- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

Centro Europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC).

Rapida valutazione del rischio. Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi

Secondo aggiornamento 26 settembre 2019

European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment Carbapenem resistant Enterobacteriaceae - second update 26 September 2019

Presentazione e traduzione di Luca Arnoldo

La presenza di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) è un problema di salute pubblica a livello mondiale e interessa in particolar modo il nostro Paese. I recenti dati di prevalenza del 2018 a livello europeo, infatti, confermano l'Italia come uno dei Paesi con la più alta presenza di questi microrganismi, in particolar modo per quanto riguarda le *K. pneumoniae*. L'importanza che riveste questa tematica è ulteriormente evidenziata dalla presenza di uno specifico indicatore per la valutazione della diminuzione della prevalenza di Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) nel Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Alla luce di queste considerazioni e della recente pubblicazione da parte del Ministero della Salute dell'"Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da CRE" si è ritenuto di interesse riportare qui di seguito la traduzione del più recente aggiornamento del documento dell'ECDC di Stoccolma in merito alla valutazione della situazione in Europa ed alle possibili azioni di controllo da mettere in atto per fronteggiare la diffusione di questa tipologia di patogeni.

Bibliografia di riferimento

- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
- http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf
- http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=71962&parte=1%20&serie= null

Riassunto. La resistenza ai carbapenemi nelle Enterobacteriaceae come *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* rappresenta una significativa minaccia per i pazienti e per i sistemi sanitari dei Paesi dell'Unione Europea (UE)/Area Economica Europea (AEE). Le infezioni causate da Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE) sono associate ad alti livelli di mortalità dovuta sia al ritardo nella somministrazione di un trattamento efficace sia alla limitata disponibilità di opzioni terapeutiche. I ceppi ipervirulenti di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi presentano un'ulteriore minaccia con la loro capacità di diffondersi a livello globale. La diffusione negli ambienti di cura di cloni batterici ad alto rischio e di plasmidi che trasportano carbapenemasi è una delle maggiori cause di diffusione di CRE nei Paesi dell'UE/AEE. I recenti episodi di diffusione transfrontaliera dovuti al trasferimento di pazienti, la presenza di importanti focolai regionali associata al peggioramento della situazione epidemiologica delle CRE nei Paesi UE/AEE evidenziano l'elevato rischio di un'ulteriore diffusione delle CRE e la necessità di potenziare gli sforzi per controllare il fenomeno. Le opzioni per il controllo sono descritte nella rispettiva sezione del documento.
Parole chiave. Enterobatteri resistenti ai carbapenemi, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

Summary. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae such as Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli poses a significant threat to patients and healthcare systems in all European Union/European Economic Area (EU/EEA) countries. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections are associated with high mortality, primarily due to delays in administration of effective treatment and the limited availability of treatment options. Hypervirulent carbapenem-resistant K. pneumoniae strains have been reported presenting an additional threat with a potential for global dissemination. The spread of high risk clones and plasmids carrying carbapenemases in healthcare settings is a major cause of the spread of CRE in EU/EEA countries. Recent events of crossborder importation after patient transfer and large regional outbreaks as well as the worsening epidemiologic situation of carbapenemase-producing CRE in the EU/EEA highlight the high risk for further spread of CRE and the need for enhanced control efforts. Options for control are outlined in the respective section below.
Key words. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

BACKGROUND

La situazione delle CRE nei Paesi dell'UE/AEE

Per *K. pneumoniae* i dati della rete europea di sorveglianza delle resistenze antimicrobiche (EARS-Net) hanno mostrato nel 2017 una grande variabilità dei valori nazionali di prevalenza per quanto attiene la resistenza ai carbapenemi identificata dagli isolati provenienti da infezioni invasive, con valori che vanno dallo 0% al 64,7% (Figura 1). La percentuale media complessiva, ponderata per la popolazione, dell'area UE/AEE ha fluttuato in maniera non significativa tra il 7,3% del 2014 e il 7,2% del 2017. Nel periodo 2014-2017 trend nazionali di aumento di resistenza ai carbapenemi per *K. pneumoniae* sono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

stati riscontrati in Slovacchia, Polonia e Portogallo, mentre una decrescita è avvenuta in Croazia, Slovenia e Italia.[1]

Per quanto concerne *E. coli* i dati EARS-Net per il 2017 mostrano nell'area UE/AEE una prevalenza, ponderata per la popolazione, di resistenza al carbapenemi negli isolati invasivi inferiore (0,1%), con valori nazionali che vanno dallo 0% all'1,6% (2017). Tra il 2014 e il 2017 nell'area UE/AEE è stato osservato un lieve calo per le prevalenze nazionali.[1]

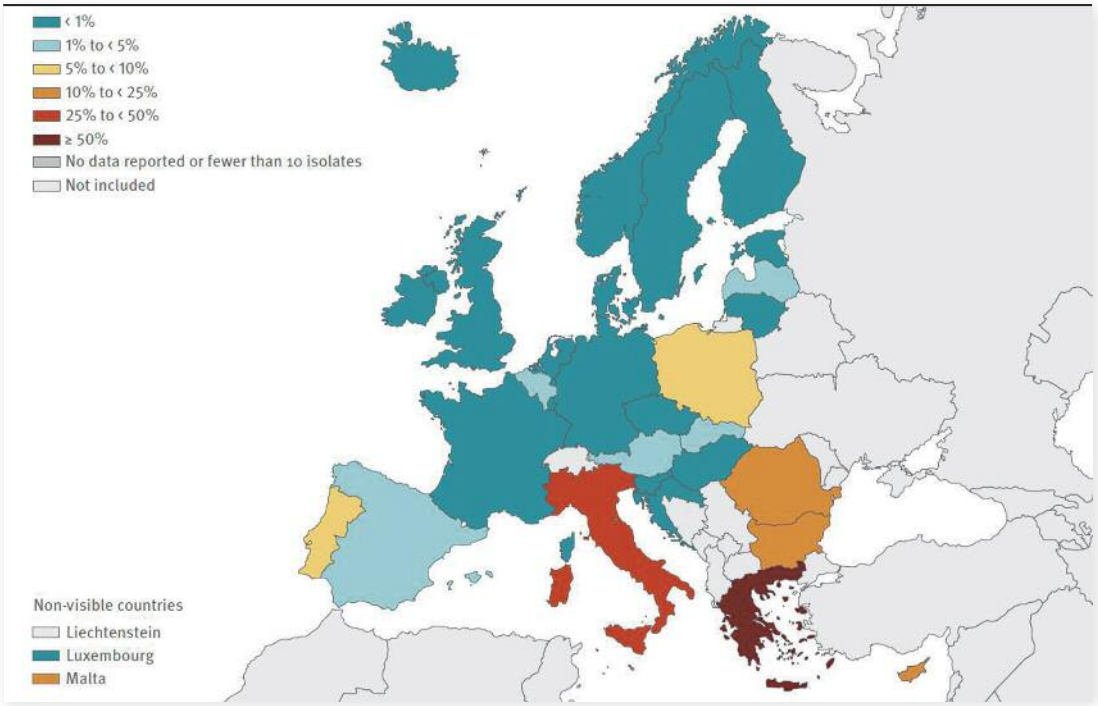
Nonostante le basse prevalenze individuate nei Paesi europei riguardo la presenza negli isolati invasivi (sangue e liquor) di resistenze ai carbapenemi per *K. pneumoniae* ed *E. coli*, una auto-valutazione nazionale dello stato epidemiologico condotta nel 2018 e che prendeva in considerazione tutti i tipi di infezione, incluso anche lo stato di portatore, ha documentato in Europa una crescita della diffusione di Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi (CPE) (Figura 2).[2] Sedici Paesi su 37 partecipanti (43%) hanno infatti riportato una diffusione regionale o interregionale di CPE e quattro hanno segnalato uno stato endemico. Confrontando i dati con quelli di una precedente rilevazione risalente al 2015, sono 11 i Paesi che hanno mostrato un peggioramento dello stato epidemiologico rispetto alla presenza di CPE, sottolineando quindi una crescita della diffusione nel 2018 rispetto al 2015.[2] Nel 2015 nell'area UE/AEE è stato stimato che circa 15.947 infezioni (range 13.473-18.478) da *K. pneumoniae* e 2.619 (range 2.269–2.961) da *E. coli*[3] fossero rappresentate da ceppi resistenti ai carbapenemi.

La situazione in altri Paesi (Paesi terzi)

Solamente 71 Stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono stati in grado di fornire, per gli anni precedenti il 2014, dati sulla resistenza ai carbapenemi per *K. pneumoniae* che fossero utili al report globale dell'OMS sulla sorveglianza delle resistenze antimicrobiche.[4] La presenza di resistenza ai carbapenemi per *K. pneumoniae* è stata riportata in tutte le regioni OMS e in due di esse superava il 50%.[4] Nel rapporto 2017-2018 del Global Antimicrobial Resistant Surveillance System (GLASS), la valutazione della presenza dell'antibiotico resistenza per Paesi e regioni non era ancora disponibile a causa di limiti dovuti sia alla rappresentatività che alla qualità dei dati. Pertanto, una panoramica mondiale sulla resistenza ai carbapenemi in *K. pneumonia* ed *E. coli* è difficile da effettuare.[5] Tuttavia, i dati disponibili dal rapporto 2017 della Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) mostrano elevate percentuali di resistenza al carbapenemi in *K. pneumoniae* per alcuni dei Paesi immediatamente adiacenti alla zona UE/AEE.[6]

Le Enterobatteriaceae resistenti ai carbapenemi con diversi geni di produzione di carbapenemasi mostrano una differenza nella loro diffusione geografica. Le regioni e i Paesi che sono considerati maggiormente a rischio per la presenza di diverse varietà di CRE produttrici di carbapenemasi sono il subcontinente indiano (NDM CRE), gli Stati Uniti, Israele, Grecia e Italia (KPC CRE), la Turchia, il Medio Oriente e il Nord Africa (OXA-48 CRE).[7,8] Per il Sud-est asiatico sono state stimate percentuali di resistenza al carbapenem > 5% per *K. pneumoniae* in Vietnam, Filippine, Indonesia e Thailandia e per *E. coli* in Myanmar e Indonesia.[9] Nonostante i dati siano scarsi, il tentativo di valutare la presenza di resistenza antimicrobica in Africa è basato sulla revisione della letteratura di due Paesi (Uganda e Madagascar) che hanno stimato una prevalenza di resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae* come > 5%.[10] La prova indiretta della presenza di CRE in altre regioni

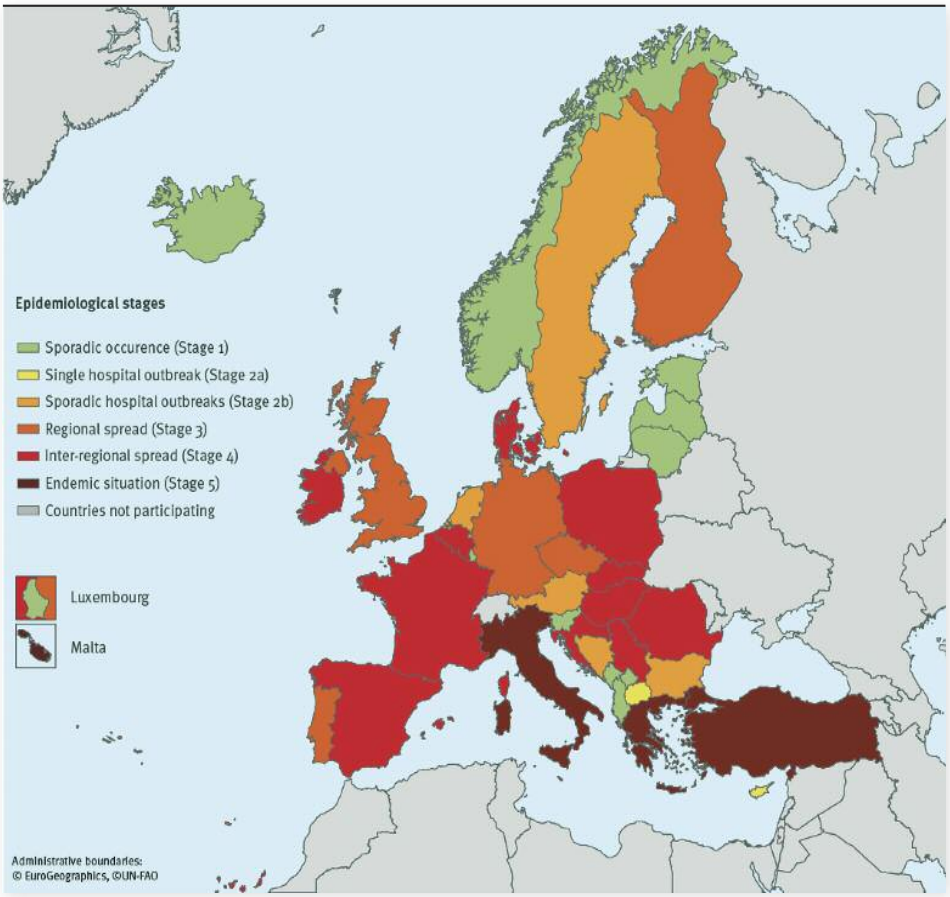
Figura 1 – Percentuale di isolati invasivi di *K. pneumoniae* con resistenza ai carbapenemi nell'area UE/EAA, 2017[1].



I dati EARS-Net si basano solo sugli isolati invasivi provenienti dal sangue e dal liquido cerebrospinale. I batteri isolati da altri siti di infezione o di colonizzazione non sono inclusi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

Figura 2 – Figura 2. Valutazione della situazione epidemiologica delle Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi effettuata da esperti nazionali in 37 Paesi europei, luglio 2018.[2]



del mondo è anche fornita attraverso l'identificazione dello stato di portatore di CRE sia tra i pazienti provenienti da ospedali di altre regioni del mondo[11] sia nei viaggiatori di ritorno in Europa dalle regioni ad alta prevalenza.[12]

Contesto epidemiologico

I batteri della famiglia delle Enterobacteriaceae, come *E. coli* e *K. pneumoniae*, fanno parte della normale flora intestinale umana, ma sono spesso anche responsabili di infezioni comunitarie o correlate all'assistenza sanitaria. Questi batteri hanno la tendenza ad acquisire geni di resistenza; nei decenni recenti vi è stato un rapido aumento della resistenza alle penicilline e alle cefalosporine dovuta alla diffusione globale di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), prima in *K. pneumoniae* poi nelle altre specie di *Klebsiella* e infine in *E. coli*.[13]

I carbapenemi sono antibiotici beta-lattamici che hanno un ampio spettro di attività contro i batteri Gram-negativi (comprese le Enterobatteriaceae) e i batteri Gram-positivi. I carbapenemi sono anche attivi contro le Enterobatteriaceae produttrici di ESBL. Nei pazienti ospedalizzati, i carbapenemi sono quindi spesso utilizzati come trattamento di scelta per le infezioni sostenute da Enterobacteriaceae multi-resistenti (compresa la produzione di ESBL). La resistenza ai carbapenemi è stata segnalata con crescente frequenza e diffusione geografica sin dall'inizio degli anni '90.[14,15] I CRE possono sviluppare resistenza a causa di diversi meccanismi che includono sia l'acquisizione di enzimi carbapenemasi, il più frequente, sia la combinazione di meccanismi diversi.

Le carbapenemasi sono un gruppo eterogeneo di enzimi che possono idrolizzare la maggior parte dei beta-lattamici inclusi i carbapenemi.[16] In letteratura, i CRE che producono carbapenemasi sono spesso chiamati con il nome dalla carbapenemasi specifica che producono, come ad esempio la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC), l'oxacillinasi 48 (OXA-48), la metallo-beta-lattamasi (MBL), la Nuova New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM), la Verona integron-encoded metallo-beta-lattamasi (VIM) e le Imipenem-resistant *Pseudomonas* metallo-beta-lattamasi (IMP-type). La diffusione delle CRE produttrici di carbapenemasi nell'area UE/AEE è spesso correlata, in particolare per *K. pneumoniae*, a specifiche linee clonali come *K. pneumoniae* tipo 11, 15, 101, 258/512 e loro derivati.[17]

Valutazione del rischio

Questo aggiornamento del Rapid Risk Assessment on CRE 2018 dell'ECDC[18] valuta il rischio per i pazienti e i sistemi sanitari nei Paesi dell'area UE/AEE a causa della diffusione globale di CRE.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

ECDC. Valutazione del rischio per l'area UE/AEE
Impatto delle CRE sulla salute umana

Frequenza dell'evento.

E. coli è il più comune patogeno causa di infezioni del tratto urinario sia in comunità che per quanto riguarda le infezioni correlate all'assistenza. *E. coli* e le altre Enterobacteriaceae come *K. pneumoniae* sono anche frequentemente associate in ambito sanitario all'insorgenza di polmoniti associate alla ventilazione meccanica e alle infezioni del torrente ematico.[19] La presenza di resistenza in questi batteri ha un impatto sulla scelta terapeutica e sugli esiti del trattamento.

Opzioni di trattamento limitate

C'è stato un circolo vizioso riguardo l'aumento della resistenza nelle Enterobacteriaceae. La diffusione globale delle ESBL ha causato frequenti resistenze verso tutte le penicilline e le cefalosporine: ciò ha portato ad un aumento del consumo di carbapenemi,[20] che a sua volta ha aumentato la pressione selettiva e quindi facilitato la diffusione delle CRE. Le opzioni terapeutiche per le infezioni da CRE sono limitate. Gli antibiotici che mostrano in vitro maggiore attività contro i CRE sono la colistina, la tigeciclina e la fosfomicina, ma ci sono molte preoccupazioni riguardo la loro efficacia come ad esempio una limitata esperienza clinica del loro uso, effetti avversi più frequenti, un rapido sviluppo della resistenza durante il trattamento e un aumento della resistenza a livello globale. Inoltre, una revisione dei dati disponibili sui regimi di trattamento che includono i suddetti antibiotici ha concluso che i tassi di mortalità nei pazienti trattati con un singolo antibiotico che si è dimostrato attivo in vitro non erano significativamente diversi dai tassi di mortalità nei pazienti senza alcuna terapia attiva.[21] La terapia combinata, con due o più agenti antibiotici, ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza tra i pazienti con un'alta probabilità di morte.[22] Tuttavia, questi dati devono essere interpretati con cautela in quanto provengono da studi osservazionali.

La colistina spesso viene utilizzata per il trattamento delle infezioni sostenute da CRE, ma può sviluppare resistenza in questi pazienti. La resistenza alla colistina tra gli isolati di CRE può svilupparsi rapidamente negli ospedali e nei Paesi in cui vi è un uso crescente di questo antibiotico.[23-26] CRE resistenti alla colistina si sono rese responsabili di epidemie ospedaliere a seguito dell'introduzione di tali ceppi da parte di pazienti provenienti da Paesi ad alta prevalenza.[27] Dal 2015 la scoperta di geni di resistenza alla colistina presenti su plasmidi trasferibili, e che quindi possono essere diffusi più facilmente tra batteri, ha aumentato notevolmente il rischio di diffusione di questa resistenza.[28] Lo sviluppo di ceppi di CRE resistenti sia alla colistina sia a quasi tutti gli altri antibiotici, o forse a tutti gli antibiotici come ad esempio i pan-resistenti CRE,[29-33] è una conseguenza del mancato controllo di CRE.

Nel giugno 2016, il ceftazidime-avibactam, una nuova combinazione di antibiotici con attività specifica verso le infezioni da CRE (ad eccezione delle infezioni da CRE che producono metallo-beta-lattamasi, come NDM o VIM), è stato approvato dalla Commissione Europea per il trattamento di infezioni complicate intra-addominali e del tratto urinario, polmoniti acquisite in ospedale (incluse quelle associate alla ventilazione meccanica) e alle infezioni dovute a batteri aerobi Gram negativi con limitate opzioni di trattamento.[34] Limitate evidenze mostrano risultati promettenti, sebbene vi siano preoccupazioni riguardo allo sviluppo di resistenza.[35]

Anche il meropenem-vaborbactam è stato recentemente autorizzato all'uso nell'UE per le stesse indicazioni del ceftazidime-avibactam[36] e vi sono ulteriori nuove molecole o combinazioni come imipenem-relebactam, plazomycin, cefiderocol, eravacycline e aztreonam-avibactam.[37] Tuttavia, i progressi nello sviluppo di nuovi farmaci sono lenti e vi è un urgente bisogno di ricerca e sviluppo clinico per tenere il passo con l'evoluzione delle resistenze batteriche.[38]

Elevata mortalità

Alti tassi di mortalità, dal 30% al 75%, sono stati riportati nei pazienti affetti da gravi infezioni da CRE.[39] Una mortalità superiore al 50% è stata riscontrata nei pazienti con infezioni del torrente ematico sostenute da CRE[40] e uno studio ha dimostrato un aumento della mortalità del 27% nei pazienti con polmonite o infezioni del torrente ematico causate da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi.[41] Il numero di decessi attribuibili a infezioni causate da *K. pneumoniae* e *E. coli* resistenti ai carbapenemi è stato stimato nel 2015 nell'area UE/AEE rispettivamente in 2.118 casi (con range 1.795-2.473) e 141 (range 119-165).[3]

I ceppi ipervirulenti di *K. pneumoniae* con fenotipo ipermucoviscoso che sono presenti nella popolazione causano infezioni severe in giovani individui sani senza presenza di comorbidità.[42] Sebbene la resistenza antimicrobica sia rara nei ceppi ipervirulenti di *K. pneumoniae*, ne sono stati rilevati alcuni, principalmente provenienti dall'Asia, che combinano la resistenza ai carbapenemi ad un'elevata trasmissibilità e all'ipervirulenza.[42,43] Una mortalità estremamente elevata (84%) è stata collegata in India a 86 batteriemie associate a *K. pneumoniae* che presentavano ipervirulenza (determinata dalla positività ad un string test*) e resistenza al carbapenemi (determinata da una concentrazione minima inibitrice-MIC di meropenem ≥16μg/ml).[44]

Potenzialità diffusive

Rischi per la trasmissione e outbreak nei setting sanitari

Le CRE, specialmente *K. pneumoniae*, hanno un'alta capacità di causare outbreak nei setting sanitari; ciò è stato riportato in molti Paesi dell'UE come, ad esempio, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Spagna, Paesi Bassi e Regno Unito.[45-51] Alcuni dei Paesi sopra riportati sono caratterizzati da una bassa prevalenza di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi come rappresentato in Figura 1: questo sta ad indicare che gli outbreak possono verificarsi indipendentemente dallo stadio di prevalenza di CRE e che quindi tutti i paesi dell'area EU/AEE sono a rischio di questi

* Il test delle stringhe è ritenuto positivo quando si genera una stringa viscosa più lunga di 5 mm toccando e tirando verso l'alto una singola colonia con un ciclo di inoculazione standard in piastre di agar incubate a 37 °C per tutta la notte (*ndt*).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

eventi. Nel 2019 un ampio outbreak di CRE NDM-produttrici in Toscana è stato riportato attraverso l'Early Warning and Response System (EWRS).[52] I fattori di rischio per l'acquisizione in ambiente sanitario di CRE sono simili a quelli che caratterizzano il rischio per gli altri batteri multi-resistenti e includono il ricovero in terapia intensiva, una degenza prolungata in terapia intensiva, una situazione clinica critica, la presenza di dispositivi medici invasivi e una terapia antibiotica pregressa.[53,54] Un meta-analisi ha rilevato che l'utilizzo di dispositivi medici e l'uso di carbapenemi sono i fattori di rischio associati in maniera più significativa all'acquisizione di una infezione supportata da CRE in ambiente sanitario.[55] Le strutture per lungodegenti si sono dimostrate in molti casi come serbatoi di CRE anche nei Paesi dell'area UE/AEE.[56-59]

I geni che sono responsabili della resistenza ai carbapenemi sono spesso localizzati in plasmidi che possono essere scambiati tra le specie di Enterobacteriaceae e di altri batteri Gram negativi.[16] Spesso sono scambiati assieme ad altri geni di resistenza e causano in questo modo l'insorgenza di ceppi multi-resistenti. Mentre il consumo di carbapenemi ha mostrato un'associazione con la diffusione dei CRE,[49] la presenza contemporanea di resistenza ai carbapenemi e di altre resistenze può stare a significare che anche i trattamenti effettuati con antibiotici differenti possono incrementare la pressione selettiva che genera i CRE, come è stato riportato per cefalosporine e chinoloni.[54] Sono emersi a livello internazionale cloni batterici ad alto rischio come le *K. pneumoniae* produtricici di KPC-ST285. Questi cloni sono veramente efficienti nel colonizzare gli umani e nell'adattarsi all'ambiente ospedaliero e sono perciò responsabili di molti outbreak in contesti sanitari in tutta Europa.[60] La presenza di virulenza e di resistenza agli antibiotici negli stessi plasmidi è stata identificata in due *K. pneumoniae* isolate da pazienti ricoverati in Norvegia e che avevano una correlazione sia epidemiologica che genomica con la Romania.[61]

La colonizzazione, ad esempio del tratto intestinale, con CRE è associata ad alti tassi di infezione (16,5% complessivo che va dallo 0% fino all'89% nei pazienti ad alto rischio), in particolar modo per polmoniti, seguite da infezioni del tratto urinario, infezioni del torrente ematico, infezioni della cute e tessuti molli e infezioni del sito chirurgico.[39] L'eradicazione dei CRE dalla flora intestinale è molto difficile. I tassi di decolonizzazione spontanea variano negli studi effettuati[62,63] e sono stati riportati anche casi di portatori di questi batteri per oltre due anni.[63] L'eradicazione delle CRE è stata attuata con terapie orali di antibiotici non assorbibili. Tuttavia l'efficacia di questo approccio è limitata dal fallimento della terapia eradicativa, dalle recidive e dallo sviluppo di resistenze, oltre che dalla rinuncia dei pazienti.[62] Un tentativo di eradicazione è stato effettuato anche attraverso il trapianto di microbiota fecale.[64-67]

Il ruolo dell'ambiente ospedaliero, incluso il sistema dei reflui, i lavabi e i rubinetti, come serbatoio e sorgente di CRE è stato ben documentato e ha richiesto anche in alcuni casi l'applicazione di specifici trattamenti per l'acqua o di specifiche misure di disinfezione per porre rimedio a situazioni epidemiche.[68-69] Recenti studi effettuati durante gli outbreak che hanno utilizzo metodologie avanzate di epidemiologia genomica, incluso il WGS (Whole Genome Sequencing, che serve a determinare, mediante una singola analisi del genoma, la sequenza completa del DNA- ndt), hanno dimostrato che l'ambiente ospedaliero è un serbatoio di una ampia varietà di batteri, con plasmidi portatori di resistenze ai carbapenemi che si trasferiscono a diverse specie batteriche e a ceppi clonali di Enterobateriaceae.[68-71] Questi risultati enfatizzano il valore della sorveglianza genomica avanzata sia nell'identificare che nel tracciare i plasmidi epidemici, come anche nel garantire la sicurezza sia dell'ambiente a più stretto contatto con il paziente sia dei dispositivi medici, in modo da evitarne la contaminazione e/o permetterne l'adeguata pulizia, disinfezione e riprocessazione.

Il rischio di diffusione di CRE nella comunità

Mentre le *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi sono frequentemente presenti e molto associate all'insorgenza di outbreak in ambienti sanitari, gli *E. coli* resistenti ai carbapenemi hanno un più alto rischio di diffusione a livello di comunità.[16] Ci sono sempre maggiori evidenze che *E. coli* patogeni extra intestinali possano essere trasmessi agli umani attraverso la catena alimentare da una fonte di cibo animale.[72] La trasmissione oro-fecale e quella attraverso la catena alimentare hanno il potenziale per diffondere gli *E. coli* resistenti ai carbapenemi a una larga, sana e giovane parte della popolazione. Dopo l'ingestione di cibo contaminato con CRE o con i loro geni di resistenza i CRE possono diventare parte della flora intestinale di persone sane che non sono state precedentemente esposte a cure assistenziali o a terapie antibiotiche. In questo modo se un portatore di CRE nel tratto intestinale necessita di trattamento antibiotico o di assistenza ospedaliera c'è un alto rischio che una terapia antibiotica standard possa fallire nel caso ci sia un'infezione sostenuta da CRE, una eccessiva crescita di CRE e si pone anche la possibilità di trasmissione intraospedaliera ad altri pazienti.

Ci sono pochi dati sulla prevalenza di infezioni da CRE acquisite in comunità. Una review del 2017 descrive una prevalenza che va dallo 0% al 29,5% di infezioni dovute a CRE (tutti i CRE) in comunità o con insorgenza comunitaria, ma l'eventuale precedente esposizione ad assistenza ospedaliera non era stata rilevata in maniera concorde.[73] Tuttavia casi di infezioni da CRE insorte in comunità in pazienti che non avevano avuto nessun tipo di assistenza sanitaria nei precedenti tre mesi sono stati recentemente riportati in UE.[74] La diffusione di Enterobacteriaceae produttrici di ESBL, nella maggior parte dei casi *E. coli*, nella comunità durante l'ultimo decennio ha comunque dimostrato come tali batteri possano diffondere rapidamente nella popolazione.[16] Le Enterobacteriaceae produttrici di ESBL possono essere utilizzate come modello per la diffusione delle CRE dato che coinvolgono le stesse specie di batteri e che i geni di resistenza sono anch'essi trasferiti attraverso plasmidi. La contaminazione di alimenti con Enterobacteriaceae resistenti agli antibiotici è stata descritta in molti Paesi dell'area UE/AEE, come ad esempio per quanto riguardo la relazione tra polli e loro carni in Austria, Germania, Paesi Bassi, Italia e Spagna e per i cibi di origine vegetale nei Paesi Bassi.[80] Ci

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

sono evidenze che una quota di *E. coli* resistenti alle cefalosporine di terza e quarta generazione, isolati da infezioni umane extra-intestinali è stata acquisita attraverso l'assunzione di cibi di origine animale, in particolare pollame.[81]

I batteri resistenti ai carbapenemi o le carbapenemasi sono sempre maggiormente identificate dall'ambiente, dagli alimenti e da fonti animali come maiali, pollame, bovini, pesce, cani, gatti, uccellini da compagnia, rondini, cinghiali, cicogne, gabbiani e nibbi[82-85] e la produzione di carbapenemasi è stata anche riportata in patogeni presenti negli alimenti come *Salmonella enterica*.[86] La presenza di CRE in multiple sorgenti non umane è un problema e, dato il rischio che hanno i CRE per la salute umana, ci sono stati numerosi richiami per sostenere un approccio basato sulla tolleranza zero e per il divieto di vendita di alimenti con CRE.[87] I CRE sono stati anche identificati in campioni di acqua marina in zone balneari dell'Irlanda, in un ecosistema fluviale in Spagna e in reflui nel Regno unito,[88-90] indicando ulteriori potenziali di disseminazione.

Rischio di diffusione transfrontaliera

Paesi dell'Unione Europea (UE) e dell'Area Economica Europea (AEE)

I Paesi dell'area UE/AEE sono posizionati a diversi stadi epidemiologici di prevalenza di CRE. Per *K. pneumoniae* la prevalenza di resistenza ai carbapenemi negli isolati invasivi varia dallo 0% a più del 60%: lo stato epidemiologico di diffusione quindi si attesta tra la definizione di soli casi isolati a quella di endemia.[1-2] L'introduzione di CRE attraverso il passaggio transfrontaliero di pazienti o il ritorno di viaggiatori può contribuire in maniera significativa alla diffusione di questi batteri nei Paesi che presentano una bassa prevalenza. Un recente esempio è quello accaduto in Norvegia e Svezia dove è stato riscontrato un ceppo di *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi ST392 in viaggiatori che erano rientrati da Gran Canaria dove erano stati ricoverati in una struttura per acuti.[91]

Gli outbreak di CRE che derivano da trasferimenti transfrontalieri di persone infette o portatrici di CRE sono stati descritti in molti Paesi dell'area UE/AEE. L'introduzione di CRE può avvenire da qualsiasi Paese in cui vi è la presenza, anche se il rischio è naturalmente maggiore per i pazienti/persone che provengono da Paesi dell'UE, da altri Paesi europei o da zone del mondo ad alta prevalenza.[1,4,6]

Altri Paesi

La grande mobilità e il mercato globale che caratterizzano la nostra società rivestono un importante ruolo nella diffusione delle resistenze antibiotiche. Alti consumi di antibiotici negli umani, negli animali e in agricoltura associati a scarse infrastrutture di sanità pubblica (fognature, acqua potabile, affollamento) causano alte prevalenze di resistenze in particolar modo per quanto riguarda i batteri Gram negativi nei Paesi ad economie emergenti.[92] Attraverso viaggi e migrazioni la popolazione mondiale viene esposta alle resistenze che si sviluppano in queste aree.[92] Nella maggior parte dei casi questa diffusione non è riconosciuta come colonizzazione della flora batterica in persone sane ma viene identificata solamente quando vengono effettuati test microbiologici per identificare le infezioni o nel caso vengano applicati specifici screening per portatori intestinali.

L'epidemiologia degli *E. coli* produttori di ESBL con alti tassi di portatori che sono identificati in Africa, sud-est Asiatico, Pacifico dell'ovest e Mediterraneo orientale suggeriscono che lo scarso accesso all'acqua potabile, la povertà e l'alta densità abitativa sono fattori alla base della disseminazione nelle comunità locali e della diffusione attraverso i viaggi internazionali verso quelle che sono le regioni con tassi minori come l'Europa e l'America.[13] Un esempio spesso citato è quello delle CRE produttrici di carbapenemasi (CRE NDM) per le quali numerosi casi diagnosticati nel Regno Unito sono stati correlati a precedenti viaggi in India e Pakistan, sia con che senza eventuali ospedalizzazioni.[93] Un'alta prevalenza di portatori di Entorobacteriaceae multiresistenti è stata descritta nei viaggiatori di ritorno in EU dalle regioni tropicali.[12] Sebbene si presentino con meno frequenza dei portatori intestinali di Enterobacteriaceae produttrici di ESBL, sono stati segnalati anche portatori intestinali di CRE di ritorno da zone di alta prevalenza.[94,95]

Rischi correlati al funzionamento del Sistema Sanitario

Le procedure mediche avanzate, come le cure in terapia intensiva, i trapianti, la chemioterapia, l'assistenza neonatale e le procedure invasive, aumentano il rischio per i pazienti di sviluppare un'infezione a causa dell'indebolimento del sistema immunitario o delle altre barriere atte a prevenire l'infezione (es. la cute). Se vi è assenza di efficaci misure di profilassi o trattamenti antibiotici queste procedure sono associate con un più alto rischio di insorgenza di infezioni da CRE. In molti Paesi i pazienti ricoverati nelle terapie intensive sono affetti da outbreak causati da CRE. Le infezioni del tratto urinario causate da CRE in pazienti sottoposti a trapianto di rene o di altro organo solido sono associate a fallimenti terapeutici e mortalità elevata.[53,96] Le infezioni del torrente ematico causate da CRE sono un importante fattore predittivo di morte nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in Italia il tasso di mortalità per le infezioni da CRE insorte nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali allogeniche è molto alto (64%).[97] Il tasso di mortalità associato a infezioni da CRE è alto anche nei pazienti che soffrono di neoplasie ematologiche.[98] Sepsi causate da CRE possono essere presenti nei neonati sottopeso.[99] Inoltre gli outbreak di CRE sono facilmente correlati all'utilizzo frequente di procedure invasive come riscontrato per la broncoscopia e la endoscopia in Germania[48,100] e in Francia.[101]

Oltre all'impatto sulla morbilità e mortalità le CRE causano un aumento della spesa per i sistemi sanitari, in quanto è stata dimostrata un'associazione tra queste infezioni e un aumento delle giornate di degenza.[39] Uno studio retrospettivo effettuato per due anni in pazienti portatori di Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi in un ospedale francese ha stimato che il costo attribuibile per 16 pazienti identificati come portatori era di circa 642.104 euro. La stima includeva i costi correlati alle attività delle unità inte-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

ressate, le ulteriori ore di lavoro e i campioni per lo screening.[102] Gli outbreak di batteri Gram negativi resistenti ai carbapenemi hanno mostrato elevati costi di gestione: ad esempio, è stato stimato in circa 1,1 milioni di euro quello causato da CPE che si è protratto per 10 mesi in cinque ospedali del Regno Unito.[103]

L'efficacia delle misure di controllo

L'implementazione delle misure di controllo dei CRE nei setting di assistenza sanitaria richiede un'affidabile identificazione da parte del laboratorio di microbiologia. Tuttavia l'identificazione fenotipica è complicata sia dal fatto che il livello di resistenza ai carbapenemi risultante dalla produzione di carbapenemasi è molto eterogeneo sia perché la resistenza ai carbapenemi potrebbe essere il risultato di diversi meccanismi, senza che quindi esista un singolo test affidabile per tutte le situazioni.[104] Inoltre, è necessario definire le indicazioni per le quali dovrebbe essere effettuato uno screening per portatore fecale di CRE e quale metodo di screening dovrebbe essere utilizzato, dato che ci sono multipli fattori, come la prevalenza locale di CRE, il tipo di ospedale, le possibilità/capacità del laboratorio e la disponibilità di risorse, che devono essere presi in considerazione per identificare il miglior metodo da applicare.[105]

Nel 2011 l'ECDC ha effettuato una revisione sistematica delle misure di controllo più efficaci per prevenire la diffusione delle CRE, a cui è seguito un aggiornamento nel 2014. Le attività che sono state identificate come le più efficaci sono:

- l'implementazione di una attività di sorveglianza attiva per lo screening rettale delle CRE sui pazienti ricoverati nell'ospedale, se ricoverati in specifici reparti e durante gli outbreak;
- l'isolamento preventivo al momento del ricovero;
- l'adozione delle precauzioni da contatto;
- l'igiene delle mani;
- il cohorting dei pazienti;
- l'isolamento del paziente;
- la presenza di infermiere dedicato o altro tipo di assistenza dedicata;
- la pulizia ambientale;
- la formazione dello staff;
- la notifica del caso;
- il tracciamento dei contatti;
- le restrizioni nell'utilizzo degli antibiotici.[106]

Un uso prudente degli antibiotici può ridurre la pressione selettiva verso i CRE. L'*antimicrobial stewardship* riguarda l'applicazione di programmi coordinati che intervengano per assicurare un appropriato utilizzo degli antibiotici. Lo scopo di questi programmi è quello di migliorare l'efficacia clinica delle terapie antibiotiche e di limitare la resistenza agli antibiotici; ove applicati, questi programmi hanno portato ad una significativa riduzione sia dell'incidenza di infezioni che della presenza di portatori di batteri con resistenze. La riduzione dell'utilizzo di carbapenemi attraverso la messa in opera di programmi di *antimicrobial stewardship* ha mostrato importanti benefici per il controllo della diffusione delle CRE.[49]

Le azioni sopramenzionate si sono dimostrate efficaci negli studi, ma la loro applicazione ad ampio raggio nelle strutture assistenziali ha bisogno di essere supportata da politiche di respiro nazionale. Linee guida nazionali, sistemi di sorveglianza nazionali, laboratori nazionali di riferimento, obbligo di notifica dei casi di CRE e campagne nazionali per la promozione delle attività di prevenzione e controllo delle infezioni e di *antimicrobial stewardship* sono le pietre angolari di una attività atta al controllo delle CRE.[107]

Le misure di controllo, specialmente le precauzioni da contatto, sono tempo-dipendenti e richiedono sia la formazione del personale sia un adeguato numero di professionisti presenti nel team assistenziale. L'associazione tra livelli non adeguati di personale sanitario e infezioni correlate all'assistenza infatti è ben dimostrata.[108] Un sottofinanziamento e un sottodimensionamento delle strutture sanitarie mettono alla prova l'implementazione delle misure di controllo delle infezioni e rischiano di creare serbatoi di microrganismi multiresistenti come le CRE.

La sistematica implementazione dei programmi di controllo delle infezioni ha dimostrato di poter ridurre la diffusione delle CRE. La sorveglianza attiva e l'applicazione di misure di controllo come l'igiene delle mani hanno portato ad una riduzione delle CRE in Grecia negli ambiti assistenziali dove queste erano endemiche.[109] Per mettere sotto controllo un outbreak dovuto ad un clone di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi in 27 ospedali Israele ha attivato e dedicato una task force nazionale che è riuscita a contenere l'evento.[110] In Francia, dopo che si erano verificati diversi outbreak causati da CRE produttori di carbapenemasi, 38 ospedali hanno implementato con successo un programma per il controllo delle CRE che consisteva sia nello screening e nell'isolamento dei pazienti precedentemente ricoverati all'estero che nell'applicazione di un bundle di misure di controllo della trasmissione crociata che includevano l'applicazione di sistemi barriera, la presenza di staff dedicato e lo screening dei contatti.[111,112] Tuttavia, la possibilità di replicare i programmi di successo nei diversi contesti assistenziali di altri Paesi è limitata. I programmi di controllo devono infatti essere adattati alla situazione epidemiologica locale, agli schemi di movimento della popolazione locale, alla percentuale di casi di CRE importati da altri Paesi ed alla disponibilità di risorse da dedicare ai test di laboratorio e alle attività di controllo delle infezioni.

Prevenzione nei paesi dell'area UE/AEE

La capacità nazionale di prevenzione nei Paesi dell'area UE/AEE e nei Paesi UE allargati è stata valutata nel luglio 2018 da esperti nazionali che hanno partecipato all'European Antimicrobial Resisteance Genes Surveillance Network (EURGen-Net).[2] Dei 37 Paesi partecipanti 27 (73%) hanno dichiarato di avere un sistema nazionale di sorveglianza dedicato alle CRE, 33 (89%) hanno nominato ufficialmente un laboratorio come referente per le CRE, 21 (57%) hanno sviluppato o stavano sviluppando un piano nazionale per il contenimento delle CRE produttrici di carbapenemasi, 24 (65%) hanno riportato la presenza di raccomandazioni nazionali o linee guida per la prevenzione e il controllo delle infezioni nei casi confermati di CRE produttrici di carbapenemasi.[2]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

Possibili interventi

1. Azioni correlate a limitate opzioni terapeutiche e ad alta mortalità

La tempestiva e appropriata indagine e risposta da parte dei laboratori è essenziale per evitare che vi sia un ritardo nell'applicazione della corretta terapia, ritardo che potrebbe essere associato ad un'aumentata mortalità. I pazienti con infezioni da CRE trarrebbero beneficio da una consulenza specialistica da parte di infettivologi o microbiologi clinici che potrebbero assicurare i migliori risultati gestendo le limitate disponibilità terapeutiche.

2. Azioni per prevenire la trasmissione delle CRE in ospedale e negli altri ambiti assistenziali

L'adeguata adesione all'igiene delle mani è una delle fondamentali azioni dei programmi di prevenzione e controllo delle infezioni ed è necessaria anche per il controllo della trasmissione crociata di molti agenti patogeni, incluse le CRE. L'applicazione delle precauzioni da contatto è un'altra componente di questi programmi che si rende necessaria per controllare sia le infezioni correlate all'assistenza sia altre infezioni. Le precauzioni da contatto comprendono l'appropriato isolamento del paziente, l'uso di dispositivi di protezione individuale (compresi guanti e sovracamici), le limitazioni del trasporto e della movimentazione dei pazienti, l'uso di attrezzature monouso o specificatamente dedicate alla cura dei singoli pazienti e l'organizzazione della pulizia e della disinfezione delle stanze in base alle priorità. La tempestiva notifica dei casi al team clinico e al team di prevenzione e controllo delle infezioni/igiene ospedaliera è essenziale per mettere in atto tempestivamente le precauzioni necessarie. Per le strutture sanitarie diverse da quelle per acuti, le misure di controllo attuate dovrebbero essere proporzionate al rischio di trasmissione delle CRE ad altri pazienti.

- ***Identificazione dei pazienti ad alto rischio di essere portatori di CRE***

Dovrebbero essere presi in considerazione sia lo screening dei pazienti ad alto rischio di colonizzazione del tratto digestivo da parte delle CRE che l'implementazione preventiva delle misure di prevenzione da contatto e di isolamento. I fattori di rischio per lo stato di portatore di CRE sono il ricovero in una struttura sanitaria negli ultimi 12 mesi, la necessità di dialisi o chemioterapia negli ultimi 12 mesi e la precedente condizione di portatore di CRE negli ultimi 12 mesi o un collegamento epidemiologico con un noto portatore di CRE.[113] Sulla base dell'epidemiologia locale potrebbero essere definite altre tipologie di persone a rischio, come ad esempio i pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche o i neonati, soprattutto in caso di precedente trattamento con carbapenemi.[114,115]

- ***Prevenire la trasmissione da pazienti CRE-positivi***

Le azioni da mettere in atto nei riguardi dei pazienti ospedalizzati e portatori di CRE nel tratto digestivo o con infezione da CRE confermata sono quelle atte a rinforzare le misure di controllo, come le precauzioni di contatto, l'isolamento o il cohorting e la presenza di personale infermieristico dedicato. Inoltre, lo screening dei contatti potrebbe consentire l'identificazione precoce dei portatori e l'immediata applicazione delle misure di controllo.

- ***Prevenire la diffusione di CRE in reparti/unità specifici***

Nei reparti in cui i pazienti sono ad alto rischio di infezione (ad es. unità di terapia intensiva e unità di onco-ematologia), l'isolamento preventivo e la sorveglianza attiva all'ammissione (*screening*) per CRE mediante tampone rettale sono azioni che dovrebbero essere prese in considerazione in relazione ai dati locali di prevalenza delle CRE e della presenza di portatori di CRE nel tratto digestivo. Una revisione regolare sull'uso appropriato dei dispositivi medici è un'importante misura di prevenzione delle infezioni in contesti ad alto rischio. Il ruolo che riveste l'ambiente come serbatoio per i ceppi di CRE epidemici e/o di plasmidi codificanti carbapenemasi dovrebbe essere indagato in particolare modo quando altri interventi di controllo delle infezioni hanno fallito e si dovrebbero in tal caso applicare le necessarie e adeguate misure di controllo.

- ***Antimicrobial stewardship***

L'implementazione di programmi di *antimicrobial stewardship* è fortemente raccomandata per prevenire e controllare l'emergere e la diffusione delle CRE e di altri batteri multi-resistenti. Tuttavia, l'uso mirato e appropriato degli antibiotici non è in grado di invertire completamente i trend attuali di prevalenza di CRE e, più in generale, di resistenza agli antibiotici; questo comporta un urgente bisogno per la salute pubblica di nuovi agenti antibatterici che siano efficaci contro i batteri multi-resistenti come le CRE.

3. Azioni per prevenire la diffusione delle CRE nella comunità

È importante evitare la potenziale trasmissione delle CRE attraverso la catena alimentare. Il programma di monitoraggio per la resistenza antibiotica negli "animali da produzione alimentare e relativi alimenti" richiede il monitoraggio delle CRE ogni due anni su base regolare nei polli, tacchini, suini e vitelli e nella carne derivata da questi.[116] Un'opzione semplice ed efficace sarebbe quella di mantenere il divieto per l'uso di carbapenemi negli animali destinati alla produzione alimentare.[117] Poiché i geni che codificano la produzione di carbapenemasi sono per lo più mediati da plasmidi, la co-resistenza può essere un problema importante nella diffusione di tali meccanismi di resistenza; ridurre l'utilizzo degli antibiotici nella produzione animale all'interno dell'UE in conformità con le linee guida sul loro uso prudente è perciò una delle essenziali priorità.[117]

Per ridurre al minimo l'uso di antibiotici è raccomandato un approccio integrato multimodale; ulteriori opzioni correlate a questo tema sono riportate nel documento "EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impact on food safety".[118] Migliorare le condizioni di allevamento (ad es. biosicurezza, condizioni igieniche) e implementare misure alternative agli antibiotici ridurrebbero sia la necessità di utilizzare questi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

farmaci sia lo sviluppo di resistenze nei batteri presenti negli animali da produzione alimentare.

In famiglia e negli ambienti pubblici condivisi dovrebbero essere applicate le norme di igiene personale per prevenire la trasmissione da persona a persona, nonché buone pratiche di manipolazione degli alimenti per prevenire la contaminazione degli alimenti medesimi da parte di addetti colonizzati.

4. Azioni per prevenire la diffusione transfrontaliera

Negli ospedali dei Paesi UE/AEE si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di raccogliere la storia dettagliata dei viaggi e degli eventuali ricoveri in Paesi esteri per ciascun paziente al momento del ricovero in ospedale. Si dovrebbe anche considerare la possibilità di eseguire l'isolamento preventivo e lo screening per lo stato di portatore di CRE almeno nei pazienti che al momento del ricovero:

- vengono trasferiti direttamente o sono stati ricoverati nei 12 mesi precedenti in ospedali in Paesi con elevata prevalenza,
- sono stati ricoverati nel proprio Paese nei 12 mesi precedenti in una regione o un ospedale con alta prevalenza nota di CRE.

Detto ciò, lo screening di tutti i pazienti ricoverati in ospedali di Paesi stranieri nei 12 mesi precedenti il ricovero potrebbe essere un'opzione più adatta, perché la prevalenza delle CRE è difficile da monitorare in alcune regioni e inoltre la prevalenza segnalata a livello nazionale non sempre potrebbe riflette la situazione regionale o locale. Gli ospedali potrebbero anche prendere in considerazione l'isolamento preventivo e lo screening per valutare lo stato di portatore di CRE nel tratto digestivo, in conformità con le indicazioni nazionali, per i pazienti che hanno viaggiato di recente in Paesi o regioni del mondo note per l'elevata prevalenza di CRE, anche se non hanno ricevuto alcun tipo di assistenza sanitaria.

Nel caso di trasferimento di pazienti, una buona comunicazione tra strutture è un elemento chiave per garantire l'adozione di misure efficaci atte a limitare la diffusione delle CRE nell'ospedale che accoglie. Inoltre l'attività di raccolta di dati epidemiologici affidabili attraverso la notifica dei casi alle autorità sanitarie pubbliche e lo scambio di informazioni sono attività importanti per consentire un'azione consapevole e coordinata da parte delle autorità sanitarie pubbliche in tutta l'area UE/AEE. Le autorità sanitarie pubbliche rilasciano notifiche sull' European Weed Research Society (EWRS), ove pertinente, ai sensi dell'articolo 9 della Decisone 1082/2013/UE relativa alle gravi minacce transfrontaliere per la salute. È incoraggiato l'uso dell'Epidemic Intelligence System (EPIS), che serve a garantire la trasparenza e la tempestiva informazione tra le autorità sanitarie pubbliche partecipanti al fine di rilevare in uno stadio precoce eventuali minacce alla salute pubblica.

5. Azioni per ridurre i rischi per i sistemi sanitari

Livelli adeguati di personale sanitario e di personale dedicato alla prevenzione e controllo delle infezioni nonché finanziamenti adeguati dovrebbero essere azioni garantite poter consentire l'applicazione delle misure di controllo delle infezioni. La prevalenza delle CRE è attualmente ancora bassa in molti Paesi europei ed è probabile che la loro diffusione possa essere controllata nella maggior parte dei Paesi in modo proporzionato agli investimenti che vengono effettuati per le misure di controllo. Tuttavia è opportuno evidenziare che, una volta che la situazione sia diventata endemica, gli sforzi per sostenere le attività di controllo potrebbero essere più costosi e meno efficaci. La leadership della struttura può sostenere il programma di prevenzione e controllo delle infezioni volto a prevenire la diffusione delle CRE fornendo materiale, supporto organizzativo e amministrativo attraverso l'attribuzione di un budget dedicato che sia in accordo con il piano di prevenzione e controllo delle infezioni.

6. Indicazioni aggiuntive

Organizzazioni internazionali e nazionali hanno prodotto ulteriori specifiche indicazioni. L'OMS ha pubblicato le linee guida per la prevenzione e il controllo nelle strutture sanitarie delle CRE, dell'*Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi e dello *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi, con otto raccomandazioni sull'implementazione di strategie multimodali di prevenzione e controllo delle infezioni:

- implementazione di strategie multimodali di prevenzione e controllo;
- importanza dell'adesione all'igiene delle mani;
- sorveglianza delle infezioni e colture di sorveglianza per colonizzazioni asintomatiche da CRE;
- precauzioni da contatto;
- isolamento del paziente;
- igiene ambientale;
- sorveglianza microbiologica ambientale per contaminazione/colonizzazione da CRE;
- monitoraggio, audit e feedback.[119]

L'implementazione di queste raccomandazioni può essere complessa in alcuni sistemi sanitari in quanto richiede un approccio multidisciplinare che includa la leadership esecutiva, l'impegno degli stakeholder, il coordinamento e una possibile modifica dell'organizzazione della forza lavoro e dei suoi processi.[120]

Vi è anche l'indicazione riguardante il controllo delle CRE prodotta dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta (USA).[121]

La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ha pubblicato delle linee guida per la gestione delle attività di controllo delle infezioni atte a ridurre la trasmissione di batteri Gram negativi multiresistenti in pazienti ospedalizzati come anche per la de-colonizzazione dei portatori di batteri Gram negativi multi-resistenti.[122,123]

Nella guida fornita dall'ECDC[113] è presente un diagramma di flusso per valutare lo stato di portatore di CRE nei pazienti ammessi in strutture sanitarie, con le corrispondenti misure di prevenzione e controllo delle infezioni per prevenire l'ingresso e la diffusione delle CRE in queste strutture. La maggior parte dei Paesi UE/AEE ha sviluppato linee guida nazionali. I collegamenti a queste linee guida sono disponibili nella directory ECDC che è presente nelle risorse on-line riguardanti la prevenzione e il controllo delle resistenze agli antibiotici e delle infezioni associate all'assistenza.[124] ■

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

Esperti consultati

Interni: *Sergio Brusin, Anke Kohlenberg, Catherine Ludden, Daniel Palm, Dominique L. Monnet, Diamantis Plachouras, Marc Struelens.*

Esterni: *Elisabeth Presterl (University Hospital Vienna, Austria) Jesús Rodríguez-Ba□o (Hospital Universitario Virgen Macarena, Spain), Gunnar Skov Simonsen (University Hospital North Norway, Tromsø, Norway). La sezione 3 che riguarda le azioni per la prevenzione della diffusione delle CRE in comunità è stata rivista anche da Ernesto Liebana (European Food Safety Authority).*

Esperti dell'OMS hanno esaminato il documento ma le opinioni espresse in questo documento non rappresentano necessariamente le opinioni dell'OMS. Tutti gli esperti hanno fornito una dichiarazione degli interessi e una revisione di tali dichiarazioni non ha rivelato alcun conflitto di interessi.

Dichiarazione di non responsabilità

Questo documento è stato redatto con il coordinamento e l'assistenza di un team interno dell'ECDC. Tutti i dati pubblicati sono basati sulle nostre migliori conoscenze al momento della pubblicazione. Le mappe e le figure pubblicate non rappresentano una dichiarazione da parte dell'ECDC o dei suoi partner sullo stato giuridico o di frontiera dei Paesi e territori indicati.

BIBLIOGRAFIA

1. 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. Disponibile presso Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf.
2. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. Euro Surveill 2019 Feb;24(9).
3. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019 Jan;19(1):56-66.
4. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. Geneva: WHO; 2014. Disponibile presso: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1.
5. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report. Geneva: WHO; 2019. Disponibile presso: https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-2017-2018/en/.
6. World Health Organization Regional Office for Europe. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual Report for 2017. Copenhagen: WHO; 2017. Disponibile presso: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/354434/WHOCAESARAnnual Report_ 2017.pdf.
7. 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.
8. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. Clin Microbiol Infect 2014 Sep;20(9):821-30.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, 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.
13. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev 2013 Oct;26(4):744-58.
14. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011 Jul 1;53(1):60-7.
15. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013 Sep;13(9):785-96.
16. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011 Oct;17(10):1791-8.
17. David S, Reuter S, Harris SR, et al. Epidemic of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Europe is driven by nosocomial spread. Nature microbiology 2019 Jul 29.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: carbapenem-resistant Enterobacteriacae, first update. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Enterobacteriaceae-Carbapenems-European-Union-countries.pdf.
19. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med 2010 May 13;362(19):1804-13.
20. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant E. coli in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. Crit Care 2010;14(3):R113.
21. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect 2014 Sep;20(9):862-72.
22. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M 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.
23. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, Klebsiella pneumoniae infections in two Sicilian hospitals. Clin Microbiol Infect 2011 Sep;17(9):1444-7.
24. Parisi SG, Bartolini A, Santacatterina E, et al. Prevalence of Klebsiella pneumoniae strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 To December 2014. BMC Infect Dis 2015;15:244.
25. Monaco M, Giani T, Raffone M, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

April 2014. Euro Surveill [Internet] 2014; 19(42):[pii=20939 p.]. Disponibile presso: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20939.

26. Bathoorn E, Tsioutis C, da Silva Voorham JM, et al. Emergence of pan-resistance in KPC-2 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Crete, Greece: a close call. J Antimicrob Chemother Epub 2016 Jan 26.
27. Weterings V, Zhou K, Rossen JW, et al. An outbreak of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015 Aug;34(8):1647-55.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016. Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/enterobacteriaceae-risk-assessment-diseases-caused-by-antimicrobial-resistant-microorganisms-europe-june-2016.pdf.
29. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2013 May;57(5): 2388-90.
30. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, et al. Successful treatment of Carbapenemase-producing pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct;59(10):5903-8.
31. Douka E, Perivolioti E, Kraniotaki E, et al. Emergence of a pandrug-resistant VIM-1-producing Providencia stuartii clonal strain causing an outbreak in a Greek intensive care unit. Int J Antimicrob Agents. 2015 May;45(5):533-6.
32. Zowawi HM, Forde BM, Alfaresi M, et al. Stepwise evolution of pandrug-resistance in Klebsiella pneumoniae. Sci Rep 2015; 5:15082.
33. Ghafur A VP, Murali A, Priyadarshini K, Thirunarayan MA. Emergence of Pan-drug resistance amongst gram negative bacteria! The First case series from India. J Microbiol Infect Dis 2014;4(3):86-91.
34. European Medicines Agency. Zavicefta -ceftazidime / avibactam2016. Disponibile presso: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human_med_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Emergence-of-resistance-to%20CAZ-AVI-in-CRE-Enterobacteriaceae.pdf.
36. European Medicines Agency. Vaborem-meropenem/vaborbactam. Amsterdam: EMA; 2018. Disponibile presso: https://www.ema.europa.eu/ en/medicines/human/EPAR/vaborem.
37. 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).
38. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013 Jun;56(12):1685-94.
39. 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.
40. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2011 Apr;69(4):357-62.
41. Hauck C, Cober E, Richter SS, et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections. Clin Microbiol Infect 2016 Jun;22(6):513-9.
42. Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. Frontiers in cellular and infection microbiology 2017;7:483.
43. Gu D, Dong N, Zheng Z, 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.
44. Shankar C, Nabarro LE, Anandan S, 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.
45. Vergara-Lopez S, Dominguez MC, Conejo MC, Pascual A, Rodriguez-Bano J. Lessons from an outbreak of metallo-beta-lactamase-producing Klebsiella oxytoca in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy. J Hosp Infect 2015 Feb;89(2):123-31.
46. Voulgari E, Gartzonika C, Vrioni G, et al. The Balkan region: NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae ST11 clonal strain causing outbreaks in Greece. J Antimicrob Chemother 2014 Aug;69(8):2091-7.
47. Hrabak J, Papagiannitsis CC, Studentova V, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in the Czech Republic in 2011. Euro Surveill [Internet]. 2013; 18(45):[pii=20626 p.]. Disponibile presso: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20626.
48. Zweigner J, Gastmeier P, Kola A, Klefisch FR, Schweizer C, Hummel M. A carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae outbreak following bronchoscopy. Am J Infect Control 2014 Aug;42(8):936-7.
49. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M, et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae outbreak in a West London renal unit. Int J Antimicrob Agents 2015 Aug;46(2):150-6.
50. Gaibani P, Colombo R, Arghittu M, 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.
51. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill 2014 Mar 6;19(9).
52. 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. Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files /documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf.
53. 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.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

54. 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.
55. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2018 Jan;62(1).
56. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in post-acute-care facilities in Israel. Infect Control Hosp Epidemiol 2011 Sep;32(9):845-53.
57. Nucleo E, Caltagirone M, Marchetti VM, et al. Colonization of long-term care facility residents in three Italian Provinces by multidrug-resistant bacteria. Antimicrob Resist Infect Control 2018;7:33.
58. Legeay C, Hue R, Berton C, et al. Control strategy for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in nursing homes: perspectives inspired from three outbreaks. J Hosp Infect 2019 Feb;101(2):183-7.
59. Piazza A, Caltagirone M, Bitar I, et al. Emergence of Escherichia coli Sequence Type 131 (ST131) and ST3948 with KPC-2, KPC-3 and KPC-8 carbapenemases from a Long-Term Care and Rehabilitation Facility (LTCRF) in Northern Italy. Adv Exp Med Biol 2016;901:77-89.
60. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev 2015 Jul;28(3):565-91.
61. Lam MMC, Wyres KL, Wick RR, et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR Klebsiella pneumoniae ST15. J Antimicrob Chemother 2019 May 1;74(5):1218-22.
62. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, 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.
63. Lubbert C, Lippmann N, Busch 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.
64. Saidani N, Lagier JC, Cassir N, et al. Faecal microbiota transplantation shortens the colonisation period and allows reentry of patients carrying carbapenamase-producing bacteria into medical care facilities. Int J Antimicrob Agents 2019 Apr;53(4):355-61.
65. Dinh A, Fessi H, Duran C, 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.
66. Davido B, Batista R, Michelon H, 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.
67. Mahieu R, Cassisa V, Sanderink D, 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.
68. Decraene V, Phan HTT, George R, 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).
69. Tofteland S, Naseer U, Lislevand JH, Sundsfjord A, Samuelsen O. A long-term low-frequency hospital outbreak of KPC-producing Klebsiella pneumoniae involving Intergenus plasmid diffusion and a persisting environmental reservoir. PLoS One 2013;8(3):e59015.
70. Weingarten RA, Johnson RC, Conlan S, et al. Genomic Analysis of Hospital Plumbing Reveals Diverse Reservoir of Bacterial Plasmids Conferring Carbapenem Resistance. mBio 2018 Feb 6;9(1).
71. Conlan S, Thomas PJ, Deming C, et al. Single-molecule sequencing to track plasmid diversity of hospital-associated carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Sci Transl Med 2014 Sep 17;6(254):254ra126.
72. Manges AR, Johnson JR. Food-borne origins of Escherichia coli causing extraintestinal infections. Clin Infect Dis 2012 Sep;55(5):712-9.
73. 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.
74. Politi L, Gartzonika K, Spanakis N et al. Emergence of NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak. J Antimicrob Chemother 2019, May 7.
75. Kluytmans JA, Overdevest IT, Willemsen I, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. Clin Infect Dis 2013 Feb;56(4):478-87.
76. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, et al. High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. J Antimicrob Chemother 2012 Nov;67(11):2631-4.
77. Zarfel G, Galler H, Luxner J, et al. Multiresistant bacteria isolated from chicken meat in Austria. Int J Environ Res Public Health 2014 Dec;11(12):12582-93.
78. Ghodousi A, Bonura C, Di Noto AM, Mammina C. Extended-Spectrum ss-Lactamase, AmpC-Producing, and Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli in retail broiler chicken meat, Italy. Foodborne Pathog Dis 2015 Jul;12(7):619-25.
79. Egea P, Lopez-Cerero L, Torres E, et al. Increased raw poultry meat colonization by extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in the south of Spain. Int J Food Microbiol 2012 Oct 1;159(2):69-73.
80. van Hoek AH, Veenman C, van Overbeek WM, Lynch G, de Roda Husman AM, Blaak H. Prevalence and characterization of ESBL-and AmpC-producing Enterobacteriaceae on retail vegetables. Int J Food Microbiol 2015 Jul 2;204:1-8.
81. 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.
82. Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? J Antimicrob Chemother 2014 Feb;69(2):287-91.
83. Akiba M, Sekizuka T, Yamashita A, et al. Distribution and relationships of antimicrobial resistance determinants among extended-spectrum cephalosporin or carbapenem-resistant Escherichia coli isolated from rivers and sewage treatment plants in India. Antimicrob Agents Chemother. Epub 2016 Mar 7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

84. Kieffer N, Poirel L, Bessa LJ, Barbosa-Vasconcelos A, da Costa PM, Nordmann P. VIM-1, VIM-34, and IMP-8Carbapenemase-Producing Escherichia coli Strains Recovered from a Portuguese River. Antimicrob Agents Chemother 2016 Apr;60(4): 2585-6.
85. Kock R, Daniels-Haardt I, Becker K, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing and companion animals -a systematic review. Clin Microbiol Infect 2018 Apr 11.
86. Le Hello S, Harrois D, Bouchrif B, et al. Highly drug-resistant Salmonella enterica serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study. Lancet Infect Dis 2013 Aug;13(8):672-9.
87. Kluytmans J, Price L, Grayson L, et al. Enterobacteria: Ban resistant strains from food chain. Nature 2013 Sep 19;501(7467): 316.
88. Mahon BM, Brehony C, Cahill N, et al. Detection of OXA-48-like-producing Enterobacterales in Irish recreational water. Sci Total Environ. 2019 Nov 10;690:1-6.
89. Piedra-Carrasco N, Fabrega A, Calero-Caceres W, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae recovered from a Spanish river ecosystem. PLoS One 2017;12(4):e0175246.
90. Ludden C, Reuter S, Judge K, et al. Sharing of carbapenemase-encoding plasmids between Enterobacteriaceae in UK sewage uncovered by MinION sequencing. Microbial genomics 2017 Jul;3(7):e000114.
91. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: carbapenemase-producing (OXA-48) Klebsiella pneumoniae ST392in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/28-06-2018-RRA-Klebsiella-pneumoniae-Spain-Sweden-Finland-Norway.pdf.
92. Hawkey PM. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. J Hosp Infect 2015 Apr;89(4):241-7.
93. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010 Sep;10(9):597-602.
94. Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, et al. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. Euro Surveill [Internet] 2014; 19(14): [pii=20768 p.]. Disponibile presso: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20768.
95. Penders J. Acquisition of ESBL-and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae during travel: the carriage of multiresistant bacteria after travel (COMBAT) Study [Internet]. Euregional Maastricht Symposium on Immune Compromised Traveller: Maastricht 2014
96. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteriuria in kidney transplant recipients. Transpl Infect Dis 2015 Dec;17(6):800-9.
97. Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplant 2015 Feb;50(2):282-8.
98. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2014 May;58(9):1274-83.
99. Datta S, Roy S, Chatterjee S, et al. A five-year experience of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae causing neonatal septicaemia: predominance of NDM-1. PLoS One 2014;9(11): e112101.
100. Kola A, Piening B, Pape UF, et al. An outbreak of carbapenem-resistant OXA-48 -producing Klebsiella pneumonia associated to duodenoscopy. Antimicrob Resist Infect Control 2015;4:8.
101. Potron A, Bernabeu S, Cuzon G, et al. Analysis of OXA-204 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae reveals possible endoscopy-associated transmission, France, 2012 to 2014. Euro Surveill 2017 Dec;22(49).
102. Daroukh A, Delaunay C, Bigot S, et al. Characteristics and costs of carbapenemase-producing enterobacteria carriers (2012/2013). Med Mal Infect 2014 Jul;44(7):321-6.
103. Otter JA, Burgess P, Davies F, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. Clin Microbiol Infect 2017 Mar;23(3):188-96.
104. Lutgring JD, Limbago BM. The Problem of Carbapenemase-producing-carbapenem-resistant-Enterobacteriaceae detection. J Clin Microbiol 2016 Mar;54(3):529-34.
105. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, et al. Intestinal carriage of Carbapenemase-producing organisms: current status of surveillance methods. Clin Microbiol Rev 2016 Jan;29(1):1-27.
106. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014.
107. European Centre for Disease Prevention and Control. Update on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe -Summary of the May 2015 expert assessment. Stockholm: ECDC; 2015.
108. Stone PW, Pogorzelska M, Kunches L, Hirschhorn LR. Hospital staffing and health care-associated infections: a systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2008 Oct 1;47(7):937-44.
109. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. J Hosp Infect 2018 May 21.
110. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis 2011 Apr1;52(7):848-55.
111. Fournier S, Monteil C, Lepainteur M, et al. Long-term control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the scale of a large French multihospital institution: a nine-year experience, France, 2004 to 2012. Euro Surveill [Internet] 2014; 19(19):[pii=20802 p.]. Disponibile presso: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20802.
112. Fournier S, Desenfant L, Monteil C, et al. Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant Enterococcus faecium outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. Euro Surveill 2018 Feb;23(8).
113. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Bano J, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrob Resist Infect Control 2017;6:113.
114. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.119 Mon, 14 Jul 2025, 22:24:01

Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis 2017 Nov 13;65(11):1819-28.

115. Nour I, Eldegla HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2017 Sep;97(1):52-8.
116. European Commission. Commission implementing decision of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria. Official Journal of the European Union [Internet], 2013. Disponibile presso: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32013D0652.
117. European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Journal 2013:11(2):3501.
118. European Medical Agency & European Food Safety Authority. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety 2017. Disponibile presso: https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4666.
119. World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Health Care Facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponibile presso: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf;jsessionid=78C00A4F9C756E D36D7E739495464F50? sequence=1.
120. World Health Organization. Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level. Geneva: WHO; 2019. Disponibile presso: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312226/WHO-UHC-SDS-2019.6-eng.pdf?ua=1.
121. US Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) -November 2015 Update CRE Toolkit: CDC; 2015. Disponibile presso: https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf.
122. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. 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.
123. Tacconelli E, Mazzaferri F, Marie de Smet A, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonisation of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. Clin Microbiol Infect 2019, Jan 29.
124. European Centre for Disease Prevention and Control. Directory of online resources for the prevention and control of antimicrobial resistance (AMR) and healtcare-associated infections (HAI) Stockholm: ECDC. Disponibile presso: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-online-resources-prevention-and-control-antimicrobial-resistance-amr.