

Controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Emilia-Romagna

2011-2012

La redazione del documento è stata curata da

Carlo Gagliotti Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Maria Luisa Moro Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Si ringraziano i referenti della rete regionale CIO e tutti i professionisti delle Aziende che hanno collaborato alla redazione dei documenti regionali e che hanno reso possibile l'implementazione delle misure per il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi.

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, novembre 2012

Copia del volume può essere scaricata dal sito Internet

<http://asr.regione.emilia-romagna.it/>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Indice

Messaggi chiave	5
Premessa	7
Sviluppo di un Piano regionale	9
Fasi del progetto	9
Obiettivi intermedi	9
Obiettivi finali	10
Coinvolgimento delle Aziende e dei professionisti	12
Redazione dei documenti regionali	12
Sorveglianza	12
Misure raccomandate per il controllo della diffusione dei CPE e loro razionale	13
Risultati	15
Partecipazione delle Aziende e implementazione delle misure specifiche	15
Dati della sorveglianza di laboratorio (flusso informativo regionale esistente dal 2003)	16
Dati del sistema di sorveglianza specifico (attivo dalla seconda metà del 2011)	21
Commenti	25
Valutazione dei risultati	25
Punti di forza e ostacoli all'implementazione delle misure di controllo	25
Attività di controllo in ambito italiano	27
Conclusioni	31
Bibliografia	33

Messaggi chiave

- La diffusione degli enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) è un grave problema di salute pubblica. Le potenzialità negative di questo tipo di resistenza agli antibiotici si sono solo parzialmente espresse: attualmente la diffusione delle carbapenemasi, pur con conseguenze estremamente rilevanti, è infatti circoscritta a *Klebsiella pneumoniae*, un patogeno pericoloso solo per gruppi selezionati di pazienti a rischio. La probabile evoluzione del fenomeno è l'estensione ad altri patogeni che svolgono un ruolo centrale in patologia umana.
- La diffusione dei CPE può essere efficacemente contrastata applicando sistematicamente le precauzioni standard di igiene e implementando misure specifiche di controllo (ricerca attiva dei colonizzati e precauzioni da contatto).
- La Regione Emilia-Romagna ha attivato un sistema di sorveglianza e controllo dei CPE nel 2011. Il progetto è stato coordinato dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale e ha visto l'attiva partecipazione dei servizi dell'Assessorato Politiche per la salute e di tutte le Aziende sanitarie della regione.
- La risposta delle Aziende è stata caratterizzata da un clima di collaborazione. Il livello di implementazione delle raccomandazioni è però risultato variabile nei diversi ospedali. Sono state individuate alcune criticità generali e altre che risultano invece specifiche di alcune Aziende.
- L'impatto delle misure di controllo appare positivo ed è caratterizzato da un rallentamento della diffusione dei CPE dopo la pubblicazione delle raccomandazioni regionali (estate 2011). Il fenomeno ha mostrato una iniziale ripresa a partire da marzo 2012, causata da un aumento dei casi in alcune Aziende della regione. Le Aziende dove è stata effettuata sistematicamente la ricerca attiva dei pazienti colonizzati e dove è stata monitorata l'applicazione delle precauzioni da contatto hanno invece mostrato un controllo della trasmissione sostenuto nel tempo.
- Per un ulteriore salto di qualità è essenziale migliorare l'implementazione delle misure di controllo concentrandosi sulle criticità e considerando l'intero contesto regionale come un unico ambito di intervento nel quale la riuscita dei programmi di controllo locali è il presupposto per un buon risultato complessivo.

Premessa

La diffusione degli enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) è un fenomeno emergente di portata storica che riduce significativamente gli elementi di certezza circa la possibilità di curare le infezioni batteriche. Questa tipologia di resistenza agli antibiotici è pericolosa non solo per la capacità di diffusione che ha già mostrato in *Klebsiella pneumoniae*, la specie batterica finora maggiormente colpita, ma soprattutto per la sua potenzialità di interessare altri microrganismi, come *Escherichia coli*, che hanno un ruolo centrale in patologia umana (Carmeli *et al*, 2010; Grundmann *et al*, 2010; Gupta *et al*, 2011; Nordmann *et al*, 2011). Questi scenari, sebbene non sia possibile prevederne la scala temporale, risultano probabili sulla base delle esperienze degli ultimi anni. Una situazione simile era infatti già stata osservata per le betalattamasi a spettro esteso (ESBL). Questi enzimi, capaci di inattivare la maggior parte degli antibiotici betalattamici (es. penicilline, cefalosporine) ma non i carbapenemi, erano inizialmente caratteristici della *K. pneumoniae* e costituivano un problema circoscritto a specifiche categorie di pazienti ospedalizzati con gravi co-morbidità. Successivamente, il fenomeno si è diffuso e le ESBL sono divenute comuni in tutti gli enterobatteri incluso *E. coli*, la prima causa di batteriemie e infezioni delle vie urinarie in ambito umano. Le carbapenemasi rappresentano però un pericolo molto più grave delle ESBL: mentre contro queste ultime esiste un'arma valida - i carbapenemi, non esistono antibiotici altrettanto efficaci e maneggevoli per trattare le infezioni causate da CPE. La situazione non appare particolarmente incoraggiante neanche sul versante dell'immissione sul mercato di nuovi antibiotici. La ricerca farmacologica in questo settore ha subito infatti un notevole rallentamento negli ultimi anni e non riserva, almeno per il futuro prossimo, sorprese eclatanti.

La diffusione delle carbapenemasi è un fenomeno globale che riguarda soprattutto *K. pneumoniae* e che colpisce in maniera molto eterogenea i diversi paesi. L'Italia è attualmente il paese europeo più colpito dopo la Grecia e Cipro, come evidenziato dalla rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica (ECDC, 2011). La maggior parte dei ceppi isolati in Italia produce carbapenemasi del tipo KPC e appartiene a un clone prevalente.

Date le limitate opzioni di trattamento delle infezioni da CPE, le misure di controllo, anche se difficili e costose da implementare, rappresentano lo strumento principale per contenere l'impatto sulla salute determinato da questi microrganismi. L'identificazione e l'isolamento tempestivo dei pazienti infetti o colonizzati, insieme all'igiene ambientale in ospedale, sono infatti misure efficaci per ridurre la diffusione dei CPE (Gupta *et al*, 2011; Shwaber *et al*, 2011). In questa fase, in cui la propagazione dei CPE in Italia è caratterizzata dall'espansione di pochi cloni e colpisce prevalentemente alcuni ospedali mentre la maggior parte degli altri sono solo marginalmente interessati, gli interventi di controllo hanno maggiori probabilità di essere efficaci.

Sviluppo di un Piano regionale

Visto il preoccupante incremento delle infezioni osservate nel corso del 2010 in Emilia-Romagna e il crescente numero di segnalazioni del sistema alert nei primi mesi del 2011, è stata avviato un progetto regionale coordinato dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale (ASSR) per fare fronte alla criticità emergente. Le diverse fasi del progetto hanno visto, nei loro rispettivi ruoli, la partecipazione, oltre che della ASSR, dell'Assessorato Politiche per la salute (Servizio Presidi ospedalieri e Servizio Assistenza distrettuale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari) e delle singole Aziende sanitarie (*Tabella 1*).

Fasi del progetto

- Definizione degli obiettivi insieme ai referenti della rete CIO regionale ed esperti regionali nei settori di microbiologia, malattie infettive, gestione del rischio e controllo delle infezioni
- Produzione di documenti condivisi per la sorveglianza ed il controllo dei CPE contenenti le linee di indirizzo generali per far fronte al problema e le azioni specifiche da intraprendere per l'identificazione e l'isolamento dei casi
- Implementazione delle raccomandazioni per la sorveglianza e il controllo
- Valutazione dei risultati e comunicazione alle Aziende
- Aggiornamento delle raccomandazioni

Obiettivi intermedi

- Coinvolgimento dei professionisti e delle Aziende nelle attività di sorveglianza e controllo
- Redazione dei documenti di riferimento per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo dei CPE
- Estensione della disponibilità degli strumenti diagnostici specifici (test di screening e di conferma fenotipica) a tutti gli ospedali della regione
- Istituzione di un sistema di sorveglianza specifico per i CPE con partecipazione di tutte le Aziende della regione
- Produzione di un report mensile della frequenza dei casi prevalenti con trend regionale e dettaglio a livello di singolo ospedale
- Censimento degli strumenti utilizzati dalle Aziende per verificare l'adesione alle precauzioni da contatto

Obiettivi finali

- Contenimento della frequenza totale di infezioni da CPE in ambito regionale
- Contenimento della frequenza di batteriemie da CPE in ambito regionale
- Reversione dei *trend* di infezione da CPE negli ospedali endemici o con frequenti epidemie. Strutture con almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - riscontro in ciascun mese dell'ultimo anno di uno o più casi di CPE (isolamento di CPE da campioni clinici, escludendo quindi i tamponi rettali e le feci, di pazienti ricoverati nella struttura da più di 48 ore e non precedentemente noti come infetti/colonizzati)
 - riscontro in almeno 4 mesi dell'ultimo anno di uno o più casi di batteriemia da CPE in pazienti ricoverati nella struttura da più di 48 ore e non precedentemente noti come infetti/colonizzati
 - identificazione di almeno 3 *cluster* epidemici nel corso dell'ultimo anno
- Prevenzione della circolazione dei CPE negli ospedali non endemici. A questo gruppo appartengono le strutture che non rientrano nella categoria degli ospedali endemici o con frequenti epidemie. Esse sono quindi caratterizzate da: i) nessuno o pochi casi di infezione da CPE in assenza o con sporadico riscontro di batteriemie; ii) nessun *cluster* epidemico osservato ovvero cluster infrequenti ed efficacemente controllati senza evidenza di residuale circolazione intra-ospedaliera.

Tabella 1. Tempogramma delle attività

	ANNO 2011									ANNO 2012						
	gen-mar	apr-mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug
Contatti preliminari con le Aziende	x	x														
Riunioni rete CIO		x				x				x			x			x
Organizzazione vorkshop regionale		x														
Workshop			x													
Produzione documento regionale generale			x	x												
Attivazione sistema di sorveglianza ad hoc (tutte le Aziende)				x												
Definizione e implementazione di reportistica mensile standard				x												
Implementazione delle indicazioni regionali in ambito aziendale				x	x											
Richiesta alle Direzioni dei protocolli operativi delle Aziende					x	x										
Produzione documento regionale di dettaglio per territorio						x	x									
Produzione documento regionale di dettaglio per riabilitazioni									x	x	x					
Attivazione sistema di sorveglianza aggiuntivo (alcune Aziende)												x				
Questionario conoscitivo su attività di controllo nelle Aziende														x		
Aggiornamento delle raccomandazioni																x
Attività di coordinamento (reportistica/ contatti/ incontri/ presentazioni)			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Attività di sorveglianza e controllo in tutte le Aziende della regione				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Coinvolgimento delle Aziende e dei professionisti

La partecipazione dei professionisti sanitari e socio-sanitari dell'ospedale e del territorio è stata promossa attivamente dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale mediante il loro coinvolgimento nelle fasi di redazione e implementazione delle raccomandazioni. I referenti dei Comitati per le infezioni ospedaliere (CIO) e altri esperti regionali nei settori di microbiologia, malattie infettive e controllo delle infezioni hanno partecipato a un convegno organizzato il 6 giugno 2011 per definire gli elementi chiave per il controllo dei CPE e degli altri microrganismi multi resistenti, e hanno collaborato alla finalizzazione dei documenti discussi in quella sede. Nelle quattro riunioni della rete CIO tenutesi nel periodo settembre 2011/luglio 2012, il controllo delle carbapenemasi è stato uno dei temi di cui si è discusso maggiormente, valutando i dati aggiornati man mano disponibili. Nell'ultimo dei quattro incontri (2 luglio 2012) sono inoltre state discusse le proposte di aggiornamento del protocollo alla luce delle esperienze maturate nel primo anno di implementazione e dei *trend* epidemiologici osservati in regione e nelle singole Aziende. La condivisione degli obiettivi del progetto è stata allargata sin dall'inizio alle Direzioni aziendali e ai Nuclei di cure primarie grazie alla collaborazione dei servizi specifici dell'Assessorato Politiche per la salute della Regione. Nelle fasi di discussione e implementazione dei protocolli sono stati coinvolti anche i referenti della ospedalità privata (AIOP - Associazione italiana ospedalità privata).

Redazione dei documenti regionali

Con l'attiva collaborazione dei referenti dei CIO e di altri esperti regionali, sono stati predisposti tre documenti per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi: uno di indirizzo generale, maggiormente incentrato sulle problematiche relative agli ospedali per acuti (Gagliotti *et al*, 2011); altri due di approfondimento per le strutture socio-sanitarie e gli altri ambiti territoriali (Ragni *et al*, 2011) e per i reparti di riabilitazione (Gagliotti *et al*, 2012).

Sorveglianza

Predisposizione di un sistema di sorveglianza ad hoc

È stato attivato un flusso informativo regionale che viene alimentato mensilmente dai dati aggregati forniti dalle Aziende. I *file* vengono compilati e caricati nel sito SharePoint della rete CIO regionale dai referenti aziendali, analizzati in ASSR e restituiti mensilmente alle Aziende in forma di un rapporto che descrive, a partire da giugno 2011, i *trend* complessivi della regione e quelli specifici di ciascun ospedale. Oltre alle informazioni sintetiche sopra descritte, è stata richiesta a sei Aziende con profili epidemiologici di particolare interesse una reportistica mensile più dettagliata per valutare, oltre alla prevalenza, anche l'incidenza delle infezioni/colonizzazioni e per differenziare i casi importati da quelli con probabile acquisizione in corso di ricovero.

Utilizzo dei flussi correnti regionali

il flusso informativo regionale per la sorveglianza di laboratorio della antibioticoresistenza, già attivo dal 2003, ha fornito utili dati quantitativi per valutare il *trend* degli isolamenti di enterobatteri non sensibili ai carbapenemi prima e durante l'implementazione della sorveglianza specifica per i CPE. Questi dati, sebbene non corredati da informazioni sulla conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi, costituiscono uno strumento attendibile per la descrizione del fenomeno nel tempo e per fare analisi a livello del singolo paziente (i dati sono infatti individuali e non aggregati). Un ulteriore ausilio per la valutazione del fenomeno è stato fornito dal sistema *alert* regionale che permette la notifica tempestiva di epidemie e di eventi sentinella come l'isolamento di batteri con fenotipi di resistenza inusuale.

Misure raccomandate per il controllo della diffusione dei CPE e loro razionale

Precauzioni standard

il presupposto necessario per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza è l'adesione sistematica alle precauzioni standard (igiene delle mani, uso di dispositivi di protezione individuale ove indicato, pulizia dell'ambiente ecc.) da parte degli operatori sanitari e socio-sanitari. È quindi essenziale, ed è stato ribadito coerentemente in tutti i documenti della ASSR relativi al rischio infettivo, che venga sollecitata e monitorata l'adesione a tutte le precauzioni standard e, in particolare, all'igiene delle mani.

Ricerca attiva dei pazienti colonizzati e conferma della produzione di carbapenemasi

l'identificazione dei pazienti infetti/colonizzati da CPE e il loro isolamento è un elemento chiave per il controllo della diffusione dei CPE. I pazienti colonizzati, che possono essere identificati solo mediante una ricerca specifica (*screening* su terreno selettivo di campioni da tampone rettale o feci), costituiscono, in particolare, il principale serbatoio di infezione. La modalità raccomandata in regione per selezionare i pazienti da sottoporre a *screening* si basa su specifici fattori di rischio: link epidemiologico con casi di CPE (pazienti assistiti dalla stessa *équipe* dei casi), provenienza o recente permanenza in contesti dove vi è potenziale o nota circolazione di CPE (ospedale, RSA, CP), ricovero in contesti dove la diffusione dei CPE pone un elevato rischio di infezioni invasive (chirurgia trapianti, terapia intensiva, ematologia, oncologia, neuroriabilitazione). Un ruolo centrale nelle attività di ricerca attiva dei pazienti colonizzati è svolto dal laboratorio di microbiologia dove vengono eseguiti i test di *screening*. Al fine di identificare i pazienti che costituiscono un reale pericolo di trasmissione dei CPE è inoltre necessario che il laboratorio confermi la produzione di carbapenemasi effettuando specifici test fenotipici sugli isolati da tampone rettale o campione clinico.

Precauzioni da contatto

in ambito ospedaliero, tutti i pazienti che vengono identificati come colonizzati o infetti da CPE devono essere efficacemente isolati. In questi casi devono essere applicate le precauzioni da contatto preferibilmente in stanza singola o in coorte mentre, ove ciò non sia possibile, dovrà essere identificato un luogo alternativo di isolamento (es. area delimitata all'interno di una stanza).

Antimicrobial stewardship

un altro fattore che contribuisce alla selezione e alla diffusione di microrganismi multiresistenti è l'uso inappropriato degli antibiotici. I dati disponibili mostrano come il trattamento antibiotico sia un fattore indipendentemente associato alla colonizzazione da CPE in ospedale e nelle strutture socio-sanitarie (Schechner *et al*, 2011). Le misure generali e specifiche che possano contribuire a ridurre l'uso non necessario di antibiotici sono quindi da considerare importanti e vanno valorizzate qualora si voglia contenere la diffusione dei microrganismi multiresistenti. Un modo per limitare il ricorso inappropriato a questi farmaci è l'approccio corretto ai test microbiologici. Le richieste di esami al laboratorio di microbiologia dovrebbero essere motivate da precise indicazioni cliniche o epidemiologiche. L'esecuzione di test che non rientrino in questi parametri (es. urinocoltura da catetere vescicale a permanenza in assenza di sintomi) può indurre trattamenti antibiotici inutili. Per questo motivo, il documento di indirizzo regionale per il controllo dei CPE contiene in allegato anche una lista di note al referto microbiologico per una corretta interpretazione dell'esame colturale e del suo significato clinico.

Risultati

Partecipazione delle Aziende e implementazione delle misure specifiche

Si è registrato complessivamente un buon clima di collaborazione da parte delle Aziende, una partecipazione interessata e attiva alle riunioni della rete CIO e l'adesione alle proposte presentate nei mesi di implementazione del protocollo. Dopo lo svolgimento del *workshop* regionale di giugno 2011 e la successiva diffusione del documento per il controllo dei CPE, le indicazioni sono state recepite da tutte le Direzioni delle Aziende della regione come testimoniato dalle rilevazioni condotte dal Servizio Presidi ospedalieri dell'Assessorato Politiche per la salute nel periodo agosto-settembre 2011. I test diagnostici specifici erano disponibili e le indicazioni relative allo screening e all'isolamento erano state implementate in quasi tutte le Aziende della regione già nel periodo luglio-agosto 2011. Una recente rilevazione, effettuata a maggio 2012 per valutare lo stato dell'arte dopo 10 mesi dalla diffusione delle indicazioni regionali, ha fornito i risultati riportati in Tabella 2.

Il test più utilizzato per lo screening è la semina diretta su agar MacConkey con posizionamento di un dischetto di imipenem e/o meropenem, mentre per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi si ricorre più frequentemente al test di sinergia (con aggiunta di acido dipicolinico e acido boronico). I criteri per lo *screening* prevedono l'inclusione dei contatti di caso in 16 Aziende su 17; in 6 Aziende, oltre ai contatti di caso, vengono sottoposti a *screening* anche i pazienti trasferiti da un altro ospedale e quelli provenienti da una struttura socio-sanitaria. L'isolamento funzionale e quello in stanza singola sono le modalità abituali di isolamento mentre il *cohorting* è utilizzato più raramente. Solo in sette Aziende esiste una organizzazione del personale assistenziale che prevede un referente di caso e/o uno staff dedicato per i pazienti infetti/colonizzati da CPE. Il monitoraggio dell'adesione alle precauzioni da contatto è stato effettuato in 15 Aziende su 17 ma solo in 8 casi prevedeva valutazioni periodiche e programmate.

Dati della sorveglianza di laboratorio (flusso informativo regionale esistente dal 2003)

Il flusso informativo regionale dei laboratori fornisce dal 2003 i dati relativi agli esami di batteriologia effettuati nei laboratori pubblici ospedalieri. La rappresentatività del sistema in ambito regionale è cresciuta nel tempo e si è assestata negli ultimi anni a circa il 90%. La frequenza di batteriemie sulla popolazione dell'Emilia-Romagna è stata valutata mediante la stima del tasso di infezione (numero di batteriemie per 100.000 abitanti/anno), tenendo conto della proporzione di popolazione regionale rappresentata dal sistema nei diversi anni. La frequenza di infezioni è progressivamente aumentata per la maggior parte dei microrganismi, ma ciò è avvenuto in maniera più evidente per alcuni microrganismi Gram negativi, in particolare *K. pneumoniae* ed *E. coli* (Tabella 3). La variazione del tasso di batteriemia in questi patogeni è stata nettamente superiore per i microrganismi resistenti rispetto ai sensibili. Questo aumento differenziale è particolarmente evidente in *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, fenotipo di resistenza emerso nel periodo 2008-2009 e rapidamente diffusosi in regione diventando comune in alcuni contesti ospedalieri. Il tasso di batteriemia da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi è cresciuto nel periodo 2008-2011 del 1.200% (da 0.2 a 2.6 batteriemie per 100.000 abitanti/anno) mentre il tasso di batteriemia da forme sensibili, nello stesso periodo, è aumentato del 31% in termini relativi (da 11 a 14,4 batteriemie per 100.000 abitanti/anno) (Figure 1 e 2).

Considerando gli isolati di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi nel triennio 2009-2011 si osserva un progressivo e rapido aumento del numero di casi nel corso del 2010 e all'inizio del 2011 mentre è evidente un rallentamento nel secondo semestre 2011 sia della prevalenza (casi già noti + casi nuovi) sia dell'incidenza (solo casi nuovi). Tale andamento, già visibile con il numero di casi per settimana, diviene più facilmente leggibile utilizzando le medie mobili semplici che mostrano la tendenza nel tempo, depurata dalle oscillazioni settimanali dovute al caso (Figura 3).

Tabella 2. Risultati della rilevazione sullo stato di implementazione delle raccomandazioni per il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle 17 Aziende sanitarie della regione Emilia-Romagna (maggio 2012)

	N. Aziende	% Aziende
Test di screening		
agar MacConkey + dischetto carbapenemi	6	35,3
terreno cromogeno per carbapenemasi	4	23,5
terreno cromogeno per ESBL + dischetto carbapenemi	4	23,5
arricchimento in terreno liquido e semina su agar	3	17,6
<i>Test di screening in accordo alle raccomandazioni (semina diretta con dischetto, terreno cromogeno o semina dopo arricchimento)</i>	<i>17</i>	<i>100</i>
Test di conferma		
sinergia	8	47,1
Hodge modificato	6	35,3
sinergia e Hodge modificato	3	17,6
<i>Test di conferma in accordo alle raccomandazioni (Hodge modificato e/o sinergia)</i>	<i>17</i>	<i>100</i>
Criteri di inclusione per lo screening (i criteri non sono esclusivi)		
contatti di caso	16	94,1
pazienti trasferiti da ospedale	10	58,8
pazienti provenienti da struttura socio-sanitaria	7	41,2
pazienti con recente ricovero in ospedale (60 gg precedenti)	5	29,4
ricoverati in reparti a rischio	14	82,4
altro	4	23,5
<i>Criteri di inclusione in accordo allo standard minimo richiesto (contatti di caso +/- altre categorie di pazienti)</i>	<i>16</i>	<i>94,1</i>
Modalità di isolamento prevalente		
stanza singola	8	47,1
stanza singola, isolamento funzionale o stanza per cohorting	1	5,9
stanza singola o isolamento funzionale	1	5,9
isolamento funzionale	4	23,5
isolamento funzionale o stanza per cohorting	2	11,8
cohorting in area dedicata dell'ospedale	1	5,9
<i>Modalità di isolamento in accordo allo standard minimo richiesto (stanza singola, cohorting o isolamento funzionale)</i>	<i>17</i>	<i>100</i>

(continua)

	N. Aziende	% Aziende
Organizzazione dello staff per la gestione dei casi		
referente del caso	3	17,6
referente del caso o staff dedicato	3	17,6
staff dedicato	1	5,9
nessuna delle precedenti	10	58,8
<i>Organizzazione dello staff per la gestione dei casi in accordo alle raccomandazioni (referente del caso e/o staff cohorting)</i>	7	41,1
Monitoraggio dell'adesione alle precauzioni da contatto		
periodico con programmazione	8	47,1
periodico senza programmazione	4	23,5
una tantum	3	17,6
nessuno	2	11,8
<i>Valutazione dell'adesione alle precauzioni da contatto in accordo alle raccomandazioni (monitoraggio periodico e programmato)</i>	8	47,1

Tabella 3. Tasso di batteriemia per 100.000 abitanti, escluse le forme da stafilococchi coagulasi-negativi, corinebatteri e altri possibili contaminanti cutanei (Regione Emilia-Romagna, 2007-2011)

	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Escherichia coli</i>	43	51	61	67	68
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	27	29	30	30
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	11	12	15	17
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	11	14	15	15
<i>Candida spp.</i>	10	10	13	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	12	12	12	12
altri microrganismi	58	64	70	75	74
<i>totale</i>	<i>165</i>	<i>186</i>	<i>211</i>	<i>223</i>	<i>228</i>

Figura 1. Andamento del tasso di batteriemia da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi (Regione Emilia-Romagna, 2007-2011)

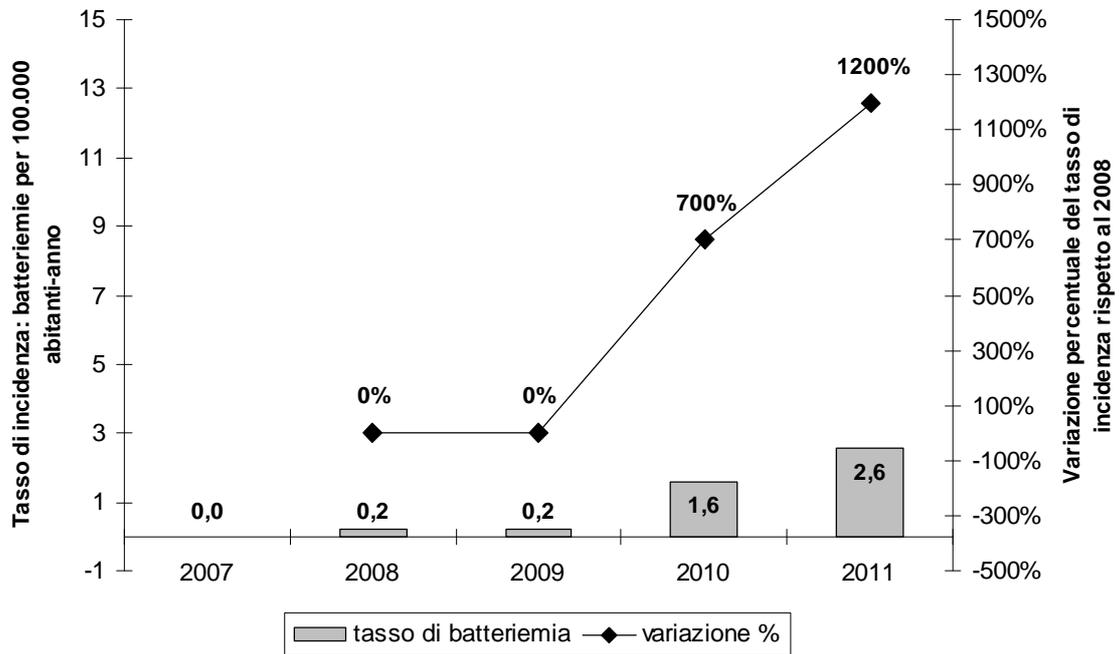


Figura 2. Andamento del tasso di batteriemia da *Klebsiella pneumoniae* sensibile ai carbapenemi (Regione Emilia-Romagna, 2007-2011)

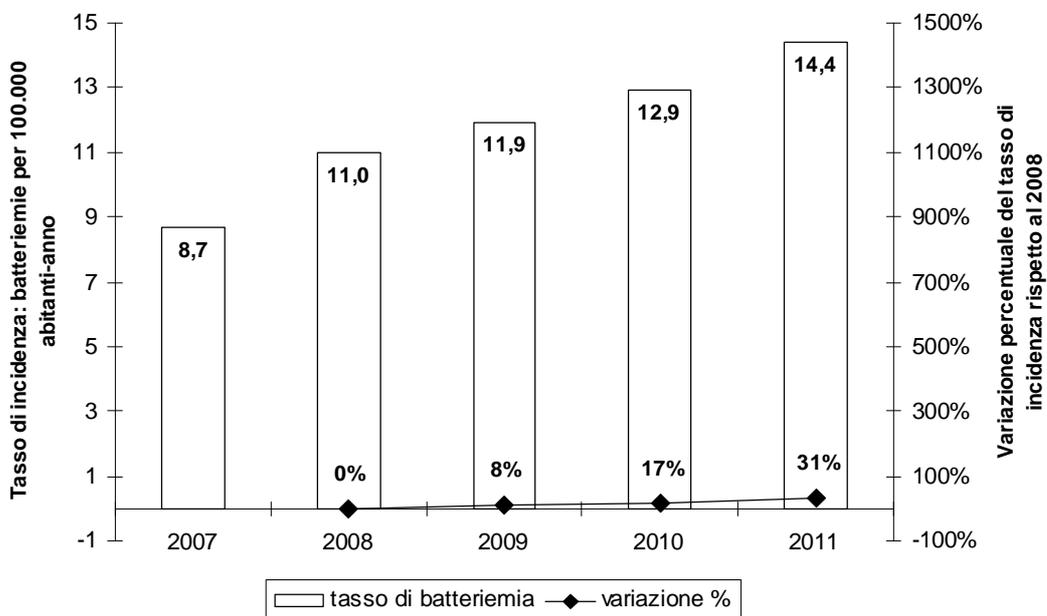
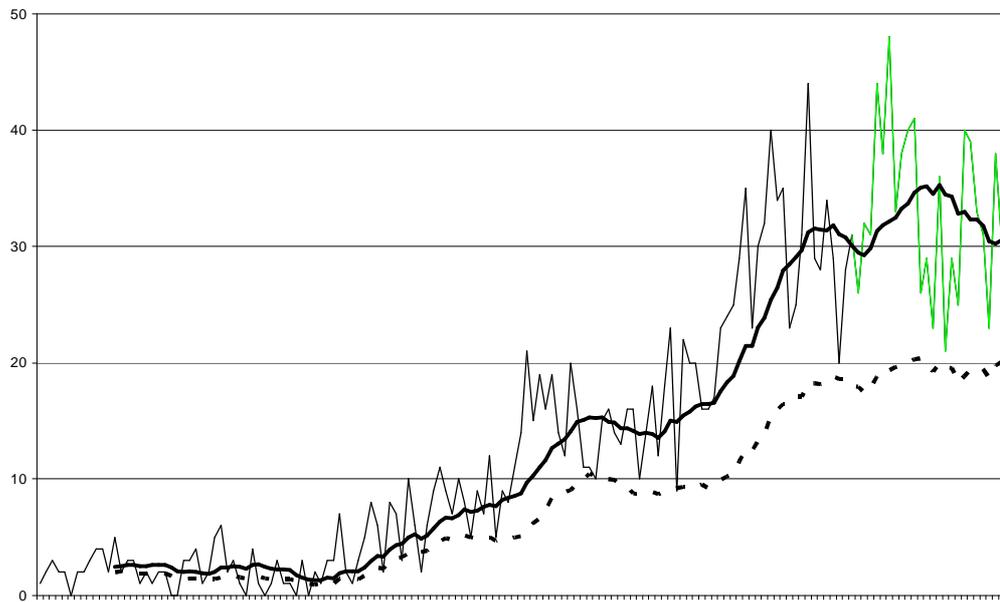


Figura 3. Andamento dei casi di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi: isolati da tutti i materiali biologici (Emilia-Romagna, 2009-2011)



Linea continua: numero di casi prevalenti per settimana; in verde secondo semestre 2011

Linea continua in neretto: numero di casi prevalenti per settimana (medie mobili)

Linea tratteggiata in neretto: numero di casi incidenti per settimana (medie mobili)

Dati del sistema di sorveglianza specifico (attivo dalla seconda metà del 2011)

Il sistema di sorveglianza *ad hoc* per i CPE fornisce i dati aggregati mensili delle Aziende regionali, a partire dal mese di giugno 2011, distinguendo il microrganismo (*K. pneumoniae*, *E. coli*, altro), il tipo di struttura (ospedale pubblico, ospedale privato, contesti territoriali) e il materiale (sangue, prelievo da tampone rettale, altro). Tutte le Aziende hanno sistematicamente fornito i dati rispettando la tempistica prevista.

Infezione/colonizzazione da K. pneumoniae (produzione di carbapenemasi confermata)

Nel periodo giugno 2011 - giugno 2012 sono stati segnalati 209 pazienti con batteriemia da *K. pneumoniae* produttrice di carbapenemasi, 1.120 con isolamento da altro materiale clinico e 1.670 con isolamento da tampone rettale. Nello stesso periodo sono stati segnalati 15 casi di batteriemia da altri CPE, 75 di isolamento da altro materiale clinico e 51 di isolamento da tampone rettale; di questi, 3, 32 e 15 rispettivamente erano da *E. coli*. Il numero di casi individuati tramite emocoltura o altra colture su campioni clinici, ha mostrato un incremento da giugno ad agosto nelle prime fasi di implementazione dei sistemi di diagnosi e di sorveglianza. Dopo agosto, mese dal quale le attività di laboratorio erano a regime in quasi tutte le Aziende, si è osservata una riduzione dei casi, persistente fino a febbraio 2012. Nei mesi successivi vi è stato invece un incremento delle segnalazioni relativo a 4 Aziende con conseguente aumento della frequenza complessiva regionale. Il mese di giugno è stato caratterizzato da una diminuzione significativa del numero di casi rispetto ai tre mesi precedenti (*Figura 4*) che però è in parte spiegata da una probabile sottostima in una delle Aziende dovuta al rallentamento delle attività di laboratorio, segnalateci dai referenti della rete regionale CIO di quella Azienda.

La maggior parte dei casi individuati per mezzo di colture di campioni clinici non era riferibile a infezioni invasive. Il numero di batteriemie negli 11 mesi di sorveglianza non ha mostrato chiari *trend*, con un massimo di casi pari a 23 e un minimo di 12. La maggior parte dei pazienti era ricoverata in ospedale. I casi in strutture territoriali (RSA e CP) e in assistenza domiciliare sono una minoranza, sebbene nei mesi di aprile e giugno si sia osservato un incremento che riguarda soprattutto alcune Aziende della regione (*Figura 5*).

I report aggiuntivi relativi a 5 Aziende della regione mostrano come, escludendo gli isolati da tampone rettale, una proporzione elevata di casi segnalati nei mesi di sorveglianza sia costituita da pazienti già noti e come, tra i casi nuovi (incidenti), ve ne sia una parte significativa che è probabilmente importata (pazienti ricoverati da meno di tre giorni) (*Figura 6*). L'andamento osservato, valutando i dati complessivi delle 5 Aziende, sottende però situazioni molto diverse, con evidenza di un contenimento della diffusione sostenuto nel tempo solo in tre di esse.

Le colture di sorveglianza, effettuate mediante tampone rettale per la ricerca attiva dei pazienti colonizzati, erano disponibili solo in un'Azienda prima di agosto 2011. Successivamente il loro uso si è diffuso sebbene in maniera non uniforme nelle diverse Aziende, portando a un progressivo aumento dell'identificazione dei pazienti colonizzati (*Figura 7*). L'efficacia dello *screening* nell'individuare i colonizzati appare variabile nelle diverse Aziende con una *ratio* colonizzati/casi clinici, definita come numero di pazienti identificati mediante coltura su tampone

rettale per ciascun paziente identificato con coltura su campione clinico, che nel primo semestre 2012 è superiore a 6 in un'Azienda, circa 3 in un'Azienda, circa 2 in due Aziende e vicino o addirittura inferiore a 1 nelle restanti quattro Aziende (sono state incluse solo le otto Aziende con una media di almeno 2 casi di isolamento di CPE da campione clinico per mese). Ciò vuol dire che nell'Azienda con la *ratio* più alta vengono individuati più di 6 colonizzati per ciascun paziente con isolamento da campione clinico mentre nell'Azienda con la *ratio* più bassa meno di 1.

Considerando le otto Aziende con una media di due o più casi di isolamento di CPE da campione clinico per mese, si osserva come solo in quattro di esse il numero di infezioni da CPE appare sotto controllo (stabile o in riduzione). Queste Aziende sono caratterizzate dalla costante inclusione dei contatti di caso tra i pazienti da sottoporre a *screening* e da una *ratio* colonizzati/infetti sempre ≥ 2 , a cui si aggiungono una adeguata organizzazione della gestione dei casi (referente del caso o staff cohorting) e/o un monitoraggio periodico e programmato dell'adesione alle misure da contatto. Nelle altre quattro Aziende, la *ratio* colonizzati/infetti risulta invece sempre nettamente inferiore a 2 e gli altri due elementi considerati sono meno frequentemente presenti (*Tabella 4*).

Figura 4. *Klebsiella pneumoniae* con conferma di produzione di carbapenemasi: casi prevalenti di isolamento da sangue e da altri materiali esclusi i tamponi rettali (Emilia-Romagna, giugno 2011 - giugno 2012)

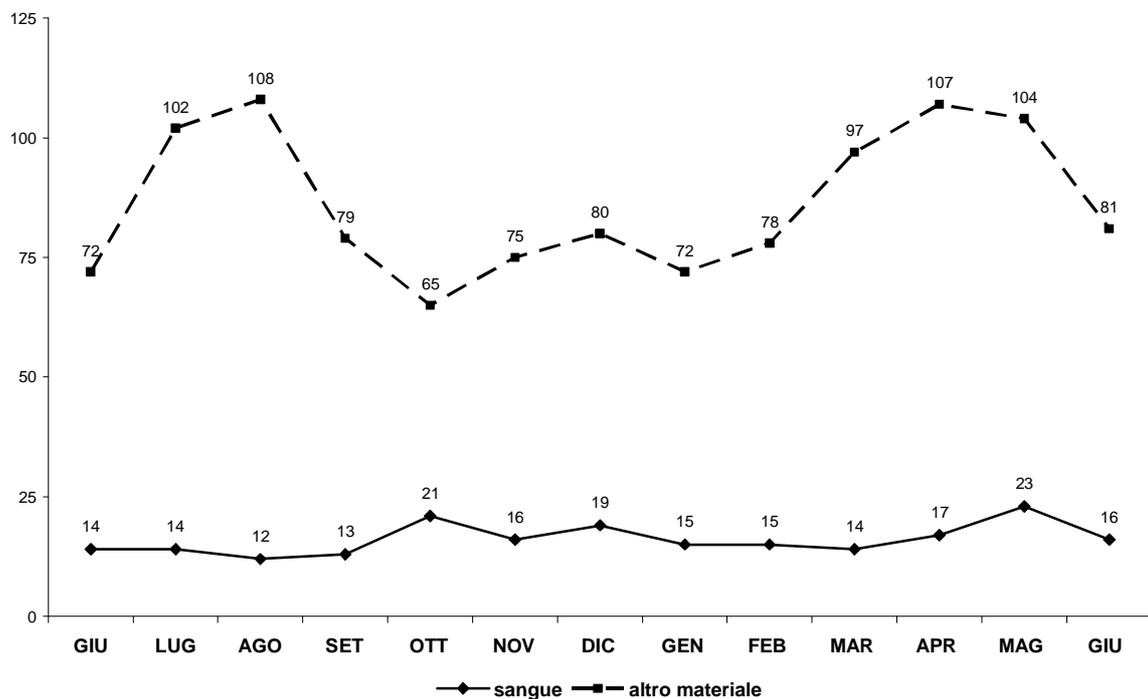


Figura 5. *Klebsiella pneumoniae* con conferma di produzione di carbapenemasi nei diversi ambiti ospedalieri e nel territorio: casi prevalenti di isolamento da sangue e da altri materiali esclusi i tamponi rettali (Emilia-Romagna, giugno 2011 - giugno 2012)

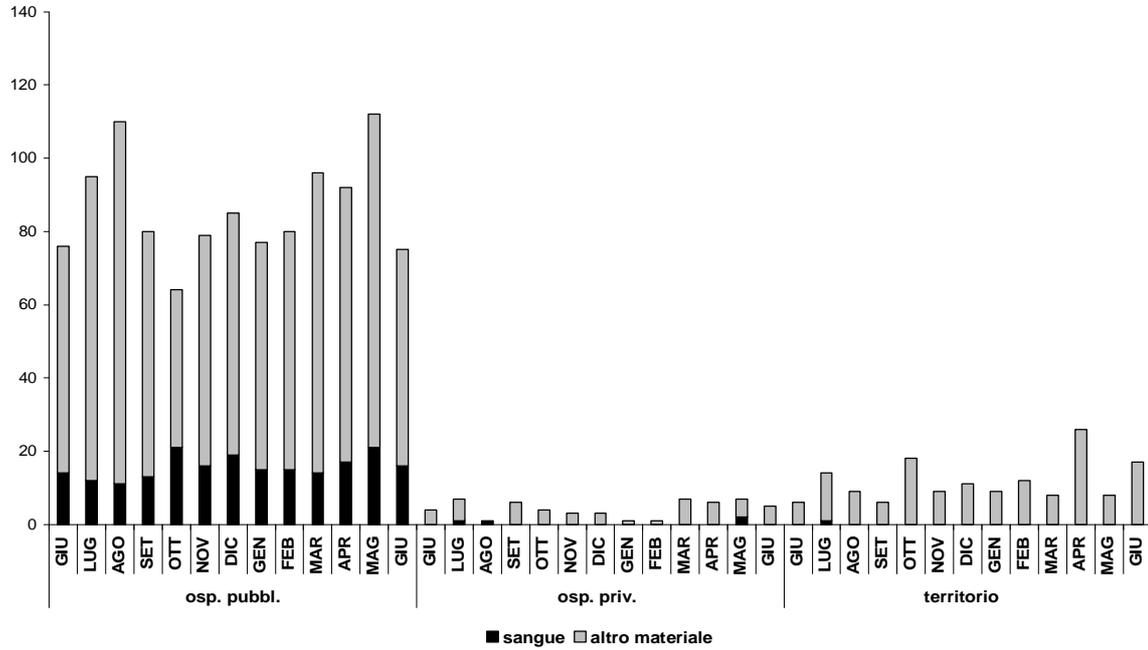


Figura 6. *Klebsiella pneumoniae* con conferma di produzione di carbapenemasi: casi prevalenti e casi incidenti in 5 Aziende dell'Emilia-Romagna, isolamento da tutti materiali esclusi i tamponi rettali (periodo giugno 2011 - giugno 2012)

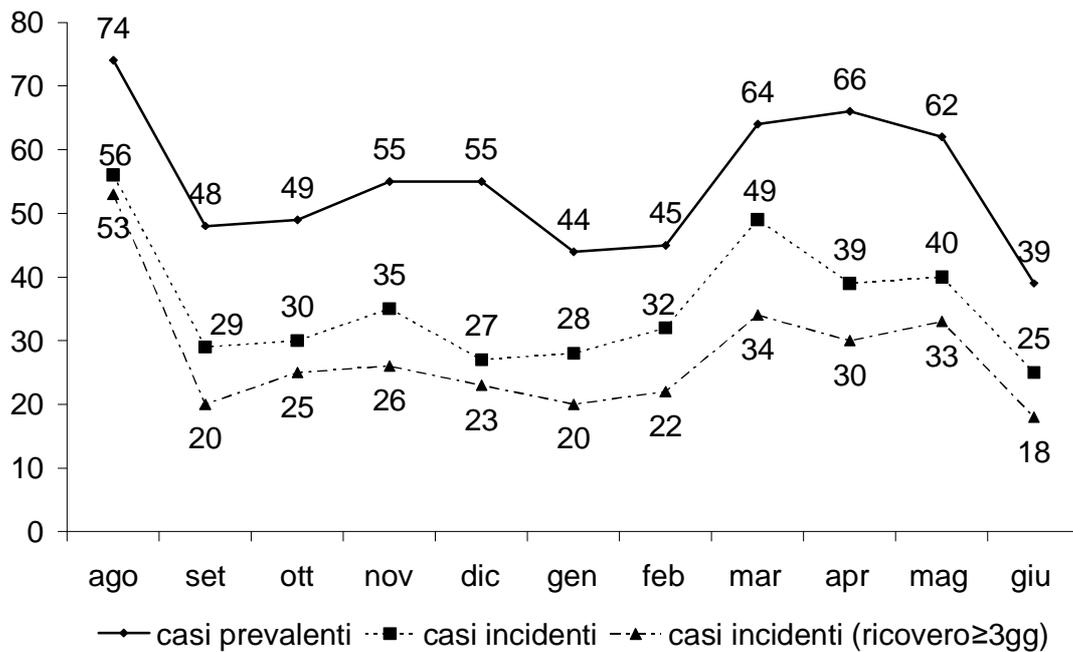


Figura 7. *Klebsiella pneumoniae* con conferma di produzione di carbapenemasi: casi prevalenti di isolamento da tampone rettale (Emilia-Romagna, giugno 2011 - giugno 2012)

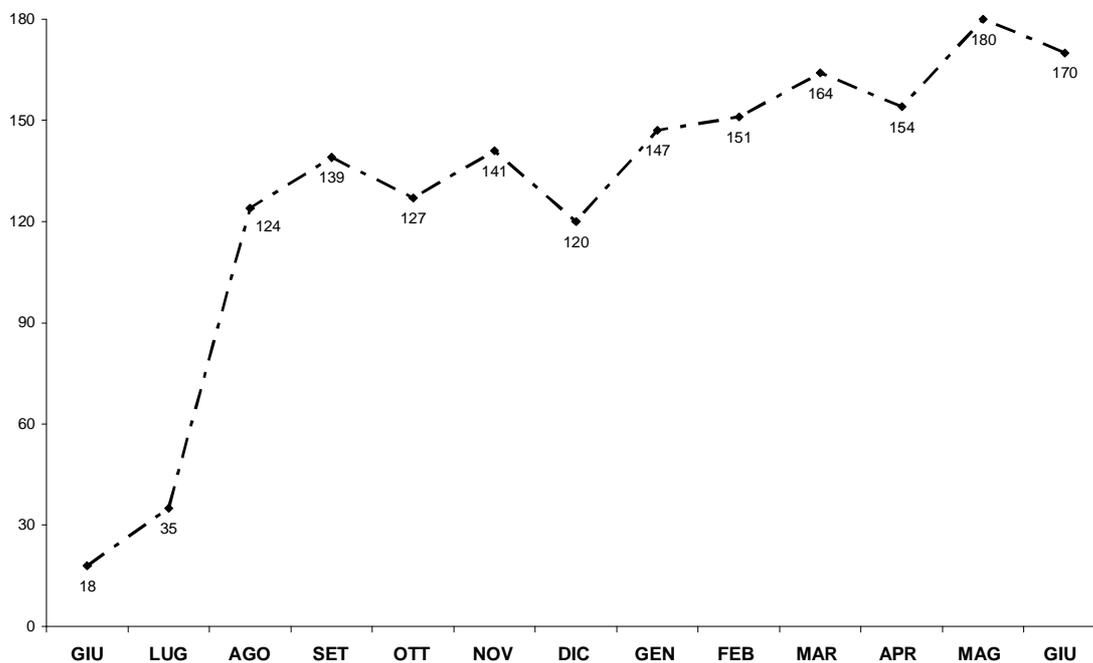


Tabella 4. Caratteristiche ed esito delle attività di controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in otto Aziende dell'Emilia-Romagna (primo semestre 2012)*

	n. casi stabile o in riduzione	Contatti di caso inclusi nello screening	Ratio colonizzati/ casi ≥ 2	Presenza di referente di caso o staff dedicato	Monitoraggio periodico e programmato della adesione alle precauzioni da contatto
Az1	sì	+	+	+	+
Az2	sì	+	+	+	+
Az3	sì	+	+	+	-
Az4	sì	+	+	-	+
Az5	no	+	-	+	+
Az6	no	+	-	+	-
Az7	no	-	-	-	+
Az8	no	+	-	-	-

* Sono state considerate le Aziende con una media di almeno 2 casi clinici/mese tra i pazienti ricoverati.

Commenti

Valutazione dei risultati

Come illustrato dai grafici relativi al triennio 2009-2011 in Emilia-Romagna (vedi *Figura 3*), la resistenza di *K. pneumoniae* ai carbapenemi compare nel 2009 e si diffonde nel 2010. Il 2011 è caratterizzato da un *trend* in incremento nel primo semestre, in linea con i mesi precedenti, mentre si registra un rallentamento del fenomeno nel secondo semestre.

Il sistema di sorveglianza specifico per i CPE mostra, nel secondo semestre 2011, una tendenza in riduzione dei casi a partire da settembre, che continua per tutta la restante parte dell'anno e i primi mesi del 2012 ma è seguita da una apparente ripresa da marzo 2012. Il fenomeno appare persistere negli ospedali che erano già caratterizzati dalla presenza di numerosi casi nei primi mesi del 2011. In un'Azienda si osserva però un tendenziale controllo del fenomeno, caratterizzato dalla stabilizzazione dei casi prevalenti e dall'iniziale riduzione dei casi incidenti. In altre tre Aziende si osserva invece la persistenza di un elevato numero di casi o un peggioramento dopo un iniziale miglioramento.

Negli ospedali endemici ma con pochi casi di CPE, l'implementazione delle misure di controllo ha determinato un efficace contenimento del fenomeno. Fanno eccezione gli ospedali di un'Azienda nei quali nei primi mesi del 2012 si è registrato un incremento dei casi con un numero significativo di infezioni invasive. Nelle altre Aziende che nella prima metà del 2011 erano state caratterizzate dalla presenza di casi isolati e/o di sporadici *cluster*, la situazione epidemiologica appare ancora buona risultando le misure di controllo efficaci a impedire la transizione a una fase endemica della diffusione dei CPE. Si è infine osservato, nei primi mesi del 2012, un aumento della diffusione dei CPE in ambito territoriale (RSA, CP, ADI) e in alcuni ospedali privati sebbene i casi osservati negli ospedali pubblici risultino ancora la gran parte del totale. I CPE appartenenti a specie diverse da *K. pneumoniae* risultano ancora rari.

Punti di forza e ostacoli all'implementazione delle misure di controllo

Le attività di controllo hanno riscosso una buona adesione nella maggior parte delle Aziende, stando almeno ai riscontri ottenuti sia nel settore della diagnostica sia nella produzione di protocolli di implementazione delle raccomandazioni. Gli elementi già quantificabili con i dati a disposizione indicano infatti come sia stato possibile implementare rapidamente il protocollo microbiologico indicato per lo *screening* dei pazienti a rischio e per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi. La documentazione relativa all'implementazione delle misure di isolamento mostrano inoltre il tentativo, in molti casi riuscito, da parte di tutte le Aziende di ottemperare alle misure indicate nonostante i problemi di tipo strutturale (carenza di stanze singole per l'isolamento) e relativi alla limitatezza di risorse.

Nell'ambito delle varie attività da implementare, gli ostacoli relativi al laboratorio sono stati infrequenti se si eccettuano alcuni ritardi nella predisposizione dei test specifici, poi risolti. Vi è solo un'Azienda in cui vi sono problemi specifici per il laboratorio: eccessivi tempi di latenza nell'esecuzione dell'esame e nell'invio del referto. Tali problemi avevano caratterizzato la fase iniziale di implementazione delle indicazioni regionali e, dopo esser rientrati, si sono recentemente ripresentati.

I criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a test di screening indicati nei protocolli aziendali, pur nelle differenze di approccio osservabili nelle varie Aziende, sono in linea con quanto indicato nel documento regionale che contempla diversi livelli di priorità nei pazienti da screenare. Solo in un'Azienda è presente un evidente scostamento dallo standard richiesto, causato dalla non inclusione sistematica dei contatti di caso nel gruppo dei pazienti da sottoporre a *screening* nonostante questi fossero stati indicati come il gruppo da privilegiare nelle attività di ricerca attiva dei colonizzati. L'efficacia dello *screening* nell'individuare i colonizzati (valutata per mezzo della *ratio* colonizzati/casi clinici) appare invece molto variabile nelle diverse Aziende (vedi *Tabella 4*). Ciò può in parte dipendere da motivi non collegati all'efficacia del protocollo di *screening*, come ad esempio: i) criteri di richiesta degli esami di laboratorio differenti nelle varie Aziende (es. se l'urinocoltura, che è da considerare un esame per la valutazione clinica, viene utilizzata come esame di sorveglianza, si potrebbe avere una sottostima della *ratio* nei contesti in cui ciò avviene); ii) durata relativa della degenza dei pazienti con tampone rettale positivo rispetto ai pazienti con isolamento da campione clinico (es. un'Azienda in cui i primi ma non i secondi si trovino prevalentemente in lungodegenza tenderebbe a sovrastimare la *ratio* rispetto a un'Azienda in cui i due gruppi siano distribuiti in maniera più uniforme). Al di là di queste considerazioni, è però importante sottolineare come una bassa sensibilità del protocollo di *screening* che determini la mancata individuazione di una proporzione alta di pazienti colonizzati, può vanificare gli sforzi devoluti all'isolamento dei pazienti colonizzati/infetti noti. Tenendo conto dei limiti sopradescritti della *ratio* come indicatore di sensibilità del sistema di *screening* e considerando il valore 2 come livello prudenziale di accettabilità, si avrebbero ben quattro Aziende su otto molto al di sotto di questa soglia (*Tabella 5*).

Un altro settore delle attività di controllo sul quale si sono concentrate molte difficoltà è l'implementazione delle precauzioni da contatto (*Tabella 5*). Gli elementi di tipo strutturale, come già ricordato, hanno costituito una forte barriera a causa della carenza di stanza singole. L'isolamento in cohorting utilizzando un'area specifica dell'ospedale è stato realizzato in una sola Azienda. Il cohorting in stanze dedicate è stato applicato in una minoranza dei casi. In molti contesti, non essendo possibile effettuare l'isolamento in stanza singola, si è quindi fatto ricorso all'isolamento "funzionale" con applicazione delle precauzioni da contatto: il paziente colonizzato, pur in isolamento, condivide la stanza con altri degenti negativi allo *screening*. L'isolamento in queste condizioni, pur possibile, risulta complesso e implica la piena adesione alle misure standard (in particolare all'igiene delle mani) per tutti i pazienti ricoverati e una stretta attenzione alle precauzioni da contatto da parte del personale sanitario e socio-sanitario e degli altri *caregiver*. Al fine di consentire l'applicazione delle misure di isolamento e vista la non disponibilità di personale da dedicare ai casi di infezione/colonizzazione da CPE, è stato proposto e sarà ribadito nella versione aggiornata del documento regionale, di individuare nei

reparti in cui siano degenti casi di CPE o di altri microrganismi multiresistenti un infermiere referente del caso che, pur non prendendo totalmente in carico tali pazienti da un punto di vista assistenziale, assicuri l'adesione alle misure di isolamento da parte di tutti gli operatori e visitatori. Verrà inoltre rinforzata l'indicazione a monitorare l'effettiva implementazione delle precauzione da contatto mediante valutazioni periodiche.

La comunicazione e l'interazione all'interno e tra le Aziende costituiscono un'altra area critica per il controllo della trasmissione dei CPE (*Tabella 5*). È infatti necessario che vi sia una procedura per la trasmissione sistematica delle informazioni relative ai pazienti infetti/colonizzati da CPE nei trasferimenti tra reparti o tra ospedali. È fondamentale che tali informazioni vengano trasmesse tempestivamente e pervengano ai diversi attori che gestiscono il controllo delle infezioni a livello dei singoli reparti e dell'intero ospedale. L'azione di contenimento deve pertanto prevedere la partecipazione attiva e coordinata del personale di reparto, dei referenti aziendali per il controllo delle infezioni e della direzione. Il controllo delle infezioni, soprattutto in un momento difficile caratterizzato dalla circolazione di microrganismi multiresistenti e talvolta panresistenti come i CPE, dovrebbe essere nella lista delle priorità di tutte le Aziende.

Attività di controllo in ambito italiano

In base alle informazioni ottenute nelle recenti occasioni di incontro con gli esperti di altre regioni italiane, il congresso nazionale SIMPIOS (maggio 2012) e il convegno sui CPE organizzato dall'Istituto superiore di sanità (ISS - giugno 2012), non risultano esserci altre esperienze di interventi per il controllo dei CPE, coordinati in ambito regionale e con la partecipazione di tutte le Aziende comprese nel territorio. Vi sono tuttavia interventi circoscritti a singoli ospedali o Aziende sanitarie con risultati positivi e, in alcuni contesti, iniziali proposte di interventi allargati su base regionale. È inoltre in fase di preparazione una circolare disposta dal Ministero della salute con la collaborazione dell'ISS e di altri esperti con l'obiettivo di implementare un sistema di sorveglianza nazionale delle infezioni invasive da CPE.

Tabella 5. Quadro sintetico degli aspetti rilevanti nelle attività di sorveglianza e controllo dei CPE

Test diagnostici specifici	Non si registrano particolari problemi in questo ambito tranne che in un'Azienda (dove viene riferito un ritardo nella esecuzione dei test e nell'invio dei referto)
Ricerca attiva dei colonizzati: protocolli aziendali	Non si registrano particolari problemi tranne che in un'Azienda (dove la ricerca non viene raccomandata nei contatti di caso). Nella versione aggiornata del protocollo regionale verrà inoltre raccomandata la ricerca attiva in ingresso per tutti i pazienti trasferiti da altro ospedale o provenienti da struttura socio-sanitaria (RSA, CP); nella precedente versione del protocollo questa ricerca era solo consigliata
Ricerca attiva dei colonizzati: implementazione dei protocolli	(Criticità +++ → azioni di miglioramento possibili) . L'efficacia dello <i>screening</i> nell'individuare i colonizzati appare variabile nelle diverse Aziende con una <i>ratio</i> colonizzati/casi clinici che, nelle nove Aziende considerate per quest'analisi, oscilla fra 6.4 e 0.7; in 4 casi su 8 la <i>ratio</i> è al di sotto di 2. Questa è una importante criticità poiché la bassa sensibilità dello <i>screening</i> , impedendo il riconoscimento di una frazione rilevante di pazienti colonizzati non noti, vanifica gli sforzi devoluti all'isolamento dei pazienti colonizzati/infetti noti
Banca dati aziendale per la sorveglianza	Disponibile in tutte le Aziende. Cinque delle sei Aziende alle quali era stato richiesto un report più dettagliato sono state in grado di fornirlo anche retrospettivamente (mesi precedenti alla richiesta)
Comunicazione intra/inter-Azienda	(Criticità ++ → azioni di miglioramento possibili) . Non sono stati raccolti dati sistematici su questo aspetto ma sono stati riferiti casi di mancata comunicazione dello stato di colonizzazione di pazienti trasferiti da altro ospedale. Una possibile soluzione nel medio/lungo periodo è l'attivazione di un sistema automatico di notifica al momento del ricovero. La necessità di comunicare tempestivamente il trasferimento di pazienti infetti/colonizzati è stata sistematicamente ribadita e verrà ulteriormente sottolineata nella versione aggiornata del protocollo regionale
Precauzioni standard di igiene	(Criticità +++ → azioni di miglioramento possibili) . Pur in assenza di dati raccolti sistematicamente sull'adesione alle precauzioni standard, vi è un completo accordo dei professionisti addetti al controllo delle infezioni nell'indicare questo come un aspetto molto critico. Viene in particolare sottolineata l'adesione sub-ottimale all'igiene delle mani che è considerata la misura fondamentale per il controllo delle infezioni. I dati di consumo di prodotti idroalcolici (tasso di consumo in litri per 100 giornate di degenza) forniti dalle Aziende sanitarie per gli anni 2010-2011 sembrano confermare il parere espresso dagli esperti

(continua)

<p>Isolamento con precauzioni da contatto: elementi strutturali</p>	<p>(Criticità +++ → azioni di miglioramento <u>non</u> possibili a breve termine). Nella maggior parte degli ospedali vi è carenza di stanze singole</p>
<p>Isolamento con precauzioni da contatto: elementi organizzativi</p>	<p>(Criticità +++ → azioni di miglioramento possibili). Non sono stati raccolti dati sistematici su questo aspetto ma i professionisti addetti al controllo delle infezioni riferiscono che l'adesione alle misure di isolamento da contatto viene spesso disattesa soprattutto quando il paziente si trova in isolamento funzionale. Nella versione aggiornata del protocollo regionale verrà raccomandato di individuare nei reparti in cui siano degenti casi di CPE o di altri microrganismi multiresistenti un infermiere referente del caso che, pur non prendendo totalmente in carico tali pazienti da un punto di vista assistenziale, assicuri l'adesione alle misure di isolamento da parte di tutti gli operatori e visitatori. Verrà inoltre rinforzata l'indicazione a monitorare l'effettiva implementazione delle precauzione da contatto mediante valutazioni periodiche.</p>
<p>Antimicrobial stewardship</p>	<p>(Criticità ++ → azioni di miglioramento possibili). L'uso inappropriato degli antibiotici è un fattore promuovente la diffusione dei microrganismi resistenti. Questo è un aspetto variamente presidiato nelle diverse Aziende. Il protocollo regionale per il controllo dei CPE propone una lista di note da allegare sistematicamente al referto microbiologico per favorire una corretta interpretazione dell'esame colturale e del suo significato clinico al fine di evitare trattamenti antibiotici non necessari.</p>

Conclusioni

- Le Aziende che hanno applicato sistematicamente le misure specifiche di controllo (ricerca attiva dei colonizzati e precauzioni da contatto) sono riuscite a contenere la diffusione dei CPE.
- In altre Aziende il livello di implementazione delle raccomandazioni è risultato insufficiente a contrastare efficacemente la trasmissione di questi microrganismi (vedi *Tabella 5*).
- Al fine di ottenere risultati duraturi, è però fondamentale ridurre la circolazione complessiva dei CPE in Emilia-Romagna. Questo obiettivo può essere perseguito solo in presenza di attività coordinate centralmente che consentano di intervenire su scala regionale e di incidere efficacemente sulla trasmissione anche negli ospedali più colpiti.
- Un aspetto fondamentale da perseguire per il controllo della trasmissione è il miglioramento dell'adesione alle precauzioni standard (es. igiene delle mani). A questo sarebbe utile affiancare interventi per ridurre l'uso non necessario degli antibiotici (vedi *Tabella 5*).
- Perché le azioni di contenimento siano efficacemente implementate è necessario che: le Direzioni aziendali sostengano queste attività con risorse adeguate, che tutti gli operatori sanitari e socio-sanitari siano adeguatamente formati e che l'applicazione delle raccomandazioni venga monitorata e costituisca un elemento di valutazione degli operatori.

Bibliografia

- Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*, 16: 102-111, 2010.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, ECDC, 2011.
- Gagliotti C, Cappelli V, Carretto E, Pan A, Sarti M, Suzzi R, 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. Bologna, ASSR, 2011.
- Gagliotti C, Alfano , Antonioli P, Artioli S, Cappelli V, Carli S, Castellani G, Cavazzuti L, D'Erasmus D, Farina M, Filippini F, Lavezzi S, Manzalini MC, Ragni P, Rompianesi MC, Rovigatti M, Testoni S, Zanzi M, Moro ML. Indicazioni per il controllo della trasmissione degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle Unità di Riabilitazione. Bologna, ASSR, 2012.
- Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*, vol. 15, n. 46, 2010.
- Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*, 53: 60-67, 2011.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*, 17: 1791-1798, 2011.
- Ragni P, Gagliotti C, Brambilla A, Moro ML. Indicazioni pratiche per la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Sanità Pubblica e nel territorio: strutture socio-sanitarie, residenze private. Bologna, ASSR, 2011.
- Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S et al. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32: 497-503, 2011.
- Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis*, 52: 848-855, 2011.

