



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA E DELL'INNOVAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE
Ufficio 05 Ex DGPREV
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Oggetto: Circolare “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)”

Ministero della Salute

DGPREV

0004968-P-26/02/2013

I.4.c.a.9/2009/17



Assessori Regionali alla Sanità delle Regioni
a Statuto Ordinario e Speciale e delle
Province Autonome di Trento e Bolzano
PEC

Istituto Superiore di Sanità
protocollo-centrale@iss.mailcert.it
ROMA

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
I.R.C.C.S. “Lazzaro Spallanzani”
direzionesanitaria@pec.inmi.it
ROMA

Regione Veneto – Assessorato alla Sanità
Direzione Regionale Prevenzione
Coordinamento Interregionale della
Prevenzione
giovanna.frison@regione.veneto.it
30125 - Venezia

Premessa

La diffusione di batteri resistenti agli antibiotici rappresenta un importante problema di sanità pubblica: questo fenomeno è infatti in aumento in molti Paesi, rendendo problematica la terapia di molte infezioni, ed è aggravato anche dalla mancanza di nuovi antibiotici in commercio o in fase di sperimentazione.

A riguardo, le Autorità europee, in occasione della conferenza “The Microbial Threat”, tenutasi a Copenaghen nel 1998, hanno evidenziato l'importanza di adottare o implementare misure di sorveglianza sulla diffusione dei batteri resistenti agli antibiotici.

La Commissione europea, inoltre, con le “Raccomandazioni del Consiglio Europeo sull'uso prudente degli antibiotici in medicina nell'uomo”, del 15 novembre 2001, ha evidenziato l'importanza del rafforzamento di misure di sorveglianza epidemiologica e di laboratorio e, della creazione di strutture di coordinamento a livello nazionale per la prevenzione e il controllo dell'antibiotico-resistenza. Tali raccomandazioni sono poi state riprese e ribadite in un documento del 2008.

Negli ultimi anni in Italia si stanno diffondendo batteri Gram-negativi, appartenenti soprattutto alla famiglia degli Enterobatteri e alla specie *Klebsiella pneumoniae*, che risultano resistenti ai carbapenemi (es. imipenem e meropenem), farmaci fondamentali per la cura delle infezioni gravi causate da batteri multi-resistenti.

Numerosi studi hanno confermato la diffusione di Enterobatteri multi-resistenti in Italia e come essi rappresentino una minaccia per la sanità pubblica, in quanto sono frequentemente causa di infezioni, sia in ambito ospedaliero che comunitario e, la loro progressiva diffusione rende

problematico il trattamento dei pazienti. La diffusione dei batteri resistenti ai carbapenemi avviene rapidamente, per espansione clonale e, inoltre, la resistenza ai carbapenemi può essere trasmessa anche ad altre specie batteriche attraverso plasmidi.

L'aumento della resistenza ai carbapenemi è in gran parte attribuibile all'emergenza e diffusione negli Enterobatteri delle carbapenemasi, enzimi appartenenti al gruppo delle β -lattamasi, che riescono a inattivare molti antibiotici beta-lattamici, tra cui i carbapenemi, divenendo resistenti alla maggior parte di questi.

Gli Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE, carbapenemase producing Enterobacteriaceae) inoltre, hanno spesso acquisito resistenze verso altri antibiotici non beta-lattamici, rimanendo spesso sensibili soltanto a pochi antibiotici, quali: la tigeciclina, le polimixine, la fosfomicina e la nitro-furantoina.

Sono stati identificati diversi tipi di carbapenemasi negli Enterobatteri; le principali sono le carbapenemasi a serina di tipo KPC ed OXA-48 e le metallo-beta-lattamasi di tipo VIM e NDM.

Epidemiologia ed evidenze disponibili

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad un incremento di CPE in tutto il mondo, con situazioni di diffusione di particolare entità e rilevanza in alcune aree, quali Stati Uniti d'America, Israele, Porto Rico e Colombia (soprattutto KPC), Grecia (KPC e VIM), e sub-continente indiano (soprattutto NDM).

Anche se *Klebsiella pneumoniae* rimane la specie maggiormente interessata, i vari tipi di carbapenemasi sono stati descritti in altre specie batteriche, appartenenti alla famiglia delle Enterobacteriaceae: *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., ecc.

La diffusione delle carbapenemasi, tra ceppi e specie batteriche diverse, è probabilmente correlata ad una disseminazione di elementi genetici mobili che trasportano i geni di resistenza che codificano per questi enzimi.

La disseminazione di elementi genetici mobili (ad es: trasposoni e plasmidi) e di cloni epidemici di KPC, può avvenire tramite il trasferimento di pazienti tra strutture sanitarie in uno stesso Paese, o provenienti da altri Paesi. Infatti, la prima evidenza epidemiologica della diffusione intercontinentale di ceppi produttori di KPC è stata descritta in Francia ed Israele, attraverso l'introduzione di tali batteri da pazienti provenienti dagli Stati Uniti d'America.

Da allora, numerosi report scientifici hanno descritto l'importazione trans-frontaliera di pazienti infetti o colonizzati da CPE, trasferiti in altre strutture assistenziali, non soltanto da Paesi europei, ma anche da Paesi al di fuori della Comunità Europea.

La trasmissione secondaria di questi batteri nelle strutture sanitarie ha comportato l'insorgenza di focolai epidemici in alcuni Paesi e lo stato di endemicità in altri.

In Europa, i dati sull'andamento dell'antibiotico-resistenza ai carbapenemi dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* sono riportati ogni anno attraverso la rete europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Nel 2009 la frequenza di ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi era al di sotto dell'1-2% nella maggior parte dei Paesi europei, mentre invece in Grecia e a Cipro la frequenza era elevata e pari, rispettivamente, a 43,5% e a 17%.

In Italia, si è osservato un trend in drammatico aumento: mentre nel 2009 solo l'1,3% dei ceppi di *K. pneumoniae* isolati da sangue era resistente, questa percentuale è salita al 16% nel 2010 e al 26,7% ceppi nel 2011.

I fattori di rischio per le infezioni da CPE, evidenziati da numerosi studi, sono: la gravità delle condizioni cliniche del paziente; la presenza di dati anamnestici quali il trasferimento da altre

strutture ospedaliere, la permanenza in Unità di Terapia Intensiva, un precedente intervento chirurgico, così come i trapianti di midollo o organi solidi, la presenza di ferite chirurgiche, il cateterismo delle vie biliari e la ventilazione assistita.

Un altro importante fattore di rischio è rappresentato dal trasferimento di pazienti ricoverati, o che abbiano ricevuto assistenza medica, in ospedali, anche di altri paesi, con un alto tasso di infezioni da CPE.

L'uso di antibiotici (cefalosporine, carbapenemi, penicilline anti-pseudomonas, metronidazolo e fluorochinoloni) rappresenta un rischio indipendente di contrarre infezioni da CPE.

A settembre 2011, il Centro europeo per il controllo delle malattie (ECDC, European Center for Disease Prevention and Control) di Stoccolma ha pubblicato un documento per la valutazione del rischio della trasmissione di CPE, contenente anche indicazioni sulle misure efficaci per contenerla. Si ritiene opportuno, con questa nota circolare, ribadire l'importanza di misure di controllo da adottare a livello locale e regionale, per contrastare attivamente il fenomeno.

Le misure di controllo suggerite come efficaci, da questo documento e da altre linee guida internazionali, sono in particolare: l'identificazione tempestiva dei pazienti infetti; la sorveglianza attiva dei pazienti colonizzati, attraverso lo screening con tampone rettale dei pazienti-contatti del caso (paziente colonizzato o infetto da CPE) e dei pazienti ad alto rischio di colonizzazione al momento del ricovero; l'isolamento dei pazienti colonizzati/infetti (isolamento in coorte o stanza singola) e l'adozione, da parte del personale d'assistenza, delle precauzioni da contatto nella gestione di questi pazienti.

Sorveglianza nazionale delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* produttori di carbapenemasi

Al fine di monitorare la frequenza e la distribuzione geografica delle infezioni invasive da CPE in Italia, fatti salvi i riferimenti normativi e programmatici di indirizzo già esistenti a livello regionale in merito alle modalità di sorveglianza viene istituita una sorveglianza dei casi, che verrà rivalutata a distanza di 1 anno.

Pertanto, si richiede la segnalazione dei pazienti con **batteriemia** causata da *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* non sensibili ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi, che rispondano alla definizione di caso indicata di seguito.

DEFINIZIONE DI CASO PER LA NOTIFICA DELLE BATTERIEMIE DA CPE

Dovranno essere segnalati tutti i pazienti con una o più emocolture positive per *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* in cui il microrganismo isolato presenti una o entrambe le seguenti caratteristiche:

- non sensibilità a imipenem e/o meropenem (categoria interpretativa R o I nell'antibiogramma);
- produzione di carbapenemasi dimostrata mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica.

Per quanto riguarda le relative metodiche di laboratorio, è possibile far riferimento ai documenti scientifici⁽¹⁾ più recenti.

(1) Comitato di Studio Associazione Microbiologi Clinici Italiana (AMCLI) per gli Antimicrobici (CoSA): Francesco Luzzaro, Laura Pagani, Gian Maria Rossolini, Mario Sarti, Stefania Stefani, Pietro Emanuele Varaldo: "Indicazioni per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi nelle Enterobacteriaceae", marzo 2011.

Modalità di raccolta e trasmissione dei dati per il sistema di sorveglianza nazionale

Nel rispetto degli esistenti modelli organizzativi regionali, la sorveglianza delle batteriemie da CPE comprenderà la raccolta e l'invio dei dati, secondo il seguente flusso:

1. il referente del laboratorio dove è stato identificato il caso invierà, **entro 48 ore**, la scheda di notifica (Allegato1, parte A e parte B), compilando i campi per i quali dispone delle informazioni necessarie (identificativo della struttura e del paziente, criteri microbiologici per la definizione di caso) alla Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera e/o del Presidio Ospedaliero, per i pazienti ricoverati in ospedale;

2. la Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera/Presidio Ospedaliero raccoglierà i dati eventualmente mancanti, ai fini della segnalazione (luogo insorgenza dei sintomi, origine della batteriemia, esito dell'infezione) e provvederà all'invio della scheda (Allegato1, parte A e parte B) alla ASL competente per territorio, preferibilmente **entro 48 ore**;

3. la ASL competente invierà la **parte B** dell'allegato 1, **entro 7 giorni** dall'identificazione del caso, alla Regione, al Ministero della Salute (Ufficio 05, Ex DGPREV, Malattie Infettive e Profilassi Internazionale, Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute) e, all'Istituto Superiore di Sanità (CNESPS e DMIPI), rispettivamente, ai seguenti indirizzi mail: malinf@sanita.it e sorveglianza.kpc@iss.it.

Misure di sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da CPE nelle strutture sanitarie

A) Sorveglianza attiva delle colonizzazioni da CPE

Secondo quanto evidenziato dalle più recenti evidenze in letteratura⁽²⁾, al fine di contenere la diffusione dei CPE in ambito ospedaliero, si raccomanda di sottoporre a screening specifico, tramite tampone rettale o copro coltura, tutti i soggetti identificati come:

- contatti di pazienti con infezione o colonizzazione da batteri CPE, ovvero “ciascun paziente assistito dalla stessa équipe di un paziente infetto o colonizzato da CPE”, adattabile alle singole realtà assistenziali in base alla frequenza osservata di CPE e in base alle caratteristiche strutturali/organizzative della struttura;
- pazienti precedentemente identificati come colonizzati o infetti che vengano nuovamente ricoverati in ospedale;
- pazienti provenienti da altri Paesi ove la diffusione di CPE è endemica (es. Grecia, Cipro, India, Pakistan, Colombia, Israele, Stati Uniti d'America).

Ove ciò sia fattibile, viene inoltre suggerito di sottoporre a screening:

- i pazienti che vengono ricoverati o trasferiti in reparti a rischio, quali Terapia Intensiva, Oncologia, Ematologia, Neuro-Riabilitazione/Unità spinale e Chirurgia dei trapianti;
- i pazienti provenienti da altro ospedale o recentemente ricoverati in ospedale (negli ultimi tre mesi) o provenienti da strutture territoriali per anziani.

Tutti i pazienti identificati come infetti o colonizzati dovranno essere isolati utilizzando le precauzioni da contatto.

Dovranno essere altresì isolati:

- 1) i pazienti ad alto rischio di colonizzazione (ad es. paziente precedentemente noto come colonizzato o paziente proveniente da un Paese ad alta endemia), in attesa dei risultati dello screening;
- 2) i pazienti con un risultato positivo in via preliminare del test di screening, in attesa della conferma fenotipica.

B) Controllo della trasmissione in ambiente ospedaliero

Sempre facendo riferimento alle indicazioni contenute nel documento dell'ECDC⁽²⁾, le misure di controllo da attuare per i casi di infezione o colonizzazione da CPE sono le seguenti:

- utilizzo delle precauzioni da contatto da parte del personale sanitario: igiene delle mani prima e dopo il contatto con il paziente colonizzato o infetto da CPE, uso di guanti e sovra camice, intensificazione dell'igiene ambientale ecc.;
- isolamento dei pazienti colonizzati o infetti da CPE in stanza singola con bagno dedicato oppure loro raggruppamento in aree dedicate dell'ospedale (isolamento in coorte o "cohorting");
- ove possibile, assistenza dei pazienti colonizzati o infetti da parte di personale sanitario dedicato;
- educazione del personale sanitario sulle misure di sorveglianza e controllo contro le infezioni da CPE.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Giuseppe Ruocco

(2) European Centre for Disease Prevention and Control. "Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer", ECDC, Stockholm; 2011.

A. Nome: _____ **Cognome:** _____
Sesso F M Data di nascita ___/___/___ Comune di residenza: _____
Nazionalità: _____ Data inizio sintomi: ___/___/___
Ospedale/Struttura _____ **Azienda sanitaria** _____
Città _____ **Provincia** _____ **Regione** _____

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

B. Segnalato/Notificato da:

Telefono ___/___/___ Fax ___/___/___ e-mail _____
Data compilazione ___/___/___ **Provincia** _____ **Regione** _____

DATI DEL PAZIENTE

Sesso F M Età [] [] se età < 1 anno, mesi [] [] **Provincia di residenza:-** _____
Nazionalità: _____ **Data inizio sintomi:** ___/___/___

Origine presunta dell'infezione: acquisita in Italia acquisita in Paese estero: _____

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

a domicilio in ospedale* _____ in struttura residenziale territoriale
*indicare struttura

Se in ospedale, indicare il reparto di degenza:

- Terapia Intensiva
- Oncologia
- Ematologia
- Neuro-riabilitazione/Unità spinale
- Chirurgia dei trapianti
- Lungodegenza/Geriatria
- Medicina generale
- Chirurgia generale o specialistica
- Altro _____

Microorganismo isolato: *Klebsiella pneumoniae* *Escherichia coli*

Isolamento da **sangue** prelevato in data ___/___/___

Criterio microbiologico per la definizione di caso:

non sensibilità (R/I) a imipenem e/o meropenem
conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi:

Produzione di carbapenemasi

- KPC
- Metallo-enzima
- altro (specificare): _____

conferma genotipica della produzione di carbapenemasi:

- KPC
- VIM
- NDM
- OXA-48
- altro (specificare): _____

Origine presunta della batteriemia:

- primitiva
- catetere venoso centrale/periferico
- polmonite
- polmonite associata a ventilazione
- infezione delle vie urinarie
- infezione addominale
- infezione della ferita chirurgica (ISC)
- infezione della cute e dei tessuti molli (non ISC)

altro: _____

Esito: Dimesso Deceduto Ancora ricoverato

Trasferito (indicare da dove _____)