

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie
e Osservatorio Epidemiologico

Servizio 8

"Qualità, Governo Clinico e Centro regionale per la
Gestione del rischio sanitario e la Sicurezza dei pazienti"

Prot. DASOE/8/ 45523

Palermo li 04-11-2021

Oggetto: Adesione alla Direttiva Regionale CRE 21392/2021 - Sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) | PNCAR e alla circolare del ministero della salute prot. 1479 del 17 gen. 2020

Ai Direttori Generali e ai Direttori Sanitari delle
ASP, delle Aziende Ospedaliere e delle Aziende
Ospedaliere Universitarie, IRCCS Bonino Pulejo,
Ismett, Oasi di Troina, IOR Rizzoli Bagheria,
Ospedale Buccheri La Ferla, Fondazione G. Giglio
di Cefalù

Ai Rappresentanti Legali delle Case di Cura Private
Accreditate

e p.c. Al Dirigente Generale DASOE

Dott. Francesco Bevere

Su indicazione del Dirigente Generale DASOE con la presente si ricorda che la Regione Siciliana con direttiva DASOE 21392/2021 ha aderito al protocollo nazionale di sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) - circolare del ministero della salute prot. 1479 del 17 gen. 2020 - adottando un **unico modello regionale** che prevede la raccolta delle



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

Assessorati alla Sanità Regioni Statuto ordinario e speciale	Ministero della difesa Stato maggiore della difesa Ispettorato generale della sanità
Assessorati alla Sanità Province Autonome Trento e Bolzano	Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale Luigi Sacco
U.S.M.A.F. – S.A.S.N.	Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri
Direzione Generale della programmazione sanitaria	Comando carabinieri tutela della salute – NAS sede centrale
Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari	Croce rossa italiana Reparto nazionale di sanità pubblica
Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS “Lazzaro Spallanzani”
Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico	Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)
Direzione Generale della ricerca	Componenti del Gruppo Tecnico di Coordinamento della Strategia nazionale di contrasto dell'AMR
Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali	
AIFA	
Istituto Superiore di Sanità	

OGGETTO: 2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) –ERRATA CORRIGE.

La presente aggiorna e sostituisce, integralmente, la nota del 6 dicembre 2019, nr. prot. 35470, recante uguale titolo. Gli errata corrige riguardano esclusivamente le note a piè di pagina n. 26 e n. 27 a pagina 12 dell'Allegato 1.

1. Premessa

L'uso eccessivo, e spesso inappropriato, degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario ha determinato il diffondersi di ceppi di batteri antibiotico-resistenti, riducendo nel tempo l'efficacia di questi farmaci. L'antibiotico-resistenza (*Antimicrobial Resistance*, AMR) si manifesta quando i batteri acquisiscono la capacità di resistere all'azione di antibiotici verso i quali, in precedenza, risultavano sensibili. Molti batteri hanno sviluppato nel tempo resistenze a diverse classi di antibiotici, diventando talora resistenti a più antibiotici contemporaneamente (multiresistenti o *multi-drug resistant*, MDR). Verso i batteri MDR le opzioni terapeutiche sono limitate e conseguentemente il rischio di complicanze gravi o decessi dovuti a

infezioni precedentemente curabili è aumentato. Considerando la velocità di diffusione del fenomeno dell'AMR, la limitata disponibilità di nuove opzioni terapeutiche efficaci e le potenziali criticità relative all'utilizzo clinico di nuove molecole antibiotiche, l'AMR rappresenta un serio problema di sanità pubblica a livello mondiale, con un forte impatto sia clinico che economico, ed è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una delle sfide prioritarie per i sistemi sanitari.

Nel corso degli ultimi anni diverse iniziative sono state lanciate da organismi internazionali con l'obiettivo di adottare strategie ed azioni coordinate atte a contenere il fenomeno. Nel 2015, in occasione dell'Assemblea Mondiale della Sanità, è stato approvato il Piano d'Azione Globale (GAP) per contrastare la resistenza antimicrobica¹ che ha impegnato i Paesi membri ad elaborare piani nazionali entro il 2017. Sono seguite numerose iniziative internazionali volte a sostenere l'impegno dell'OMS e degli Stati Membri nel perseguimento degli obiettivi del GAP (es. G7, G20). Anche l'Unione Europea è attiva da molti anni su questa tematica. In particolare, il 30 giugno 2017 la Commissione Europea ha adottato lo "European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)"² in cui la visione europea e l'approccio "One Health" guidano le azioni in maniera concreta e misurabile.

Il 2 novembre 2017, in Italia è stato approvato con Intesa Stato-Regioni il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR)³, un documento di indirizzo per il contrasto dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale, che ha posto come obiettivi generali da realizzare entro il 2020 la riduzione dell'impiego di antibiotici e la riduzione della frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti e delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria ospedaliera e comunitaria.

Per far fronte ad uno dei problemi di maggior impatto in tema di AMR nel nostro paese, rappresentato dall'emergenza di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), il 26 febbraio 2013 il Ministero della Salute ha emanato la lettera circolare "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)"⁴, che ha istituito una sorveglianza nazionale che prevede la segnalazione di tutti i casi di batteriemia da Enterobatteri, nello specifico ceppi di *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* produttori di carbapenemasi (CPE), e/o resistenti ai carbapenemi imipenem o meropenem. In quanto tale, la circolare del 2013 si riferisce più propriamente alla sorveglianza di tutti i CRE (siano o meno produttori di carbapenemasi). Tale circolare comprende anche indicazioni per il controllo della trasmissione delle infezioni causate da questi patogeni nelle strutture sanitarie.

La presente circolare ha come obiettivo quello di aggiornare le indicazioni contenute nella precedente circolare Ministeriale del 26 febbraio 2013.

2. Epidemiologia dei ceppi CRE

Gli Enterobatteri, come *E. coli* e *K. pneumoniae*, sono batteri Gram negativi normalmente presenti nel microbiota intestinale umano. Tuttavia, in condizioni particolari, possono essere causa di infezioni, principalmente dell'apparato respiratorio (polmoniti), dell'apparato urinario, infezioni endoaddominali, della ferita chirurgica e del torrente ematico, soprattutto in ambito ospedaliero.

L'emergere di ceppi di CRE è un problema clinico rilevante, poiché i carbapenemi, quali imipenem e meropenem, rappresentano, al momento, gli antibiotici di prima scelta per la cura delle infezioni invasive da Enterobatteri Gram-negativi già resistenti alle altre classi di antibiotici.

Il meccanismo di resistenza ai carbapenemi più comune nei CRE è rappresentato dalla produzione di enzimi chiamati carbapenemasi, che idrolizzano, rendendoli inefficaci, gli tutti antibiotici beta-lattamici, inclusi i carbapenemi. Esistono diversi tipi di carbapenemasi: a) carbapenemasi a serina, quali gli enzimi di tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) e di tipo OXA-48 carbapenemase; b) metallo-β-lattamasi, quali gli enzimi VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) e più raramente IMP (Imipenemase). I geni delle carbapenemasi sono facilmente trasmissibili tra ceppi, anche di specie diversa, in quanto possono essere veicolati da plasmidi.

Più raramente la resistenza ai carbapenemi può essere causata da meccanismi diversi dalla produzione di carbapenemasi e spesso associati tra loro, quali la ridotta permeabilità della membrana esterna per perdita di porine (proteine che permettono all'antibiotico di entrare nella cellula batterica), l'aumento dell'efflusso dell'antibiotico, e la iperproduzione di β-lattamasi di tipo ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) o

¹ Disponibile al seguente link: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>

² Disponibile al seguente link: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf

³ Disponibile al seguente link: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2660

⁴ Disponibile al seguente link: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLcg=45499&parte=1%20&serie>

AmpC (enzimi che sono in grado di inattivare debolmente i carbapenemi). Questi meccanismi di resistenza, in genere, conferiscono una ridotta sensibilità o un basso livello di resistenza solo ad alcuni carbapenemi.

La resistenza ai carbapenemi insorge spesso in ceppi già resistenti ad altre classi di antibiotici, quali le cefalosporine di terza o quarta generazione, i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi, rendendo quindi ancora più limitate le opzioni terapeutiche disponibili. Ne consegue che il tasso di letalità in pazienti con infezioni da CRE è molto alto, compreso tra il 30% e il 70% a seconda delle condizioni di base dei pazienti.

L'epidemiologia dei CRE appare, ad oggi, in Europa^{5,6}, molto eterogenea con differenze significative tra paesi, sia nella prevalenza delle infezioni che nei meccanismi di resistenza dei ceppi. Il tasso di resistenza ai carbapenemi in isolati invasivi di *K. pneumoniae* varia enormemente tra i diversi paesi europei, da 0 a 65%, con le percentuali più elevate che si riscontrano in Grecia, Italia, Romania, Cipro, Bulgaria e Malta.

In Italia, la percentuale di resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae* è aumentata in modo molto rapido alla fine della scorsa decade, passando dall'1,3% del 2009, al 15% del 2010, al 27% del 2011, per arrivare al 34% del 2013. Durante gli anni 2013-2016 la percentuale di ceppi resistenti rispetto al totale dei ceppi isolati si è mantenuta costantemente molto elevata intorno al 33-34%, ponendo l'Italia seconda solo alla Grecia per questa resistenza. Nel 2017 si è osservata una lieve diminuzione del tasso di resistenza ai carbapenemi con percentuali di poco inferiori al 30%.

La resistenza ai carbapenemi in *E. coli* rimane ancora un fenomeno raro in Europa. Secondo i dati pubblicati dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC)⁶ nel report relativo al 2017, la percentuale di resistenza ai carbapenemi in isolati invasivi di *E. coli* è compresa tra 0% e 1,6% nei vari paesi europei. In Italia questa si attesta allo 0,3%.

La Sorveglianza Nazionale istituita nel 2013 prevedeva la segnalazione di tutti i casi di batteriemie causate da *K. pneumoniae* ed *E. coli*, che presentassero almeno una delle seguenti caratteristiche: a) non sensibilità (resistenti o intermedi) ai carbapenemi meropenem e/o imipenem; b) produzione di carbapenemasi. La sorveglianza, quindi, si caratterizzava per includere sia ceppi CPE che ceppi CRE in cui il meccanismo di resistenza non era stato identificato oppure non corrispondeva alla produzione di carbapenemasi.

I risultati dei primi quattro anni di sorveglianza sono stati pubblicati in un rapporto ISTISAN⁷. In sintesi, questi risultati mostrano che nel nostro paese le segnalazioni di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi provengono per lo più dalle regioni del nord e riguardano prevalentemente soggetti italiani di sesso maschile, di età compresa tra 65 e 80 anni, ricoverati in ambiente ospedaliero, soprattutto in reparti di terapia intensiva. I ceppi sono prevalentemente rappresentati da *K. pneumoniae* produttore dell'enzima KPC, sebbene solo nel 60% dei casi sia stato riportato il meccanismo responsabile della resistenza. Il numero di casi riportati per anno è andato aumentando dal 2013 al 2016, probabilmente anche a causa di una progressiva aderenza alla sorveglianza. Le marcate differenze geografiche nel numero di segnalazioni di batteriemie da CRE suggerisce che, a livello dei singoli servizi sanitari regionali, possano esistere gradi di attenzione molto differenti riguardo al fenomeno dell'AMR.

I dati relativi al 2017⁸ indicano che il numero di segnalazioni sembra aver raggiunto un livello di stabilità (circa 2.200 per anno). L'incidenza dei casi di batteriemie da CRE in pazienti ospedalizzati nel 2017 è stata pari a 3,5 per 100.000 giornate di degenza.

La sorveglianza conferma il persistere in Italia di una situazione endemica tra le più critiche in Europa. L'elevatissimo numero di casi registrati e la letalità correlata, così come riportata dalla letteratura, rendono, in particolare, il problema delle infezioni da *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti ai carbapenemi una priorità di sanità pubblica.

Nella presente circolare vengono aggiornate le indicazioni contenute nella circolare del 2013 relativamente a diversi aspetti di interesse per la sorveglianza.

1. Viene adottata la definizione CRE anziché CPE perché più corretta in quanto, come nella precedente circolare, dovranno essere segnalati tutti i ceppi resistenti ai carbapenemi, indipendentemente dalla rilevazione della presenza di carbapenemasi

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile al seguente link: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Enterobacteriaceae-Carbapenems-European-Union-countries.pdf>

⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile al seguente link: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>

⁷ Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016. Rapporti ISTISAN 17/18. Disponibile al seguente link: http://old.iss.it/binary/publ/cont/17_18_web.pdf

⁸ Iacchini Simone, Sabbatucci Michela, Gagliotti Carlo, Rossolini Gian Maria, Moro Maria Luisa, Iannazzo Stefania, D'Ancona Fortunato, Pezzotti Patrizio, Pantosti Annalisa. Bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Italy: results from nationwide surveillance, 2014 to 2017. Euro Surveill. 2019;24(5):pii=1800159. Disponibile al seguente link: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800159>
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800159>

2. Viene aggiunto l'ertapenem tra gli antibiotici da considerare per la resistenza ai carbapenemi
3. È cambiata la definizione di caso in seguito alla pubblicazione delle nuove linee guida prodotte da European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per cui i ceppi appartenenti alla categoria I (precedentemente categorizzati come intermedi) sono definiti come "sensibili con aumentata esposizione al farmaco" e pertanto non possono essere raggruppati con i ceppi R (resistenti). Nella nuova definizione di caso ai fini della sorveglianza, i ceppi di categoria I saranno assimilati ai sensibili (S) e quindi non dovranno essere segnalati, a meno che non siano produttori di carbapenemasi come dimostrato da test fenotipici o genotipici (vedi sotto).

Sebbene altre specie di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi possano causare infezioni gravi in pazienti ricoverati in strutture sanitarie nel nostro Paese, quali *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, etc., la presente sorveglianza è dedicata a *K. pneumoniae* ed *E. coli*. Si rimanda ad una futura valutazione e ad un eventuale nuovo aggiornamento la possibile inclusione in questa sorveglianza di altre specie di Enterobatteri resistenti.

3. La Sorveglianza Nazionale delle batteriemie da CRE

Il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha il compito di gestire la sorveglianza e il suo relativo ritorno di informazione, con il supporto dell'Ufficio 5 della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute.

- **Obiettivi della sorveglianza**

La sorveglianza nazionale delle batteriemie da CRE (*K. pneumoniae* ed *E. coli*) ha come obiettivi principali:

- monitorare la frequenza, i trend temporali, la distribuzione geografica e le caratteristiche microbiologiche delle infezioni invasive e batteriemie da CRE in Italia, al fine di identificare cambiamenti nella loro epidemiologia;
- analizzare i fattori associati al contesto epidemiologico a livello nazionale, regionale e locale;
- contribuire ad attivare una risposta di sanità pubblica in base alle evidenze;
- valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione attuati.

- **Definizione di caso**

Si richiede la segnalazione di tutti i pazienti con batteriemia da CRE, che rispondano alla seguente definizione di caso:

- batteriemia causata da *K. pneumoniae* o *E. coli* che presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:

a) resistenza ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem)

e/o

b) produzione di carbapenemasi e/o presenza di geni codificanti carbapenemasi confermata attraverso test di laboratorio.

A questo proposito va sottolineata l'importanza di approfondire la caratterizzazione dei ceppi (punto b) e di riportarla puntualmente sulla scheda di notifica, per tutti gli isolati che già soddisfino il punto a). Inoltre, si fa notare che **vanno comunque segnalati i ceppi produttori di carbapenemasi (con conferma fenotipica o genotipica) anche se questa caratteristica è rilevata in ceppi di categoria I o S.**

Per ogni paziente dovrà essere segnalato solo il primo caso nell'anno solare causato dalla stessa specie.

- **Flusso informativo**

Le segnalazioni vanno trasmesse tempestivamente all'ISS attraverso la compilazione di una scheda informatizzata nel sito web appositamente predisposto.

Ogni Regione potrà scegliere il proprio modello organizzativo, prevedendo, ad esempio, di concedere l'accesso diretto a tutte le strutture (ospedali e laboratori) o limitare l'accesso al solo livello regionale che si farà carico di inserire tutte le segnalazioni che dovessero essere fatte nella regione.

Ogni Regione dovrà comunicare preliminarmente all'ISS il modello organizzativo che intende adottare in quanto l'accesso alla piattaforma avverrà previo accreditamento da parte dell'ISS, attraverso richiesta formale da posta PEC aziendale.

L'obiettivo della informatizzazione è quello di rendere più tempestiva l'analisi dei dati. Per facilitare la segnalazione locale è stata approntata una **scheda cartacea (allegato 1)**, aggiornata e semplificata rispetto a quella allegata alla circolare del 2013, equivalente a quella informatizzata. Al fine di ottimizzare il flusso, **non è più prevista la trasmissione diretta, all'ISS, del modello cartaceo per posta ordinaria, fax o posta elettronica.**

Inoltre, al fine di evitare un doppio inserimento, le Regioni che si siano già dotate di un proprio sistema di sorveglianza informatizzato potranno continuare ad adoperare il proprio sistema a condizione che venga garantita la trasmissione dei dati alla piattaforma web dell'ISS attraverso una procedura concordata con l'ISS.

È prevista una **fase transitoria di sei mesi** in cui possano essere utilizzate sia le segnalazioni cartacee che quelle informatizzate, per evitare che segnalazioni basate sulla circolare precedente possano essere perse.

Il sito web dedicato all'inserimento (CRE-ISS) è il seguente:

<https://www.iss.it/site/cre/>

Il server centrale registrerà i dati cercando di evitare l'inserimento di doppioni attraverso un controllo automatizzato di dati individuali. Maggiori dettagli sul flusso della sorveglianza sono riportati nell'allegato 2.

Ulteriori informazioni possono essere richieste via e-mail a sorveglianza.kpc@iss.it.

- **Zero reporting**

Ai fini della corretta interpretazione dei dati, la struttura designata a livello regionale dovrà confermare annualmente all'ISS, tramite la piattaforma web, che l'assenza di notifiche da parte delle strutture assistenziali regionali corrisponda effettivamente all'assenza di casi (*zero reporting*).

- **Ritorno di informazione**

L'ISS e il Ministero della Salute si impegnano a fornire un rapporto epidemiologico regionale e nazionale su base annuale attraverso un bollettino o sito web.

- **Indagini epidemiologiche**

Gli eventi di rilevanza epidemiologica, quali eventuali sospetti focolai epidemici, emersi dalla analisi dei dati, potranno dare esito ad approfondimenti da parte del Ministero della Salute e dell'ISS in collaborazione con la/le Regione/Regioni e le strutture interessate, con l'avvio di indagini epidemiologiche, allo scopo di confermare l'epidemia, riconoscerne le cause e interromperne la diffusione tramite interventi adeguati. La condivisione dei risultati, infine, sarà importante quanto l'intervento stesso, sia nell'ambito tecnico che scientifico, per le strutture locali, regionali e nazionali, in quanto l'esperienza maturata potrà essere utilizzata per le strategie preventive future.

- **Approfondimenti microbiologici**

L'ISS potrebbe richiedere la collaborazione dei laboratori di riferimento regionali o sovranazionali per eventuali approfondimenti microbiologici che si rendessero necessari dopo l'analisi dei dati.

- **Azioni a livello Regionale/PP.AA.**

I referenti per la sorveglianza dell'AMR individuati presso la propria Regione/P.A., o altra figura individuata in coerenza con l'organizzazione regionale, dovranno:

- identificare il modello organizzativo che intendono adottare per la sorveglianza dei casi di infezione invasiva da CRE e condividerlo con le strutture assistenziali territoriali;
- informare l'ISS del modello organizzativo adottato, inclusi: referente regionale che interlocherà con l'ISS per questioni correlate a questa sorveglianza, l'identificazione puntuale delle strutture organizzative locali deputata all'inserimento e alla visibilità dei casi, ai fini dell'accreditamento in piattaforma delle utenze;
- monitorare lo sviluppo del flusso del sistema di sorveglianza a livello regionale e la sua efficienza;
- coordinare la sorveglianza, interagendo con l'ISS per problemi specifici;
- effettuare lo zero reporting annuale.

4. Misure di sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da CRE nelle strutture sanitarie

Come sottolineato anche nella Lettera circolare del 1° agosto 2018⁹, le misure di controllo sono indispensabili e necessitano di risorse e personale dedicato, con formazione specifica, in numero adeguato. Infatti, la relazione tra un basso livello di assistenza (in termini di risorse umane dedicate) e le infezioni correlate all'assistenza è ben nota. Per conseguire risultati a lungo termine è, pertanto, necessaria l'applicazione sistematica ed il mantenimento di azioni combinate¹⁰, come la sorveglianza delle infezioni, un uso consapevole degli antibiotici, il controllo e la prevenzione delle infezioni ospedaliere anche tramite una corretta igiene delle mani, una migliore igiene nelle strutture sanitarie (che includa decontaminazione, disinfezione, pulizia e sterilizzazione degli ambienti ospedalieri e delle apparecchiature), un'attività di informazione ed educazione del personale sanitario, dei pazienti e dei visitatori¹¹.

Tutte le strategie necessarie a ridurre e controllare le infezioni sostenute da CRE devono essere tempestive affinché siano efficaci. Come noto, esse riguardano diversi aspetti dell'assistenza sanitaria^{12,13,14}.

A) Sorveglianza attiva delle colonizzazioni da CRE nelle strutture ospedaliere

L'impiego della sorveglianza attiva è uno strumento essenziale nel controllo delle infezioni da CRE, non solo nel corso di focolai epidemici, ma anche come misura routinaria, in particolare nei *setting* in cui queste infezioni siano frequenti, per:

⁹ Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Enterobatteri resistenti ai Carbapenemi – primo aggiornamento del 4 giugno 2018: Disponibile al seguente link: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=65182&parte=1%20&serie=null>

¹⁰ OECD (2018), Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. Disponibile al seguente link: <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>

¹¹ Bloccare lo tsunami di super-batteri in Italia. Disponibile al seguente link: <http://www.oecd.org/italy/Bloccare-lo-Tsunami-di-Super-Batteri-in-Italia.pdf>

¹² Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibile al seguente link: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf;jsessionid=03E02B20B28449FB5ED7040F3D635104?sequence=1>

¹³ Kizny Gordon AE et al. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections—A Systematic Review of the Literature (2017) Clinical Infectious Diseases, Volume 64, Issue 10, 15 May 2017, Pages 1435–1444. Disponibile al seguente link:

https://watermark.silverchair.com/cix132.pdf?token=AOECAHI208BE49Ooan9khhW_Ercv7Dm3ZL_9CF3qfKAe485ysgAAAmkwggJlBqkqhkIG9w0BBwagggJWMHICUgiBADCCAKsGCSqGSfb3DOEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEOOMSL0Jds_ZnTw5YG1AgPEQgIICHN6HkkPHFCvrur8T8YVsDiQF5CF8IR7KCz3y41E4NDwtRes0GW6oXf8uci0NPeS752wtoflomlHloyv1YqJrPXhq2Pp0zXydvzD51r-ZXjQd2XBz0C2P3X8w5e1x116cH3N7S8hx_0F3xmOth-Y74Okn8LO-NbIue52i5y2cDmVkyAyloCOh5wW5iyPiE9uamCiUY6wyoJ0F9JuP_4_1zmGxjDAIa30IP8Vr7gW0HNQz8XtsXiVmvavZsIkB3Mh7invGXAA2JTiKljpBy4zJMBBV5Ums37ibmWSWVjXNPAgmhs_S-8-Mqs7e2gMLp3UHsC7JXXkVXQ65Vs1h198qGh01Af6IE52JtE2kPdXKziNEzCKxwobc9ZT0oo-SxMG0xvV4zo47TeWr5F5B-r6prW2GgiEOTIaC7p9RteFbz-5TIq3-FcvQRcWyubu_21LsUx8nyl4wGdfBC42fvigUenfdnWbHgXZvTaewddeHFDhtq0y9FF-ROK_CGKORg7fWCkPhsr7DBobWErnXArZErNnYol9u3QWx6m0-TzoxHbTr4Ae166EVFST44voNDkmKX6m0T8ML4EeOwYHhq5kfzY04WXzQghrScxZEuKg3r-S3lmdP6thHjKH_NXHIEF5BcS5XQAP-F3Hf88iKkaWhs_DY1vuLQ00BQn_bzhFjocXrP0hy_NUIfaGJlrZopD5GuF-8uxp8uWIsV802g

¹⁴ Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.

- definire l'epidemiologia locale di questi agenti patogeni e capire dove, quando e quali siano i soggetti sintomatici e non, al fine di allocare le risorse ove necessario e stabilire le misure di controllo da adottare;
- attuare l'appropriato isolamento dei pazienti infetti e/o colonizzati, le precauzioni da contatto e le altre misure necessarie.

Si evidenzia che recenti studi documentano come la sorveglianza dei CRE risulti economicamente vantaggiosa, anche in contesti non endemici¹⁵.

Si raccomanda, pertanto, di sottoporre a screening specifico al momento del ricovero, tramite tampone rettale, tutti i soggetti considerati a rischio di aver acquisito un'infezione/colonizzazione da CRE e di trasmetterla ad altri.

Inoltre, poiché l'Italia è un Paese ad alta endemia per CRE, è necessario prevedere lo screening anche quale strategia atta a ridurre il rischio di introduzione di CRE nei reparti che ospitano pazienti ad alto rischio (es. reparti di terapia intensiva e di onco-ematologia).

Devono, pertanto, essere considerate a rischio e sottoposte a screening le seguenti categorie di pazienti:

- 1) pazienti identificati come colonizzati o infetti nei 12 mesi precedenti l'attuale ricovero;
- 2) pazienti trasferiti da altra struttura assistenziale per acuti (pubblica o privata) e da riabilitazione intensiva;
- 3) pazienti trasferiti da strutture territoriali per anziani (es. case residenza anziani);
- 4) pazienti con storia di ricovero e pernottamento in un *setting* assistenziale - comprese le strutture residenziali per anziani - e pazienti dializzati anche senza ricovero - in zone endemiche, in Italia o all'estero (nei 3 mesi precedenti o, se possibile, nei 6 mesi precedenti); nel caso di pazienti provenienti da altri Paesi endemici, lo screening è raccomandato anche in assenza di contatto con le strutture sanitarie nel Paese estero;
- 5) pazienti in ingresso, per primo ricovero, in reparti a rischio, quali Terapia Intensiva, Oncologia, Ematologia, Riabilitazione intensiva, Chirurgia dei trapianti;
- 6) pazienti con contatti frequenti con le strutture assistenziali, quali quelli sottoposti a dialisi o chemioterapia antitumorale nei precedenti 12 mesi, o comunque immunodepressi;
- 7) contatti di pazienti con infezione o colonizzazione da CRE e pazienti assistiti dalla stessa *equipe* di un paziente risultato infetto o colonizzato da CRE (inclusi i pazienti della stessa stanza, unità o reparto, in base alla frequenza osservata di CRE e alle caratteristiche strutturali/organizzative della struttura).

I pazienti sottoposti a screening dovranno essere opportunamente informati sui motivi dell'esame microbiologico e sui comportamenti da osservare per la protezione dei contatti e della comunità più in generale.

Inoltre, si consiglia di predisporre appropriate opportunità formative per gli operatori sanitari che consentano loro di affrontare in modo adeguato non soltanto le procedure di campionamento per le finalità microbiologiche e di sorveglianza, ma anche le implicazioni etiche dello screening, nonché l'interazione con i pazienti. In tali occasioni, è necessario motivare tutto il personale sanitario interessato spiegando l'importanza del problema e le implicazioni della sorveglianza per la prevenzione e il controllo, nonché per il corretto trattamento antibiotico, e comunicare in modo chiaro: obiettivi della sorveglianza, metodo e tempi appropriati di raccolta, stoccaggio e trasporto dei campioni, scelta e modalità operative del test di screening, tempestività della disponibilità dei risultati microbiologici, canali di comunicazione (standardizzati e semplificati) da utilizzare, definizione dei ruoli e delle responsabilità del personale coinvolto, azioni da intraprendere in base ai risultati microbiologici. Inoltre, si raccomanda di utilizzare i risultati locali della sorveglianza sia per monitorare l'andamento della propria performance che per mantenere alto il livello di attenzione sul problema tra tutti gli operatori sanitari.

¹⁵ Ho KW Ng WT et al. Active surveillance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units: Is it cost-effective in a nonendemic region? *Am J Infect Control* 2016; 44: 394-99. Disponibile al seguente link: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0196655315011128?token=F41F5C795F4D086335B1C1B16D30BE5A28ED81D8B6A3D6AA10129535AE39920DA4FCC7F0B44CE8271E10A775E6C893F7>

In caso di identificazione di un paziente infetto o colonizzato tutti i pazienti che sono stati potenzialmente esposti al paziente indice (stessa stanza, unità o reparto a seconda del tipo di pazienti) dovranno essere sottoposti a screening con cadenza settimanale fino ad evidenza di cessata circolazione di CRE nel reparto.

Al fine di identificare l'eventuale positivizzazione per CRE di pazienti già ricoverati e di predisporre le opportune misure di contenimento, la conoscenza in tempi rapidi dei risultati dei test di screening è cruciale. **I risultati devono essere comunicati prima possibile a tutto il personale sanitario interessato** (l'obiettivo dovrebbe essere: **massimo 2 giorni di tempo**). Pertanto, si consiglia di decidere un giorno specifico della settimana per il campionamento e di organizzare, in accordo con il personale di laboratorio, una rapida esecuzione dei test. Inoltre, per ottimizzare i tempi di comunicazione dei risultati al personale sanitario interessato, si suggerisce di:

- comunicare rapidamente, ad esempio per telefono, i risultati, anche preliminari, in attesa di stendere il rapporto scritto formale;
- utilizzare una e-mail o, se disponibile, lo strumento informatico dedicato, per una rapida trasmissione del rapporto scritto formale;
- in caso di trasferimento (in altro reparto o ospedale o altra tipologia di struttura assistenziale) garantire una accurata informazione, sullo stato di colonizzazione del paziente, per il personale che lo prenderà in carico, ad esempio utilizzando moduli di trasferimento dedicati o ove possibile con un contatto telefonico.

Si sottolinea che, sulla base della situazione epidemiologica locale, potrebbero essere identificate ulteriori condizioni di rischio.

B) Controllo della trasmissione in ambiente ospedaliero

In considerazione dell'alta capacità dei CRE di causare focolai epidemici in ambito assistenziale, è necessario potenziare le misure di controllo, come le precauzioni da contatto, l'isolamento o il *cohorting* (raggruppamento) dei pazienti positivi (colonizzati o infetti) e l'impiego di personale infermieristico dedicato.

Dovrebbero essere preventivamente sottoposti ad isolamento da contatto:

1. i pazienti ad alto rischio di colonizzazione (come da sezione A), in attesa dei risultati dello screening;
2. i pazienti con un risultato preliminare positivo del test di screening, in attesa della conferma fenotipica/genotipica;
3. i pazienti in ingresso in reparti che ospitano pazienti ad alto rischio di andare incontro a colonizzazione/infezione o di sviluppare conseguenze gravi in seguito all'infezione (es. reparti di terapia intensiva e di onco-ematologia).

Le misure di controllo da attuare per i casi di infezione o colonizzazione da CRE sono le seguenti:

- implementazione di strategie multimodali di prevenzione e controllo delle infezioni che dovrebbero includere almeno le seguenti misure: igiene delle mani, sorveglianza, precauzioni da contatto, isolamento dei pazienti in stanze singole (o *cohorting*) e pulizia ambientale¹²;
- segnalazione dello stato di infezione o colonizzazione da CRE nella cartella clinica, nel record elettronico del paziente e nei documenti di trasferimento o dimissione;
- **isolamento di ogni paziente colonizzato/infetto da CRE in stanza singola** possibilmente con bagno dedicato, fortemente raccomandato in caso di: polmoniti con presenza di secrezioni, pazienti con tracheostomia, allettamento protratto con presenza di decubiti in stadio 3-4, estese lesioni cutanee purulente, secrezioni gastriche (vomito) non contenute, secrezioni fecali (diarrea) non controllabili anche con uso di assorbenti per incontinenza, cateteri vascolari e drenaggi multipli, presenza di PEG, grave deterioramento cognitivo (test mini mental <18);^{16,17,18,19,20,21,22}

¹⁶ Mody L, Bradley SF, Galecki A, Olmsted RN, Fitzgerald JT, Kauffman CA, Saint S, Krein SL Conceptual model for reducing infections and antimicrobial resistance in skilled nursing facilities: focusing on residents with indwelling devices. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Mar 1;52(5):654-61

¹⁷ Gupta, N., Limbago, B.M., Pate. J.B., Kallen, A.J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(1): 60-67

- qualora l'isolamento di un paziente colonizzato/infetto da CRE in stanza singola non sia immediatamente possibile, i pazienti devono essere raggruppati in ambienti dedicati dell'ospedale (isolamento in coorte o "cohorting" dei pazienti) per limitare la loro assistenza in un'unica area e prevenire il contatto con altri pazienti, mantenendo separati tra loro pazienti colonizzati o infetti da CRE differenti e caratterizzati da meccanismi di resistenza diversi (ad esempio con produzione di carbapenemasi o no, portatori di una carbapenemasi piuttosto che un'altra, etc.);
- solo nel caso in cui non sia possibile procedere all'isolamento in stanza singola o al *cohorting*, è possibile, SOLO TEMPORANEAMENTE, prevedere l'isolamento funzionale¹² del paziente infetto/colonizzato in una stanza occupata da paziente non colonizzato/infetto, sebbene la qualità delle evidenze sull'efficacia nel contenere la diffusione dei CRE sia bassa. L'isolamento funzionale può essere eseguito solo nel caso in cui gli spazi fisici (ad es. dimensione della stanza) garantiscano il rispetto dell'implementazione delle misure di prevenzione previste per i pazienti ricoverati in regime di isolamento da contatto;
- le precauzioni da contatto devono essere considerate, sempre, lo standard dell'assistenza per i pazienti colonizzati/infetti da CRE. Tali precauzioni includono: il posizionamento appropriato del paziente; l'uso, da parte del personale, di dispositivi di protezione individuale, compresi guanti e camici; la limitazione del trasporto e del movimento del paziente; l'utilizzo di apparecchiature per l'assistenza al paziente monouso o dedicate; la priorità alla pulizia e alla disinfezione delle stanze dei pazienti¹²;
- assistenza dei pazienti colonizzati/infetti da parte di personale sanitario dedicato, ove possibile;
- educazione del personale sanitario sulle misure di sorveglianza e controllo delle infezioni da CRE, inclusa l'igiene delle mani;
- aderenza del personale alla corretta igiene delle mani (uso appropriato di gel idroalcolico o lavaggio con sapone) eseguita secondo le raccomandazioni dell'OMS, prima e dopo il contatto con ogni paziente, disponendo erogatori di soluzione idroalcolica accanto al letto di ogni paziente;
- pulizia ambientale, con particolare attenzione alla "zona paziente", ossia alle superfici che sono immediatamente vicine al letto del paziente, incluse le superfici toccate frequentemente dagli operatori sanitari durante la cura del paziente, come tastiere, monitor, manopole/pulsanti e altre superfici ad elevata frequenza di manipolazione. La pulizia accurata delle zone dei pazienti colonizzati o infetti da CRE deve essere eseguita dopo aver pulito le altre zone del paziente (cioè, le aree di isolamento devono essere pulite dopo le aree non isolate), così come la pulizia delle aree dei pazienti colonizzati o infetti da CRE deve essere eseguita dopo aver pulito le aree dedicate ai pazienti non colonizzati o infetti da CRE. Le soluzioni e le attrezzature per la pulizia devono essere smaltite/lavate immediatamente dopo aver pulito le aree contaminate/con sospetta contaminazione da CRE;
- promozione delle buone pratiche di gestione dell'ambiente per pazienti, familiari che forniscono assistenza (*caregiver*) e visitatori occasionali (ad esempio, non abbandonare sulle superfici della stanza di degenza ciò che non è strettamente necessario al paziente, anche per consentire un'adeguata pulizia giornaliera da parte degli addetti);
- corretta gestione degli effetti lettereschi;
- corretta gestione dei rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo per prevenire la contaminazione ambientale;

¹⁸ Schwaber, M.J., Carneli, Y., Harbarth, S. Controlling hospital-acquired infection due to carbapenem-resistant nterobacteriaceae (CRE). *Antibiotic Policies*. 2012; 105-115

¹⁹ Chitnis, A.S., Caruthers, P.S., Rao, A.K., Lamb, J., Lurvey, R., Beau, D.R.V., Wise, M.E. Outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a long-term acute care hospital: sustained reductions in transmission through active surveillance and targeted interventions. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2012;33(10): 984

²⁰ Schechner, V., Kotlovsky, T., Kazma, M., Mishali, H., Schwartz, D., Navon-Venezia, S., Carneli, Y. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;19(5): 451-456

²¹ Tseng W-P., Chen Y-C, Chen S-Y and Chang S-H. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018; (7):93

²² Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D6, Watson K, Humphries R, McKinnell JA. Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jan 23;6(3)

- ricondizionamento²³, dopo ogni utilizzo, di tutti gli ausili e le attrezzature fruiti da più pazienti (es. sollevatore, standing, attrezzature di palestra, apparecchiature elettromedicali);
- monitoraggio, audit e *feed-back* delle azioni di controllo delle CRE con restituzione dei dati (da eseguire con cadenze temporali adeguate al tipo di diffusione del germe: ravvicinate in caso di epidemia - per es. settimanali, meno frequenti in caso di situazione endemica - per es. ogni trimestre);
- attività di formazione periodica per il personale sul controllo delle ICA e specifica sui CRE;
- implementazione dei programmi di *Antimicrobial Stewardship*, al fine di assicurare una appropriata prescrizione antibiotica. Questi programmi devono mirare a migliorare l'efficacia clinica del trattamento antibiotico e a limitare lo sviluppo di AMR riducendo la pressione selettiva²⁴;
- adozione di un protocollo per la diagnosi e la sorveglianza dei CRE, seguendo i principi della *Diagnostic Stewardship*;
- predisposizione di materiale informativo per i pazienti in dimissione o in trasferimento presso struttura non ospedaliera, e i loro familiari;
- preparazione di materiale clinico informativo di accompagnamento del paziente in trasferimento presso altra struttura assistenziale, assicurando, altresì, una comunicazione diretta con il personale sanitario della struttura ricevente.

Un'attenzione particolare è richiesta quando si definiscono ruoli e responsabilità per la pulizia di apparecchiature presenti negli ambienti di cura (ad esempio, pompe e monitor), in quanto, talvolta, il personale addetto alle pulizie potrebbe trascurarle e altro personale sanitario potrebbe non prevedere questa attività come di competenza per il proprio ruolo.

In caso di eventi epidemici è, inoltre, necessario:

- rafforzare i programmi di pulizia accurata per la zona del paziente colonizzato o infetto da CRE;
- eseguire colture di sorveglianza dell'ambiente nella zona del paziente colonizzato o infetto da CRE;
- se necessario, prevedere la chiusura del reparto oppure la limitazione di nuovi ricoveri e/o trasferimenti al/dal reparto e/o il trasferimento temporaneo di tutti i pazienti in un altro reparto, al fine di consentire l'aumento della frequenza e della qualità della pulizia (più di due volte un giorno se aumenta il rischio di contaminazione ambientale con fluidi corporei).

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota presso le strutture sanitarie operanti sul territorio nazionale, MMG e PLS.

Referenti:

Dr.ssa Stefania Iannazzo
Dr.ssa Michela Sabbatucci

Il Direttore dell'Ufficio 5
Dott. Francesco Maraglino

Il Direttore Generale DGPRES
***F.to Dott. Claudio D'Amario**

***"firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993"**

²³ "Ricondizionamento": un processo eseguito su un dispositivo usato per consentirne un riutilizzo sicuro, comprendente la pulizia, la disinfezione, la sterilizzazione e le procedure associate, nonché i test e il ripristino della sicurezza tecnica e funzionale del dispositivo usato.

²⁴ Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Disponibile al seguente link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf



Allegato 1: scheda per raccogliere le informazioni sui casi di malattia invasiva da CRE da mandare esclusivamente attraverso piattaforma web CRE-ISS

La struttura designata a livello regionale²⁵ competente per territorio inserisce sul sito Web CRE-ISS (<https://www.iss.it/site/cre/>) la scheda entro 48 ore. I dati della sezione A della presente scheda non saranno visibili alla Regione, al Ministero della salute e all'ISS. Eventuali informazioni possono essere richieste a sorveglianza.kpc@iss.it

Data compilazione:

Sezione A

Nome: _____ Cognome: _____
 Data di nascita: _____ Codice fiscale: _____
 Numero Cartella clinica: _____
 Data del ricovero: _____

Sezione B

Sesso F M Età || se età < 1 anno, mesi ||
 Nazione di residenza: _____
 Comune di residenza: _____ Provincia di residenza: _____

Caso Segnalato/Notificato da:

Nome Cognome: _____ Azienda sanitaria: _____
 Ospedale/Struttura: _____ Regione: _____ Provincia: _____
 Città: _____ Fax: _____ e-mail: _____
 Telefono: _____

DATI DEL PAZIENTE

Data inizio sintomi di infezione: _____

Origine presunta dell'infezione: acquisita in Italia acquisita in Paese estero (indicare quale):

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

a domicilio in ospedale*:

in struttura residenziale territoriale (RSA o simili)

*indicare il nome dell'ospedale

Se in ospedale, indicare l'area di degenza (indicare una sola opzione):

<input type="checkbox"/> Terapia Intensiva	<input type="checkbox"/> Chirurgia dei trapianti
<input type="checkbox"/> Oncologia	<input type="checkbox"/> Lungodegenza/Geriatria/Riabilitazione
<input type="checkbox"/> Ematologia	<input type="checkbox"/> Medicina /Malattie infettive
<input type="checkbox"/> Neuro-riabilitazione/Unità spinale	<input type="checkbox"/> Chirurgia generale o specialistica
<input type="checkbox"/> Pronto Soccorso /Breve Osservazione	<input type="checkbox"/> Altra area di degenza

Esito:

- Dimesso
- Deceduto
- Ancora ricoverato
- Trasferito presso altra struttura:

Esito registrato in data:

²⁵ In base all'organizzazione locale, i referenti per la sorveglianza dell'AMR, in collaborazione con le autorità competenti, identificano il modello organizzativo appropriato decidendo il livello dell'inserimento dei dati (ad esempio a livello di SIS/ASL, o di Dipartimento di Prevenzione, o di Direzione Sanitaria, etc.).

Microrganismo isolato: *Klebsiella pneumoniae*

Isolamento da sangue prelevato in data:

Criterio microbiologico per la definizione di caso²⁶:

- Resistenza a imipenem e/o meropenem e/o ertapenem
- Positività a test di conferma per Produzione di carbapenemasi (specificare nella tabella sottostante il tipo di conferma).

Conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi	Conferma del tipo di carbapenemasi mediante analisi molecolare
Positività per (anche più di una): <input type="checkbox"/> KPC (mediante test di sinergia) <input type="checkbox"/> Metallo Enzima (mediante test di sinergia)	Positività per (anche più di una): <input type="checkbox"/> KPC <input type="checkbox"/> VIM <input type="checkbox"/> NDM <input type="checkbox"/> OXA-48 <input type="checkbox"/> IMP

Origine presunta della batteriemia: (indicare anche più di una opzione)

<input type="checkbox"/> primitiva <input type="checkbox"/> catetere venoso centrale/periferico <input type="checkbox"/> polmonite (escluse quelle associate a ventilazione) <input type="checkbox"/> polmonite associata a ventilazione <input type="checkbox"/> infezione delle vie urinarie	<input type="checkbox"/> infezione addominale <input type="checkbox"/> infezione della ferita chirurgica (ISC) <input type="checkbox"/> infezione della cute e dei tessuti molli (non ISC) <input type="checkbox"/> colonizzazione intestinale
--	---

Microrganismo isolato: *Escherichia coli*

Isolamento da sangue prelevato in data:

Criterio microbiologico per la definizione di caso²⁷:

- non sensibilità (R/I) a imipenem e/o meropenem e/o ertapenem
- Positività a test di conferma per Produzione di carbapenemasi (specificare nella tabella sottostante il tipo di conferma).

Conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi	Conferma del tipo di carbapenemasi mediante analisi molecolare
Positività per (anche più di una): <input type="checkbox"/> KPC (mediante test di sinergia) <input type="checkbox"/> Metallo Enzima (mediante test di sinergia)	Positività per (anche più di una): <input type="checkbox"/> KPC <input type="checkbox"/> VIM <input type="checkbox"/> NDM <input type="checkbox"/> OXA-48 <input type="checkbox"/> IMP

Origine presunta della batteriemia: (indicare anche più di una opzione)

<input type="checkbox"/> primitiva <input type="checkbox"/> catetere venoso centrale/periferico <input type="checkbox"/> polmonite (escluse quelle associate a ventilazione) <input type="checkbox"/> polmonite associata a ventilazione <input type="checkbox"/> infezione delle vie urinarie	<input type="checkbox"/> infezione addominale <input type="checkbox"/> infezione della ferita chirurgica (ISC) <input type="checkbox"/> infezione della cute e dei tessuti molli (non ISC) <input type="checkbox"/> colonizzazione intestinale
--	---

²⁶ Un isolato da sangue di *K. pneumoniae* va segnalato se resistente ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem) e/o produttore di carbapenemasi e/o con presenza di geni codificanti carbapenemasi confermata attraverso test di laboratorio. Vanno comunque segnalati i ceppi produttori di carbapenemasi (con conferma fenotipica o genotipica) anche se questa caratteristica è rilevata in ceppi di categoria I o S.

²⁷ Un isolato da sangue di *E. coli* va segnalato se resistente ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem) e/o produttore di carbapenemasi e/o con presenza di geni codificanti carbapenemasi confermata attraverso test di laboratorio. Vanno comunque segnalati i ceppi produttori di carbapenemasi (con conferma fenotipica o genotipica) anche se questa caratteristica è rilevata in ceppi di categoria I o S.

Allegato 2: Istruzioni operative per il sito web CRE-ISS per la segnalazione degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi

Il sito web dedicato all'inserimento (CRE-ISS) è il seguente:

<https://www.iss.it/site/cre/>

Flusso dei dati:

Il sito web CRE-ISS è stato sviluppato per garantire la massima flessibilità delle organizzazioni locali e regionali. I referenti per la sorveglianza dell'AMR individuati presso la propria Regione/P.A., in collaborazione con le autorità competenti ove previsto, dovranno identificare il modello organizzativo che intendono adottare per la sorveglianza dei casi di infezione invasiva da CRE, e condividerlo con le strutture assistenziali territoriali. Si raccomanda di identificare una organizzazione di lavoro che preveda una suddivisione chiara dei compiti, identificando le figure professionali che compilano la scheda cartacea (che rimane a livello locale) e quelle che inseriscono il caso sul sito web CRE-ISS.

Le Regioni che già dispongono di propri sistemi informativi per la raccolta di dati sulle infezioni da CRE, potranno trasmettere i propri dati, previo accordo con l'ISS, attraverso i loro sistemi, al fine di evitare un doppio inserimento; a tali Regioni sarà comunque garantito l'accesso alla piattaforma CRE-ISS per la verifica dei dati pervenuti.

Nel rispetto della autonomia organizzativa, si riporta qui il flusso di riferimento:

- 1) il professionista sanitario che diagnostica/identifica il caso (ad es. il microbiologo) segnala entro 48 ore il caso alla Direzione sanitaria dell'Azienda Ospedaliera o alla Direzione Medica del Presidio Ospedaliero mediante scheda cartacea (allegato 1) o scheda informatizzata, secondo le disposizioni locali.
- 2) La Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera o la Direzione Medica di Presidio Ospedaliero o il Dipartimento di prevenzione dell'ASL (secondo le disposizioni locali) raccoglierà i dati eventualmente mancanti, ai fini della segnalazione (luogo insorgenza dei sintomi, origine della batteriemia, esito dell'infezione) e provvederà all'inserimento del caso sul sito web CRE-ISS, possibilmente entro 1 settimana.

Le segnalazioni già inserite possono essere riaperte e modificate dagli stessi utenti che le hanno create per eventuali aggiornamenti. Questa funzione è stata prevista soprattutto per il campo ESITO che prevede un aggiornamento fino a 30 giorni dalla data di diagnosi.

Richiesta delle credenziali per l'accesso al sito

Le credenziali per l'accesso al sito web CRE-ISS possono essere richieste direttamente nell'area REGISTRAZIONE nello stesso sito web.

L'utente identificato per la segnalazione dovrà compilare una schermata con i propri dati. Al termine della procedura riceverà al suo indirizzo e-mail la richiesta di inviare una PEC dalla istituzione a cui appartiene (ad esempio Ospedale o ASL) all'indirizzo PEC dell'ISS (sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it) con la conferma della richiesta stessa. Entro 48 ore dal ricevimento della PEC l'utente sarà abilitato per inserire le proprie segnalazioni. Le utenze sono strettamente personali e non sono accettate utenze generiche (es. una utenza unica per lo stesso Ospedale). È prevista anche una procedura per il recupero di password dimenticate.

Il sistema prevede delle utenze locali addette all'inserimento/modifica/cancellazione delle schede (es. personale della microbiologia, personale clinico, personale delle direzioni sanitarie, personale del CIO) e delle utenze di area (ASL o Regioni); sia le utenze locali che quelle di area possono inserire segnalazioni per potere garantire una flessibilità per diverse organizzazioni di lavoro.

Sia le utenze locali che quelle di area devono essere registrate attraverso il sito web.

I segnalatori (coloro che inseriscono il caso sul sito web CRE-ISS) possono, in qualunque momento, visualizzare e modificare tutti i casi individuali da loro inseriti. La modifica dei dati trasmessi dalle Regioni che dispongono di propri sistemi informatizzati, avverrà con modalità differenti.

Gli utenti di area (es. servizi di igiene pubblica e autorità regionali competenti), oltre a potere inserire dei casi, possono visualizzare i dati della zona di loro competenza ed eventualmente incrociare questi dati con altre fonti informative.

Ulteriori informazioni sulla sorveglianza CRE-ISS, possono essere scaricate dal sito web CRE-ISS o richieste via e-mail a sorveglianza.kpc@iss.it.

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie

e Osservatorio Epidemiologico

Servizio 8

"Qualità, Governo Clinico e Centro regionale per la
Gestione del rischio sanitario e la Sicurezza dei pazienti"

Prot. DASOE/8/ 21392

Palermo li 29-06-2021

Oggetto: Direttiva Regionale CRE – Sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)” – PNCAR e circolare del ministero della salute prot. 1479 del 17/01/2020

Ai Direttori Generali e ai Direttori Sanitari delle ASP, delle Aziende Ospedaliere e delle Aziende Ospedaliere Universitarie, IRCCS Bonino Pulejo, Ismett, Oasi di Troina, IOR Rizzoli Bagheria, Ospedale Buccheri La Ferla, Fondazione G. Giglio di Cefalù

Ai Rappresentanti Legali delle Case di Cura Private Accreditate

Con la presente direttiva si forniscono le nuove modalità di adesione al protocollo di sorveglianza delle batteriemie da *Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)*, in ottemperanza alla circolare del Ministero della salute prot. 1479 del 17/01/2020, con l'obiettivo di raccogliere sistematicamente le segnalazioni dei casi da tutto il territorio regionale, analizzare i dati, monitorare la diffusione e l'evoluzione di queste infezioni, trasmettere periodicamente i dati all'Istituto Superiore di Sanità in accordo al protocollo nazionale.

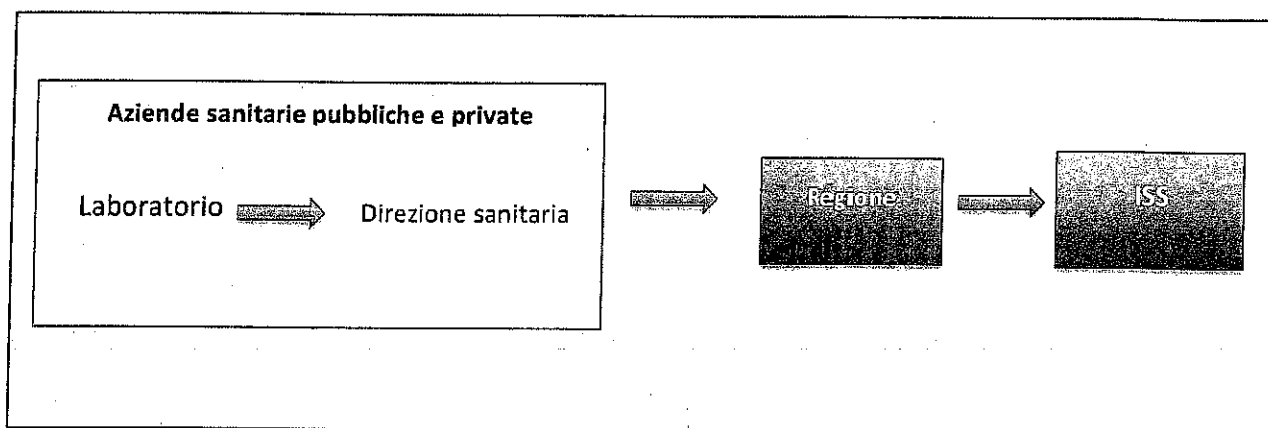
1. Adesione al protocollo di sorveglianza nazionale e regionale delle batteriemie da CRE

Considerato il carattere prioritario del problema delle batteriemie sostenute da CRE, tutte le aziende sanitarie pubbliche e private accreditate sono obbligate ad aderire al protocollo di sorveglianza regionale/nazionale degli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) provvedendo alla segnalazione secondo i tempi e le modalità di seguito indicate.

Nella figura 1 viene mostrato il flusso di trasmissione dei dati:

- le aziende sanitarie segnalano i casi sulla piattaforma regionale Qualitasiciliassr,
- la Regione raccoglie i dati e li trasmette all'ISS,

Figura 1 – Flusso trasmissione dati della sorveglianza delle batteriemie da CRE



2. Definizione di caso e segnalazione

Tutte le Direzioni Sanitarie pubbliche e private accreditate devono effettuare sulla piattaforma regionale Qualitasiciliassr la segnalazione della scheda di notifica di tutti i pazienti con batteriemia da CRE, che rispondano alla seguente definizione di caso: **batteriemia causata da *K. pneumoniae* o *E. coli*** che presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:

a) *resistenza ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem)*

e/o

b) *produzione di carbapenemasi e/o presenza di geni codificanti carbapenemasi confermata attraverso test di laboratorio.*

Al riguardo la Circolare ministeriale sottolinea l'importanza di approfondire la caratterizzazione dei ceppi (punto b) - deve essere puntualmente riportata sulla scheda informatica di notifica - per tutti

gli isolati che già soddisfino il punto a). Inoltre, si fa notare che vanno comunque segnalati i ceppi produttori di carbapenemasi (confermati anche solo genotipicamente) anche se questa caratteristica è rilevata in ceppi di categoria I o S.

Si precisa che per ogni paziente deve essere segnalato solo il primo caso nell'anno solare causato dalla stessa specie.

3. Diagnosi/Identificazione caso presso il Laboratorio di microbiologia (entro 48 ore)

Il referente del laboratorio di microbiologia pubblico o privato accreditato che diagnostica/identifica l'isolato, ne segnala - **immediatamente** - il caso alla Direzione sanitaria dell'Azienda Ospedaliera o alla Direzione Medica del Presidio Ospedaliero, e provvede - **entro 48 ore** - all'inserimento dei dati sulla scheda informatica disponibile sulla piattaforma *Qualitasiciliassr* nella sezione **Sorveglianza CRE**. Il rispetto della tempistica è di fondamentale importanza per consentire l'attivazione delle conseguenziali misure di prevenzione e controllo, nonché di appropriatezza della terapia.

Al fine di favorire la tempestività della segnalazione, si raccomanda alle Direzioni Aziendali di attivare un sistema di *smart monitoring*, eventualmente tramite apposito modulo software da interfacciare/integrare al LIS, con la funzione di inviare sistematicamente ogni diagnosi con le caratteristiche descritte al punto 2, con specifico *alert* - tramite sms e/o e-mail ad una lista predefinita di contatti.

Si sottolinea che oltre ai laboratori di microbiologia della rete dei laboratori (D.A. 356/2019) aderenti alla Sorveglianza ARISS, dovranno aderire tutti i laboratori delle strutture pubbliche e private che effettuano diagnosi secondo le definizioni di caso descritte al punto 2.

4. Attivazione della Direzione Sanitaria ed integrazione dati (entro una settimana)

La Direzione Sanitaria dell'Azienda Sanitaria pubblica o privata accreditata o la Direzione Medica di Presidio Ospedaliero, ricevuta la segnalazione, provvede immediatamente ad attivare le misure di prevenzione e controllo, così come descritto nella circolare, ed a raccogliere i dati eventualmente mancanti (luogo insorgenza dei sintomi, origine della batteriemia, esito dell'infezione) provvedendo, entro il tempo massimo di una settimana, all'integrazione delle suddette informazioni sulla piattaforma *Qualitasiciliassr*.

5. Aggiornamento schede informatiche

In ogni caso le schede informatiche compilate secondo le indicazioni di cui ai punti 2 e 3 possono essere sempre riaperte e modificate dagli stessi utenti che le hanno create per eventuali aggiornamenti. Tale funzione è prevista in modo particolare per il campo ESITO che prevede un aggiornamento fino a 30 giorni dalla data di diagnosi.

6. Referente aziendale CRE

Al fine di coordinare le attività previste dalla presente nota tutte le aziende sanitarie pubbliche e private accreditate individuano, tra i dirigenti medici di direzione sanitaria, un referente aziendale CRE. Il nome e la delibera di individuazione del referente devono essere trasmessi entro 7 giorni dalla ricezione della presente direttiva all'indirizzo cre@qualitasiciliassr.it.

7. Richiesta delle credenziali per l'accesso al sito Sorveglianza CRE - Qualitasiciliassr

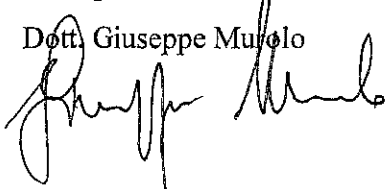
Le credenziali per l'accesso alla piattaforma informatica predisposta sul portale "QualitaSiciliaSSR" verranno erogate su richiesta delle Direzioni Sanitarie delle Aziende pubbliche o private accreditate.

Nella richiesta dovrà essere indicato il nome del referente della Direzione Sanitaria, di cui al punto 6, per il quale sarà creato un account con ruolo di supervisore dell'applicativo di gestione delle schede CRE (inserimento/modifica/cancellazione delle schede). L'account di supervisore creato su indicazione della Direzione, avrà a sua volta la possibilità, nell'ambito della Azienda di riferimento di creare ulteriori account per la gestione ordinaria delle schede CRE (inserimento delle schede), in particolare per il Referente del laboratorio di microbiologia e per gli altri professionisti di Direzione Sanitaria/ Direzione Medica e Laboratorio di Microbiologia, che partecipano alla Sorveglianza CRE.

Al suddetto indirizzo email potranno pervenire tutti i quesiti di natura tecnica riguardanti l'applicativo di gestione delle schede CRE.

Il Dirigente del Servizio 8

Dott. Giuseppe Murolo



Il Dirigente Generale ad interim

Ing. Mario La Rocca

