



il problema dei ceppi resistenti in pediatria: l'esempio dei CPE

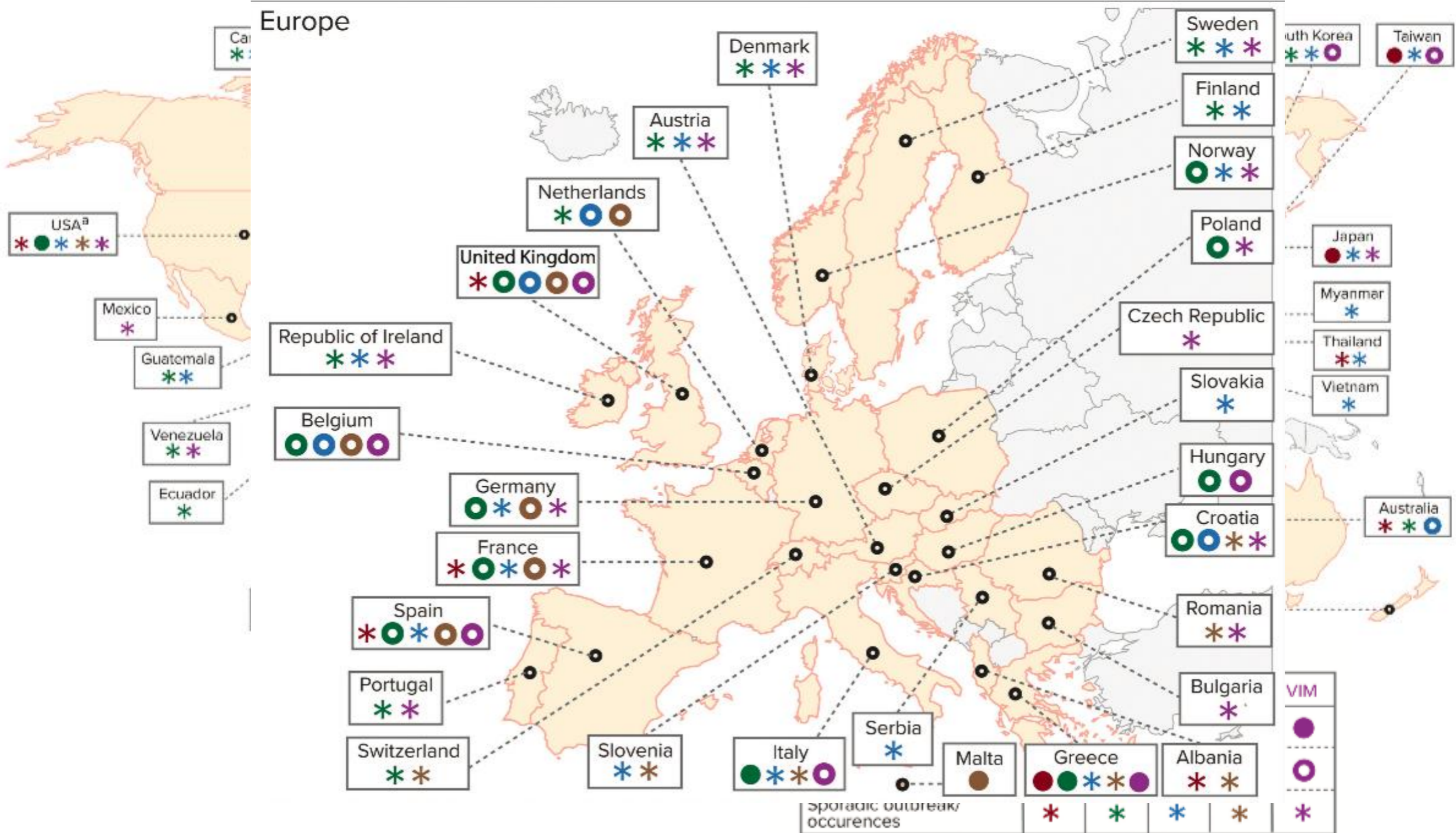
Elio Castagnola

UOC Malattie Infettive - IRCCS "Giannina Gaslini" - Genova



diffusione delle carbapenemasi

Logan KL, J Infect Dis 2017



possibilità di colonizzazione in presenza di PROM, durante il travaglio o dopo la nascita (mani!), anche in neonati non ricoverati in TIN, inoltre abbiamo scarsi dati sui reparti di ostetricia...

simili a quelli dell'adulto:

- malattia emato-oncologica
- trapianto
- chirurgia (specie addominale maggiore)
- terapia intensiva
- accessi vascolari, tubi endotracheali, cateteri vescicali

e comunque non dimentichiamo che anche il neonato "sano" è un soggetto "recentemente ospedalizzato e che la colonizzazione da ceppi resistenti è stata documentata già dopo 1 giorno di vita

Regione Liguria - Istituto Gaslini

diversa provenienza dei pazienti: Liguria, Italia, estero...

analisi della diffusione dei CPE

Albiger Eurosurv 2015

Proporzione ceppi resistenti	
Dato non disponibile	
< 1%	
1% - <5%	
5% - <10%	
10% - < 25%	
25% - < 50%	
≥ 50%	

Diffusione	
Dato non disponibile	
Nessun caso (stadio 0)	
Casi sporadici (stadio 1)	
Singola diffusione intra-reparto (stadio 2a)	
Diffusione intra-reparto sporadica (stadio 2b)	
Diffusione inter-reparto singola (stadio 3)	
Diffusione inter-reparto sporadica (stadio 4)	
Endemia (stadio 5)	

TABLE 2

Comparison of epidemiological stages of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, 38 European countries, 2010–2015

Country	Epidemiological stage for the spread of CPE			Change in epidemiological situation for CPE between 2013 and 2015
	2010 ^a	2013 ^b	2014–2015 ^c	
Italy	4	5	5	→

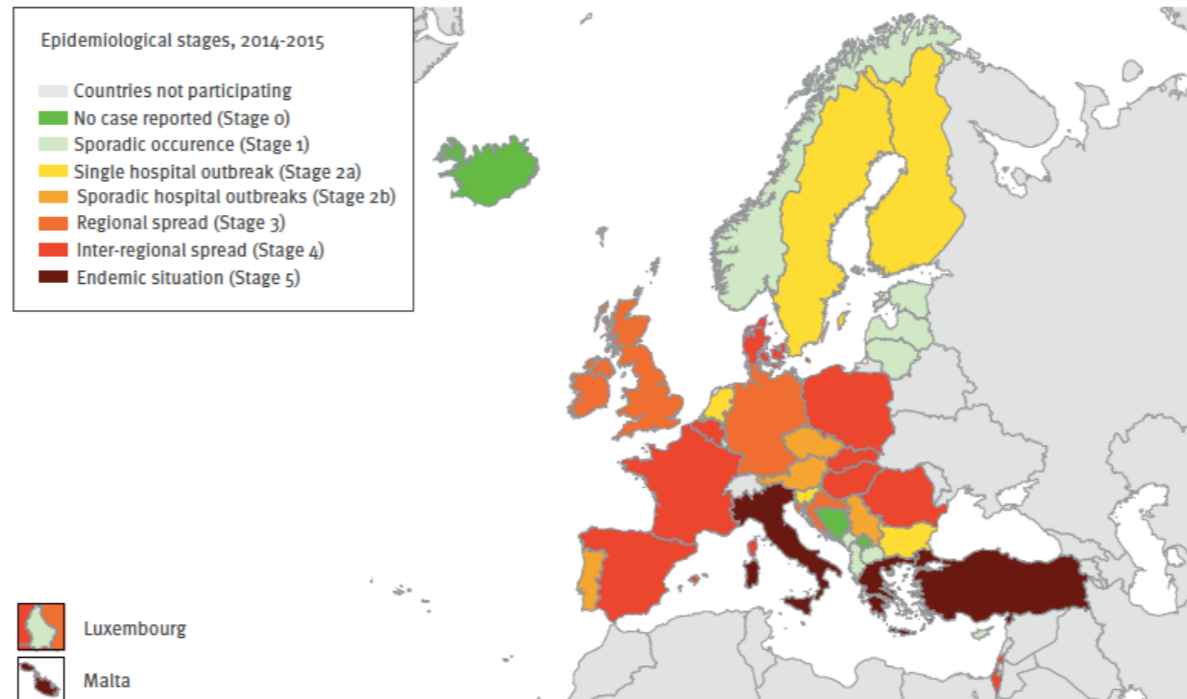
↑: increase in the epidemiological stage between 2013 and 2015; ↓: decrease in the epidemiological stage between 2013 and 2015; →: unchanged epidemiological stage between 2013 and 2015.

Country	Epidemiological stage for the spread of CPE by type of carbapenemase									
	KPC		OXA48		VIM		NDM		IMP	
	2013 ^a	2014–2015 ^b	2013 ^a	2014–2015 ^b	2013 ^a	2014–2015 ^b	2013 ^a	2014–2015 ^b	2013 ^a	2014–2015 ^b
Italy	5	5	2b	3	4	4	2b	1	0	0

carbapenemasi in europa e nel bacino del Mediterraneo

FIGURE 1

Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* based on self-assessment by national experts, 38 European countries, May 2015



Albiger Eurosurv 2015

Djahmi Biomed Res Int 2014

BioMed Research International

3

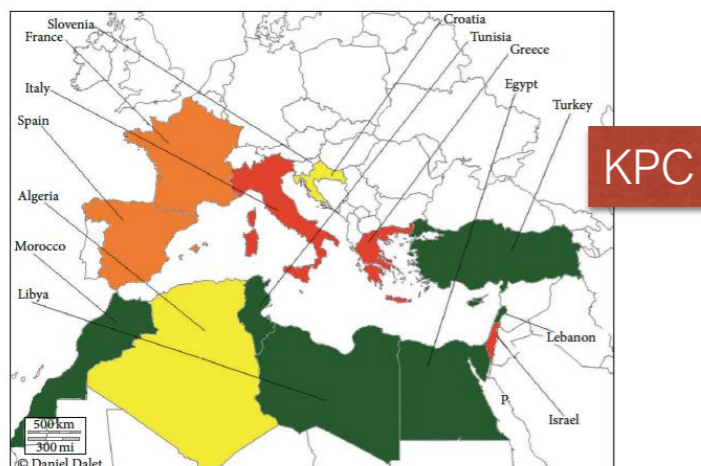


FIGURE 1: Geographic distribution of KPC enzymes in Mediterranean countries. White, no case reported; yellow, single KPC-producing isolates; green, some outbreaks of KPC-producing isolates; orange, several outbreaks of KPC-producing isolates; red, endemicity of KPC-producing isolates.

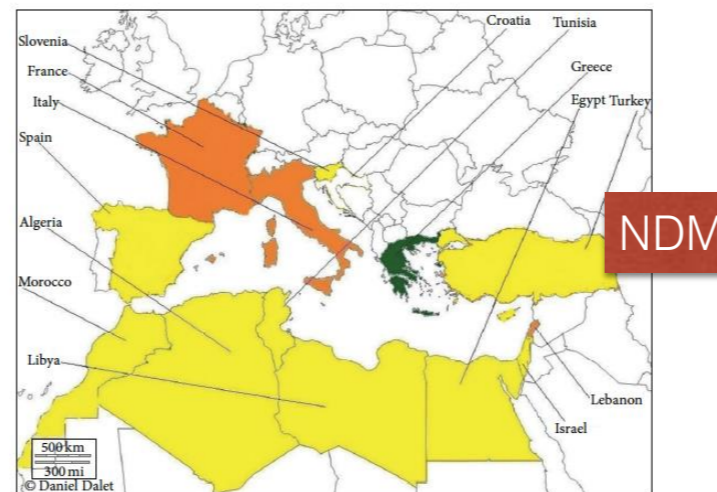


FIGURE 2: Geographic distribution of NDM type producers in Mediterranean countries. White, no case reported; yellow, sporadic NDM-producing isolates; green, emerging outbreak of NDM-producing isolates; orange, single hospital outbreaks of NDM-producing isolates.

BioMed Research International

3

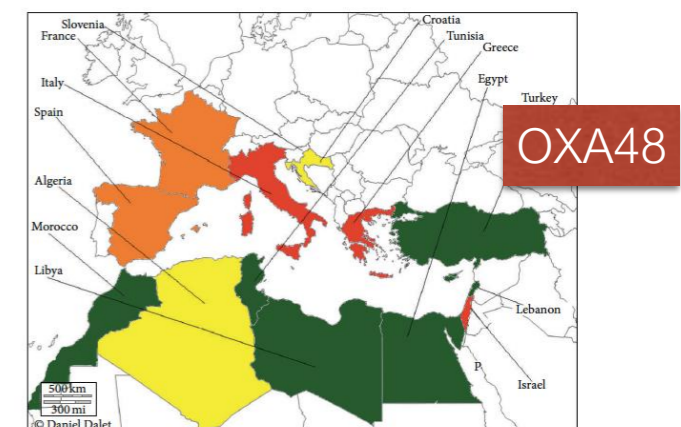


FIGURE 1: Geographic distribution of KPC enzymes in Mediterranean countries. White, no case reported; yellow, single KPC-producing isolates; green, some outbreaks of KPC-producing isolates; orange, several outbreaks of KPC-producing isolates; red, endemicity of KPC-producing isolates.

- ricoveri da ospedali liguri, italiani o stranieri
 - CPE identificati in neonati provenienti da altri centri
 - CPE identificati in gravida con PROM
 - CPE identificati in pazienti “transitati” presso ospedali per adulti

Cosa abbiamo fatto

- novembre 2013: attivazione programma screening-isolamento secondo procedure ministeriali modificate (isolamento preventivo)
- “tempo zero”: screening di tutti i ricoverati nell’arco di 3 settimane
- da dicembre 2013 programma di screening secondo raccomandazioni ministeriali “adattate” alla realtà locale e rivisitate periodicamente in base alla letteratura (ottobre 2018 nuova versione)
 - screening dei pazienti secondo criteri predefiniti
 - isolamento “preventivo” in attesa dei risultati

Istituto Giannina Gaslini
Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO)

Scheda di valutazione del rischio di colonizzazione da enterobatteriacee
o altri batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (CPE)
(versione 4 – giugno 2014)

[redatta in base alla Circolare Ministero della Salute 26/02/2013 "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)"]

Il test di screening deve essere eseguito in presenza anche di una sola delle condizioni sottoindicate:

Condizione	No	Si
	(=condizione assente)	(=condizione presente)
Paziente noto come colonizzato/infetto da CPE già trattato presso dall'Istituto Gaslini	-	screening
Paziente noto come colonizzato/infetto da CPE identificato da altro centro (relazione clinica, copia di esami, ecc)	-	screening
Paziente proveniente dall'estero	-	screening
Pazienti provenienti da altro ospedale o struttura assistenziale/territoriale	-	screening
Paziente proveniente da domicilio, ma ricoverato negli ultimi 3 mesi in qualunque ospedale (compreso il nostro Istituto)	-	screening

Si rammenta che per una corretta esecuzione dell'esame il tampone deve essere letteralmente "sporco di feci".

Sono state identificate situazioni particolari per le quali è necessario eseguire il test con tempistiche specifiche. In linea generale si ricorda che in qualsiasi situazione di dubbio, non codificata nella scheda presente, il personale sanitario è autorizzato a fornire l'indicazione di effettuare lo screening



IRCCS
G. Gaslini



*Gruppo Operativo Comitato
Infezioni Ospedaliere.
G.O.C.I.O.*

**INFEZIONE/COLONIZZAZIONE
SOSPETTA O ACCERTATA DA
ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI
CARBAPENEMASI PRECAUZIONI
STANDARD-CONTATTO**

Gli enterobatteri sono germi che normalmente fanno parte della flora intestinale che, in condizioni particolari, possono provocare infezioni anche gravi. Le situazioni più problematiche si hanno quando questi batteri diventano resistenti ai carbapenemi. Questi batteri sono: Klebsiella, Proteus, Escherichia coli, Enterobacter, Citrobacter.

modalità di gestione dei CPE identificati (applicabile/applicato ad altre resistenze, per es MRSA o VRE)

- stretta interazione laboratorio-specialisti di malattie infettive-reparti-CIO
- identificazione di portatore di ceppo resistente
 - coltura per infezione
 - screening, risposta entro 24-48 ore (per lo più)
- identificazione
 - tipo di carbapenemasi in biologia molecolare
 - valutazione clonalità (epidemiologia)
 - antibiogramma con MIC anche di ceppo “solo” colonizzante
 - segnalazione in cartella
 - portatore di “alert”
 - tipo di alert
 - proposta di terapia empirica in caso di necessità
 - raccomandazione di rapida (in genere 72 ore) de-escalation in caso di colture negative
 - monitoraggio livelli farmaci degli antibiotici

- training e raccomandazioni per tutte le figure “professionali” a contatto con i pazienti in ospedale
 - training e re-training del personale
 - “supporto” in caso di presenza di CPE in reparto
- raccomandazioni per la gestione a domicilio, specie nei pazienti con rientri multipli



IRCCS G. Gaslini

Informazioni per i pazienti portatori di enterobatteri produttori di carbapenemasi



Tratto da:

- Circolare ministeriale del 26/02/2013 "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)
- Documento Agenzia sanitaria e sociale regionale Emilia Romagna "Controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi " Gennaio 2013



IRCCS G. GASLINI

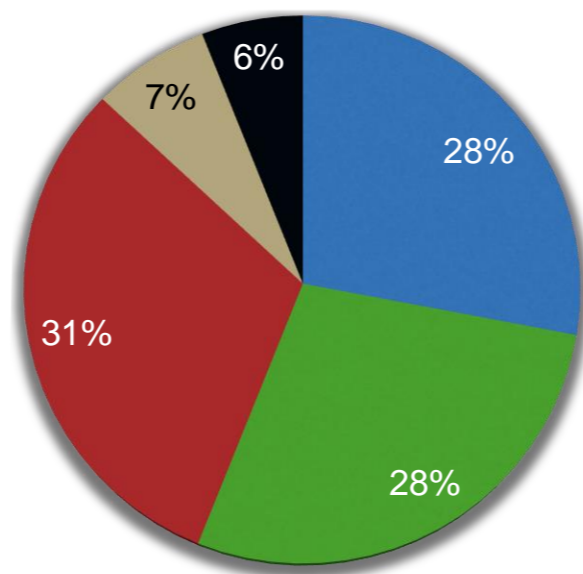
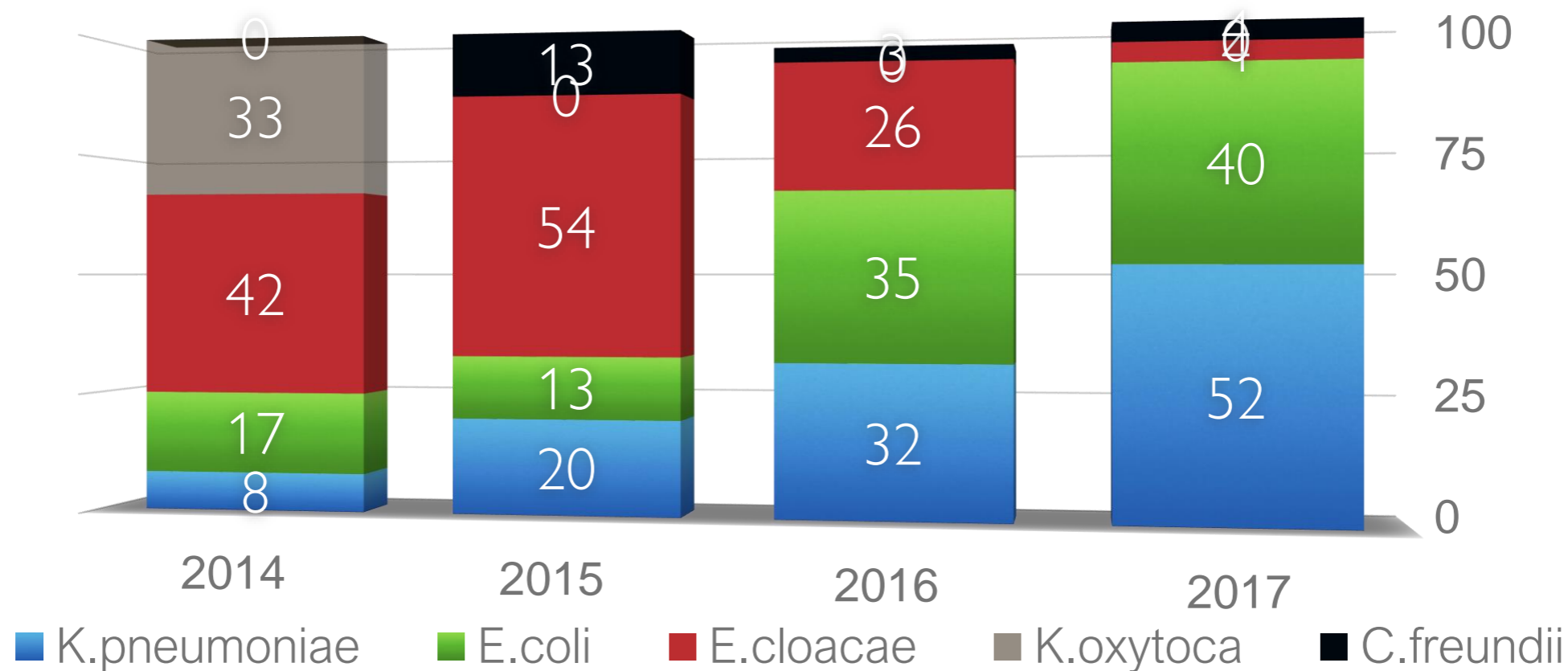
Indicazioni per i portatori di enterobatteri produttori di carbapenemasi dimessi dall ' ospedale e trasferiti in strutture di appoggio



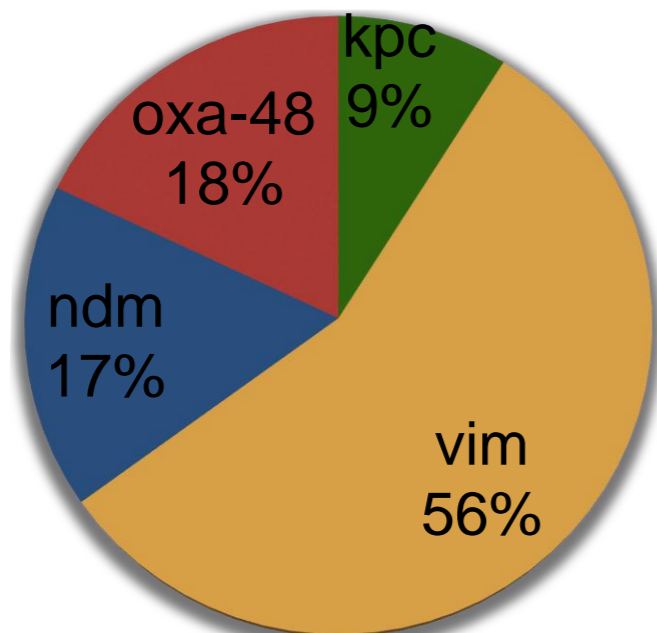
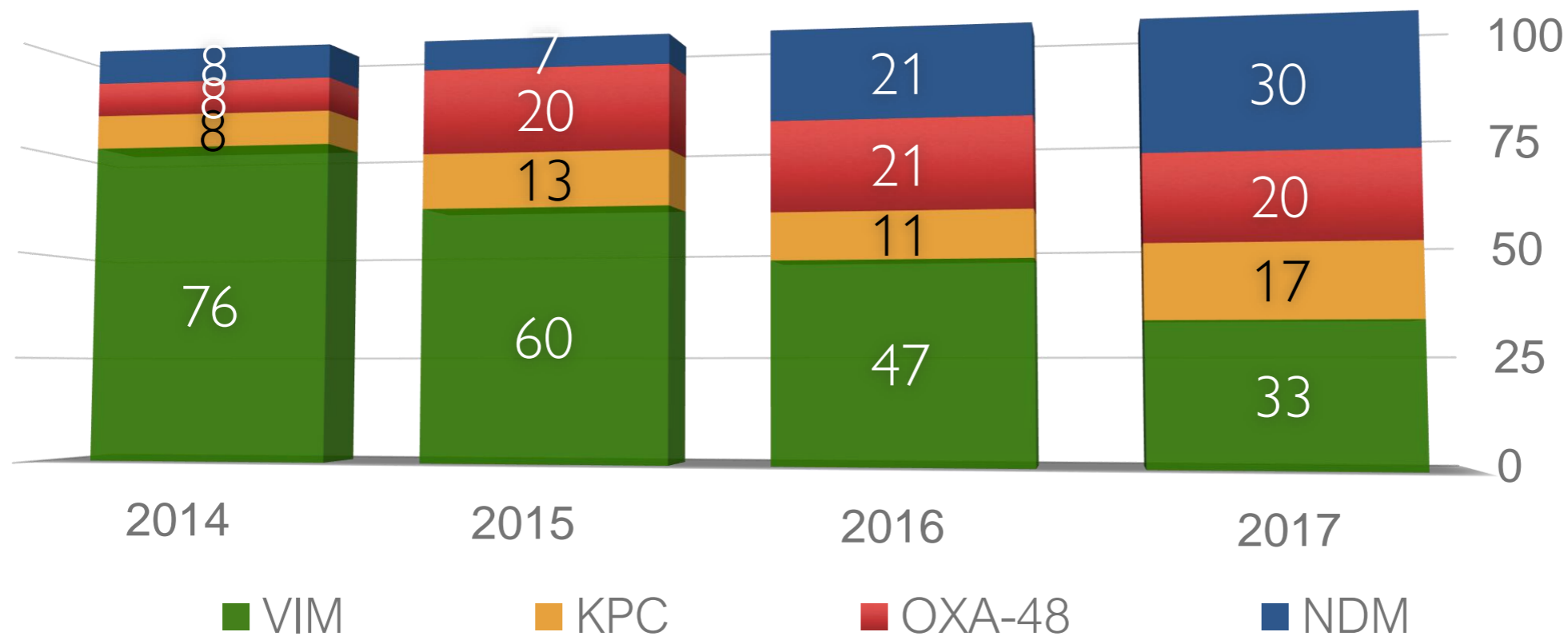
Tratto da:

- Circolare ministeriale del 26/02/2013 "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE) "
- Documento Agenzia sanitaria e sociale regionale Emilia Romagna "Controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi " gennaio 2013

proporzioni delle enterobacteriacee identificate fino al 2017



proporzioni delle carbapenemasi identificate fino al 2017: nessun caso di IMP



elevata frequenza di metallo-beta-lattamasi: problemi di terapia, senza contare la carenza di farmaci registrati per uso pediatrico (nessuno dei nuovi) e spesso la scarsa conoscenza della cinetica dei vecchi...

CPE isolati e loro diffusione dei ceppi all'interno dell'istituto

⊕

	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
<u>Numero assoluto CPE isolati</u>	-	12	15	18	-	28
<u>Tasso/100.000 dimessi</u>	-	83.03	109.56	128.99		191.34
<u>Tasso/100.000 giornate di degenza</u>	-	12.21	15.42	18.52		28.35
<u>Stadio epidemiologico</u>		2a	2a	1	5 (*)	1
Infezioni invasive						
<u>Numero di episodi di isolamento di CPE</u>	2	2	1	2		2
<u>% sulle infezioni invasive da enterobatteri</u>	4.4	4.3	1.8	4.2	25% - <50% (**)	3.3
<u>Tasso/100.000 dimessi</u>	13.56	13.84	7.30	14.33		13.67
<u>Tasso/100.000 giornate di degenza</u>	2.01	2.03	1.03	2.06		2.02

(*) dato riferito al periodo 2014-2015

(**) dato riferito alla sola K.pneumoniae

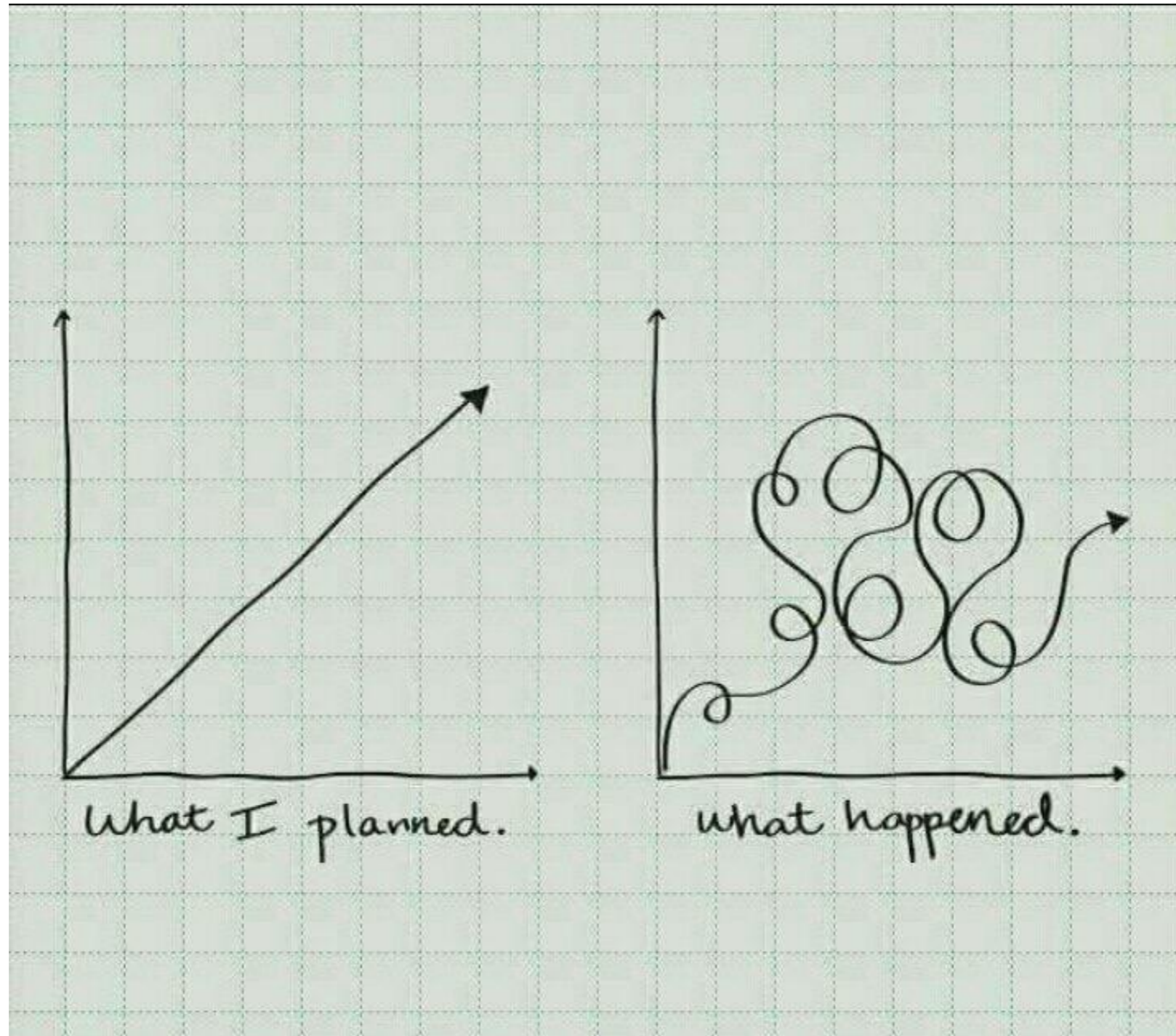
un solo ceppo pan-drug resistant è stato isolato nel 2015

⊕

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Istituto Gaslini	ND	ND	2a	2a	1	1
Italia	ND	4	5		ND	ND

ND = non disponibile

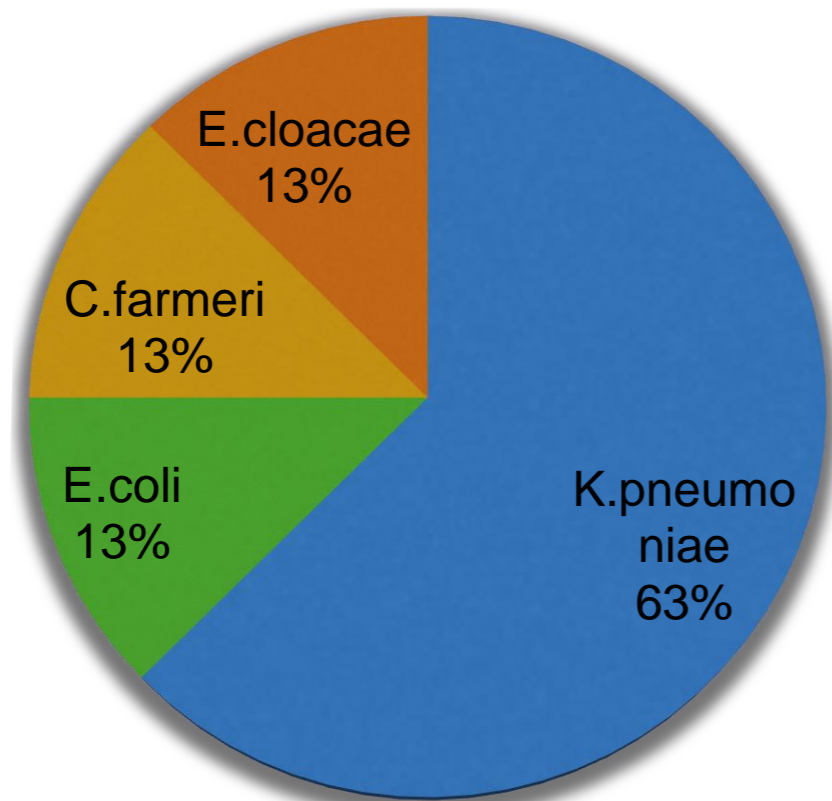
necessità comunque di un continuo monitoraggio dei dati e aggiornamento delle procedure



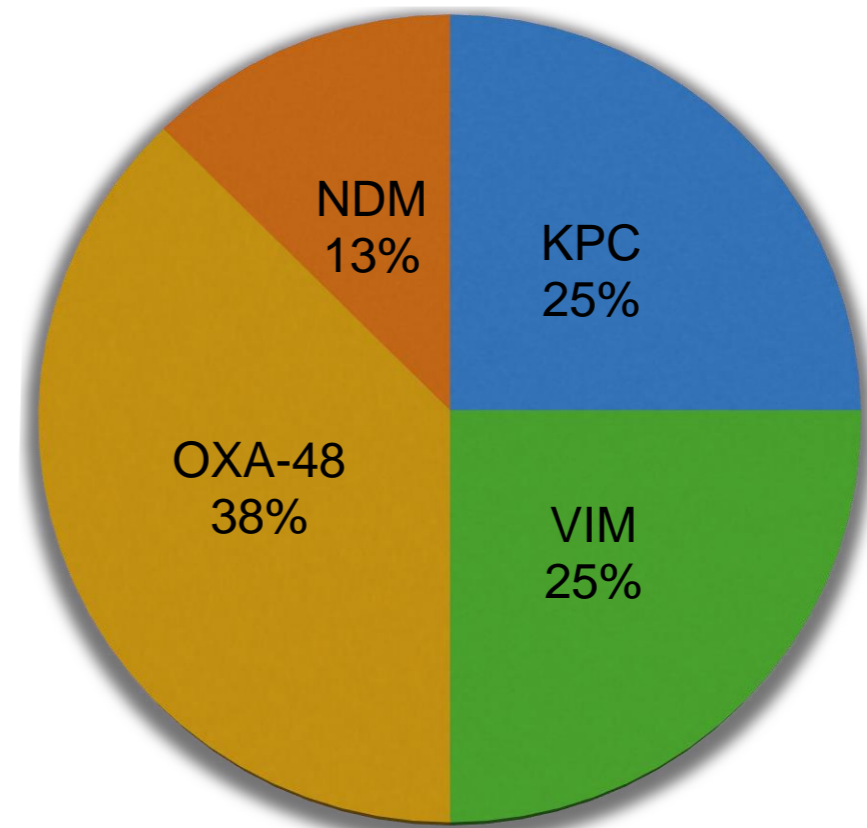
a settembre 2018

- In corso revisione/aggiornamento delle procedure di screening e controllo
- Nuova versione ottobre-novembre 2018

proporzioni patogeni

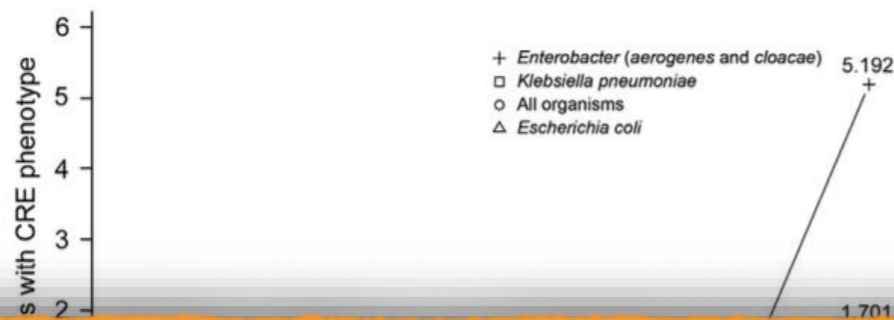


proporzioni carbapenemasi



Il nostro approccio potrebbe sembrare costoso,
ma...

variabilità delle carbapenemasi individuate: fenomeno “locale”, geografico, pediatrico o altro?



Logan, Emerg Infect Dis 2015
Open Forum Infect Dis 2016

USA 1999-2002 in prevalenza Enterobacter - VIM
dopo 2002 aumento NDM

in ogni caso problemi con le terapie:

- non disponibili nuovi farmaci e poco nota PK dei vecchi (es colistina)
- non studiate in termini di PK e non registrate = uso off label

Species	Isolates	Total (%)	KPC	OXA-48	MBL	NDM	Not Specified	Total (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	33 (67.3)	22	5	2	1	3	16 (32.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	4 (33.3)	1	0	3	0	0	8 (66.6)
<i>Escherichia coli</i>	8	4 (50)	3	1	0	0	0	4 (50)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1 (50)	0	0	1	0	0	1 (50)
<i>Serratia marcescens</i>	2	1 (50)	0	0	0	1	0	1 (50)
<i>Morganella morganii</i>	1	1 (100)	1	0	0	0	0	0
Total	74	44 (59.5)	27	6	6	2	3	30 (40.5)

Spesso dato mancante o strettamente correlato con la geografia: ruolo delle “migrazioni” sanitarie (?)

7 centri pediatrici italiani, di cui 4 ospedali pediatrici
gennaio 2011 - marzo 2014

quanto costa un paziente (dati nell'adulto)

Daroukh et al Med Mal Infect 2014

Comparison of activity during periods with EPC carriers and/or contacts at the same period of the previous year (without eHRB), by extraction of RUM (summary of medical units) and multiplication of RUM by MWPC (average weight of case treated).

Différences d'activité pendant les périodes avec patients porteurs de BHRé et/ou patients « contact » par rapport à la même période de l'année précédente (sans BHRé), par extraction des RUM (résumé des unités médicales), puis multiplication des RUM par le PMCT (poids moyen du cas traité).

Unit	Period	RUM with eHRB	RUM with several eHRB	Valorization with eHRB (€)	Valorization with several eHRB (€)	Difference (€)
Internal medicine, infectious diseases, and Hepato-gastro-e	March 1, 2012 to July 10,	212	284	815,605	1,053,008	-237,403
Internal medicine, infectious diseases, and Hepato-gastro-e						14
Internal medicine, infectious diseases, and Hepato-gastro-e						606
Urology						20
Neurology						6
Internal medicine, infectious diseases, and Hepato-gastro-e	August 20, 2012 to					90
Internal medicine, infectious diseases, and rheumatology	October 11, 2013 to October 28, 2013	32	95	102,795	180,594	-77,799
Internal medicine, infectious diseases, and rheumatology	October 29, 2013 to November 15, 2013	54	35	163,866	142,191	21,675
Hepato-gastro-enterology	October 29, 2013 to April 11, 2013	20	20	57,391	51,421	5,970
Total		510	711	1,777,615	2,324,918	-547,303 €

costi per l'ospedale
 periodo epidemico 1: € 237.403
 periodo epidemico 2: € 125.606
 singolo paziente al di fuori dell'epidemia: € 184.294
 totale: € 547.303

quanto costa un paziente (dati nell'adulto)

Daroukh et al Med Mal Infect 2014

Table 4

Over-cost of paramedical personnel (nurses and nurse assistants): extra hours required by the units hosting a carrier patient and/or "contact" patients.

Surcoût de personnel paramédical (infirmières et aides soignantes): heures supplémentaires demandées par les services hébergeant un patient porteur et/ou des patients «contact».

Unit	Period	Number of hours	Cost (€)
Internal medicine, infectious diseases, and rheumatology unit	March 1, 2012 to July 10, 2012	1,202	41,393,94
Internal medicine, infectious diseases, and rheumatology unit	September 1, 2012 to November 5, 2012	376	15,148,58
Urology	May 30, 2013 to June 20, 2013	30	1,459,83
Urology	September 03, 2013 to August 8, 2013	69	1,858,50
Urology	September 19, 2013 to September 20, 2013	17	837,14
Internal medicine, infectious diseases, and rheumatology unit	October 11, 2013 to October 28, 2013	84	3,172,13
Total		1,779h	63,870 €

costi extra per i diversi reparti: € 547.303

costi extra per personale aggiuntivo: € 63.870

costi extra screening contatti caso singolo: € 30.931

Totale costi extra per l'ospedale € 642.104

e non parliamo del possibile contenzioso

Ancora costi

(stime nell'adulto, evitando di discutere di contenzioso)

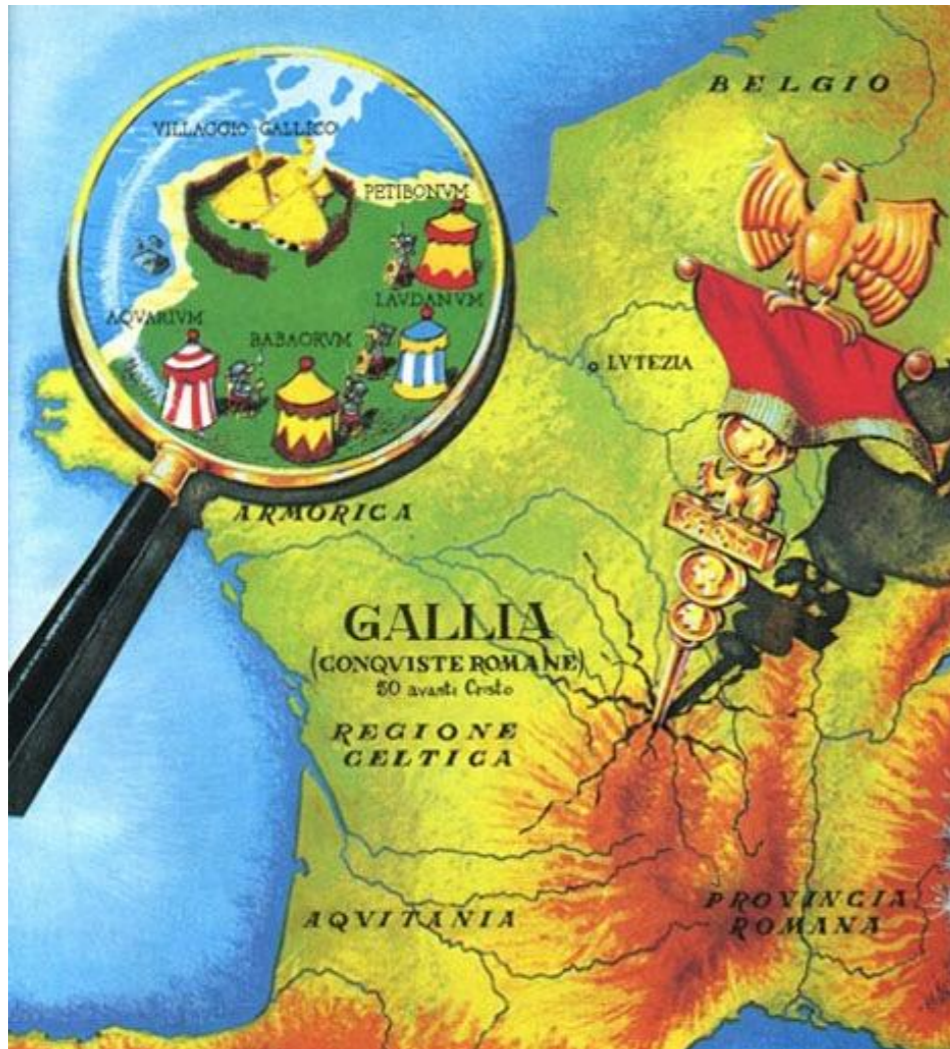
Birgand Clin Microbiol Infect 2016
Birgand BMJ Open 2016

misure di eradicazione del patogeno MDR per paziente positivo: € 285-57352

	costo per paziente positivo (€)	% media sui costi totali (range)
blocco dei ricoveri	2466-47093	69% (13-100)
costo medio di esami	333-5310	31% (0-50%)
Penso quindi che il nostro approccio per quanto “costoso” possa essere considerato un investimento		
contatto	166-10438	18% (0.7-43.3)

	entro 48 ore	oltre 48 ore
costo medio di un singolo caso identificato (€)	4443±11552	11445±15743
	un solo caso secondario	> 1 caso secondario
costo medio totale in presenza di diffusione (€)	14864±17734	136525±151231
costo medio per caso in presenza di diffusione	7432±8867	12845±5129

In conclusione, per ora somigliamo sempre più a quel piccolo villaggio che resiste sempre e comunque all'invasore ...



... ma dobbiamo lavorare per non finire come questi...

