

Indicazioni pratiche per la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Sanità Pubblica e nel territorio: strutture socio-sanitarie, residenze private

Ottobre 2011

Hanno curato la preparazione di questo documento:

Pietro Ragni (AUSL Reggio-Emilia), Carlo Gagliotti (ASSR), Antonio Brambilla (Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali), Maria Luisa Moro (ASSR).

Il documento è stato rivisto da medici e infermieri che partecipano alla Commissione regionale sull'uso appropriato degli antibiotici e alcuni referenti dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta.

PREMESSA

Enterobatteri

I generi di enterobatteri più frequentemente implicati in infezioni umane sono: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*.

Il problema della resistenza ai carbapenemi è al momento rilevata soprattutto per *Klebsiella pneumoniae* e in minor misura per *Escherichia coli* e altri enterobatteri.

Klebsiella è un batterio Gram-negativo che causa diversi tipi di infezioni correlate all'assistenza, quali polmonite, infezioni del torrente sanguigno, infezioni del sito chirurgico e infezioni di ferite, meningite.

I batteri del genere *Klebsiella* hanno progressivamente sviluppato resistenza agli antibiotici, recentemente anche alla classe di antibiotici noti come carbapenemi. I carbapenemi vengono usualmente utilizzati per trattare infezioni correlate all'assistenza, gravi e causate da batteri gram-negative. I carbapenemi includono imipenem, meropenem, doripenem ed ertapenem.

Klebsiella si trova normalmente nell'intestino umano, ove non dà luogo a malattia e si riscontra quindi nelle feci. In ambito assistenziale, le infezioni da *Klebsiella* colpiscono più frequentemente pazienti malati in trattamento per diversi tipi di malattia. Quelli più a rischio di sviluppare una infezione sono i pazienti esposti a dispositivi (*devices*) come i ventilatori o a cateteri intravascolari e i pazienti trattati a lungo con antibiotici. Le persone in buona salute normalmente non sviluppano infezioni da *Klebsiella*.

Enterobatteri resistenti ai Carbapenemi (CRE)

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

Gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* - CRE), soprattutto se produttori di carbapenemasi, 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*.

Il problema delle infezioni da CRE riguarda in modo preponderante le strutture sanitarie e, in misura nettamente inferiore, quelle socio-sanitarie. Per tale motivo l'Agenzia Sanitaria Sociale dell'Emilia-Romagna ha prodotto un primo documento di indirizzo "*Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie*", a cui è stata data larga diffusione.

Il documento contiene informazioni e indicazioni, con particolare dettaglio per le situazioni ad alto rischio e/o complessità, in relazione sia alla diagnostica (di laboratorio e clinica), sia alla gestione delle misure di controllo nei reparti degenza. Per la trattazione di tali aspetti si rinvia quindi alla lettura del documento suddetto.

Vengono qui fornite le informazioni e le indicazioni specifiche per l'ambito territoriale.

GESTIONE DEI CRE IN AMBITO TERRITORIALE

Si tratta di un problema nuovo, per il quale le Aziende sanitarie vengono invitate a predisporre modelli organizzativi e strumenti che definiscano compiti e attività dei diversi attori coinvolti: Servizi di Igiene e Sanità Pubblica, Dipartimenti di Cure Primarie con i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di libera scelta e il Servizio Infermieristico Domiciliare, in collaborazione con le Strutture ospedaliere (Direzioni sanitarie, Strutture di malattie infettive e Laboratori di microbiologia) e con i Comitati per le infezioni correlate all'assistenza ("CIO"). Si pone inoltre la questione di come informare e istruire il paziente stesso e/o gli eventuali caregiver sui comportamenti

più appropriati da tenere in caso di infezione colonizzazione da CRE, sulle misure preventive da adottare in presenza di persone con aumentata vulnerabilità verso le infezioni da CRE.

Al momento le problematiche cliniche da infezioni invasive da CRE si pongono pressoché esclusivamente in ambiente ospedaliero, come accade in genere per i patogeni opportunisti, tanto più se appartenenti a ceppi selezionati in ambienti con massiccio uso di antibiotici.

Tuttavia, devono essere considerati una serie di problemi specifici del territorio, alcuni dei quali già noti, per i quali si forniscono le prime indicazioni:

- *Dimissione dall'ospedale di un paziente colonizzato da CRE, con ritorno in struttura socio-sanitaria*
- *Dimissione dall'ospedale di un paziente colonizzato da CRE, con ritorno nella propria abitazione*
- *Nuova diagnosi a domicilio (abitazione, struttura) di infezione/colonizzazione da CRE*

❖ **Paziente colonizzato da CRE che viene dimesso da ricovero ospedaliero**

Comunicazione dello stato di colonizzazione agli operatori sanitari e socio-sanitari territoriali

- *La struttura di provenienza dovrà:*
 - Informare il paziente colonizzato e suoi familiari, già prima della dimissione, sulle caratteristiche dei microrganismi CRE anche utilizzando l'opuscolo informativo appositamente predisposto (Allegato 1 al documento regionale "Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie").
 - Indicare lo stato di colonizzazione nella lettera di dimissione.
 - Informare il paziente o chi lo accudisce sulla necessità di contattare al più presto il medico di medicina generale e, se attivata per altri motivi assistenziali, il personale della assistenza domiciliare integrata (ADI) per comunicare lo stato di colonizzazione.
 - Contattare telefonicamente la struttura ricevente in caso di persona residente in struttura socio-sanitaria territoriale per comunicare lo stato di colonizzazione.
- *Per informare gli operatori sanitari e socio-sanitari territoriali che prenderanno in carico il paziente le diverse aziende potranno valutare l'opportunità di utilizzare il percorso della "Dimissione protetta".*

Ammissione/riammissione del paziente in strutture socio-sanitarie territoriali

- *I pazienti colonizzati da CRE possono essere ammessi/riammessi nelle strutture socio-sanitarie; non vi è infatti alcun motivo per rifiutarne l'ingresso.*
- *Le misure da adottare per controllare la diffusione di CRE nelle strutture socio-sanitarie sono di minor intensità rispetto a quelle indicate nelle strutture sanitarie per acuti e sono descritte nel documento regionale "Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie" (vedere allegato 2).*
- *Al momento non vi è indicazione ad effettuare ulteriori esami microbiologici (tamponi rettali) per valutare la persistenza della colonizzazione dopo che il paziente è stato dimesso dall'ospedale.*

Ritorno del paziente al proprio domicilio

- *I pazienti colonizzati possono tornare presso la loro abitazione e non vi è alcuna indicazione all'ospedalizzazione o al suo prolungamento a causa della presenza di CRE.*
- *Non è in generale 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).

- Possono essere indicate misure specifiche di prevenzione della trasmissione qualora, nell'ambiente di vita del paziente colonizzato da CRE, siano presenti persone con aumentata suscettibilità alle infezioni da opportunisti, quali ad esempio: portatori di cateteri vescicali, di cateteri vascolari o di drenaggi, pazienti con soluzioni di continuo della cute, in dialisi peritoneale, con neoplasie in fase avanzata, o in condizione di grave immunodepressione (anche temporanea come quella dovuta a chemioterapie particolarmente aggressive). In questi casi i sanitari di riferimento (medico di medicina generale ed eventualmente il personale dell'ADI) dovranno concordare con il paziente e i familiari le modalità di gestione della situazione e, ove necessario, implementare misure analoghe a quelle indicate per le strutture socio-sanitarie (vedere allegato 2).*
- Al momento non vi è indicazione ad effettuare ulteriori esami microbiologici (tamponi rettali) per valutare la persistenza della colonizzazione dopo che il paziente è stato dimesso dall'ospedale.*

Visite ambulatoriali

- Istruire il paziente e chi lo accudisce che, in occasione di qualunque cura o terapia (anche cura dentistica, fisioterapica, 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.*
- Nelle comuni visite ambulatoriali (es. presso ambulatorio del medico di medicina generale), è sufficiente che il medico provveda a eseguire correttamente l'igiene delle mani (lavaggio con acqua e detergente o frizione con una soluzione alcolica) prima e dopo il contatto con il paziente. In casi selezionati in base alle condizioni del paziente (es. soggetto incontinente, con catetere vescicale, ferita aperta ecc.) e alle tipologia/invasività della prestazione ambulatoriale potrà essere necessario implementare misure analoghe a quelle indicate per le strutture socio-sanitarie (vedere allegato 2).*

In caso di nuovo ricovero in ospedale

- Istruire il paziente e chi lo accudisce che dovrà informare il personale della struttura ricevente della presenza di colonizzazione da CRE*

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

Diagnosi di CRE in ambito territoriale

- *Al momento non vi è indicazione alla ricerca attiva (tramite tampone rettale) dei pazienti colonizzati da CRE al di fuori dell'ospedale. Ciò vale anche per i contatti dei casi individuati nelle residenze socio-sanitarie.*
- *La presenza di CRE potrà comunque emergere da esami microbiologici effettuati per diagnosi clinica (es. urinocoltura). I laboratori pubblici della regione hanno infatti attivato protocolli specifici per la conferma fenotipica della produzione di carbapenamasi. In questi casi la nuova diagnosi dovrà essere comunicata ai medici che hanno in carico il paziente (vedere di seguito).*
- *In molti laboratori privati della regione i test di conferma della produzione di carbapenemasi non sono disponibili. Nei casi in cui il medico curante riceva un referto di antibiogramma relativo a enterobatteri gram negativi multi-resistenti (in particolare appartenenti ai generi Klebsiella, Enterobacter o Escherichia) in cui sia possibile/probabile la produzione di carbapenamasi sarebbe utile che un nuovo campione venga inviato a un laboratorio in grado di effettuare test di conferma per la produzione di carbapenamasi. La produzione di carbapenemasi deve essere sospettata non solo quando il microrganismo risulti francamente resistente a imipenem, meropenem o ertapenem ma anche quando il referto indichi una sensibilità intermedia (risultato interpretativo "I") ovvero una elevata concentrazione minima inibente ($MIC \geq 1$) ad almeno uno di questi antibiotici.*

Comunicazione della nuova diagnosi agli operatori sanitari e socio-sanitari territoriali

- *Qualora la diagnosi di presenza di CRE venga posta per un paziente a domicilio, il Laboratorio che ha isolato il CRE ne deve dare informazione tramite il sistema di segnalazione dei patogeni sentinella alla rete territoriale che le Aziende avranno individuato.*
- *Della presenza di CRE devono essere tempestivamente informati anche il medico di medicina generale e, se diverso da questi, il medico che ha richiesto l'indagine colturale.*

Gestione terapeutica del paziente

- *L'isolamento di CRE in assenza di sintomi clinici non costituisce indicazione al trattamento né al ricovero. In presenza di infezione sintomatica da CRE, la necessità di terapia antibiotica e di un eventuale ricovero andrà concordata con uno specialista infettivologo.*