



# 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

Federazione nazionale degli ordini dei medici  
chirurghi e degli odontoiatri  
[segreteria@pec.fnomceo.it](mailto:segreteria@pec.fnomceo.it)

Assessorati alla Sanità Province  
Autonome Trento e Bolzano

Comando carabinieri tutela della salute – NAS  
sede centrale  
[srm20400@pec.carabinieri.it](mailto:srm20400@pec.carabinieri.it)

U.S.M.A.F. – S.A.S.N.

Direzione Generale della programmazione  
sanitaria

Istituto Superiore di Sanità  
[protocollo.centrale@pec.iss.it](mailto:protocollo.centrale@pec.iss.it)

Direzione Generale della comunicazione e dei  
rapporti europei e internazionali

Croce rossa italiana  
[comitato.nazionale@cert.cri.it](mailto:comitato.nazionale@cert.cri.it)

AIFA [direzione.generale@pec.aifa.gov.it](mailto:direzione.generale@pec.aifa.gov.it)

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive –  
IRCCS “Lazzaro Spallanzani”  
[direzione generale@pec.inmi.it](mailto:direzione generale@pec.inmi.it)

Ministero della difesa  
Ispettorato generale della sanità  
[stamadifesa@postacert.difesa.it](mailto:stamadifesa@postacert.difesa.it)

Istituto nazionale per la promozione della salute  
delle popolazioni migranti e per il contrasto delle  
malattie della povertà (INMP)  
[inmp@pec.inmp.it](mailto:inmp@pec.inmp.it)

Ministero degli Affari Esteri  
[gabinetto.ministro@cert.esteri.it](mailto:gabinetto.ministro@cert.esteri.it)

Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale  
Luigi Sacco [protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it](mailto:protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it)

Capo del Dipartimento della Protezione Civile  
Presidenza del Consiglio dei Ministri  
[protezionecivile@pec.governo.it](mailto:protezionecivile@pec.governo.it)

**OGGETTO: *Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Enterobatteri Resistenti ai carbapenemi (CRE)*  
– 26 settembre 2019.**

Lo scorso 26 settembre, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma ha pubblicato il Rapid Risk Assessment (RRA)<sup>1</sup> in oggetto, che si fornisce in allegato, per aggiornare il rischio di diffusione degli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) nell'Unione Europea (UE) e nell'Area Economica Europea (AEE), rispetto al precedente RRA dello scorso anno<sup>2</sup>. Pertanto, la presente nota vuole fornire un aggiornamento rispetto alla precedente<sup>3</sup> pubblicata dallo scrivente Ministero.

La resistenza ai carbapenemi nei batteri appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*, come *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*, rappresenta una minaccia significativa per i

<sup>1</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-second-update>

<sup>2</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-first-update>

<sup>3</sup> Circolare ministeriale 1 agosto 2018 - Rapid Risk Assessment ECDC: Enterobatteri resistenti ai Carbapenemi - primo aggiornamento del 4 giugno 2018. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=65182&parte=1%20&serie=null>

cittadini, i pazienti e i sistemi sanitari in tutti i paesi dell'Unione Europea/Spazio economico europeo (UE/SEE). Le infezioni da CRE sono associate ad alta mortalità, con tassi dal 30% al 75%<sup>4</sup>, soprattutto in pazienti con infezioni del flusso sanguigno<sup>5</sup>, principalmente a causa dei ritardi nella somministrazione di un trattamento efficace e della disponibilità limitata di opzioni terapeutiche efficaci. Inoltre, sono stati segnalati ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi particolarmente virulenti, con un potenziale di diffusione globale. Sebbene la resistenza antimicrobica sia rara nei ceppi di *K. pneumoniae* ipervirulenti, sono stati descritti isolati che combinano resistenza ai carbapenemi, elevata trasmissibilità e ipervirulenza, finora principalmente in Asia<sup>6,7</sup>, con mortalità complessiva estremamente elevata (84%)<sup>8</sup>. I ceppi ipervirulenti di *K. pneumoniae* si stanno diffondendo nella comunità, causando gravi infezioni in individui giovani sani senza comorbidità<sup>9</sup>.

I recenti eventi di importazione transfrontaliera dopo il trasferimento di pazienti, insieme ai grandi focolai regionali, nonché il peggioramento della situazione epidemiologica dei CRE nell'UE/SEE, evidenziano l'elevato rischio di ulteriore diffusione e la necessità di maggiori sforzi di controllo, descritte nelle sezioni seguenti di questo documento.

Per quanto riguarda la situazione epidemiologica dei CRE nei paesi UE/SEE, si rimanda alla recente pubblicazione del rapporto della Rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica (EARS-Net, che raccoglie i dati degli isolati invasivi provenienti da sangue e liquido cerebrospinale nei paesi UE/SEE) per il 2018<sup>10</sup>. In generale, permane il gradiente nelle percentuali di resistenza, con quelle inferiori segnalate dai paesi del nord e le più elevate nel sud e nell'est dell'Europa, con oltre la metà degli isolati di *E. coli* e oltre un terzo degli isolati di *K. pneumoniae* resistenti ad almeno un gruppo antimicrobico sotto sorveglianza e con frequente resistenza combinata a diversi gruppi antimicrobici. La diffusione dei CRE produttori di carbapenemasi nell'UE/SEE è spesso legata, in particolare per *K. pneumoniae*, a specifici lignaggi clonali, come *K. pneumoniae* tipi 11, 15, 101, 258/512 e i loro derivati<sup>11</sup>.

Nel mondo, le regioni e i paesi con la più alta prevalenza di CRE sono il subcontinente indiano (NDM CRE), Stati Uniti, Israele, Grecia e Italia (KPC CRE), Turchia, Medio Oriente e Nord Africa (OXA-48 CRE)<sup>12,13,14</sup>. Per il Sud-est asiatico, sono state stimate percentuali di resistenza ai carbapenemi > 5% per *K. pneumoniae* in Vietnam, Filippine, Indonesia e Thailandia e per *E. coli* in Myanmar e Indonesia<sup>15</sup>. Prove indirette circa la prevalenza di CRE in diverse regioni sono fornite anche dallo stato di portatore di CRE in pazienti trasferiti da ospedali in altre regioni del mondo<sup>16</sup> e in viaggiatori di ritorno in Europa da altre regioni<sup>17</sup>.

<sup>4</sup> Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2016 May 1;44(5):539-43.

<sup>5</sup> Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Apr;69(4):357-62.

<sup>6</sup> Gu D, Dong N, Zheng Z, Lin D, Huang M, Wang L, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):37-46.

<sup>7</sup> Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2017;7:483.

<sup>8</sup> Shankar C, Nabarro LE, Anandan S, Ravi R, Babu P, Munusamy E, et al. Extremely High Mortality Rates in Patients with Carbapenem-resistant, Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* Blood Stream Infections. *J Assoc Physicians India.* 2018 Dec;66(12):13-6.

<sup>9</sup> Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2017;7:483.

<sup>10</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>

<sup>11</sup> David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nature microbiology.* 2019 Jul 29.

<sup>12</sup> El-Herte RI, Kanj SS, Matar GM, Araj GF. The threat of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Lebanon: an update on the regional and local epidemiology. *Journal of infection and public health.* 2012 Jun;5(3):233-43.

<sup>13</sup> Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20(9):821-30.

<sup>14</sup> Mitgang EA, Hartley DM, Malchione MD, Koch M, Goodman JL. Review and mapping of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Africa: Using diverse data to inform surveillance gaps. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Sep;52(3):372-84.

<sup>15</sup> Malchione MD, Torres LM, Hartley DM, Koch M, Goodman JL. Carbapenem and colistin resistance in Enterobacteriaceae in Southeast Asia: Review and mapping of emerging and overlapping challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Jul 29.

<sup>16</sup> Kalpoe JS, Al Naiemi N, Poirel L, Nordmann P. Detection of an Ambler class D OXA-48-type beta-lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* strain in The Netherlands. *J Med Microbiol.* 2011 May;60(Pt 5):677-8.

<sup>17</sup> Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the Tropics. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 15;61(4):593-600.

La terapia di combinazione con due o più agenti attivi ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza tra i pazienti con un'alta probabilità di morte<sup>18</sup>. Nel giugno 2016, è stata approvata dalla Commissione Europea la ceftazidima-avibactam, una nuova combinazione di antibiotici con attività contro le infezioni da CRE (ad eccezione delle infezioni da metallo-beta-lattamasi che producono CRE, come NDM o VIM), da utilizzare nell'UE per il trattamento di infezioni complicate addominali, del tratto urinario, polmonite acquisita in ospedale (inclusa la polmonite associata a ventilazione) e le infezioni dovute a batteri Gram-negativi aerobici in cui le opzioni terapeutiche sono limitate<sup>19</sup>. Alcuni risultati sono promettenti, sebbene vi siano preoccupazioni per lo sviluppo di resistenza<sup>20</sup>. Anche la combinazione meropenem-vaborbactam è stata autorizzata nell'UE per le stesse indicazioni del ceftazidime-avibactam<sup>21</sup> e ci sono ulteriori nuovi composti o combinazioni in sviluppo come imipenem-relebactam, plazomycin, cefiderocol, eravacycline e aztreonam-avibactam<sup>22</sup>.

## Rischio di trasmissione dei CRE e focolai in ambito sanitario

I CRE hanno un elevato potenziale di provocare focolai in ambito sanitario. Tali focolai sono stati segnalati da diversi Stati Membri dell'UE, ad es. Repubblica ceca, Francia, Germania, Grecia, Spagna, Paesi Bassi e Regno Unito, incluso il nostro paese<sup>23</sup>. Nel 2019, un focolaio esteso di CRE con produzione di NDM in Toscana è stato segnalato tramite l'Early Warning and Response System (EWRS)<sup>24</sup>. I fattori di rischio per l'acquisizione di CRE in contesti sanitari sono simili a quelli segnalati per l'acquisizione di altri batteri multiresistenti. Questi includono l'ammissione e/o la lunga degenza in un'unità di terapia intensiva (UTI), una malattia grave, l'utilizzo di dispositivi invasivi e una precedente terapia antimicrobica, soprattutto se con carbapenemi<sup>25,26</sup>.

L'eradicazione della resistenza ai carbapenemi dalla flora intestinale è difficile. Le percentuali di clearance spontanea variano tra gli studi<sup>27</sup> e sono stati riportati casi di trasporto continuo oltre i due anni<sup>28</sup>. L'eradicazione del trasporto di CRE è stata anche tentata mediante trapianto di microbiota fecale<sup>29,30,31,32</sup>.

È stato documentato il ruolo come serbatoio e fonte di CRE dell'ambiente ospedaliero, inclusi impianti idraulici per acque reflue mal progettati e lavandini, che richiedono un trattamento speciale

<sup>18</sup> Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jul;17(7):726-34.

<sup>19</sup> European Medicines Agency. Zavicefta - ceftazidime / avibactam. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human\\_med\\_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human_med_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

<sup>20</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Emergence-of-resistance-to%20CAZ-AVI-in-CRE-Enterobacteriaceae.pdf>.

<sup>21</sup> European Medicines Agency. Vaborem -meropenem / vaborbactam. Amsterdam: EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem>.

<sup>22</sup> Rodriguez-Bano J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Apr;31(2).

<sup>23</sup> Gaibani P, Colombo R, Arghittu M, Cariani L, Ambretti S, Bua G, et al. Successful containment and infection control of a Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in an Italian hospital. *New Microbiol.* 2014 Jan;37(1):87-90.

<sup>24</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018-2019. Stockholm ECDC; 2019. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>.

<sup>25</sup> Brizendine KD, Richter SS, Cober ED, van Duin D. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection following solid organ transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Jan;59(1):553-7.

<sup>26</sup> Savard P, Perl TM. Combating the spread of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a battle that infection prevention should not lose. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20(9):854-61.

<sup>27</sup> Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control.* 2013 Dec;41(12):1167-72.

<sup>28</sup> Lubbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducombe T, Eckmanns T, et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control.* 2014 Apr;42(4):376-80.

<sup>29</sup> Saidani N, Lagier JC, Cassir N, Million M, Baron S, Dubourg G, et al. Faecal microbiota transplantation shortens the colonisation period and allows re-entry of patients carrying carbapenemase-producing bacteria into medical care facilities. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Apr;53(4):355-61.

<sup>30</sup> Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, et al. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *J Hosp Infect.* 2018 Aug;99(4):481-6.

<sup>31</sup> Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect.* 2017 Apr;95(4):433-7.

<sup>32</sup> Mahieu R, Cassisa V, Sanderink D, Chenouard R, Pailhories H, Kempf M, et al. Iterative Fecal Microbiota Transplantations for Eradicating Digestive Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Is It Worth It? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017 Oct;38(10):1265-6.

dell'acqua o misure di disinfezione per un controllo efficaci<sup>33,34</sup>. Recenti studi hanno rivelato che serbatoi ambientali ospedalieri hanno permesso la diffusione di plasmidi che conferiscono resistenza ai carbapenemi a diverse specie e ceppi clonali di *Enterobacteriaceae*<sup>33,34,35,36</sup>. Ciò evidenzia il valore della sorveglianza genomica avanzata per rilevare le epidemie, nonché la necessità di progettare in sicurezza l'ambiente del paziente in ospedale e dei dispositivi medici per evitare contaminazioni e/o consentire un'adeguata pulizia e disinfezione.

### **Rischio di diffusione dei CRE in comunità**

Mentre i ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi attualmente sono più frequenti e hanno maggiori probabilità di causare focolai in ambito assistenziale, quelli di *E. coli* resistente ai carbapenemi presentano un rischio maggiore di diffusione nella comunità. Vi sono prove crescenti che l'*E. coli* patogeno extra-intestinale possa essere trasmesso all'uomo da una fonte animale alimentare<sup>37,38</sup>. La produzione di carbapenemasi è stata riportata anche nell'agente patogeno di origine alimentare *Salmonella enterica*<sup>39</sup>. La trasmissione oro-fecale e attraverso la catena alimentare hanno il potenziale di diffondere questa resistenza in comunità, anche tra la popolazione sana e giovane. I dati sulla prevalenza dell'infezione da CRE acquisita in comunità sono scarsi. Una revisione del 2017<sup>40</sup> ha descritto che una quota dallo 0,04% al 29,5% delle infezioni da CRE sarebbero state acquisite o avrebbero avuto esordio in comunità. Tuttavia, recentemente nell'UE sono stati segnalati casi di infezione da CRE a insorgenza comunitaria in soggetti che non avevano ricevuto assistenza sanitaria nei tre mesi precedenti<sup>41</sup>.

Recentemente, la presenza di CRE è stata documentata anche nell'ambiente - campioni provenienti da un sito di balneazione in Irlanda, un ecosistema fluviale spagnolo e acque reflue nel Regno Unito<sup>42,43,44</sup> -, che costituisce una potenziale fonte di infezione e diffusione ulteriore.

### **Rischio di diffusione dei CRE in altri Paesi**

Focolai di CRE dovuti a viaggiatori o al trasferimento oltre confine di pazienti infettati o colonizzati sono già stati descritti per molti Paesi in Europa<sup>10,45</sup> e nel mondo<sup>46</sup>.

### **Rischio per il funzionamento dei sistemi sanitari**

Oltre alla elevata morbosità e mortalità, le infezioni da CRE causano un sovraccarico dei sistemi sanitari per le prolungate ospedalizzazioni, le ulteriori ore di lavoro del personale di

<sup>33</sup> Decraene V, Phan HTT, George R, Wyllie DH, Akinremi O, Aiken Z, et al. A Large, Refractory Nosocomial Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* Demonstrates Carbapenemase Gene Outbreaks Involving Sink Sites Require Novel Approaches to Infection Control. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec;62(12).

<sup>34</sup> Tofteland S, Naseer U, Lislevand JH, Sundsfjord A, Samuelsen O. A long-term low-frequency hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* involving Intergenous plasmid diffusion and a persisting environmental reservoir. *PLoS One*. 2013;8(3):e59015.

<sup>35</sup> Weingarten RA, Johnson RC, Conlan S, Ramsburg AM, Dekker JP, Lau AF, et al. Genomic Analysis of Hospital Plumbing Reveals Diverse Reservoir of Bacterial Plasmids Conferring Carbapenem Resistance. *mBio*. 2018 Feb 6;9(1).

<sup>36</sup> Conlan S, Thomas PJ, Deming C, Park M, Lau AF, Dekker JP, et al. Single-molecule sequencing to track plasmid diversity of hospital-associated carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Sci Transl Med*. 2014 Sep 17;6(254):254ra126.

<sup>37</sup> Manges AR, Johnson JR. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):712-9.

<sup>38</sup> Lazarus B, Paterson DL, Mollinger JL, Rogers BA. Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 1;60(3):439-52.

<sup>39</sup> Le Hello S, Harrois D, Bouchrif B, Sontag L, Elhani D, Guibert V, et al. Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):672-9.

<sup>40</sup> Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Aug;50(2):127-34.

<sup>41</sup> Politi L, Gartzonika K, Spanakis N, Zarkotou O, Poulou A, Skoura L, et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2019 May 7.

<sup>42</sup> Mahon BM, Brehony C, Cahill N, McGrath E, O'Connor L, Varley A, et al. Detection of OXA-48-like-producing *Enterobacteriales* in Irish recreational water. *Sci Total Environ*. 2019 Nov 10;690:1-6.

<sup>43</sup> Piedra-Carrasco N, Fabrega A, Calero-Caceres W, Cornejo-Sanchez T, Brown-Jaque M, Mir-Cros A, et al. Carbapenemase-producing *enterobacteriaceae* recovered from a Spanish river ecosystem. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175246.

<sup>44</sup> Ludden C, Reuter S, Judge K, Gouliouris T, Blane B, Coll F, et al. Sharing of carbapenemase-encoding plasmids between *Enterobacteriaceae* in UK sewage uncovered by MinION sequencing. *Microbial genomics*. 2017 Jul;3(7):e000114.

<sup>45</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>

<sup>46</sup> World Health Organization Regional Office for Europe. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual Report for 2017. Copenhagen: WHO; 2017. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/354434/WHO\\_CAESAR\\_AnnualReport\\_2017.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/354434/WHO_CAESAR_AnnualReport_2017.pdf)

assistenza e cura, i ripetuti test diagnostici necessari, gli interventi di controllo da attuare, e quindi il costo complessivo molto maggiorato per paziente.

### **Interventi per la riduzione del rischio**

Per le indicazioni relative ai seguenti interventi:

1. Azioni correlate alle limitate opzioni terapeutiche e all'alta mortalità
2. Azioni per la prevenzione della trasmissione dei CRE nei setting assistenziali
3. Azioni per la prevenzione della diffusione dei CRE nella comunità
4. Azioni per la prevenzione della diffusione transfrontaliera dei CRE

si rimanda alla precedente<sup>3</sup> circolare ministeriale. Nel nuovo RRA, l'ECDC raccomanda:

5. Azioni volte alla riduzione dei rischi per i sistemi sanitari

Sono raccomandati: un numero adeguato di personale di assistenza e cura; addetti al controllo delle infezioni; finanziamenti adeguati per gli ospedali al fine di assicurare lo svolgimento delle corrette misure di controllo delle infezioni. Nella maggior parte dei Paesi europei, la prevalenza dei CRE è bassa. Tuttavia, quando i CRE diventano endemici, gli sforzi per il controllo richiedono investimenti economici maggiori e risultano, comunque, meno efficaci. La Direzione della struttura dovrebbe opportunamente valutare la messa a disposizione di materiale informativo e di supporto amministrativo e organizzativo, tramite l'allocazione di fondi dedicati e adeguati, per il piano di prevenzione e controllo delle infezioni.

6. Azioni ulteriori Le linee guida OMS per il controllo della diffusione dei CRE raccomandano ulteriori interventi per l'implementazione delle strategie di prevenzione e controllo delle infezioni da CRE:

- aderenza alla corretta igiene delle mani
- sorveglianza delle infezioni
- screening per i portatori di CRE
- attuazione delle precauzioni da contatto
- procedure di isolamento del paziente
- pulizia dell'ambiente del paziente, inclusa la definizione delle priorità
- campionamento ambientale per la sorveglianza
- monitoraggio mediante campioni biologici e ambientali
- audit e feedback.

Si sottolinea che la tempestiva segnalazione dei casi all'interno della struttura è essenziale per la corretta implementazione delle appropriate misure di controllo.

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota e al documento allegato presso le strutture sanitarie, inclusi presidi ed aziende ospedaliere, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.

Referenti:

Dr.ssa S. Iannazzo (int. 3836)

Responsabile SI-Programmi di Vaccinazione, AMR e ICA

Dr.ssa M. Sabbatucci (int. 3665)

**IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 5**  
**\*F.to Francesco MARAGLINO**

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