



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze del Farmaco

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE FARMACOLOGICHE

INDIRIZZO: FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA E TERAPIA

CICLO: XXVIII

**GERMI GRAM NEGATIVI MULTI RESISTENTI:
pressione di selezione e pressione di colonizzazione**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Pietro Giusti

Supervisore: Ch.mo Prof. Carlo Ori

Dottorando: Eleonora Biviano

INDICE

Riassunto/Abstract	1
Introduzione	5
1 - Il problema della antibiotico-resistenza	5
2 - Quando sospettare la produzione di carbapenemasi alla lettura dell'antibiogramma?	7
3 - Quali strategie attuare in caso di infezione da germi multiresistenti	9
Scopo dello studio	15
Materiali e Metodi	17
Risultati	21
Discussione	31
Bibliografia	35
Allegati	39

RIASSUNTO

Presupposti dello studio:

Le infezioni sono una delle principali cause di morbidità e mortalità nei reparti di terapia intensiva di tutto il mondo. L'abuso e l'uso spesso inappropriato degli antibiotici ha portato nel corso degli anni allo sviluppo di specie antibiotico-resistenti. Negli ultimi anni c'è stata grande diffusione della *Klebsiella Pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) multiresistente agli antibiotici che, proprio per le ridotte opzioni terapeutiche e la rapida capacità di colonizzazione ed infezione, desta sempre maggiore preoccupazione.

Scopo dello studio:

Obiettivo primario del nostro studio è stato capire se l'infezione da KPC sia effettivamente in grado da sola di peggiorare l'outcome dei nostri pazienti fino a determinarne il decesso.

Obiettivi secondari: valutare se nelle terapie intensive in esame vengono messe in atto le strategie di prevenzione raccomandate, indagare se esiste una tipologia di pazienti più suscettibili all'infezione, capire se la terapia antibiotica messa in atto sia realmente efficace.

Materiali e metodi

Studio osservazione prospettico che ha incluso tutti i pazienti che all'ingresso presso le unità di terapia intensiva prese in esame o durante il ricovero nelle stesse abbiano avuto almeno un campione biologico positivo per KPC, nel periodo di tempo da Gennaio 2013 a Ottobre 2015. Di questi pazienti sono state registrate variabili individuali, esami ematochimici, indicatori di flogosi e condotta terapeutica. E' stato inoltre calcolato il rischio relativo di mortalità in base alla presenza di 3 o più comorbidità, in base all'infezione confermata all'emocoltura da KPC e il rischio relativo di morte delle due precedenti variabili aggregate.

Risultati

Dei 109 casi analizzati, il 64% dei pazienti erano provenienti da reparti chirurgici. In seguito al riscontro di positività per KPC al tampone, non si evidenzia un

aumento significativo dei globuli bianchi né degli indici di flogosi nei nostri pazienti. Anche dopo lo sviluppo di una emocoltura positiva per KPC, non è stato osservato un aumento significativo dei globuli bianchi né degli indici di flogosi. Quindici (17%) Pazienti presentavano 3 o più comorbidità, e di questi il 9 (60%) sono deceduti, con un rischio relativo di decesso di 4.6. Ventidue (25%) Pazienti hanno sviluppato un'emocoltura positiva per KPC, e di questi 12 (54.5%) sono deceduti, con un rischio relativo di decesso di 4.1. Nel caso di pazienti con comorbidità maggiori o uguali a 3 e emocoltura positiva il rischio relativo di decesso è 13.6.

Conclusione/discussione

Dei Pazienti che afferiscono alle terapie intensive, quelli più suscettibili di infezione da KPC sembrano essere quelli provenienti dai reparti chirurgici. La colonizzazione da sola non sembra in grado di peggiorare l'outcome mentre l'infezione clinicamente documentata da emocoltura positiva appare aumentare il rischio di decesso, tanto più se associata a un numero di comorbidità maggiore o uguale a tre.

ABSTRACT

Introduction: Infections are one of the most important causes of morbidity and mortality in the intensive care units all around the world. The indiscriminate use, often not appropriate, of the antibiotics, led to the development of the multidrug resistant species. In the last years there was a large spread of multidrug resistant *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-producing (KPC), that, due to the small therapeutic option and therefore its rapid diffusion, it is becoming a serious health problem.

Aim of the study: First aim of the study has been to understand if the KPC infection could be able to aggravate the outcome of the patients admitted in intensive care units.

Second aim was to understand if in the intensive care units there are correct strategies of prevention, if it exists a peculiar type of patient more sensitive to the infection, and to understand the real efficacy of the antibiotic therapy used.

Materials and Methods: A prospective observational study that has included all the patients admitted to intensive care units, with at least one biological positive sample for KPC, from January 2013 to October 2015.

General features of patients as well as data about comorbidity, trend of inflammation indexes, antibiotic therapy and mortality rate was recorded.

Results:

Of the 109 patients analyzed, 64% of cases came from surgical units. The simple positive in a swab of KPC does not cause increase in inflammatory markers, and the same we observed after infection confirmed by blood culture. Seventeen percent of the patients have 3 or more comorbidities and, of which, 60% died with a relative risk of death of 4,6. Twenty five percent of the patients had infection of KPC confirmed by blood culture, of which 54,5% died with a relative risk of death of 4,1. The association of three or more comorbidities and infection for KPC clinically documented increase the relative risk of death until 13,6.

Conclusions:

Among patients afferent to the intensive care unit, the most sensitive to the infection of KPC seem the patients from surgery unit.

The only colonization by KPC does not seem to be able to worse the outcome, while the clinically documented infection confirmed by blood culture appears to increase the relative risk of death, even more if associated with a number of comorbidities greater than or equal to three.

INTRODUZIONE

1 - Il problema della antibiotico-resistenza

Le infezioni sono una delle principali cause di morbilità e mortalità nei reparti di Terapia Intensiva di tutto il mondo. Le informazioni ad oggi disponibili circa l'epidemiologia globale di queste infezioni sono relativamente scarse. L'abuso e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici, le strategie terapeutiche limitate e l'adozione di strategie antibiotiche e combinazioni antibiotiche diverse hanno portato nel corso degli anni alla comparsa del problema dell'antibiotico resistenza.

L'antibioticoresistenza rimane ancora oggi un problema di salute pubblica determinante in tutto il mondo. In particolare la perdita di efficacia terapeutica di questi farmaci potrebbe avere conseguenze gravi soprattutto nelle terapie intensive, dove le infezioni rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità.

Al 1983 risale il primo riscontro di plasmide in grado di idrolizzare le cefalosporine a spettro esteso, a cui è dato il nome di beta lattamasi a spettro esteso (ESBLs), oggi descritte in tutto il mondo (1). Il fatto che i carbapenemici siano gli antibiotici di scelta per il trattamento di serie infezioni causate da germi portatori di ESBL, ha determinato l'aumento delle resistenze ai carbapenemici (2).

Tra le specie antibiotico-resistenti, le enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemici sono oggi epidemiologicamente le specie più importanti.

Oggi definiamo enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemici quelle che sono:

- non suscettibili ad uno dei seguenti carbapenemici: doripenem, meropenem o imipenem E
- resistenti a tutte le cefalosporine di III generazione che sono state testate: ceftriaxone, cefotaxime e ceftazidime.

Tra i batteri maggiormente incriminati vi sono quelli appartenenti al genere Klebsiella che causano frequentemente nell'uomo infezioni nosocomiali. In particolare la specie più virulenta, associata ad un'alta percentuale di mortalità e di serie infezioni ospedaliere, è quella che sintetizza le carbapenemasi, cioè la

Klebsiella Pneumoniae produttrice di carbapenemasi (KPC), sviluppando resistenza alla maggior parte degli antibiotici.

Nel 2001 la prima Klebsiella Pneumoniae produttrice di carbapenemasi fu isolata in North Carolina (3). In realtà l'enzima KPC-1 non è stata la prima carbapenemasi ad essere identificata nella Klebsiella Pneumoniae, infatti una metallo-proteinasi capace di idrolizzare i carbapenemici era già stata isolata in Giappone nel 1994 (1). Oggi l'enzima KPC è la maggiore fonte di resistenza ai carbapenemici negli Stati Uniti (4).

La prima epidemia da KPC è stata registrata nella città di New York, prima di questa la resistenza ai carbapenemici negli Stati Uniti era rara (5). L'epidemia ha da subito creato grande scalpore in quanto questi batteri hanno ridotta suscettibilità o presentano addirittura resistenza a tutti i beta lattamici inclusi penicilline, cefalosporine, monobattamici e carbapenemici. Per di più studi in vitro condotti su 95 KPC isolate negli ospedali di Brooklyn tra il 2003 e il 2004 hanno riscontrato metà ceppi suscettibili agli aminoglicosidi e molto pochi suscettibili ai fluorochinoloni (6).

Dopo l'epidemia nella città di New York, le KPC divennero endemiche in molti ospedali a New York e nell'area del New Jersey.

I dati riguardanti le infezioni riportati dal Center of Disease Control hanno mostrato l'aumento della prevalenza della KPC da meno dell' 1% nel 2000 all' 8% nel 2007 (7). In un centro medico universitario nella città di New York la percentuale di KPC è cresciuta dal 9% nel 2002 al 18% nel 2004 e fino al 38% nel 2008 (8).

Negli anni successivi la KPC si è estesa negli Stati Uniti e in tutto il mondo.

Fino ad oggi le KPC sono state identificate in 33 stati (9).

Nel 2005 c'è stato il primo riscontro di KPC al di fuori degli Stati Uniti, registrato in Francia in un paziente che recentemente era stato ricoverato nella città di New York (10).

La prima vera epidemia registrata fuori dagli Stati Uniti fu in Israele e adesso la KPC è endemica in Israele e Grecia (11).

Le epidemie ospedaliere di Klebsiella MDR (produttori di spettro esteso di beta-lattamasi ESBL) sono diffuse in Europa e nel mondo, e l'epidemiologia europea del 2010 relativa all'antibiotico resistenza (12, 13) rivela un'alta percentuale in Italia di resistenze ai carbapenemici (tra il 10% e il 25%), oltre che alle cefalosporine di 3° generazione (tra il 25% e il 50%), ai fluorochinoloni (tra il 25% e il 50%) e agli aminoglicosidi (tra il 25% e il 50%) (14).

L'infezione causata da KPC è stata associata con aumento dei costi e della lunghezza della degenza in ospedale, oltre che con il più frequente fallimento delle terapie e morte del paziente stesso.

I fattori di rischio per l'infezione includono età avanzata (15), severa malattia (16), preventivo trattamento con antibiotici (5), il trapianto di organi o di cellule, la ventilazione meccanica e la lunga degenza in ospedale (17). Non è ancora chiaro se la precedente assunzione di carbapenemici possa favorire lo sviluppo di ceppi di KPC (5,15,18,19).

In parte la diffusione rapida ed inarrestabile dell'infezione da germi multiresistenti è legata alla tardiva identificazione di questi ceppi e quindi al loro tardivo trattamento e a volte all'erronea identificazione di questi ceppi multiresistenti come sensibili.

2 - Quando sospettare la produzione di carbapenemasi alla lettura dell'antibiogramma?

Teoricamente, la produzione di carbapenemasi dovrebbe essere sospettata in tutti gli isolati di Klebsiella pneumoniae per i quali le MIC dei carbapenemici risultino superiori ai rispettivi cut-off epidemiologici dei ceppi selvaggi o wild-type della specie corrispondente. I valori dei cut-off definiscono l'estremità superiore della distribuzione dei ceppi wildtype, per cui i microrganismi con valori di MIC superiori al cut-off hanno verosimilmente acquisito qualche meccanismo di resistenza. Tuttavia, i breakpoint clinici dei carbapenemi sono più elevati dei valori di cut-off, ed i sistemi utilizzati nella pratica di laboratorio per determinare la sensibilità agli antibiotici non sempre consentono di misurare valori di MIC dei carbapenemici nel range dei cut-off.

Sulla base di queste considerazioni, nella comune pratica di laboratorio è consigliabile sospettare la produzione di carbapenemasi in presenza di una ridotta sensibilità al meropenem:

MIC \geq 0,5 mg/L oppure alone di inibizione \leq 25 mm

Il meropenem è preferibile come indicatore, in quanto dotato di maggiore specificità rispetto all'imipenem e all'ertapenem; l'utilizzo dell'ertapenem come indicatore (allo stesso valore di MIC) aumenta la sensibilità ma riduce la specificità, e non è quindi consigliabile in quanto comporta la necessità di un eccessivo ricorso ai test di conferma.

Per quei ceppi che abbiano MIC per un carbapenemico con caratteristiche di resistenza è sempre opportuno eseguire un test di conferma del dato di MIC, ad esempio utilizzando l'E-test, conferma con tecnica a gradiente in agar-diffusione.

Per il rilievo fenotipico della produzione di carbapenemasi sono proposte le seguenti tipologie di test:

- a. Test di sinergia, dove il microrganismo potenziale produttore di carbapenemasi è testato nei confronti di un carbapenemico in presenza di inibitori quali acido etilendiamminotetraacetico -EDTA o acido dipicolinico (per MBL) ed acido boronico (per KPC) in disco-combinazione/disco-approssimazione;
- b. Test di Hodge (variamente modificato), test che sfrutta la capacità delle carbapenemasi, diffondendo nell'agar circostante un microrganismo produttore di proteggere dall'azione dei carbapenemi ceppi sensibili, posti sulla medesima piastra.
- c. Test di conferma molecolari che permettono l'identificazione dei determinanti di resistenza in gioco (AmpC, ESBL, KPC, VIM, IPM; NDM-1 ecc.). L'utilizzo di questi test si rende indispensabile soprattutto in caso di sospette condizioni epidemiche, per la mancanza di inibitori specifici per alcune carbapenemasi (es. OXA-58) e le difficoltà nella standardizzazione/ interpretazione dei risultati dei test fenotipici (20, 21)

3 - Quali strategie attuare in caso di infezione da germi multiresistenti

L'approccio per il controllo della trasmissione di questi organismi include i seguenti punti:

- 1) riconoscere questi microrganismi come epidemiologicamente importanti
- 2) capire la prevalenza nelle diverse regioni
- 3) identificare pazienti colonizzati ed infetti
- 4) implementare le linee guida regionali e i servizi rivolti a bloccare la trasmissione di questi microorganismi

Successivamente vanno promosse strategie di prevenzione che includono:

1 Igiene delle mani

- promuovere l'igiene delle mani e monitorizzare l'aderenza all'igiene delle mani
- assicurare facile accesso ai punti di igiene mani

2 Uso dei guanti.

Indossare i guanti quando si entra nella stanza e si prevede il contatto con il paziente e l'ambiente circostante al paziente.

Sostituire i guanti quando si passa da un sito contaminato del paziente ad un sito pulito.

Rimuovere i guanti ed effettuare l'igiene delle mani prima di lasciare la stanza del paziente e riporli nell'apposito contenitore dei rifiuti speciali a rischio infettivo all'interno della stanza.

Dopo aver rimosso i guanti ed aver eseguito l'igiene della mani, assicurarsi di non toccare superfici od oggetti potenzialmente contaminati nella stanza del paziente.

Rimuovere i guanti ed effettuare l'igiene delle mani prima di passare ad un altro paziente.

Rimuovere i guanti prima di togliere il camice di protezione.

3 Camice di protezione

Indossare il camice di protezione quando si entra nella stanza e si prevede il contatto con il paziente e l'ambiente circostante al paziente.

Rimuovere il camice di protezione in modo da contenere la parte esterna che è entrata in contatto con il paziente o gli oggetti potenzialmente contaminati e riporlo nell'apposito contenitore dei rifiuti speciali a rischio infettivo all'interno della stanza.

Dopo aver rimosso il camice di protezione, assicurarsi che gli abiti e la cute non entrino in contatto con superfici ed oggetti potenzialmente contaminati nella stanza del paziente.

4 Attrezzature e dispositivi per l'assistenza.

Privilegiare l'utilizzo di materiale monouso (padelle, pappagalli, ecc.).

Utilizzare attrezzature e dispositivi ad uso dedicato: fonendoscopio, bracciale sfigmomanometro, glucometro, saturimetro, lacci emostatici, materiali occorrenti per il posizionamento degli accessi venosi, copri-cavi per monitor.

Qualora non sia possibile l'uso dedicato, decontaminare dispositivi e attrezzature secondo le procedure aziendali.

Eliminare il materiale monouso nell'apposito contenitore dei rifiuti speciali a rischio infettivo all'interno della stanza..

5 Precauzioni da contatto

- identificare i pazienti colonizzati o infetti da germi multiresistenti (precauzioni anticipate possono essere applicate nei pazienti provenienti da reparti ad alto rischio)
- educare il personale sanitario sulle precauzioni da contatto
- sviluppare protocolli di laboratorio per informare medici, infermieri e consulenti sul potenziale germe multiresistente.

- Predisporre i dispositivi di protezione (guanti, camice di protezione, mascherine) subito all'esterno della porta della stanza e un contenitore di rifiuti speciali a rischio infettivo subito all'interno della porta della stanza in modo da favorire l'eliminazione dei dispositivi. Appendere all'esterno della porta della stanza il cartello che indichi l'adozione delle precauzioni da contatto.

6 paziente e staff

- quando possibile i pazienti colonizzati o infetti da germi multiresistenti e lo staff che li segue vanno alloggiati in singole stanze

- se il numero delle stanze per singolo paziente è limitato, queste stanze vanno riservate ai pazienti con alto rischio di trasmissione

- in caso di presenza di più pazienti infetti o colonizzati da germi multiresistenti è possibile adottare l'isolamento per coorte.

7 minimizzare l'uso di devices invasivi

8 promuovere una linea antibiotica comune

9 screening: Screenare pazienti con legami epidemiologici per riconoscere pazienti colonizzati o infetti da germi multiresistenti

10 test di sorveglianza attiva

Screenare pazienti ad alto rischio all'ammissione periodicamente durante la loro permanenza per germi multiresistenti.

Considerare lo screening dei pazienti trasferiti da zone a rischio note per avere il profilo di germi multiresistenti all'ammissione.

11 Bagno con Clorexidina: Lavare i pazienti con clorexidina 2% (14)

Il bagno con clorexidina è stato adottato con successo come misura di prevenzione delle infezioni, in particolare batteriemie e sepsi, e per diminuire la possibilità di colonizzazione da microrganismi multi resistenti, soprattutto nelle unità di terapia intensiva. Considerare l'opportunità di eseguire bagni con detergente liquido con clorexidina al 2% o con panni imbevuti di clorexidina giornalmente nei pazienti ad elevato rischio.

Una volta messe in pratica le misure di prevenzione, risulta fondamentale impostare una adeguata ed efficace terapia antibiotica.

Le opzioni terapeutiche nei pazienti con infezione da KPC sono estremamente limitate: infatti i ceppi produttori di KPC sono generalmente resistenti a molti antibiotici non β -lattamici, fluorochinoloni, aminoglicosidi e cotrimoxazolo (22).

Attualmente non è ancora stata stabilita una terapia antibiotica ottimale per le infezioni da *Klebsiella* produttrice di carbapenemasi. Mancano, inoltre, in letteratura studi prospettici randomizzati controllati per definire l'uso ottimale degli antibiotici nei pazienti critici con batteriemia.

E' noto comunque che la monoterapia per le infezioni da germi multiresistenti agli antibiotici è spesso inadeguata e l'uso di una terapia combinata risulta la più efficace.

Spesso le KPC conservano sensibilità a gentamicina, tigeciclina e colistina.

La tigeciclina è un antibiotico con buona attività nei confronti degli enterobatteri, compresi i ceppi produttori di ESBL e KPC. E' un farmaco batteriostatico ed ha un elevato volume di distribuzione, per cui, poco dopo la somministrazione, tale antibiotico si distribuisce nei tessuti ed i livelli plasmatici risultano bassi; perciò l'uso della tigeciclina nel trattamento delle batteriemie è molto limitato. Inoltre, anche le concentrazioni urinarie di tigeciclina sono molto basse, per cui tale farmaco non viene considerato una valida opzione nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie.

La colistina è un antibiotico potenzialmente nefrotossico e presenta una scarsa penetrazione polmonare (22), infatti nelle infezioni delle vie respiratorie viene spesso somministrata tramite aerosol. L'attività battericida della colistina è concentrazione dipendente. La terapia di associazione è una valida opzione nel trattamento di infezioni da ceppi produttori di KPC, mancano purtroppo dati clinici che dimostrino ne dimostrino l'efficacia (23). L'unico dato in letteratura è emerso dallo studio di Bratu et al. (22), che ha dimostrato il sinergismo in vitro di polimixina B e rifampicina contro un isolato di KPC.

Al riscontro di positività microbiologica per KPC bisogna prima di tutto distinguere tra colonizzazione e infezione.

La colonizzazione è la presenza di microorganismi sulle superfici cutanee e/o mucose e/o in altri siti senza evidenza di invasione tissutale o di reazione infiammatoria loco regionale e/o sistemica e/o risposta dell'ospite.

L'infezione è la presenza di microorganismi sulle superfici cutanee e/o mucose e/o in altri siti con evidenza di invasione tissutale o di reazione infiammatoria; prevede l'invasione e la moltiplicazione del microorganismo e la risposta loco regionale e/o sistemica dell'ospite.

Da questa suddivisione ne emerge l'importanza di non trattare con antibioticoteraia mai la colonizzazione ma trattare quando si arriva alla diagnosi di infezione. Tutto ciò che non rientra nella definizione di infezione, deve essere considerato colonizzazione.

Oggi la terapia antibiotica maggiormente utilizzata negli ospedali in seguito al riscontro di infezione da KPC è: colistina, tigeciclina e meropenem.

All'uscita dell'antibiogramma poi, la terapia antibiotica viene modificata in base alla maggiore o minore resistenza al meropenem che eventualmente ne rende superfluo l'uso.

Se MIC a meropenem ≤ 16 allora si conferma la terapia antibiotica empirica con colistina, tigeciclina e meropenem.

Se MIC a meropenem ≥ 16 allora si elimina il meropenem e si aggiunge la gentamicina oppure la rifampicina se l'antibiogramma mostra una resistenza del germe a tigeciclina (MIC $>$ 4).

SCOPO DELLO STUDIO

Obiettivo primario del nostro studio è stato capire se l'infezione da Klebsiella multiresistente sia stata effettivamente in grado da sola di peggiorare l'outcome dei nostri pazienti fino a determinarne il decesso o se, invece, sia risultata solo essere un cofattore che, insieme ad altri, ha contribuito all'outcome negativo dei pazienti in questione.

Obiettivi secondari del nostro studio sono stati:

- valutare se effettivamente nelle Terapie Intensive da noi prese in esame siano state realmente messe in atto le strategie di prevenzione raccomandate.
- indagare, se esiste, una tipologia di pazienti più a rischio di essere colpiti dall'infezione
- capire se la terapia antibiotica da noi utilizzata nel trattamento dei pazienti con emocultura positiva per KPC sia stata realmente efficace nel trattamento dell'infezione stessa.

MATERIALI E METODI

Studio osservazionale prospettico che ha incluso tutti i pazienti che all'ingresso presso le unità di terapia intensiva in esame o durante il ricovero nelle stesse abbiano avuto almeno un campione biologico con positività microbiologica per KPC, documentato, nel periodo di tempo compreso da gennaio 2013 a ottobre 2015.

Le unità di Terapia Intensiva in esame sono state: le unità operative Istar 1 e 2 del Policlinico Universitario di Padova, la Rianimazione dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza e la Rianimazione Centrale del Servizio di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale di Padova.

Di tutti i pazienti sono stati registrati:

- età
- sesso
- periodo e durata del ricovero in terapia intensiva, reparto di provenienza e reparto di destinazione ed esito del paziente (dimissione dall'ospedale al domicilio, trasferimento ad altro ospedale/struttura o decesso)
- motivo del ricovero (paziente medico o chirurgico)
- motivo di ingresso in terapia intensiva
- comorbidità (presenza all'ingresso di insufficienza respiratoria, cardiopatia, diabete, insufficienza renale o epatica, neoplasia e trattamento chemio o radio terapeutico) che sono state suddivise in 2 categorie (<3 e ≥ 3)
- principali parametri clinici: valore giornaliero dei globuli bianchi (GB) ed andamento durante il ricovero, indici di infezione aspecifici (proteina C reattiva, PCR e dove presenti procalcitonina PCT). I pazienti che hanno sviluppato almeno una emocoltura positiva durante il ricovero in terapia intensiva, sono stati poi seguiti per capire l'andamento di questa positività.
- terapia antibiotica impostata empiricamente o su base di antibiogramma durante il ricovero per KPC (dove eseguita con i giorni di effettivo trattamento)

- prima coltura positiva per KPC (broncoaspirato (BAL), tampone nasale, tampone Rettale, urocoltura o emocoltura) con relativo antibiogramma, eventuale successivo sviluppo di emocoltura positiva per KPC

- I pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC durante il ricovero sono stati seguiti fino a 30 giorni dopo il riscontro di positività emoculturale

- antibiogramma relativo alla tipologia di KPC isolata, come fornitoci dal servizio di microbiologia

Tutti i nostri pazienti sono stati sottoposti 2 volte a settimana a indagine microbiologica per verificare eventuali infezioni. Nello specifico pazienti non contaminati da germi multiresistenti hanno effettuato 2 volte a settimana le seguenti colture: tampone nasale, broncoaspirato delle vie aeree, tampone rettale, urocoltura. Nel caso di pazienti già contaminati da germi multiresistenti è stata effettuata anche l'emocoltura. Ulteriore screening infettivo è stato eseguito durante le medicazioni chirurgiche di ferite addominali che macroscopicamente sono apparse infette, con l'invio di tampone da ferita chirurgica ed eventuale emocoltura su puntata febbrile.

La combinazione antimicrobica adottata è stata empiricamente: meropenem (dose attacco 2 g, poi 2 gr ogni 8 h) + tigeciclina (dose attacco 100-200 mg, poi 100 mg ogni 12 h) + colistina. (dose attacco 9 MU, poi 4,5 MU ogni 12h)

All'uscita dell'antibiogramma poi si è sostituita la terapia antibiotica in base alla maggiore o minore resistenza al meropenem.

- Se MIC meropenem < 16 allora meropenem + tigeciclina + colistina
 - Se MIC meropenem > 16 allora colistina + tigeciclina (o rifampicina 10 mg/Kg/die se tigeciclina R) + gentamicina (3 mg/Kg/die)
- è stato somministrato agli infermieri della terapia intensiva un questionario (allegato 1) per capire se realmente vengono da loro messe in atto le strategie di prevenzione.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata realizzata utilizzando il software SPSS per Windows 22.0 (SPSS Inc, Chigaco, IL).

I dati sono espressi come frequenza (percentuale) per le variabili categoriche, e come media \pm deviazione standard per le variabili continue.

L'associazione tra ogni variabile categorica è stata testata utilizzando il test χ^2 di Pearson, o il test esatto di Fisher quando necessario, e la stima di Mantel-Haenszel è stata utilizzata per valutare il rischio relativo (RR).

Abbiamo stimato l'effetto dell'associazione tra comorbidità ≥ 3 e emocoltura positiva sulla mortalità dei pazienti, usando la regressione logistica. Il rischio relativo e il suo intervallo di confidenza al 95% è stato calcolato in accordo con il profilo della massima verosimiglianza.

Un valore di $p < 0,05$ è stato accettato come livello di significatività.

RISULTATI

Sono stati analizzati 109 pazienti con età media al momento del ricovero di 64 +/- 14 anni.

Durata del ricovero in Terapia Intensiva 17 +/-16 giorni

70 (64%) pazienti sono provenienti da reparti chirurgici, 39 (36%) da reparti medici

106 (97,3%) pazienti hanno avuto come primo riscontro una positività periferica (BAL, URO o T RETTO), solo 3 (2,7%) hanno avuto come primo riscontro una emocoltura positiva.

Diciotto (16,5%) pazienti hanno sviluppato una emocoltura positiva durante il ricovero, per un totale di 21 (19%) pazienti con emocolture positive.

Dei 21 pazienti totali che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC, 9 (42,3%) sono stati trattati con antibiotico terapia e 12 (57,1%) sono deceduti.

In totale sono deceduti 29 (26%) pazienti ed 80 (74%) sono stati trasferiti presso il reparto di provenienza

Sono state catalogate tutte le tipologie di KPC isolate con le relative resistenze e ne è emerso che tutte le KPC prese in esame presentano resistenza alle cefalosporine testate e ai carbapenemici testati.

In diversa percentuale sono state poi registrate le resistenze a gentamicina, colistina, amikacina e tigeciclina.

Trentanove tipologie sulla base delle resistenze:

gentamicina: 17 (43%) resistenti, 9 (23%) intermedie, 13 (34%) sensibili

colistina: 18 (46%) resistenti, 21 (54%) sensibili

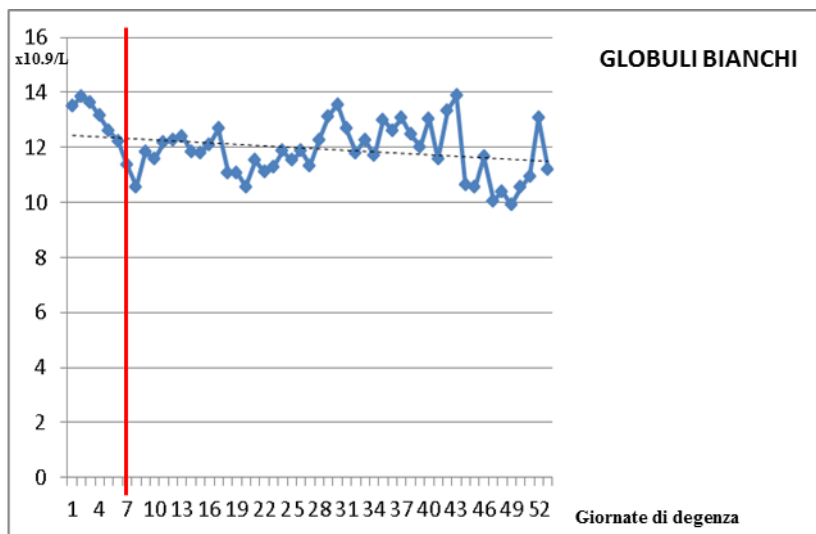
amikacina: 17 (43%) resistenti, 12 (31%) intermedie, 10 (26%) sensibili

tigeciclina: 13 (33%) resistenti, 10 (26%) intermedie, 16 (41%) sensibili

Delle KPC resistenti a gentamicina, 4 (24%) sono risultate resistenti a colistina ma sensibili a tigeciclina, 2 (12%) resistenti a colistina e a tigeciclina.

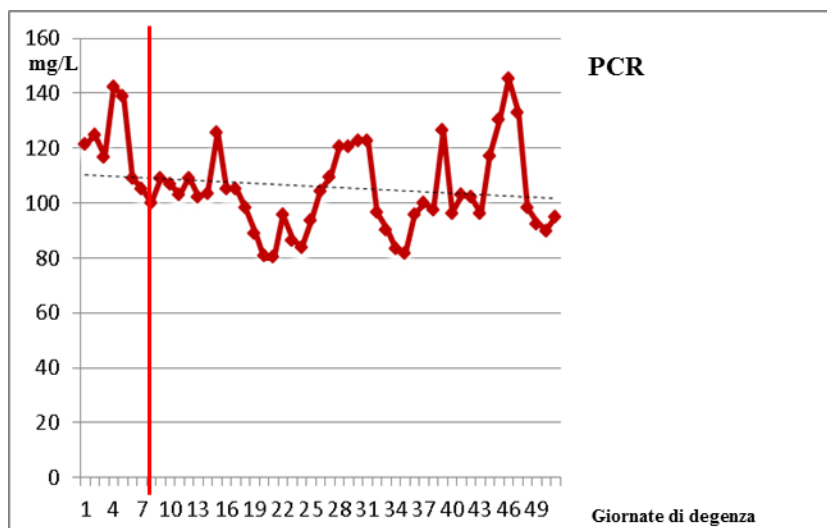
Come si osserva dai grafici (1-2-3) in seguito al riscontro di positività per KPC al tampone, non si evidenzia un aumento significativo dei GB né degli indici di flogosi nei nostri pazienti.

GRAFICO 1: Andamento di GB nei pazienti che hanno sviluppato un tampone positivo per KPC.



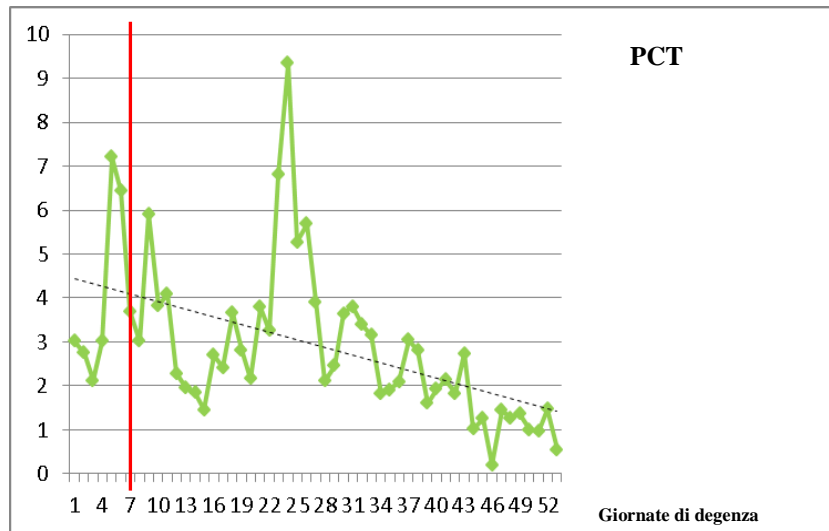
giorno 7, corrispondente a linea verticale: riscontro di positività

GRAFICO 2: Andamento delle PCR nei pazienti che hanno sviluppato un tampone positivo per KPC.



giorno 7, corrispondente a linea verticale: riscontro di positività

GRAFICO 3: Andamento delle PCT nei pazienti che hanno sviluppato un tampone positivo per KPC.



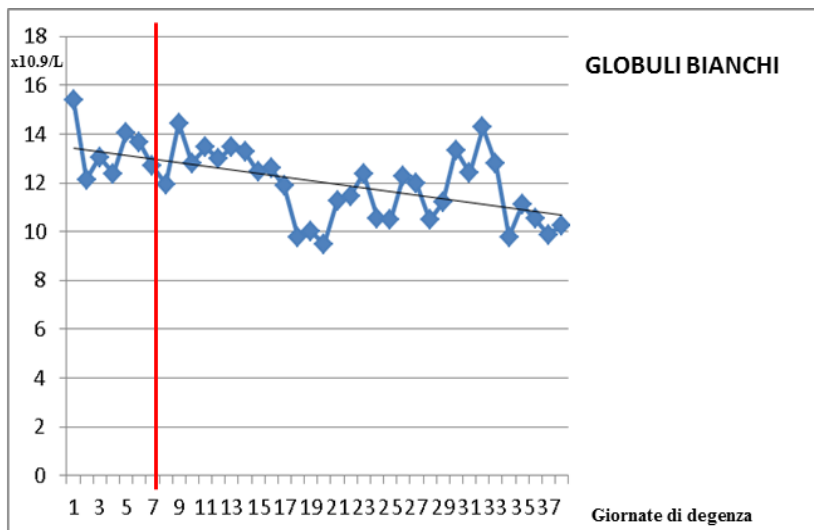
giorno 7, corrispondente a linea verticale: riscontro di positività

Sono stati poi presi in considerazione solo i pazienti che hanno sviluppato durante la degenza una emocoltura positiva per KPC.

- 18 (16%) pazienti hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC durante il ricovero
- 3 (2%) avevano già una emocoltura positiva a KPC all'ingresso
- Solo 15 (14%) pazienti sono stati trattati con antibiotico terapia
- Dei 21 pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC, 12 (57%) sono deceduti e di questi, 9 (75%) avevano ricevuto antibiotico terapia per KPC.

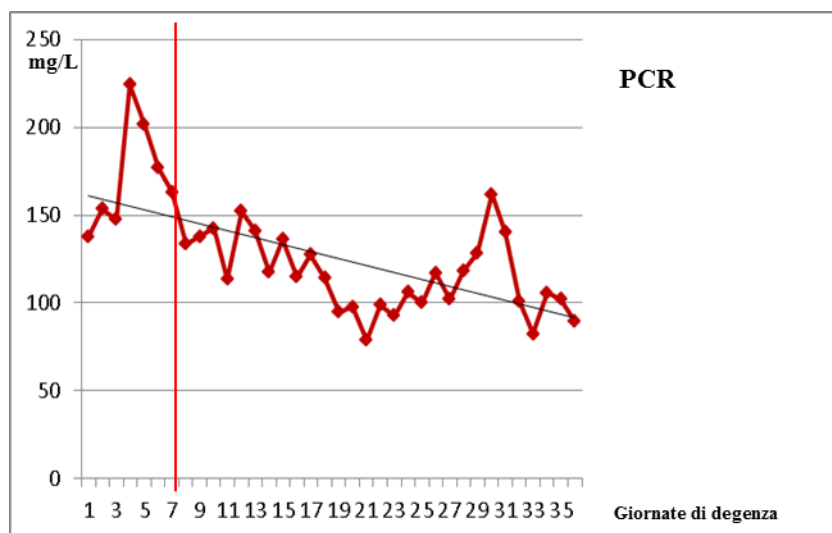
Dai grafici (4-5-6) emerge come, anche dopo lo sviluppo di una emocoltura positiva per KPC, i nostri pazienti non abbiano un aumento significativo dei GB né degli indici di flogosi analizzati.

GRAFICO 4: Andamento dei GB nei pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC.



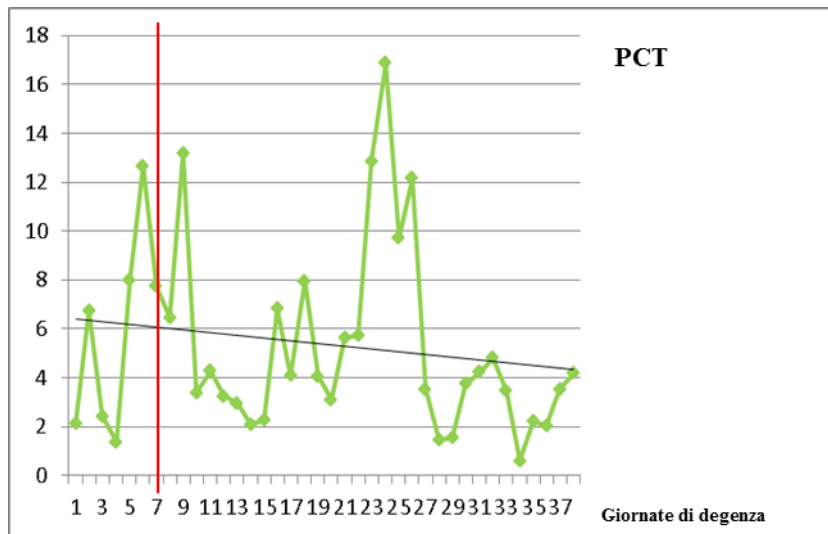
giorno 7, corrispondente a linea verticale: riscontro di positività all'emocoltura

GRAFICO 5: Andamento delle PCR nei pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positive per KPC.



giorno 7, corrispondente a linea verticale: riscontro di positività all'emocoltura

GRAFICO 6: Andamento delle PCT nei pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positive per KPC.



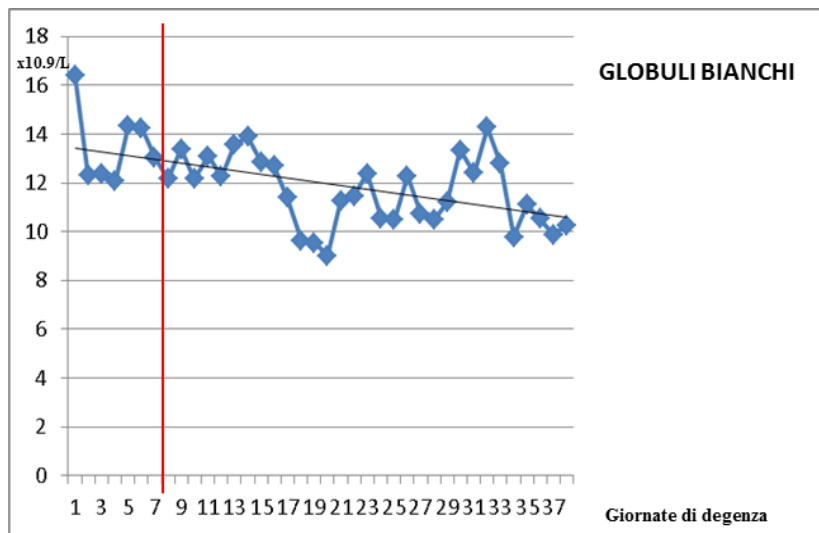
giorno 7, corrispondente a linea verticale: riscontro di positività all'emocoltura

Sono stati poi presi in considerazione solo i pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC e sono stati trattati con antibiotico terapia.

- 9 (42,9%) pazienti su 21 sono stati trattati con antibiotico terapia

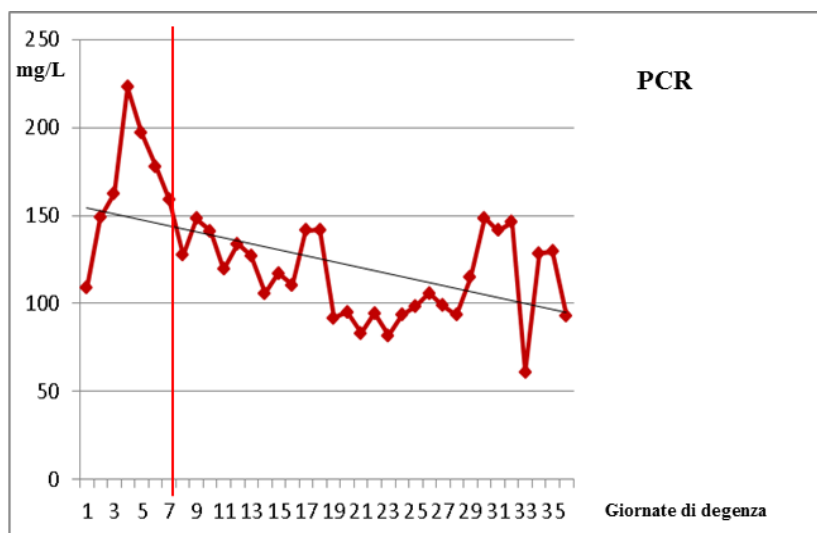
Dai grafici 7-8-9 si evidenzia come il trend di miglioramento dei valori di globuli bianchi e degli indici di flogosi prosegua anche in seguita all'inizio dell'antibiotico terapia. Andamento di riduzione dei valori di PCT particolarmente accentuato.

GRAFICO 7: andamento dei GB nei soli pazienti con emocoltura positiva per KPC che sono stati trattati con antibiotico terapia.



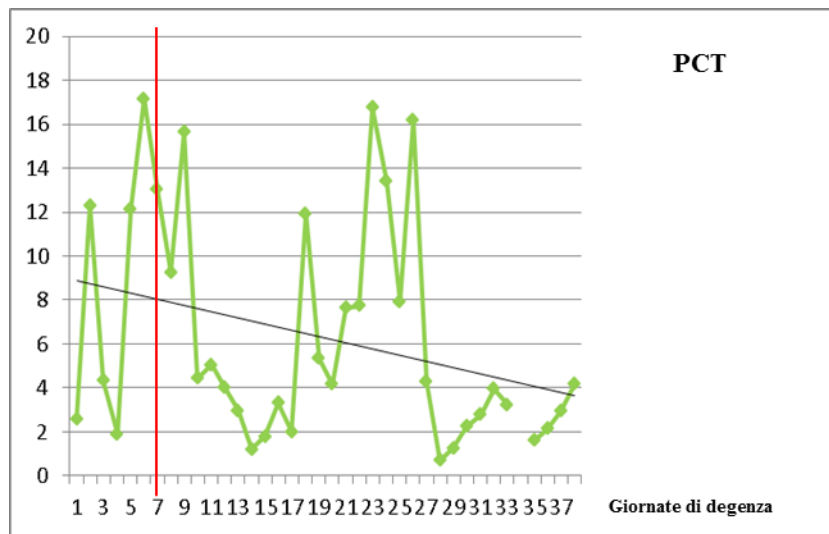
giornata 7 il riscontro all'emocoltura e quindi l'inizio della terapia antibiotica.

GRAFICO 8: andamento delle PCR nei soli pazienti con emocoltura positiva per KPC che sono stati trattati con antibiotico terapia.



giornata 7 il riscontro all'emocoltura e quindi l'inizio della terapia antibiotica.

GRAFICO 9: andamento delle PCT nei soli pazienti con emocoltura positiva per KPC che sono stati trattati con antibioticotераpia.



giornata 7 il riscontro all'emocoltura e quindi l'inizio della terapia antibiotica.

Dei pazienti che hanno sviluppato un tampone positivo per KPC: 70 (64%) pazienti sono provenienti da reparti chirurgici, 39 (36%) da reparti medici

Su 21 pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC, 17 (81%) sono pazienti di natura chirurgica.

Dei 12 pazienti deceduti con emocoltura positiva per KPC, 8 (67%) hanno nello specifico subito intubazione oro o naso tracheale per peggioramento del quadro respiratorio, prima dello sviluppo dell' Emocoltura positiva.

Dei 15 pazienti con emocoltura positiva, sottoposti a terapia antibiotica, solo 6 (40%) sono sopravvissuti.

Ma sul totale dei pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC, 3 (14%) non hanno subito terapia antibiotica e di questi 3 (100%) sono morti.

Sono a disposizione i dati relativi alle comorbidità di 88 Pazienti. La numerosità delle comorbidità è riportata i tabella 1.

TABELLA 1: Numero di comorbidità

COMORBIDITA'	
0	29 (33%)
1	22 (25%)
2	22 (25%)
3	6 (7%)
4	5 (6%)
5	1 (1.1%)
6	3 (2.9%)

Quindici (17%) Pazienti presentavano 3 o più comorbidità, e di questi il 9 (60%) sono deceduti, con un rischio relativo di decesso di 4.6 (tabella 2)

TABELLA 2: relazione tra numero di comorbidità e decessi.

	PAZIENTI	DECEDUTI	
< 3 Comorbidità	73	18 (24.6%)	P = 0.012 RR 4.58 [IC 95%: 1.4 – 14.6]
≥ 3 Comorbidità	15	9 (60%)	

Ventidue (25%) Pazienti hanno sviluppato un'emocoltura positiva per KPC, e di questi 12 (54.5%) sono deceduti, con un rischio relativo di decesso di 4.1 (tabella 3)

TABELLA 3: relazione tra colonizzati e infetti da KPC e decessi.

	PAZIENTI	DECEDUTI	
Emocoltura negativa	66	15 (22.7%)	P = 0.008 RR 4.08 [IC 95%: 1.5 – 11.3]
Emocoltura positiva	22	12 (54.5%)	

Nel caso di pazienti con comorbidità maggiori o uguali a 3 e emocoltura positiva, in questo gruppo il rischio relativo di decesso è 13.6 [IC 95% 1.5 – 123.3], p =0.02

Dal questionario somministrato agli infermieri (30 infermieri totali) ne è emerso che 6 (20%) infermieri hanno ammesso di non usare sempre i guanti e 8 (27%) non usano sempre il camice monouso per avvicinarsi al paziente.

Il 100 % degli infermieri hanno risposto SI a 15 su 17 domande del questionario.

In un approfondimento di indagine gli stessi che avevano riferito di non usare sempre i guanti hanno precisato che se si vedono costretti ad avvicinarsi al ventilatore del paziente o al letto senza toccare il paziente, non mettono i guanti ma frizionano le mani con il gel prima di uscire dalla stanza del paziente.

Gli stessi infermieri che hanno risposto di non usare sempre il camice monouso per avvicinarsi al paziente, hanno precisato di non indossarlo solo se pensano di non toccare con il corpo il paziente o di eseguire manovre pulite.

Circa il 50% degli infermieri intervistati ha dichiarato di aver spesso dovuto riprendere i parenti dei pazienti per comportamenti non adeguati.

DISCUSSIONE

L'uso inappropriato e l'abuso di antibiotici in tutto il mondo ha portato nel corso degli anni allo sviluppo di microorganismi patogeni resistenti agli antibiotici e spesso multiresistenti, rendendo le infezioni un grosso problema in ambito sanitario perché associate ad un aumento dei costi, prolungamento dell'ospedalizzazione e aumento del rischio di morbilità e mortalità nei reparti di terapia intensiva (24, 25). Negli ultimi anni c'è stata grande diffusione della *Klebsiella Pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) multiresistente agli antibiotici che, proprio per le ridotte opzioni terapeutiche e la rapida capacità di colonizzazione ed infezione, costituisce oggi un problema di difficile gestione. Ad oggi gli studi che abbiano analizzato l'andamento clinico di pazienti critici colonizzati o infetti da KPC sono limitati e non esistono protocolli antibiotici condivisi sulla gestione degli stessi (26).

Questo studio si è quindi proposto di analizzare l'outcome di pazienti colonizzati o infetti da KPC, afferenti a diverse unità di terapia intensiva.

Dall'analisi dell'andamento degli indici di flogosi in seguito a riscontro di positività ad un tampone per KPC, la sola colonizzazione dei nostri pazienti da parte della KPC non sembra determinare sostanziale peggioramento delle condizioni cliniche.

Sebbene possa sembrare che anche l'infezione conclamata e confermata da emocoltura positiva non alteri sostanzialmente l'andamento degli indici di flogosi, si nota come, in seguito all'utilizzo di triplice antibiotico-terapia empirica, i valori di procalcitonina si riducano progressivamente. Da questa osservazione si evince che comunque l'antibiotico terapia è un ausilio valido ed efficace nel contenimento dell'infezione.

Dall'analisi delle tipologie di pazienti prese in esame, risulta evidente una maggiore predisposizione del paziente chirurgico allo sviluppo di KPC (sia a livello di tampone che di emocoltura).

Bisogna ricordare che non tutti i pazienti chirurgici necessitano di terapia intensiva dopo l'intervento e che, già di per sé, i pazienti chirurgici che entrano in terapia intensiva hanno comorbidità importanti e/o sono sottoposti a chirurgia maggiore.

Il numero di comorbidità sembra associato allo sviluppo di infezione dalla semplice colonizzazione. Dai risultati è emerso come sia il 18% dei pazienti con meno di 3 comorbidità a sviluppare infezione da KPC e il 27% di quelli con 3 o più comorbidità.

Come descritto in letteratura (27) uno dei fattori predisponenti allo sviluppo di KPC è la presenza di uno stato fisico di partenza compromesso e quindi, come emerso anche dal nostro studio, la presenza di importanti comorbidità.

Si è effettivamente riscontrata una elevata mortalità nei pazienti che hanno sviluppato una emocoltura positiva per KPC, nonostante il trattamento antibiotico.

L'iniziale mortalità nella città di New York City in seguito allo sviluppo di germi multiresistenti agli antibiotici fu elevatissima (47%-67%), molto spesso associata alla prescrizione di antibiotici inadeguati (28, 29).

Dai dati emersi dallo studio condotto bisogna però anche osservare che sono morti il 100% dei pazienti con emocoltura positiva non sottoposti a terapia antibiotica e questo evidenzia sicuramente una certa efficacia della terapia antibiotica nel trattamento del paziente con infezione da KPC.

Il dato risulta solo parzialmente in accordo con la letteratura.

Tumbarello et al (30) hanno registrato una elevata mortalità associata all'infezione da KPC ma una più bassa mortalità nei pazienti trattati con terapia poliantibiotica (nello specifico tigeciclina, colistina e meropenem).

Diverso il parere di Patel et al (31) che hanno condotto uno studio su 99 pazienti con infezione da KPC e 99 controlli dove emerge come i pazienti infetti sono morti in misura maggiore rispetto ai controlli durante la degenza in ospedale e la rapida somministrazione di terapia antibiotica opportuna non ha determinato alcun miglioramento nell'outcome del paziente.

Il dato sicuramente più significativo emerso dallo studio condotto è quello legato all'associazione tra pazienti con un numero di comorbidità maggiore o uguale a 3 e lo sviluppo di emocoltura positiva e quindi di infezione a KPC conclamata.

Dei Pazienti che presentavano 3 o più comorbidità (cioè il 17%), il 60% sono deceduti, con un rischio relativo di decesso di 4.6.

Dei pazienti che hanno sviluppato un'emocoltura positiva per KPC (cioè il 25%), il 54.5% sono deceduti, con un rischio relativo di decesso di 4.1

Nel caso di pazienti con comorbidità maggiori o uguali a 3 e emocoltura positiva il rischio relativo di decesso è 13.6. Questo dato evidenzia inequivocabilmente come l'associazione tra un numero di comorbidità maggiore o uguale a 3 e l'infezione da KPC peggiori l'outcome dei pazienti in esame di un fattore sicuramente significativo.

Infine dal questionario somministrato agli infermieri per valutare la reale aderenza alle strategie di prevenzione è emersa una ottima compliance da parte di infermieri e dei colleghi consulenti al problema dell'antibioticoresistenza.

Forse maggiore attenzione dovrebbe essere posta all'educazione del parente del paziente con germe multiresistente, che nella maggior parte dei casi risulta estraneo a questo tipo di problematica e che può, anche involontariamente, avere comportamenti pericolosi.

In conclusione possiamo affermare quindi che il personale sanitario è giustamente sensibilizzato ed attua correttamente tutte le misure di profilassi previste nella gestione del paziente affetto da infezione da germi multiresistenti. Nonostante ciò, l'infezione da KPC rimane potenzialmente letale, soprattutto in soggetti affetti da molte comorbidità, e il management di questi pazienti appare complesso, non avendo ancora a disposizione protocolli antibiotici condivisi di sicura efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18:657–686.
2. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test. Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 65:414–426
3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-1 from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1151–1161.
4. Lee J, Patel G, Huprikar S, et al. Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol*. 2009; 47:1611–1612.
5. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1430–1435.
6. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56:128–132.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:256–260.
8. Phillips, M.; Sharma, S. Clinical outcomes of infections caused by KPC-producing organisms; NIH Workshop on ESKAPE Pathogens; Bethesda, MD. 2009;

9. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53:3365–3370.
10. Naas T, Nordmann P, Vedel G, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49:4423–4424.
11. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrobl Agents and Chemotherapy*. 2007;51:3026–29.
12. TESSy, The European Surveillance System. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
13. ECDC, European center for disease prevention and control. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
14. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) 2015 CRE Toolking. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/>
15. Nadkarni AS, Schliep T, Khan L, et al. Cluster of bloodstream infections caused by KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Manhattan. *Am J Infect Control*. 2009; 37:121–126.
16. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30:1180–1185.
17. Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:1099–1106.

18. Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, et al. Clinical outcomes of patients with K pneumoniae carbapenemase-producing K pneumoniae after treatment with imipenem or meropenem. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2009; 64:233–235.
19. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, et al. Outbreak of infections due to KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infect*. 2009; 58:213–219.
20. Comitato di Studio AMCLI per gli Antimicrobici (CoSA). Indicazioni per la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi nelle Enterobacteriaceae – Marzo 2012
21. Regione Emilia Romagna. Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie - Luglio 2011
22. Bratu S, Landman D, Haag R, et al.. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1430-5.
23. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, et al. RA. In vitro activity of fosfomicin against blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan;54(1):526-9.
24. De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia Coli* resistant to third-generation cephalosporin. *J antimicrob Chemother*. 2011; 66(2): 398-407
25. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, et al.: Cost of gramnegative resistance. *Crit Care Med*. 2007;35(1):89Y95

26. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1): 55Y60
27. Gupta N, Limbago BM, Pate JB, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1): 60-67
28. Bratu S, Mooty M, Nichani S, et al. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(7):3018-302.
29. Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, et al.: Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4793-4799
30. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al.. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(7):943-50
31. Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al.. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1099-106

Allegato 1

QUESTIONARIO GERMI MULTIRESISTENTI

Ti è capitato di dover assistere pazienti con infezione da germi multiresistenti?	SI	NO
Ti lavi le mani prima del contatto con il paziente?	SI	NO
Ti lavi le mani dopo il contatto con il paziente?	SI	NO
Ti lavi le mani tra una procedura e l'altra anche se eseguita sullo stesso paziente?	SI	NO
Rimuovi gioielli o monili nell'assistenza al paziente?	SI	NO
Usi sempre i guanti?	SI	NO
Cambi i guanti se effettui due procedure su zone diverse dello stesso paziente?	SI	NO
Ti frizioni le mani con un gel uscito dalla stanza del paziente?	SI	NO
Indossi sempre il camice monouso per avvicinarti al paziente?	SI	NO
Usi sempre la cuffietta prima di avvicinarti al paziente?	SI	NO
Usi sempre la mascherina prima di avvicinarti al paziente?	SI	NO
Indossi il camice anche se pensi di non toccare il paziente stesso?	SI	NO
Butti il camice monouso prima di uscire dalla stanza del paziente?	SI	NO
Butti il camice monouso in sacco smaltimento rifiuti dedicato?	SI	NO
Hai avuto a che fare con parenti di pazienti infettati da germi multiresistenti?	SI	NO
Ti è capitato di dover spiegare loro come comportarsi in qs caso?	SI	NO
Hai visto da parte loro attenzione al problema?	SI	NO
Hai visto da parte loro corretta adesione alle strategie di prevenzione?	SI	NO
Hai trovato buona adesione di altri colleghi (consulenti, personale infermieristico di SO, fisioterapisti) alle strategie di prevenzione?	SI	NO

In riferimento ai parenti dei pazienti: hai visto qualche comportamento non adeguato al problema multiresistenza? Se SI, quale?

.....
.....
.....
.....

In riferimento ai colleghi (consulenti, personale infermieristico di SO, fisioterapisti...) che sono venuti a contatto con il paziente hai osservato qualche comportamento non adeguato al problema multiresistenza? Se SI, quale?

.....
.....
.....
.....