenza di casi rilevati "zero reporting", utilizzando la scheda che sarà resa disponibile sul sito SharePoint dedicato alla rete dei CIO (ER-ReCI). Tale scheda prevede che venga comunicato ogni mese:
  - o il numero di pazienti con isolamento di enterobatteri produttori di carbapenemasi e/o non sensibili ai carbapenemi da materiali raccolti nella routine clinica, non da sangue;
  - o il numero di pazienti con batteriemia da enterobatteri produttori di carbapenemasi e/o non sensibili ai carbapenemi ;
  - o il numero di pazienti colonizzati individuati con tampone rettale.
- Questi dati dovranno essere forniti mensilmente per Azienda, per microrganismo, per tipologia di struttura (ospedale/strutture residenziali socio-sanitarie) e per singolo stabilimento ospedaliero. La scheda va compilata ogni mese, anche in assenza di casi ovvero qualora singoli casi o eventi epidemici siano già stati segnalati attraverso la scheda SSR2/2006.
- La trasmissione, come sopra indicato, verrà attraverso il sito ER-ReCI in modo da consentire ai responsabili del controllo infezioni di tutte le Aziende di essere continuamente aggiornate sull'andamento della diffusione. Operativamente:
  - o ciascuna Azienda dovrà identificare chi è il responsabile della trasmissione dei dati mensili. Nel caso in cui sia persona diversa da quelle già abilitate ad accedere al sito, il nominativo dovrà essere tempestivamente notificato all'ASSR, al seguente indirizzo di e-mail ([vcappelli@regione.emilia-romagna.it](mailto:vcappelli@regione.emilia-romagna.it)), in modo da attivare l'accesso;
  - o sul sito ER-ReCI saranno rese disponibili schede appositamente predisposte per ciascuna Azienda (con elencati già i singoli stabilimenti ospedalieri) e per mese, che potranno essere scaricate, compilate e caricate nuovamente sul sito ER-ReCI;
  - o l'ASSR controllerà mensilmente l'effettiva trasmissione dei dati e qualora vi fossero dati mancanti per specifiche aziende queste verranno contattate individualmente
  - o sulla base dei dati pervenuti verrà preparato ogni mese un report sintetico dell'andamento a livello regionale e reso disponibile su ER-ReCI.

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

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

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

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



## Misure di carattere generale

1. Assicurarsi che la prevenzione di ogni singola trasmissione di questi microrganismi in ambito ospedaliero diventi una priorità assoluta per la direzione aziendale e per i singoli reparti.
2. Effettuare una rilevazione delle stanze singole o stanze adattabili a camera singola, suddivise per intensità di cura e/o aree assistenziali (medico-chirurgiche, di riabilitazione, di lungodegenza, ecc.) in modo che la ricognizione di tali stanze renda possibile una pianificazione per l'utilizzo delle stesse in caso di necessità. Fondamentali sono le alleanze tra le varie UU.OO./dipartimenti ospedalieri e tra le strutture socio-sanitarie.
3. Sensibilizzare la Direzione sulla necessità di assicurare risorse adeguate per gli interventi di pulizia ambientale: aumento della fornitura di materiale specifico per la pulizia, della frequenza di interventi di pulizia, del tempo-lavoro per questa attività che deve essere eseguita da personale qualificato che dovrà essere adeguatamente formato sull'argomento.
4. Implementare le strategie di comunicazione.
  - o Assicurarsi che nella propria Azienda i microrganismi produttori di carbapenemasi siano inclusi nella lista dei patogeni sentinella.
  - o Garantire attraverso la comunicazione la corretta collocazione del paziente noto colonizzato o infetto fin dalla sua accettazione in ospedale o in struttura residenziale.
  - o Segnalare nella lettera di dimissione la condizione di colonizzato/infetto del paziente e comunicare direttamente con gli operatori nel caso di trasferimento presso altre UU.OO o strutture.
  - o Garantire la comunicazione dalle Aziende alla Regione attraverso il sistema Alert; la restituzione tempestiva delle informazioni da Regione a Aziende avverrà attraverso il sito *share point ER-ReCI*.
  - o Garantire una adeguata comunicazione verso tutti gli operatori che effettuano attività sul/per il paziente quali gli addetti ai trasporti, i servizi di diagnostica, le attività di consulenza, di riabilitazione e i *caregivers*.
5. Convocare regolarmente (con cadenza settimanale) il gruppo operativo identificato per la gestione di tali eventi per rivedere le strategie per la prevenzione e controllo delle infezioni.
6. Organizzare campagne di sensibilizzazione e addestramento per lo staff medico e infermieristico e per gli operatori di supporto.
  - o Effettuare formazione specifica su questo tema con l'ausilio dei documenti regionali di indirizzo.
7. Monitorare il fenomeno a livello locale.
  - o Sorveglianza retrospettiva: quando venga isolato un primo caso, è opportuno valutare attraverso il laboratorio la presenza di eventuali casi precedenti non riconosciuti.
  - o Effettuare prospetticamente la sorveglianza dei casi clinici e dei colonizzati identificati attraverso le attività di screening.
8. Monitorare gli interventi a livello regionale.

- Garantire la restituzione puntuale delle informazioni richieste riguardo la pianificazione degli interventi di sensibilizzazione (programmazione campagna e verbali degli incontri formativi aziendali).

### Misure di carattere organizzativo

1. Implementare immediatamente il piano di contenimento, con aderenza meticolosa alle precauzioni per il controllo delle infezioni, che prevedono la collocazione del paziente colonizzato o infetto in stanze singole con bagno in camera o comoda dedicata.
  - Garantire la collocazione del paziente in stanze singole anche attraverso una forte collaborazione tra unità operative e reparti al fine di superare potenziali limiti strutturali nell'ottica di permettere la miglior collocazione del paziente. Tale intervento deve essere fortemente supportato dalle Direzioni Aziendali.
2. Qualora non sia disponibile una stanza singola, identificare un luogo per un efficace isolamento, p.e. una area delimitata all'interno di una stanza oppure adottare l'isolamento per coorte. (N.B. l'efficacia dell'isolamento è strettamente legata all'osservazione di stringenti precauzioni da contatto).
3. Impiegare staff dedicato in base alla valutazione del rischio.
  - Raccomandare uno *staff cohorting* in presenza di più casi. In presenza di un solo caso può essere indicato individuare un "responsabile del caso" che garantisca, all'interno di ogni turno di lavoro, l'assistenza al paziente e l'adesione alle misure di isolamento da parte di tutti gli operatori e visitatori a contatto con il caso.
4. Eseguire una valutazione dell'adesione alle misure indicate per la prevenzione della trasmissione.

### Misure di carattere assistenziale

1. Rinforzare e potenziare l'igiene delle mani (ove possibile eseguire l'osservazione dell'adesione alle pratiche e restituire i dati agli operatori).
2. Prevedere procedure standardizzate di ricondizionamento/*reprocessing* per gli strumenti.
  - Le relative procedure operative devono essere standardizzate e presenti in ogni Azienda.
  - 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.
  - Assicurarsi dell'effettiva decontaminazione della attrezzatura.

- 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.
  - Eseguire un trattamento efficace di disinfezione di padelle e pappagalli (qualora non monouso e non dedicati).
3. Ridurre la diffusione con un efficace potenziamento dell'igiene ambientale (considerare l'aumento della frequenza e l'utilizzo di un disinfettante appropriato).
- Prestare particolare attenzione alle aree di frequente contatto e ai servizi igienici.
  - Codificare la pulizia dell'unità del malato e/o delle superfici toccate al termine di ogni intervento assistenziale sul paziente (ad esempio, utilizzare panno monouso e disinfettante preferibilmente con cloro derivati 1000 ppm).
4. Ottimizzare i bundle per la gestione e la pratica clinica dei *devices* a permanenza.
- Bundle per la prevenzione delle infezioni intravascolari associate a dispositivo*
- Eseguire l'igiene delle mani (IA)
  - Utilizzare le massime misure barriera (IA)
  - Eseguire l'antisepsi cutanea con Clorexidina gluconato 2% (IA)
  - Scegliere il catetere, la tecnica e la sede con il minor rischio di complicanze, in relazione alla tipologia e durata del trattamento (IA)
  - Rivalutare quotidianamente la necessità di mantenere il dispositivo (IA)
- Bundle per la prevenzione delle infezioni associate a ventilazione*
- Elevare la testata del letto di 30-45°, se non controindicato (IA)
  - Eseguire l'igiene del cavo orale con Clorexidina (IA)
  - Eseguire l'aspirazione continua delle secrezioni subglottidee (IA)
  - Rivalutare giornalmente la necessità clinica della sedazione e dell'intubazione (IA)
- Bundle per la prevenzione delle infezioni associate a catetere urinario*
- Inserire il catetere usando una tecnica asettica e mantenere il catetere facendo riferimento a quanto raccomandato nelle linee guida (cura quotidiana) (IA)
  - Considerare le alternative al cateterismo (IA)
  - Evitare le cateterizzazioni non necessarie (IA)
  - Rivalutare ogni giorno la necessità del catetere e rimuoverlo prontamente (IA)
5. Se si accerta una trasmissione attivare l'indagine epidemiologica.
6. Il piano di sorveglianza attiva dei contatti prevede lo screening di TUTTI i contatti dei casi indice e dei casi secondari; sono considerati contatti i pazienti gestiti dalla stessa équipe assistenziale (personale medico e infermieristico o altre figure con contatti stretti e ripetuti quali il fisioterapista) che ha in carico altri casi (*Strategia A*). Negli ospedali dove sono presenti molti casi potrebbe essere necessario ottimizzare la selezione dei contatti da sottoporre a screening includendo solo quelli a più alto rischio di colonizzazione (*Strategia B*). In queste situazioni, con l'obiettivo di rendere fattibile la sorveglianza attiva, si può adattare la strategia di screening alle

caratteristiche del caso: a) se il caso è autosufficiente, dovranno essere sottoposti a screening solo i pazienti che siano stati degenti nella stessa stanza del caso; b) se il caso è allettato lo screening, oltre che ai compagni di stanza, dovrà esser esteso anche a tutti i soggetti allettati del reparto. I compagni di stanza sono infatti a maggior rischio di contatto diretto con il caso e con le superfici a questo prossime; gli allettati sono, invece, a maggior rischio di trasmissione veicolata dal personale assistenziale, che ha in carico il caso, attraverso le mani o i vestiti.

- Effettuare lo screening attraverso tampone rettale con coltura su terreni selettivi.
  - Compatibilmente con le condizioni cliniche non spostare/trasferire il paziente sino all'arrivo del referto al fine di contenere il numero dei contatti ovvero isolare in coorte tutti i contatti in attesa di esito microbiologico.
  - Isolare immediatamente i pazienti identificati come positivi.
  - Segnalare la positività nella cartella clinica del paziente.
  - Determinare l'entità della diffusione.
7. Fare lo screening dei pazienti ad alto rischio al ricovero.
- Effettuare lo screening dei pazienti precedentemente identificati come colonizzati, dei pazienti provenienti da centri neurologici per la riabilitazione e unità spinali, da ospedali nei quali è in corso un'epidemia o con altri fattori noti di rischio (esempio provenienza da paesi endemici o nei quali è in corso una epidemia, quali Israele, Grecia, Pakistan, India). Ove ciò sia fattibile, si raccomanda di allargare lo screening a tutti i soggetti trasferiti da altro ospedale per acuti o da struttura socio-sanitaria e a coloro recentemente dimessi (meno di 60 giorni) da ricovero ospedaliero, anche in altra regione. Tale strategia verrà rivalutata alla luce dei risultati osservati dopo un primo periodo di implementazione.
  - Considerare l'opportunità di effettuare lo screening di tutti i pazienti che vengono ricoverati nei reparti di terapia intensiva e/o in altri reparti con caratteristiche simili (es. unità trapiantologiche, onco-ematologia) per valutare se sono colonizzati poiché in questi contesti vi è un elevato rischio di avere infezioni invasive da microrganismi multiresistenti.
8. Fare lo screening dello staff solo in presenza di un evento epidemico non risolto nonostante l'applicazione di tutte le misure di controllo previste.
9. Trasmettere tempestivamente le informazioni relative a pazienti colonizzati o infetti.
- Per i pazienti colonizzati o infetti noti, raccomandare un contatto diretto (es. telefonico) tra gli addetti al controllo delle infezioni dell'azienda che trasferisce e che accoglie il paziente oltre alla segnalazione nella lettera di dimissione.

## **ALLEGATO 1 - Enterobatteri produttori di carbapenemasi. Informazioni per pazienti portatori.**

L'opuscolo (in allegato a questo documento) ha l'obiettivo di fornire ai pazienti infetti o colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi e ai loro familiari alcune informazioni su cosa siano questi microrganismi e su come si possa evitare di trasmetterli ad altre persone. Vengono date informazioni specifiche sui comportamenti che verranno adottati dal personale assistenziale ospedaliero e sui comportamenti che i pazienti e i loro familiari dovranno adottare durante il ricovero in corso, dopo la dimissione e in caso di un successivo ricovero.

L'opuscolo è in formato di pieghevole ed è scritto con un linguaggio volutamente semplice al fine di renderlo facilmente comprensibile a tutti. Si propone di distribuirlo ai pazienti da cui sia stato isolato un enterobatterio produttore di carbapenemasi nel corso di un ricovero ospedaliero. Esso potrà risultare utile al personale che assiste il paziente per spiegare il significato dello stato di "portatore" e per giustificare le misure di isolamento da contatto che verranno applicate. Sarà inoltre utile al paziente per adottare i comportamenti appropriati dopo la dimissione e in caso di cure ambulatoriali o successivo ricovero in ospedale. In quest'ultimo caso viene infatti raccomandato al paziente o a chi se ne prende cura di informare il personale ospedaliero del suo stato di "portatore".

### **Per un corretto uso dell'opuscolo si consiglia di:**

- Stamparlo a colori in fronte-retro (unica pagina)
- Ripiegarlo in modo tale da ottenere sei facciate per consentire la corretta lettura delle diverse sezioni nel seguente ordine:
  - o Titolo dell'opuscolo
  - o Che cosa sono gli enterobatteri produttori di carbapenemasi?
  - o Come si trasmettono?
  - o Come evitare di trasmettere gli enterobatteri?
  - o La regola più semplice ed efficace per evitare il contagio è una scrupolosa igiene delle mani (*in quest'ultima facciata dovrà essere indicato il numero per contattare il Servizio Controllo Infezioni dell'ospedale che ha fornito l'opuscolo che potrà risultare utile al paziente o a chi se ne prende cura in caso di necessità*).



## **ALLEGATO 2 - Indicazioni per i pazienti colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi che vengono dimessi dall'ospedale e trasferiti in strutture residenziali per anziani**

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

Bisognerà mettere in atto quelle misure che riducono il rischio di trasmissione dal residente colonizzato al personale che lo assiste e da questo ad altri residenti.

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

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

## BIBLIOGRAFIA

### Protocolli microbiologici

1. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J, Marcos E, Schwartz D, Carmeli Y. 2011. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol* 49:2239-2242.
2. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA, Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant. 2010. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 36:205-210.
3. Giske C G, Gezelius L, Samuelsen O, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. 2011. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-beta-lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect* 17:552-556.
4. Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, Vax M, Ben David D, Tal I, Rahav G, Shamiss A, Mendelson E, Keller N. 2008. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 46:2879-2883.
5. Landman D, Salvani JK, Bratu S, Quale J. 2005. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. *J Clin Microbiol* 43:5639-5641.
6. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, Hayden MK. 2010. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in surveillance swab specimens. *J Clin Microbiol* 48:836-841.
7. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. 2008. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 46:3110-3111.
8. Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, Pfeffer I, Tarabeia J, Moskovich R, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y, Navon-Venezia S. 2009. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol* 47:3261-3265.
9. Seah C, Low D E, Patel SN, Melano RG. 2011. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified Hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 49:1965-1969.

### Prevenzione e controllo della trasmissione

10. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna - Area Rischio infettivo. Dossier 190 Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale, 2010. [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss190.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss190.htm)

11. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. 2010. Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza Progetto INF-OSS – CCM.  
[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree\\_di\\_programma/rischioinfettivo/gr\\_ist/pr\\_inf\\_ccm/pubblicazioni/compendio/link/linee\\_guida\\_inf-oss.pdf](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/gr_ist/pr_inf_ccm/pubblicazioni/compendio/link/linee_guida_inf-oss.pdf)
12. CDC. 2009. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities.  
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>
13. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. 2010. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect 16:102-11.
14. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. 2010 Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill 15 pii: 19711.
15. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. 2011. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 53:60-7.
16. HPA. Advice on Carbapenemase Producers: Recognition, infection control and treatment, 2010.  
[http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1294740725984](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1294740725984)
17. Institute for Healthcare Improvement Documenti tratti dal sito.  
<http://www.ihp.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/ImprovementStories/WhatIsaBundle.htm>
18. Naas T, Cuzon G, Babics A, Fortineau N, Boytchev I, Gayral F, Nordmann P. 2010. Endoscopy-associated transmission of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae producing KPC-2  $\beta$ -lactamase, J Antimicrob Chemother 65:1305-6.
19. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, Tsioka A, Roilides E, Sofianou D, Gritsi-Gerogianni N. 2010. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing K. pneumoniae among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol. 31(12):1250-6

## Come si trasmettono ?

Gli *enterobatteri produttori di carbapenemasi* si trasmettono principalmente in due modi.

- Direttamente da un paziente portatore a un'altra persona, attraverso le mani. Questo può succedere, ad esempio, se una persona tocca il portatore con le mani e poi le porta alla bocca o tocca qualunque oggetto o i suoi indumenti prima di aver lavato accuratamente le mani.
- Attraverso l'ambiente circostante. Questo si verifica, ad esempio, se il paziente portatore con le mani non pulite tocca la superficie di un mobile o di un corrimano o qualunque altro oggetto nella stanza e questo a sua volta prima di essere pulito e disinfettato viene toccato da un'altra persona.

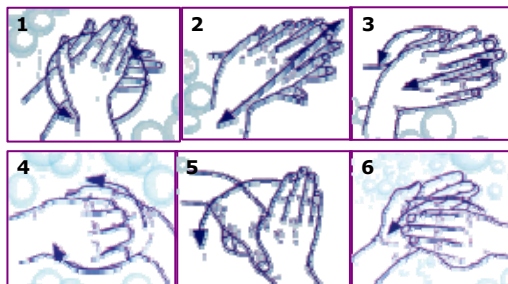


La regola basilare per evitare il contagio è quindi un'accurata, scrupolosa e tempestiva igiene delle mani. Un singolo paziente portatore può infatti contagiare molte altre persone.

Gli enterobatteri possono essere presenti nell'intestino senza provocare nessuna infezione e nessun sintomo anche per molti mesi: per questo alle persone che sono venute a contatto con pazienti portatori possono essere proposti esami (un tampone rettale) per verificare se sono stati contagiati oppure no.

## La regola più semplice ed efficace per evitare il contagio è una scrupolosa igiene delle mani.

Il modo migliore per lavarle è seguire le indicazioni illustrate qui sotto e dedicarci almeno 40-60 secondi:



### Parlane con noi

Per saperne di più non esiti a rivolgerti ai medici e agli infermieri che la assistono oppure al Servizio Controllo Infezioni del suo Ospedale.



*Questo opuscolo è stato realizzato all'interno del Progetto "Antibioticoresistenza e uso di antibiotici" dell'Area Rischio Infettivo dell'Agencia Sanitaria e Sociale Regionale dell'Emilia-Romagna. I contenuti derivano dal documento "Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e sociosanitarie".*

Testi: Veronica Cappelli, Carlo Gagliotti, Maria Luisa Moro  
Editing e impaginazione: Barbara Paltrinieri (CeVEAS)  
Disegni: Mitra Divshali

Si ringrazia il Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) per la realizzazione grafica

Giugno 2011

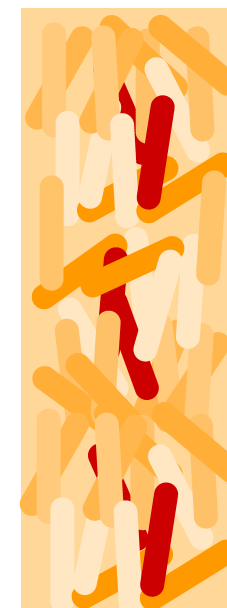


## Enterobatteri produttori di carbapenemasi

### Informazioni

per

pazienti portatori



## Che cosa sono gli enterobatteri produttori di carbapenemasi?

Gli enterobatteri sono germi che normalmente fanno parte della flora intestinale ma che, in condizioni particolari, possono provocare infezioni anche gravi.

Alcuni sono resistenti a quasi tutti gli antibiotici a disposizione, rendendo molto difficile trovare una terapia efficace. Le situazioni più problematiche si hanno quando questi batteri diventano resistenti a un particolare tipo di antibiotici: i carbapenemi.

In questo caso si parla di *enterobatteri produttori di carbapenemasi*.

La diffusione di tali batteri resistenti è favorita da un utilizzo non appropriato degli antibiotici.

## Chi è il paziente portatore?

Il portatore è una persona che può trasmettere ad altri un germe pur non avendo alcun sintomo di infezione. Nulla distingue esternamente il portatore da un non-portatore; è di fondamentale importanza che il portatore conosca e rispetti le regole per ridurre il rischio di contaminare l'ambiente che lo circonda ed evitare così di contagiare altre persone.

**La regola più semplice ed efficace è quella di una scrupolosa igiene delle mani.**



## Come evitare di trasmettere gli enterobatteri?



### Durante il ricovero in ospedale

Per evitare che gli enterobatteri si diffondano è importante che i pazienti portatori e anche le persone che si occupano di loro seguano alcune semplici regole igieniche.

**Il paziente** deve curare scrupolosamente la propria igiene personale: dovrà cambiare la biancheria (indumenti e asciugamani) tutti i giorni e dovrà utilizzare solo il bagno a lui dedicato.

**I famigliari e i conoscenti in visita** devono lavarsi accuratamente le mani oppure igienizzarle con un gel idroalcolico ogni volta che entrano o escono dalla camera, evitando di portare le mani alla bocca durante la permanenza nella camera. Inoltre non devono sedersi sul letto del paziente e devono utilizzare esclusivamente il bagno per i visitatori (e non quello riservato al paziente).

Inoltre il paziente non dovrà stupirsi nel vedere che anche medici e infermieri si attengono ad alcune norme precise: infatti, oltre all'igiene delle mani, gli operatori sanitari sono tenuti a usare i guanti e indossare un sovra-camicia durante le visite e i contatti ravvicinati con il paziente.



### Quando si torna a casa

Non è indicata nessuna precauzione particolare. E' possibile riprendere le normali attività relazionali e professionali, anche se è necessario rispettare l'igiene personale quotidiana e lavarsi le mani ogni volta sia opportuno (ad esempio dopo aver utilizzato i servizi igienici) e prima di ogni attività in cui si viene a contatto con alimenti (ad esempio prima di mangiare o di cucinare).

**Importante:** ogni volta che il paziente deve effettuare una qualunque cura o terapia (anche cura dentistica, fisioterapia, ecc...) deve segnalare a chi lo assiste (infermiere, dentista, fisioterapista, medico ...) di essere portatore di un enterobatterio altamente resistente agli antibiotici, perché l'operatore possa prendere le precauzioni necessarie.



### In caso di nuovo ricovero

In caso di un nuovo ricovero, il paziente deve segnalare di essere portatore di un enterobatterio altamente resistente agli antibiotici in modo tale che vengano attuate le precauzioni necessarie già al momento del ricovero.

## **ALLEGATO 2 - Indicazioni per i pazienti colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi che vengono dimessi dall'ospedale e trasferiti in strutture residenziali per anziani**

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

Bisognerà mettere in atto quelle misure che riducono il rischio di trasmissione dal residente colonizzato al personale che lo assiste e da questo ad altri residenti.

Le misure di base da adottare sono:

1. La corretta **igiene delle mani** (lavaggio delle mani con acqua e sapone o frizione con una soluzione alcolica), prima e dopo le manovre assistenziali. Oltre alla igiene delle mani prima del contatto con il residente, è importante ricordare di eseguire una corretta igiene delle mani anche dopo le attività assistenziali, soprattutto:
  - dopo aver cambiato il paziente
  - dopo averlo pulito
  - dopo aver manipolato i pannoloni
  - dopo un contatto con le feci o con i liquidi biologici
  - dopo l'igiene intimaE' importante eseguire l'igiene delle mani prima di indossare i guanti e dopo averli rimossi.
2. Indossare **i guanti**, oltre che per le indicazioni standard (ad es. prima del contatto con sangue e liquidi biologici), anche quando si fornisce assistenza nelle attività quotidiane (accompagnare il residente, alimentarlo, durante la terapia fisica o occupazionale). Togliere i guanti prima di assistere altri residenti.
3. Indossare un **sovracamice**, per prevenire la contaminazione di cute e vestiti, quando si anticipa il contatto con fluidi biologici e durante le attività assistenziali che prevedono un contatto ravvicinato con il residente (bagni di pulizia, cambio del paziente, igiene orale, ecc.).
4. Quando il residente lascia la stanza per qualsiasi attività, **coprire le eventuali ferite**.
5. Prestare attenzione alla **igiene dell'ambiente relativo alla stanza del residente**, pulendo con cura gli oggetti più frequentemente manipolati, quali comodino, maniglie, sponde del letto, etc.

Nel caso in cui il residente debba essere ricoverato in ospedale, segnalare la positività per gli enterobatteri produttori di carbapenemasi alle strutture/reparti accoglienti, con il duplice obiettivo di permettere l'isolamento del paziente, indicato nelle strutture per acuti, e un'adeguata scelta terapeutica empirica nel caso di infezioni gravi.





**ALLEGATO 3 - NOTE AL REFERTO MICROBIOLOGICO: INDICAZIONI PER UNA CORRETTA INTERPRETAZIONE DELL'ESAME COLTURALE E DEL SUO SIGNIFICATO CLINICO**

<b>SITUAZIONE</b>	<b>NOTA SUL REFERTO</b>	<b>ULTERIORE AZIONE POSSIBILE</b>	<b>RILEVANZA DELLA NOTA</b>
<b><i>Urine</i></b>			
Positività di urino-coltura da catetere	<b><i>Paziente con catetere urinario: possibile contaminazione delle urine. Valutare clinicamente la reale necessità di una antibioticoterapia.</i></b>		<b>A</b>
Positività in campione su cui sia stato effettuato un esame microscopico del sedimento urinario con esito "non significativo" (o comunque non orientante verso una IVU)	<b><i>In considerazione del sedimento urinario e dunque di un possibile inquinamento del campione, si consiglia la ripetizione dell'esame</i></b>		<b>B</b>
Positività in campione raccolto in neonato mediante sacchetto adesivo	<b><i>Campione ad alto rischio di contaminazione: utile ripetere l'esame. Valutare clinicamente la reale necessità di una antibioticoterapia.</i></b>		<b>A</b>

SITUAZIONE	NOTA SUL REFERTO	ULTERIORE AZIONE POSSIBILE	RILEVANZA DELLA NOTA
<b>Sangue</b>			
Unico isolamento di SCoN da emocoltura (per quella specie e quell'antibiofenotipo ) su più set raccolti	<b>Probabile contaminante: valutare clinicamente la reale necessità di una antibioticoterapia</b>	Mascheramento dell'antibiogramma e integrazione della nota con: <i>antibiogramma disponibile su richiesta (tel. ----int.---- )</i>	A
Unico isolamento di SCoN da emocoltura (per quella specie e quell'antibiofenotipo ) su unico set raccolto	<b>Possibile contaminante: valutare clinicamente la reale necessità di una antibioticoterapia</b>	Mascheramento dell'antibiogramma e integrazione della nota con: <i>antibiogramma disponibile su richiesta (tel. ----int.---- )</i>	A
Emocoltura "solitaria" (unico set inviato per quel paziente nell'arco di 24 ore)	<b>Risulta inviata una sola emocoltura. Si ricorda che per un corretto utilizzo della diagnostica microbiologica è necessario inviare sempre almeno due set di emocolture raccolti da accessi venosi periferici distinti e ottenuti in rapida successione</b>		A
Invio del solo flacone per ricerca aerobi	<b>Si ricorda che l'utilizzo del flacone per anaerobi, in associazione a quello per aerobi, aumenta la sensibilità della stessa ricerca aerobi</b>		A
Positivizzazione delle emocolture da CVC che precede di almeno 120' quella delle emocolture da periferico (se germe identico)	<b>La positivizzazione delle emocolture da CVC ha preceduto di &gt; 120 minuti quella delle emocolture da vena periferica: probabile sepsi CVC correlata</b>	In alternativa è raccomandabile la refertazione sistematica del tempo di refertazione mediante il trasferimento informatizzato dell'informazione dallo strumento al LIS	B
<b>C.V.C</b>			
CVC senza precedente prelievo di emocoltura da CVC e da v. periferica	<b>Si ricorda che la coltura della punta del CVC può essere indicata solo in caso di sospetta sepsi CVC correlata e deve essere preceduta dalla raccolta, prima della rimozione, di un set di emocolture da CVC ed un set di emocolture da v. periferica</b>	Mascheramento o non effettuazione dell'antibiogramma (con conservazione della coltura) e integrazione della nota con: <i>antibiogramma disponibile su richiesta (tel. ----int.---- )</i>	A
CVC positivo con emocolture negative o con germi diversi	<b>Una positività dell'esame colturale della punta del CVC dissociata da quella della emocoltura non depone a favore di una sepsi CVC correlata</b>	Mascheramento o non effettuazione dell'antibiogramma (con conservazione della coltura) e integrazione della nota con: <i>antibiogramma disponibile su richiesta (tel. ----int.---- )</i>	A

SITUAZIONE	NOTA SUL REFERTO	ULTERIORE AZIONE POSSIBILE	RILEVANZA DELLA NOTA
<b>Liquor</b>			
Coltura da liquor positiva per SCoN isolati solo da brodo di arricchimento	<b>Isolamento ottenuto solo previo arricchimento: possibile contaminazione</b>		<b>A</b>
<b>Feci</b>			
Positività della ricerca di <i>Salmonella spp.</i> in coprocultura di paziente non ospedalizzato	<b>Si ricorda che per le infezioni intestinali da <i>Salmonella spp.</i> la terapia antibiotica non viene usualmente considerata necessaria</b>	Mascheramento dell'antibiogramma e integrazione della nota con: <i>antibiogramma disponibile su richiesta (tel. ----int.----)</i>	<b>A</b>
Positività della ricerca di lieviti nelle feci	<b>Frequente colonizzante intestinale il cui riscontro nelle feci non assume solitamente significato patologico</b>		<b>A</b>
Riscontro all'esame parassitologico di amebe non patogene (o altri protozoi di significato equivalente)	<b>Protozoi solitamente considerati commensali</b>		<b>A</b>
<b>Campioni superficiali</b>			
Riscontro di flore microbiche miste di dubbio ruolo	Non viene effettuata né identificazione né antibiogramma e viene refertato questo commento : <b>flora microbica mista senza prevalenza di specie sicuramente patogene</b>		<b>A</b>
vedi sopra	vedi sopra	Conservazione a 4°C delle colture per alcuni giorni e integrazione della nota con : <i>la coltura verrà conservata per -- giorni, QUALORA LA SITUAZIONE CLINICA LO RENDESSE REALMENTE OPPORTUNO è possibile richiedere identificazione ed antibiogramma (tel.--)</i>	<b>B</b>

SITUAZIONE	NOTA SUL REFERTO	ULTERIORE AZIONE POSSIBILE	RILEVANZA DELLA NOTA
<b>Patogeni particolari</b>			
Riscontro di <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR in campioni superficiali (urine, espettorati o tracheoaspirati, materiali cutanei....)	<b><i>A. baumannii</i>, anche se multiresistente, è spesso un germe colonizzante, soprattutto quando isolato da urine in pazienti cateterizzati, campioni cutanei, espettorati o tracheoaspirati. Valutare clinicamente l'opportunità di una terapia.</b>		A
Riscontro di <i>Corynebacterium striatum</i> MDR in campioni cutanei superficiali	<b><i>C. striatum</i>, anche se multiresistente, è una specie microbica il cui ruolo patogeno appare non sicuro soprattutto quando isolato da campioni cutanei superficiali. Valutare clinicamente l'opportunità di una terapia</b>		A

**Legenda "Rilevanza della Nota":**

A = fortemente raccomandata e applicabile con relativa facilità presso tutti i laboratori

B = raccomandata, applicabilità da valutarsi nei diversi laboratori anche in relazione alle potenzialità del sistema informatico