

**Indicazioni regionali per il contrasto alla
diffusione di Enterobacterales produttori di
metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi**

Indice generale

1. Premessa.....	3
2. Definizioni	5
3. Screening.....	5
4. Diagnostica.....	7
5. Comunicazione e Handover	9
6. Controllo della diffusione ed Igiene Ambientale	10
7. Trattamento	14
8. Raccolta Dati.....	15
9. Gruppo tecnico.....	16
10. Bibliografia	16
APPENDICE 1.....	18
APPENDICE 2.....	19

1. Premessa

Come noto il fenomeno dell'antibiotico resistenza è una problematica globale. Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) stima che nel 2015 nei Paesi dell'Unione Europea si siano verificati oltre 670.000 casi di infezioni antibiotico-resistenti.

La Regione Toscana ha negli anni posto particolare attenzione alla prevenzione e al controllo delle infezioni correlate all'assistenza che in modo significativo sono correlate allo sviluppo di resistenze agli antibiotici. Dal 2018 in particolare la Regione ha varato un nuovo modello (Delibera Regionale 1439/2018) che affronta la problematica su tre fronti migliorando sia la correttezza prescrittiva degli antibiotici, sia il percorso diagnostico, sia la gestione dei pazienti portatori di batteri o infettati dai batteri.

Grazie alla creazione nel 2014 della Rete di sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza (Rete SMART), il Servizio Sanitario Regionale dispone di un sistema in grado di individuare precocemente le resistenze antibiotiche in tutti gli ospedali pubblici ed in alcune delle più grandi strutture private, permettendo lo scambio di informazioni fra tutti i laboratori di microbiologia della Regione.

L'emergere della resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri costituisce un problema clinico rilevante poichè 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.

Una resistenza agli antibiotici si sviluppa a seguito di un uso eccessivo e/o inadeguato di questi farmaci (sia in ospedale che a casa, sia nell'industria alimentare che in agricoltura) ed è ulteriormente incrementata dalla presenza e mancato isolamento nelle strutture sanitarie di soggetti portatori di o infettati da microrganismi antibiotico-resistenti; il rapido propagarsi delle antibiotico-resistenze è inoltre favorito dai viaggi internazionali.

Gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*-CRE), soprattutto se produttori di carbapenemasi, costituiscono un problema clinicamente rilevante in caso di infezione e rappresentano un aspetto critico di sanità pubblica in quanto:

- sono causa di infezioni, sia in ambito sia ospedaliero che comunitario, la cui diffusione fra pazienti diversi si può sviluppare con facilità
- la resistenza ai carbapenemi può essere trasmessa anche ad altri microrganismi attraverso plasmidi
- la mortalità attribuibile alle infezioni da CRE è elevata, pari al 20-30% nei diversi studi, potendo arrivare al 70% nelle batteriemie.

L'epidemiologia delle CRE a livello mondiale appare ad oggi molto variegata con differenze significative tra le diverse realtà; 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.

Nel corso del 2018 a livello regionale si è rilevata una riduzione del 18% dei batteri produttori di carbapenemasi rispetto all'anno precedente (dato migliore della media italiana) ma a fronte di questo dato favorevole, negli ultimi mesi dell'anno passato e nei primi mesi del 2019, in un'area geografica definita del territorio regionale (Area Vasta Nord Ovest).si è registrato un aumento di positività oltre l'atteso di batteri dell'ordine *Enterobacterales* produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New Delhi (CPE-NDM) che li rende resistenti a gran parte degli antibiotici disponibili.

Esperienze in singoli ospedali o in intere aree geografiche 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,pulizia e decontaminazione ambientale, ecc.).

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), le strategie riportate sono omogenee e in tutti i casi viene sottolineata l'importanza di reagire tempestivamente ed efficacemente per interrompere la catena di trasmissione.

Ciò, unito al rapido variare dell'andamento della diffusione negli ospedali della Toscana, rende necessario attivare sistemi di sorveglianza e gestione delle infezioni da *Enterobacterales* produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi in grado di monitorare il fenomeno, prevedendo un progressivo aggiustamento delle indicazioni regionali sulla base delle nuove evidenze raccolte.

A seguito della segnalazione da parte della Regione, tutte le Aziende della Regione si sono attivate per tempo per affrontare adeguatamente la problematica e, grazie all'impegno e alle competenze del personale sanitario, il fenomeno è ad oggi maggiormente sotto controllo nell'Area Vasta Nord Ovest ed al momento non desta allarme per la sporadicità dei casi nelle altre zone della Regione (Aree Vaste Centro e Sud Est).

In questa fase iniziale di diffusione del patogeno, un'azione integrata e condivisa può interrompere la diffusione del meccanismo di resistenza. E' stato quindi costituito un pool di esperti con competenze multidisciplinari per produrre un documento di indirizzo allo scopo di contrastare la diffusione del patogeno a livello regionale.

Il documento ha come finalità quella di armonizzare gli interventi aziendali finalizzati a contenere la diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi fornendo indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo della trasmissione degli enterobatteri produttori di carbapenemasi, il trattamento farmacologico delle infezioni. Gli interventi proposti sono rivolti principalmente ad interrompere la catena di trasmissione dei microrganismi in questione.

2. Definizioni

Caso	L'individuo colonizzato e/o infetto
Colonizzazione	Presenza di un microrganismo senza segni di invasione tissutale e senza evidenti sintomi di malattia. Può interessare più siti corporei (narici, orofaringe, trachea, ulcere cutanee, retto, urine). Non sono interessati siti normalmente sterili (sangue, liquor, liquido pleurico, sinoviale, ecc) Il paziente colonizzato rappresenta sempre una potenziale fonte di trasmissione per cui in caso di microrganismi alert/sentinella deve essere isolato e gestito con precauzioni da contatto, non deve essere trattato con antibiotici
Infezione	Presenza di coinvolgimento clinico con segni e sintomi di malattia

3. Screening

La situazione attualmente presente in Area Vasta Nord Ovest richiede di adottare un comportamento impostato alla maggiore precauzione e dunque sottoporre a screening sia tutti i pazienti ricoverati nei reparti e strutture a più alto rischio sia tutti i pazienti che per loro caratteristiche hanno un rischio maggiore di essere colonizzati/infettati da CPE-NDM.

Scopo

- monitorare le colonizzazioni dei pazienti ed il trend temporale
- consentire l'adozione puntuale ed efficace delle misure igienico sanitarie del caso al fine di evitare la diffusione e la trasmissione dei patogeni
- prevenire l'insorgenza di eventi epidemici

- favorire il riconoscimento puntuale dei pazienti a rischio di sviluppare malattia, dato lo stato di colonizzato
- “sorvegliare” l’individuo colonizzato
- favorire un trattamento empirico mirato dei pazienti infetti con nota colonizzazione

Reparti/strutture interessate

Lo screening per identificare i pazienti colonizzati/infettati da CPE-NDM è **obbligatorio** per **tutti i pazienti nei reparti a più alto rischio** :

- Terapia intensiva e sub-intensiva,
- Oncologia/oncoematologia,
- Trapianti,
- Cardiochirurgia,
- Malattie Infettive,
- Area Medica,
- Strutture riabilitative

Negli altri reparti è obbligatorio per i pazienti che presentino almeno uno dei seguenti criteri:

- Precedente infezione o colonizzazione da VRE o CPE
- Contatti di casi
- Degenza di almeno 24 ore in ospedali, strutture riabilitative, cure intermedie, RSA nei precedenti 12 mesi
- Emodializzati
- In tutti gli altri casi a giudizio del medico

Tempistica

Il prima possibile ad ogni nuovo accesso. Mai oltre la giornata d’ingresso.

Modalità

Tampone rettale

Ripetizione dello screening

In caso di tampone negativo o in caso di tampone positivo per batteri non NDM ripetere il tampone ed il colturale ogni 7 giorni fino alla dimissione.

Monitoraggio dell'adesione alle attività di screening

Compito delle Direzioni Sanitarie sarà quello di monitorare e comunicare, sia alla Regione che ai reparti coinvolti ed alle microbiologie, l'adesione allo screening [Indicatore 1: (persone sottoposte a screening nei reparti a più alto rischio)/(persone ricoverate nei reparti a più alto rischio) ; Indicatore 2: (numero tamponi effettuati nei reparti a rischio)/(numero giornate di giornate di degenza)] con cadenza trimestrale

4. Diagnostica

Premessa indispensabile per monitorare l'andamento dell'*outbreak* ed implementare le opportune strategie di prevenzione e controllo delle infezioni è una rapida e corretta identificazione dei nuovi casi di infezione / colonizzazione da parte di CPE produttori di NDM.

A questo scopo i laboratori di Microbiologia Clinica devono essere in grado di identificare correttamente gli isolati di CPE, e di tipizzare il tipo di carbapenemasi prodotta.

Identificazione delle CPE da campioni clinici

I ceppi di *Enterobacterales* isolati da campioni clinici devono essere identificati, possibilmente a livello di specie, utilizzando le metodiche di identificazione (e. g. spettrometria di massa MALDI-ToF, sistemi di identificazione basati sul profilo biochimico, test in biologia molecolare) utilizzate presso il laboratorio di Microbiologia Clinica di riferimento.

Il sospetto che possa trattarsi di una CPE deve basarsi sulla ridotta sensibilità ai carbapenemi del ceppo isolato (MIC del meropenem >0,25 mg/L; oppure categoria I o R per ertapenem e/o meropenem). La eventuale resistenza a ceftazidime/avibactam deve far sospettare che possa trattarsi di una CPE produttrice di un metallo-enzima.

La conferma che si tratti di una CPE e l'identificazione del tipo di carbapenemasi prodotta deve essere effettuata, a partire dai microrganismi isolati, utilizzando un test in biologia molecolare per la rilevazione di carbapenemasi: allo scopo possono essere utilizzati test LFIA, che cercano direttamente gli enzimi con metodica immunocromatografica rapida, o test NAAT, che cercano i geni codificanti per le carbapenemasi. Nella scelta del test è importante verificare che nel pannello degli enzimi cercato sia presente anche NDM.

Nel caso in cui il laboratorio non disponga dei test per la rilevazione delle carbapenemasi, dovrebbe inviare prima possibile il ceppo sospetto ad un laboratorio della rete delle Microbiologie toscane che possa effettuare l'identificazione del tipo di carbapenemasi prodotta.

Per tutti i ceppi di CPE isolati da campioni clinici deve essere eseguita determinazione della sensibilità agli antibiotici possibilmente con metodica di riferimento (microdiluizione in brodo, o agar-diluizione per fosfomicina) e saggiando tutti gli antibiotici che possono risultare utile per la terapia delle CPE: colistina, fosfomicina, tigeciclina, gentamicina, amikacina, ceftazidime/avibactam, meropenem, imipenem, nitrofurantoina (isolati di *E. coli* da urine).

In attesa della disponibilità di sistemi commerciali per il saggio di sensibilità ad aztreonam-avibactam, nel caso in cui lo si ritenga necessario, il saggio potrà essere eseguito su richiesta (in brodo-diluizione, presso il laboratorio di Microbiologia di AOUC). Lo stesso laboratorio è disponibile per effettuare il saggio di sensibilità a cefiderocol, nel caso in cui sia ritenuto opportuno procedere ad una richiesta di quel farmaco in uso compassionevole.

Identificazione delle CPE da campioni di sorveglianza (tampone rettale o altri materiali)

Lo screening per individuare i portatori di CPE può essere effettuato con esame colturale su terreni selettivi o con test molecolare NAAT effettuato direttamente sul campione di sorveglianza. Dati i tempi di risposta più rapidi, il test molecolare è raccomandato.

Nel caso di sospetta positività per CPE su terreno selettivo, le colonie sospette devono essere identificate possibilmente a livello di specie, utilizzando le metodiche di identificazione (e. g. spettrometria di massa MALDI-ToF, sistemi di identificazione basati sul profilo biochimico, test in biologia molecolare) utilizzate presso il laboratorio di Microbiologia Clinica di riferimento. La conferma che si tratti di una CPE e l'identificazione del tipo di carbapenemasi prodotta deve essere effettuata, a partire dai microrganismi isolati, utilizzando un test in biologia molecolare per la rilevazione di carbapenemasi: allo scopo possono essere utilizzati test LFIA, che cercano direttamente gli enzimi con metodica immunocromatografica rapida, o test NAAT, che cercano i geni codificanti per le carbapenemasi. Nella scelta del test è importante verificare che nel pannello degli enzimi cercato sia presente anche NDM.

Nel caso di positività dello screening al test molecolare NAAT, il campione di sorveglianza deve essere coltivato per isolare ed identificare il ceppo di CPE presente e confermare il tipo di enzima prodotto, utilizzando le stesse metodiche descritte per l'isolamento da campione clinico.

L'esecuzione del saggio di sensibilità agli antibiotici dei CPE isolati dovrebbe essere effettuata nei casi in cui il clinico ritenga utile l'informazione per la gestione della terapia antibiotica empirica.

Conservazione dei ceppi isolati

A scopo di tipizzazione i ceppi di CPE produttori di NDM isolati da campioni clinici e da campioni di sorveglianza dovrebbero essere conservati dal laboratorio, e per conferma ed ulteriore tipizzazione possono essere inviati al Laboratorio di Microbiologia di AOUC.

5. Comunicazione e Handover

Nuovi casi positivi rilevati durante il ricovero

Il laboratorio di microbiologia effettua esame molecolare e colturale e segnala il risultato al reparto ed al team AID di presidio allo scopo di attuare le misure di infection control. Il Responsabile dell'inserimento dati, individuato dalla Direzione Sanitaria, in collegamento con il Team AID popola il database ospitato da ARS Toscana.

Si raccomanda un attento handover, rafforzato ai cambi turno, fra tutti gli operatori del reparto dove si trova ricoverato il caso.

In caso di trasferimento interno (pratica da limitare ai soli casi strettamente necessari) è mandatorio pre-allertare gli operatori della struttura di destinazione (ad es. reparto, sala operatoria, sala diagnostica, ecc.) anche con documentazione scritta e allegata alla cartella clinica; il team AID di presidio deve essere contestualmente avvisato.

Alla dimissione la positività del paziente deve essere indicata in «diagnosi di dimissione» e notificata a tutti gli operatori sanitari coinvolti nelle procedure di trasferimento ed alle strutture di accoglienza, anche mediante apposita informativa. Deve essere inoltre prevista una sanificazione di tutti gli ambienti dove ha soggiornato il paziente, inclusi i mezzi di trasporto.

Nuovi casi positivi rilevati dopo dimissione

In caso di positività rilevata dopo la dimissione, il Laboratorio trasmette il risultato al reparto ed al team AID di presidio che dovrà comunicare il risultato al paziente ed agli aventi diritto (medico curante, familiari, caregiver) in base a quanto espresso dal paziente. Il Team AID è responsabile della corretta trasmissione dell'informativa al paziente e agli aventi diritto per la messa in atto delle opportune pratiche di contenimento del patogeno.

Il Responsabile dell'inserimento dati, individuato dalla Direzione Sanitaria, in collegamento con il Team AID popola il database ospitato da ARS Toscana.

Comunicazione a Ministero, ISS, ARS Toscana

Per tutti i casi di batteriemia da CPE è obbligatorio l'invio a Ministero, ISS, ARS Toscana della scheda presente nella Circolare Ministeriale del 2013 "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)".

6. Controllo della diffusione ed Igiene Ambientale

Modalità di trasmissione

- Contatto diretto o indiretto con il paziente o l'ambiente, materiali e dispositivi medici contaminati. Rischio di trasmissione attraverso le mani degli operatori sanitari.
- Rischio di maggiore trasmissione in presenza di diarrea, incontinenza, procedure mediche invasive e ferite.

Durata della colonizzazione

Secondo gli studi in letteratura (Feldman 2013 e Schwaber 2014) la percentuale di pazienti che sono ancora portatori diminuisce nel tempo (30-35% dei portatori dopo 3-6 mesi). Il rischio di trasmissione permane finché il paziente è un portatore.

Precauzioni per prevenire la trasmissione per contatto

Le precauzioni da contatto sono componenti fondamentali delle misure di infection prevention and control al fine di prevenire la diffusione delle infezioni correlate all'assistenza.

Le precauzioni da contatto includono l'igiene delle mani secondo le consolidate buone pratiche, l'utilizzo di guanti e camici monouso e dispositivi monouso o dedicati al paziente.

Indossare la mascherina se il paziente è portatore di una tracheostomia in caso di ventilazione o aspirazione a circuito aperto.

Le misure precauzionali devono essere applicate per tutta la durata del ricovero in ospedale di un paziente CPE-NDM positivo (colonizzato o infetto), così come per i pazienti colonizzati o infetti da CPE o altri germi multiresistenti (ad es. MRSA, VRE, ...).

Collocazione dei pazienti e Informativa

Un paziente colonizzato o infetto da una CPE-NDM deve essere alloggiato in una stanza singola con bagno riservato e la sua mobilità in altre aree limitata alle situazioni strettamente indispensabili ed unicamente per motivazioni cliniche, terapeutiche e diagnostiche.

Garantire l'informazione al paziente, al personale sanitario e ad eventuali visitatori sulle misure da applicare all'ingresso, uscita e durante la permanenza nell'area di isolamento (igiene delle mani, l'utilizzo di DPI ecc).

Igiene personale dei pazienti

Effettuare quotidianamente l'igiene personale dei pazienti (bagno, doccia o igiene al letto). Utilizzare salviette impregnate o una soluzione contenente clorexidina per l'igiene personale dei pazienti al fine di ridurre la contaminazione alla fonte e limitare la trasmissione microbica (Friedman 2017).

Cambiare quotidianamente la biancheria da letto e gli indumenti del paziente ogni giorno dopo aver effettuato l'igiene personale.

Garantire l'igiene delle mani del paziente con una soluzione idroalcolica o acqua e sapone, soprattutto dopo l'uso del bagno e prima dei pasti.

Pulizia e Disinfezione dell'ambiente

Gli interventi di gestione e bonifica ambientale richiedono uno stretto coordinamento fra le Direzioni Mediche di Presidio e le Imprese titolari dei contratti di appalto.

Utilizzare i DPI prima di entrare nella stanza da disinfettare.

Le superfici "high touch" della camera da letto e del bagno devono essere pulite e disinfettate due volte al giorno (mattina e a fine giornata) secondo le procedure previste e con prodotti di riconosciuta efficacia e classificati come Presidio Medico Chirurgico (PMC) o Dispositivo Medico (DM) a seconda della destinazione d'uso.

Non è necessario usare soluzioni a base di cloro (Friedman 2017). Per la pulizia e la disinfezione di altre superfici nella stanza e il bagno seguire le procedure previste dall'ospedale.

Assicurarsi che il protocollo di disinfezione utilizzi un approccio sistematico, con un elenco di compiti ben definiti in modo che tutte le superfici contaminate siano pulite e disinfettate. Se possibile destinare personale specifico alla pulizia e disinfezione di queste aree.

Assicurarsi che la pulizia e la disinfezione siano svolte tempestivamente a seguito di contaminazione ambientale. Quando termina l'applicazione di precauzioni aggiuntive contro la trasmissione microbica o a seguito della dimissione del paziente occorre procedere con la disinfezione terminale della stanza secondo la procedura aziendale.

Tutto ciò che non può essere pulito e disinfettato deve essere eliminato. Divisori e tende devono essere cambiate (Friedman 2017).

Eliminare o pulire e disinfettare il materiale utilizzato in modo da evitare la colonizzazione dell'ambiente.

Tutti gli ambienti dove ha transitato il paziente (ad es. sala operatoria, sala diagnostica, ecc.) devono essere adeguatamente puliti e disinfettati.

Materiali e dispositivi medici

Utilizzare materiali sanitari monouso o riservati ad uso esclusivo del paziente. Limitare i materiali sanitari all'interno della stanza alla quantità necessaria. I dispositivi medici riutilizzabili devono essere puliti e disinfettati prima di essere applicati su un nuovo paziente.

Se il paziente è portatore di un dispositivo medico invasivo occorre valutarne periodicamente la necessità e rimuoverlo quando non è più necessario al fine di prevenire l'insorgenza di infezioni.

Gestione degli escreti

E' importante che il paziente possa avvalersi di un bagno riservato.

Utilizzare sacchi igienici per coprire la padella o il secchio della comoda riservate al paziente.

Queste devono essere pulite e disinfettate dopo ogni uso. L'impiego di un lavapadelle a termodisinfezione è raccomandato.

Assicurarsi che tutte le strutture fisse (comoda, supporti per i sacchetti igienici) vengano pulite e disinfettate tra un utilizzo ed un altro tramite l'uso di salviettine disinfettanti. In presenza di sporco visibile, le attrezzature devono essere pulite e disinfettate completamente tramite l'impiego di un lavapadelle.

Eliminare gli escreti nel punto più vicino rispetto al paziente in modo da evitare la contaminazione dell'ambiente. Le urine e i liquidi reflui delle operazioni di lavaggio possono essere eliminate nella toilette riservata al paziente, assicurandosi che non si producano schizzi durante la vuotatura. Non eliminare i fluidi corporei nei lavandini e non utilizzare lavandini in camera da letto o in bagno per risciacquare l'attrezzatura usata per

la gestione degli escreti. L'uso di una doccetta (o doccia a muro) per la pulizia o il risciacquo delle attrezzature usate per la gestione degli escreti (misurini, bacinelle) sono consigliati per minimizzare il rischio di contaminare l'ambiente.

I contenitori utilizzati per raccogliere i fluidi corporei devono essere riservati al paziente e devono essere conservati in modo tale da non entrare in contatto con quelle di altri pazienti. Questo materiale deve essere pulito e disinfettato (con salviette disinfettanti) tra un uso e l'altro.

Gestione delle stoviglie, della biancheria e dei rifiuti

Seguire le consuete procedure aziendali.

Pulizia e disinfezione delle stanze di pazienti portatori di CPE-NDM e delle attrezzature da loro impiegate

Verificare che la responsabilità per la pulizia e la disinfezione di qualsiasi apparecchiatura sia stata chiaramente assegnata e rispettata.

E' necessario dotarsi di un piano di consegne e registrazione delle attività di pulizia e disinfezione ambientale, per garantire la tracciabilità degli interventi (giornalieri e terminali).

Assicurarsi che le procedure di pulizia e disinfezione giornaliere e terminali, riferite alle superfici, con particolare riferimento alle high touch surfaces, degli arredi della stanza e il bagno dei pazienti portatori di CPE-NDM, siano realizzate in modo efficace.

Pulizia e disinfezione di tutto il reparto

In presenza di un caso, si raccomanda di aumentare la frequenza di pulizia e disinfezione delle aree comuni e bagni dell'unità.

Pulizia e disinfezione mezzi di trasporto

Successivamente al trasporto di un caso, è mandatorio effettuare adeguata pulizia e disinfezione del mezzo, con procedure analoghe a quelle previste per la disinfezione della stanza di degenza.

Indagine ambientale

A differenza di *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, che sono in grado di sopravvivere sulle superfici ambientali per lunghi periodi, gli enterobatteri non sono stati associati allo stesso livello di rischio trasmissione ambientale a causa del loro limitato tempo di sopravvivenza nell'ambiente (<15% a 24 h, <5% a 48 ore e 0% a 72 ore) nell'ambiente (Friedman 2017).

Campionamenti ambientali per la ricerca specifica di microrganismi CRE (scarichi dei lavandini, rubinetterie, biofilm) non sono raccomandati, salvo in situazioni particolari, o quando elementi dell'indagine epidemiologica orientano verso la possibilità di una fonte comune di contaminazione ambientale.

7. Trattamento

I microrganismi CPE-NDM isolati in Regione Toscana risultano resistenti oltre ai carbapenemi, anche agli aminoglicosidi e al ceftazidime/avibactam, mentre mantengono la sensibilità alla fosfomicina e alla colistina.

Un tale profilo di antibiotico-resistenza presuppone, in caso di necessità di trattamento per un'infezione, l'utilizzo di associazioni di più molecole al fine sfruttare l'effetto sinergico e battericida, facendo riferimento anche all'antibiogramma. Le evidenze cliniche a supporto degli schemi di trattamento sono al momento molto limitate.

Vanno trattati solo i pazienti affetti da infezione e non i colonizzati.

Possiamo avere due tipi di scenari:

- Paziente con stato di colonizzazione da NDM pre-esistente che sviluppa un'infezione
- Paziente in cui durante un'infezione viene isolato un microrganismo NDM

I farmaci da avere a disposizione almeno presso i reparti di Malattie Infettive e nelle Rianimazioni sono:

- Aminoglicosidi
- Aztreonam (non disponibile in Italia, ordinabile con procedura per importazione dei farmaci ai sensi del D.M. 11/02/1997, ma descritte ad oggi carenze nelle forniture)
- Ceftazidime/Avibactam
- Colistina
- Fosfomicina disodica
- Meropenem
- Piperacillina/Tazobactam
- Tigeciclina

Nel caso in cui si renda necessario l'utilizzo di alcune di tali molecole presso altri reparti, l'iniziale approvvigionamento, in caso di chiusura della farmacia, potrà essere fatto tramite i reparti suddetti.

Schemi di terapia antibiotica nel sospetto di microrganismi NDM come causa di infezione

Aztreonam (2 gr x 3 die in infusione di 2 ore) + Ceftazidime/Avibactam (carico di 2,5 gr poi 2,5 gr x 3/die in infusione di 4-6 ore)
--

Aztreonam (2 gr x 3 die in infusione di 2 ore) + Colistina (9 MU carico e poi 4,5 MU x 2 die) + Pip/Taz (4,5 gr x 4 die in infusione di 4-6 ore)
--

Colistina (9 MU carico e poi 4,5 MU x 2 die) + Fosfomicina (4 gr x 4 die) + Meropenem (2 gr carico e poi 2 gr x 3 die in infusione estesa)
--

In caso di colonizzazione conosciuta e disponibilità dell'antibiogramma valutare la sensibilità anche agli aminoglicosidi.

La Tigeciclina (200 mg carico e poi 100 mg x 2 die), in associazione, potrebbe avere un'indicazione in caso di infezione addominale, seppur non valutabile l'efficacia per la mancanza di breakpoint EUCAST.

Occorre rivalutare sempre la terapia antibiotica a 48 ore alla luce degli eventuali isolamenti microbiologici e dell'andamento clinico e bioumorale.

E' sempre necessaria la valutazione dello specialista infettivologo.

8. Raccolta Dati

La creazione di un database di casi di CPE-NDM nasce da motivi di interesse di sanità pubblica in quanto la possibilità di poter tracciare i soggetti portatori di batteri NDM è necessaria per controllare e interrompere la diffusione del patogeno e prevenire l'eventuale trasmissione anche al di fuori dei confini regionali.

Il database deve essere popolato a seguito della prima positività microbiologica per patogeno con meccanismo di resistenza NDM riscontrata in un paziente. E' cura del referente di ogni azienda seguire la compilazione del database.

Anche in assenza di nuovi casi, si richiede, secondo la logica dello zero reporting. Di inviare la conferma dell'assenza di casi incidenti, ogni 15 giorni, all'indirizzo mail ndm@ars.toscana.it

9. Gruppo tecnico

Hanno curato la preparazione di questo documento:

Angelo Baggiani, Roberto Banfi, Simona Barnini, Tommaso Bellandi, Loria Bianchi, Beatrice Casini, Renato Colombai, Roberto Degl'Innocenti, Carlotta Dodi, Marco Falcone, Alberto Farese, Silvia Forni, Alberto Fortini, Giulia Gemignani, Pierluigi Lopalco, Grazia Luchini, Antonio Mancini, Maria Teresa Mechi, Spartaco Mencaroni, Francesco Menichetti, Maria Candida Olivieri, Eva Maria Parisio, Maurizio Petrillo, Filippo Pieralli, Andrea Porretta, Gaetano Privitera, Lorenzo Righi, Gian Maria Rossolini, Lorenzo Roti, Spartaco Sani, Danilo Tacconi, Lara Tavoschi, Giulio Toccafondi, Bruno Viaggi, Paola Vivani

10. Bibliografia

Avolio M, Vignaroli C, Crapis M, Camporese A. Co-production of NDM-1 and OXA-232 by ST16 *Klebsiella pneumoniae*, Italy, 2016. *Future Microbiol* 2017;12:1119-1122

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

Emeraud C, Escaut L, Boucly A, Fortineau N, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5). pii: e00010-19. doi: 10.1128/AAC.00010-19. Print 2019 May

European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019 – 4 June 2019. ECDC: Stockholm; 2019

Feldman N, Adler A, Molshatzk Ni, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clinical Microbiology and Infection* 2013;19: E190-196

Friedman N.D, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : A Strategic Roadmap for Infection Control *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2017;38(5):580-594

Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. 2011. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 53:60-7

Institut National de Santé Publique du Québec: Mesures de prevention et de controle des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieu de soins aigus, 2018

Jean SS, Gould IM, Lee WS, Hsueh PR; International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs*. 2019 May;79(7):705-714. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1

Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Bano J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:113

Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, Hujer KM, Marshall EK, Rudin SD, Perez F, Wilson BM, Wasserman RB, Chikowski L, Paterson DL, Vila AJ, van Duin D, Kreiswirth BN, Chambers HF, Fowler VG Jr, Jacobs MR, Pulse ME, Weiss WJ, Bonomo RA. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4). pii: e02243-16. doi: 10.1128/AAC.02243-16. Print 2017 Apr

Ministero della Salute - Circolare (n.0004968 del 26/02/2013) "Sorveglianza ed il controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi – CPE"

Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, Tsioka A, Roilides E, Sofianou D, Gritsi-Gerogianni N. 2010. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing K. pneumoniae among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 31(12):1250-6

Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 697–703

Snyder BM, Montague BT, Anandan S, et al. Risk factors and epidemiologic predictors of blood stream infections with New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM-1) producing Enterobacteriaceae. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e137

World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. Geneva; 2017.

Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM Metallo- β -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Jan 30;32(2). pii: e00115-18. doi: 10.1128/CMR.00115-18. Print 2019 Mar 20.

APPENDICE 1

Indicazioni per i pazienti colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi che vengono dimessi dall'ospedale e trasferiti in strutture di cure intermedie, riabilitative o sociosanitarie

Nelle strutture non sempre 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.

Devono essere però messe in atto tutte le misure possibili per ridurre il rischio di trasmissione dal soggetto colonizzato al personale che lo assiste e da questo ad altri; il coordinamento di tale misure all'interno delle strutture sarà affidato al personale responsabile individuato dalla Delibera 1439/2018:

- infermiere esperto in Prevenzione e controllo delle infezioni
- medico con competenze avanzate in materia di infezioni e di uso corretto degli antimicrobici (solo per le strutture extraospedaliere sanitarie)

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 soggetto colonizzato, 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 intima

E' 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 paziente, alimentarlo, durante la terapia fisica o occupazionale). Togliere i guanti prima di assistere altri pazienti.

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 paziente (bagni di pulizia, cambio del paziente, igiene orale, ecc.).

4. Quando il paziente lascia la stanza per qualsiasi attività, **coprire le eventuali ferite**.

5. Prestare attenzione alla **igiene dell'ambiente relativo alla stanza del paziente**, pulendo con cura gli oggetti più frequentemente manipolati, quali comodino, maniglie, sponde del letto, ecc.

Nel caso in cui il paziente 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.

APPENDICE 2

Informazioni per pazienti portatori di Enterobatteri produttori di carbapenemasi e loro familiari

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

Alcuni di essi sono resistenti a quasi tutti gli antibiotici rendendo difficile trovare una terapia efficace. Se sono resistenti ad un particolare tipo di antibiotici, i carbapenemi, occorre adottare delle precauzioni per limitarne la diffusione perché possono provocare infezioni anche molto gravi.

Il **soggetto portatore** è una persona che può trasmettere ad altri un germe pur non avendo alcun sintomo di infezione.

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.

E' però di fondamentale importanza che il portatore conosca e rispetti le regole da seguire per ridurre il rischio di contagiare altre persone.

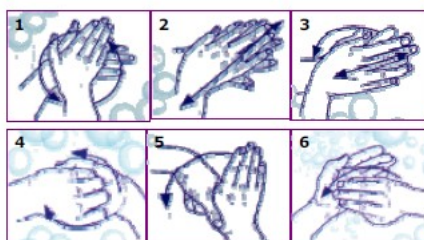
Gli enterobatteri produttori di carbapenemasi si trasmettono principalmente in due modi.

- attraverso **le mani** direttamente da un portatore a un'altra persona, ad esempio, se questa tocca il portatore con le mani e poi le porta alla bocca o tocca qualunque oggetto prima di essersi lavata accuratamente le mani.

• quando vengono toccate le **superfici ambientali circostanti o oggetti /dispositivi presenti nell'ambiente** non adeguatamente sanificati ad esempio, se il portatore con le mani non pulite tocca la superficie di un mobile o qualunque altro oggetto nella stanza e questo a sua volta viene toccato da un'altra persona prima di essere pulito e disinfettato.

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.

Il modo migliore per lavarle è seguire le indicazioni illustrate qui sotto dedicandovi almeno 40-60 secondi e far seguire da una accurata asciugatura delle mani.



Regole igieniche 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 queste raccomandazioni:

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 familiari e i conoscenti in visita devono lavarsi accuratamente le mani oppure igienizzarle con il gel idroalcolico ogni volta che entrano o escono dalla camera, evitando di portare le mani alla bocca durante la permanenza nella camera.

Non devono sedersi sul letto del paziente e devono utilizzare esclusivamente il bagno per i visitatori (e non quello riservato al paziente).

Regole igieniche al ritorno al domicilio

a. PRECAUZIONI CHE DEVONO ESSERE ADOTTATE DALLA PERSONA COLONIZZATA

E' possibile riprendere le normali attività relazionali e professionali ma è necessario rispettare l'igiene personale quotidiana e lavarsi le mani con acqua e sapone liquido (non usare la saponetta) dopo ogni contatto con le proprie mucose e la cute, anche delle parti intime (ad esempio dopo aver utilizzato i servizi igienici, o dopo aver starnutito) (igienici) e

prima di ogni attività in cui si viene a contatto con alimenti (ad esempio prima di mangiare o di cucinare).

Non scambiare i propri effetti personali:asciugamani, spazzolini, rasoi, posate, ecc. con quelli degli altri componenti il nucleo familiare.

b. PRECAUZIONI CHE DEVONO ESSERE ADOTTATE DA PARTE DI COLORO CHE SI PRENDONO CURA DELLA PERSONA COLONIZZATA (CAREGIVERS)

Lavare accuratamente le proprie mani prima e dopo ogni contatto con la cute e/o le mucose della persona colonizzata, con le superfici ambientali circostanti e /o con oggetti utilizzati.

Nel caso in cui si preveda il contatto diretto con sangue e/o altri fluidi biologici potenzialmente infetti del paziente (urine, feci, vomito, espettorato) indossare guanti protettivi da rimuovere e gettare, subito dopo l'uso, come materiale potenzialmente infetto. Le stoviglie utilizzate possono essere lavate a mano utilizzando allo scopo un prodotto detergente e sgrassante con antibatterico, o in lavastoviglie (con prodotti di uso corrente) a temperature intorno ai a 60°.

Per gli indumenti personali e gli effetti lettereci (lenzuola, federe, coperte, ecc.) fare cicli di lavaggio dedicati in lavatrice, a T° uguali o superiori a 60°, aggiungendo nel prelavaggio soluzione di candeggina o di altri prodotti additivi disinfettanti a base di cloro alle concentrazioni d'uso consigliate dal produttore.

Inoltre ogni volta che il paziente deve effettuare una qualunque cura o terapia (anche cura dentistica, fisioterapica, ecc...) deve segnalare di essere portatore di un enterobatterio altamente resistente agli antibiotici, perché l'operatore possa adottare le precauzioni necessarie.

In caso di un nuovo ricovero deve essere segnalato lo stato di portatore di un enterobatterio altamente resistente agli antibiotici, in modo tale che fin dal momento del ricovero vengano attuate le misure di prevenzione.