



Antimicrobico-resistenza: cure e ambiente #6

L'eclittismo dell'antibiotico-resistenza

7 giugno 2023

ORE 9.15-17.20

Auditorium di Sant'Apollonia
via S. Gallo, 25a - Firenze

Storie di IPC: outbreak da *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefiderocol

Dr.ssa Maddalena Grazzini, UO Igiene e Organizzazione Ospedaliera, AOU Careggi



Regione Toscana

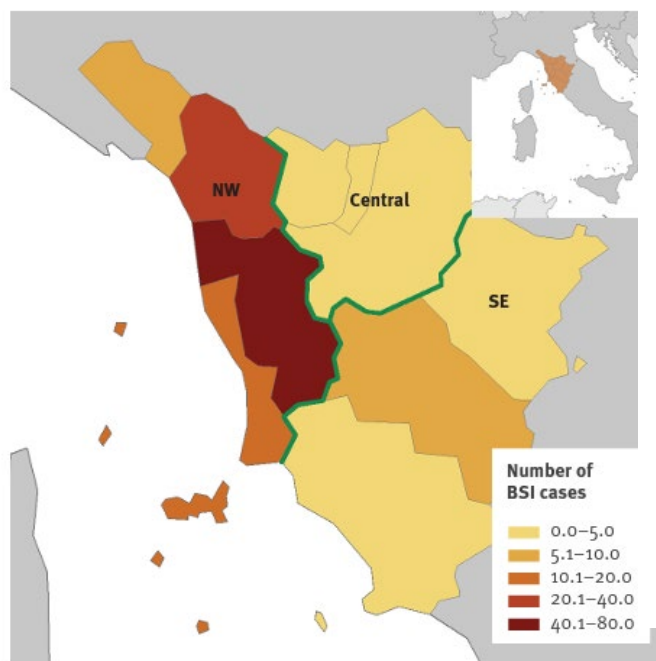


RAPID COMMUNICATION

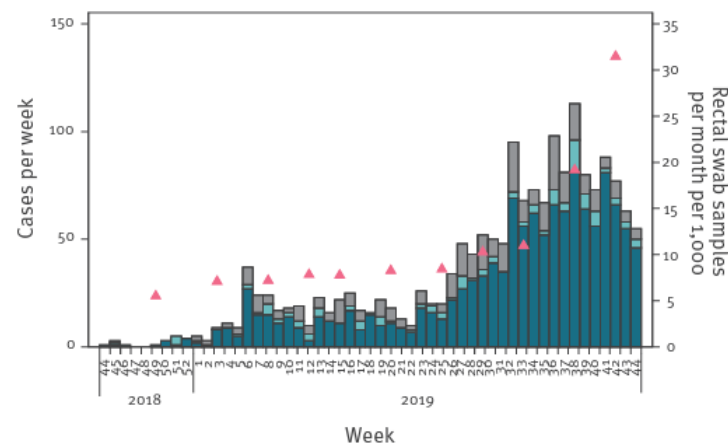
Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019

Lara Tavoschi¹, Silvia Forni², Andrea Porretta^{3,5}, Lorenzo Righi³, Filippo Pieralli⁴, Francesco Menichetti⁵, Marco Falcone⁵, Giulia Gemignani⁵, Spartaco Sani⁶, Paola Vivani⁷, Tommaso Bellandi⁸, Danilo Tacconi⁹, Lucia Turini¹⁰, Giulio Toccafondi³, Gaetano Privitera^{4,5}, Pierluigi Lopalco^{3,5}, Angelo Baggiani^{4,5}, Fabrizio Gemmi², Grazia Luchini⁵, Maurizio Petrillo¹¹, Lorenzo Roti¹⁰, Patrizio Pezzotti¹², Annalisa Pantosti¹², Stefania Iannazzo¹³, Maria Teresa Mechi³, Gian Maria Rossolini^{4,14}, on behalf of the Tuscan Clinical Microbiology Laboratory Network¹⁵

Health facilities and numbers of NDM-CRE bloodstream infections, Tuscany, Italy, November 2018–October 2019 (n = 129)



A. By case type and week of detection; number of rectal swab samples per month



■ Intestinal carriage (n = 1,270)
 ■ Other (n = 246)
 ■ BSI (n = 129)
 ▲ Rectal swab samples (n = 124,009)

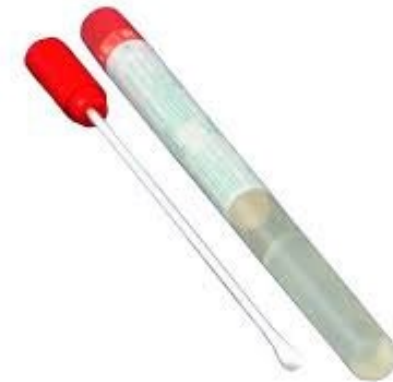
In Tuscany, Italy, New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE) have increased since November 2018. Between November 2018 and October 2019, 1,645 samples were NDM-CRE-positive: 1,270 (77.2%) cases of intestinal carriage, 129 (7.8%) bloodstream infections and 246 (14.9%) infections/colonisations at other sites. *Klebsiella pneumoniae* were prevalent (1,495; 90.9%), with ST147/NDM-1 the dominant clone. Delayed outbreak identification and response resulted in sustained NDM-CRE transmission in the North-West area of Tuscany, but successfully contained spread within the region.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (al 31/05)
Pz con TR positivo per NDM	2	26	46	27	52	10
Pz colonizzati in degenza, n (%)	-	7 (27)	16 (35)	5 (18)	27 (52)	3 (33)
<i>Escherichia coli</i>	2	4	2	5	4	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	22	43	21	47	7
Altro			1*	1*	1#	1§

* *Enterobacter cloacae*

Acinetobacter baumannii

§ *Klebsiella pneumoniae* NDM+OXA-48 e *Escherichia coli* KPC+NDM

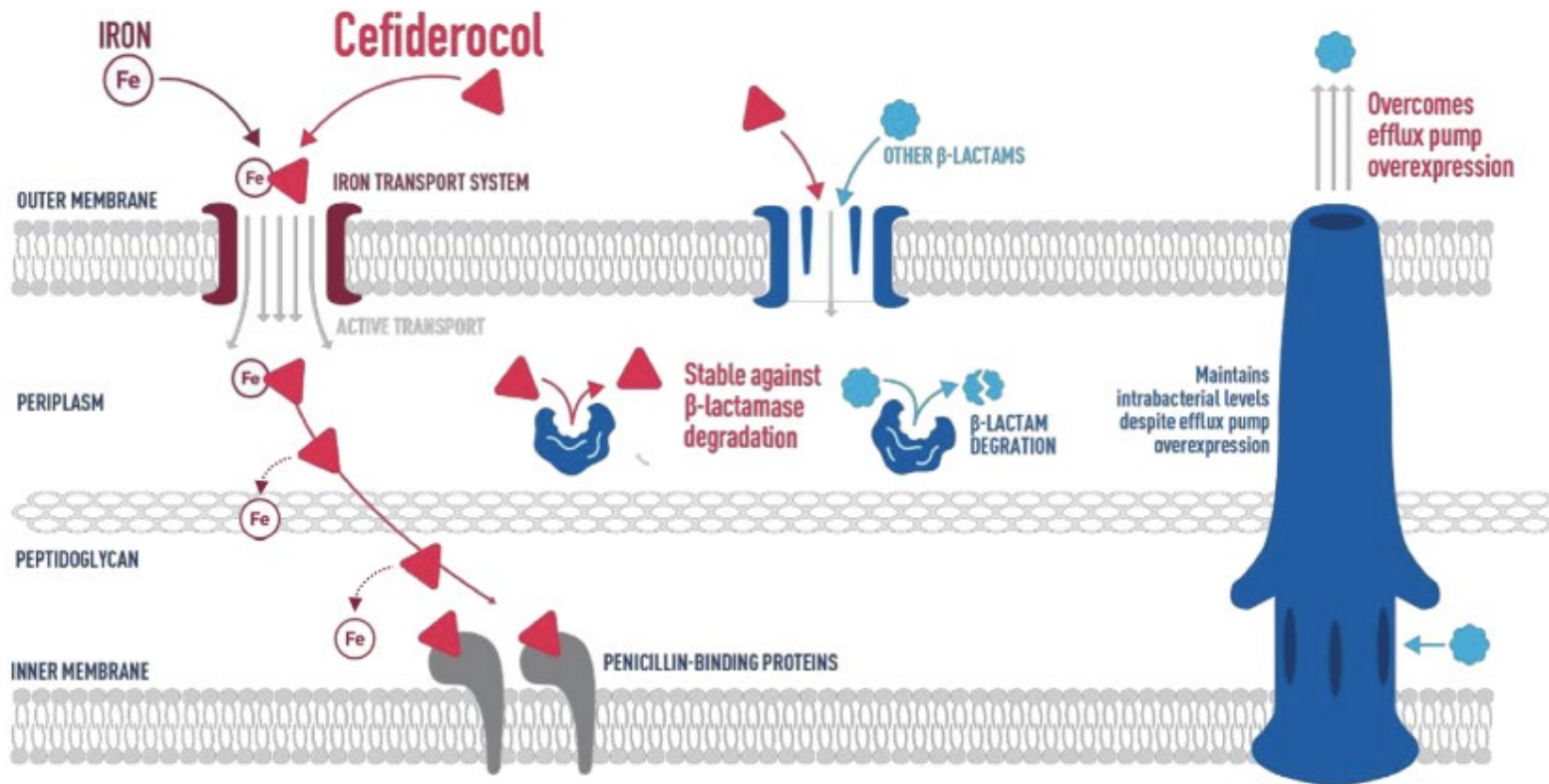


	2019	2020	2021	2022	2023 (al 31/05)
n° set emocolture	21.565	18.485	22.516	46.197*	10.014
n° emocolture positive (%)	3.450 (16)	3.051 (16,5)	4.170 (18,5)	5.544* (12)	1.172 (11,7)
n° emocolture CRE (% sulle positive)	40 (1,1)	35 (1,1)	37 (0,9)	43 (0,8)	20 (1,7)
n° emocolture NDM (% sulle CRE)	1 (2,5)	5 (14,3)	2 (5,4)	5 (11,7)	0

* Numero flaconi processati



A partire da giugno 2021 in AUOC è stato introdotto l'uso del Cefiderocol (FDC) per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi con limitate opzioni terapeutiche

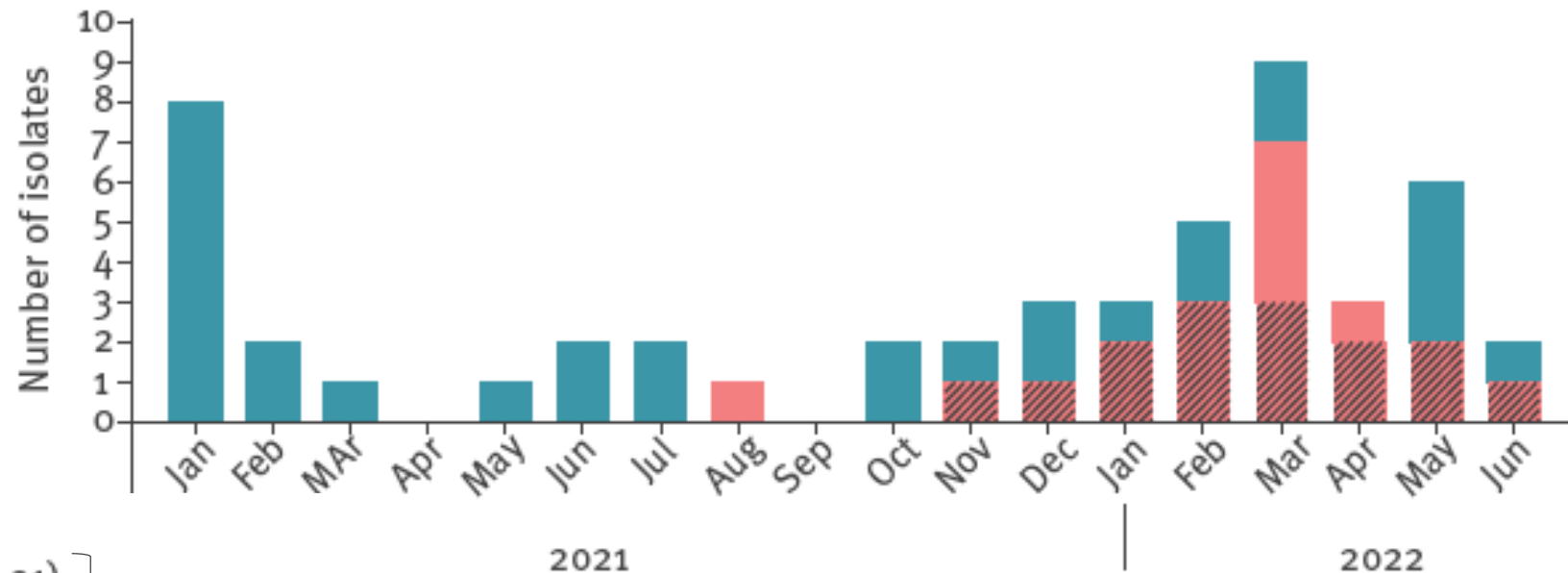


FDC è una cefalosporina di ultima generazione che sfrutta il trasporto attivo del ferro extracellulare attraverso i sistemi di captazione dei siderofori. Una volta all'interno dello spazio periplasmatico, il ferro si dissocia e FDC si lega alle proteine leganti le penicilline inibendo la sintesi dei peptidoglicani della parete batterica, comportando morte cellulare

In AUOC, fino a giugno 2022, la sensibilità in vitro a FDC non veniva saggiata di routine a causa dei noti problemi di accuratezza dei sistemi commerciali disponibili

Nel giugno 2022, a seguito di specifica richiesta di un consulente infettivologo, viene identificato un isolato di *Klebsiella pneumoniae* NDM resistente a FDC. Viene quindi condotta un'analisi retrospettiva per testare la sensibilità a FDC su isolati di NDM-Kp appartenenti a 52 pazienti ricoverati in AOUC da gennaio 2021

Numero di isolati non replicati di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di NDM



MIC ceppi FDC-R:
da 4 a >64 mg/L

FDC S (n = 31)
 FDC R (n = 21)
 FDC R with CirA_{Y253CfsTer5} (n = 15)

} n = 52

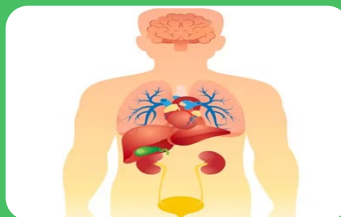
Caratteristiche dei 21 pazienti con NDM-Kp FDC-resistente:



- 11 ♂, 12 ♀
- Età media 67 anni (range: 45–91)



Tutti presentavano colonizzazione rettale da NDM-Kp FDC-R



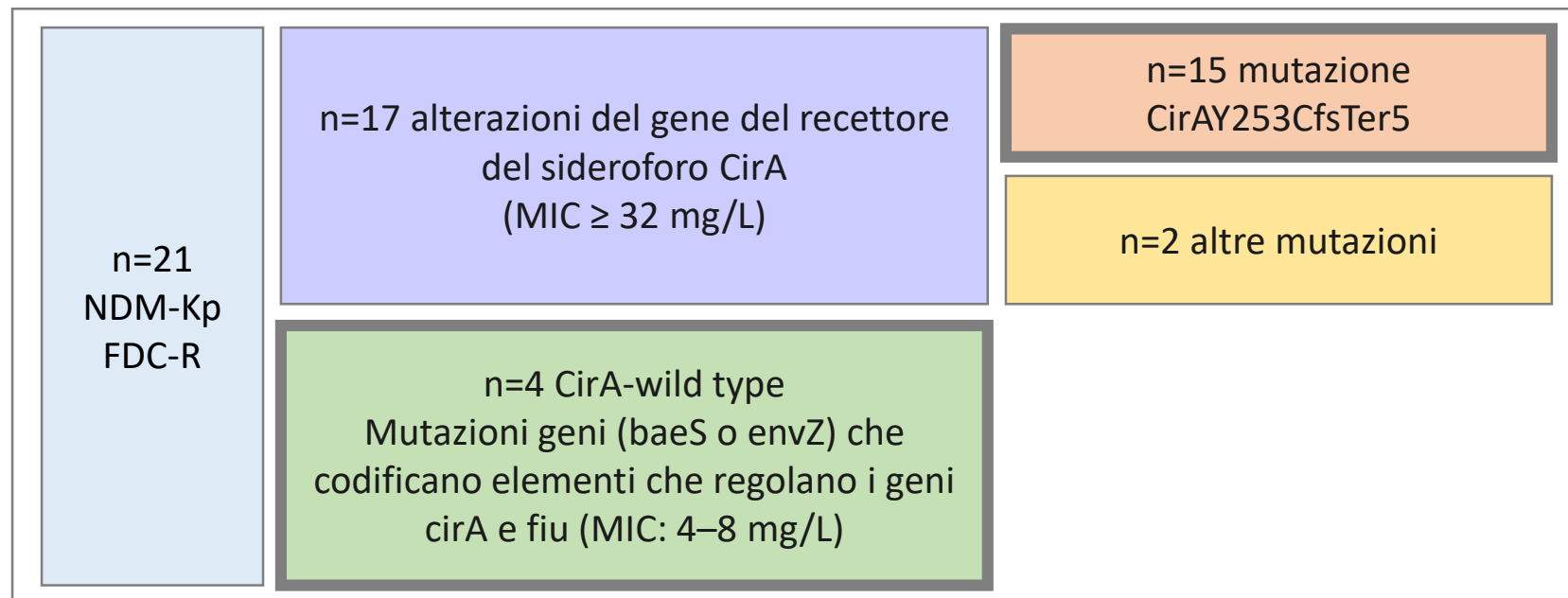
N=9 hanno manifestato infezioni:
BSI (n=5) e/o UTI (n=4) e/o LRTI (n=3)



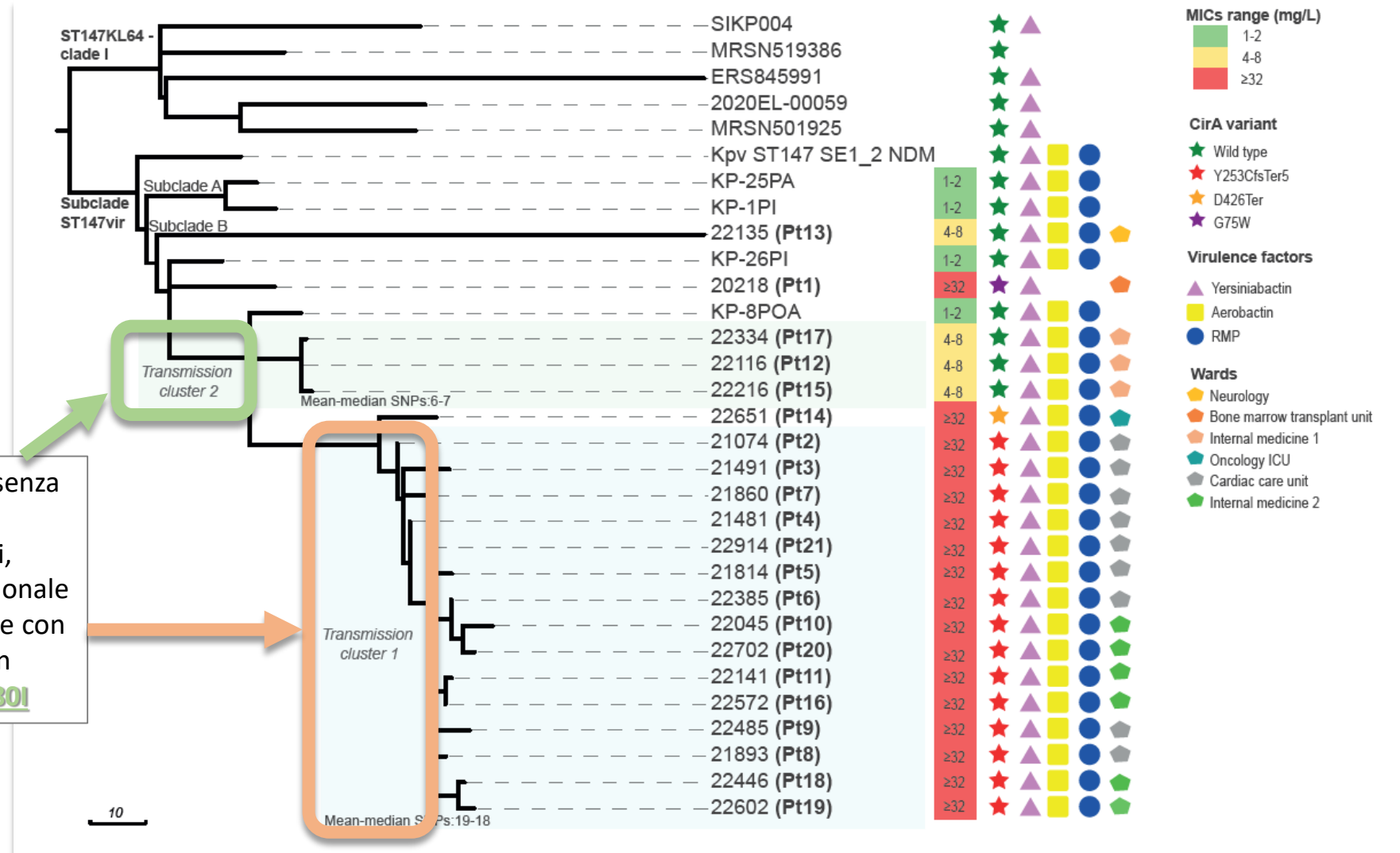
Nessuno dei 21 pazienti aveva ricevuto terapia con FDC prima dell'isolamento di NDM-Kp

OUTBREAK NDM FDC-R IN AOUC: SEQUENZIAMENTO GENICO

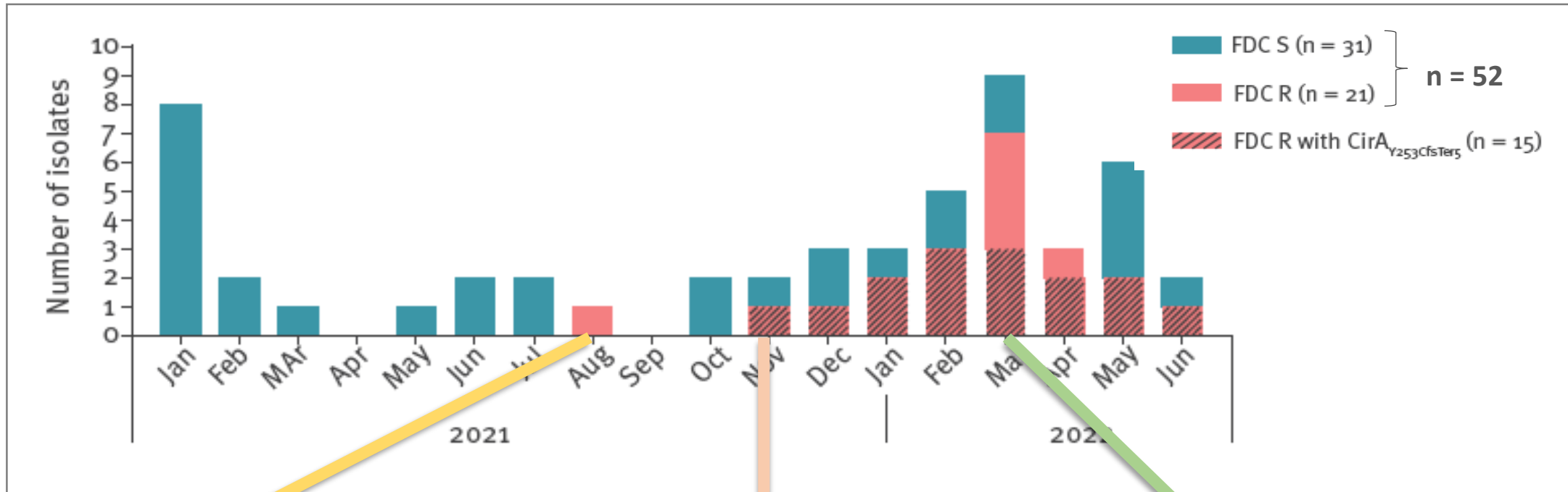
Sequenziamento dei 21 ceppi NDM-Kp resistenti a FDC:
Tutti gli isolati presentavano genotipo ST147/NDM-1,
strettamente correlato al clone dell'outbreak della
Regione Toscana



Analisi filogenetica di *Klebsiella pneumoniae* NDM ST147, resistente a FDC (n=21)



L'analisi ha rivelato la presenza di 2 gruppi di isolati strettamente correlati, originati dall'espansione clonale di NDM-Kp rispettivamente con **CirAY253CfsTer5** e con alterazioni del **BaeST180I**

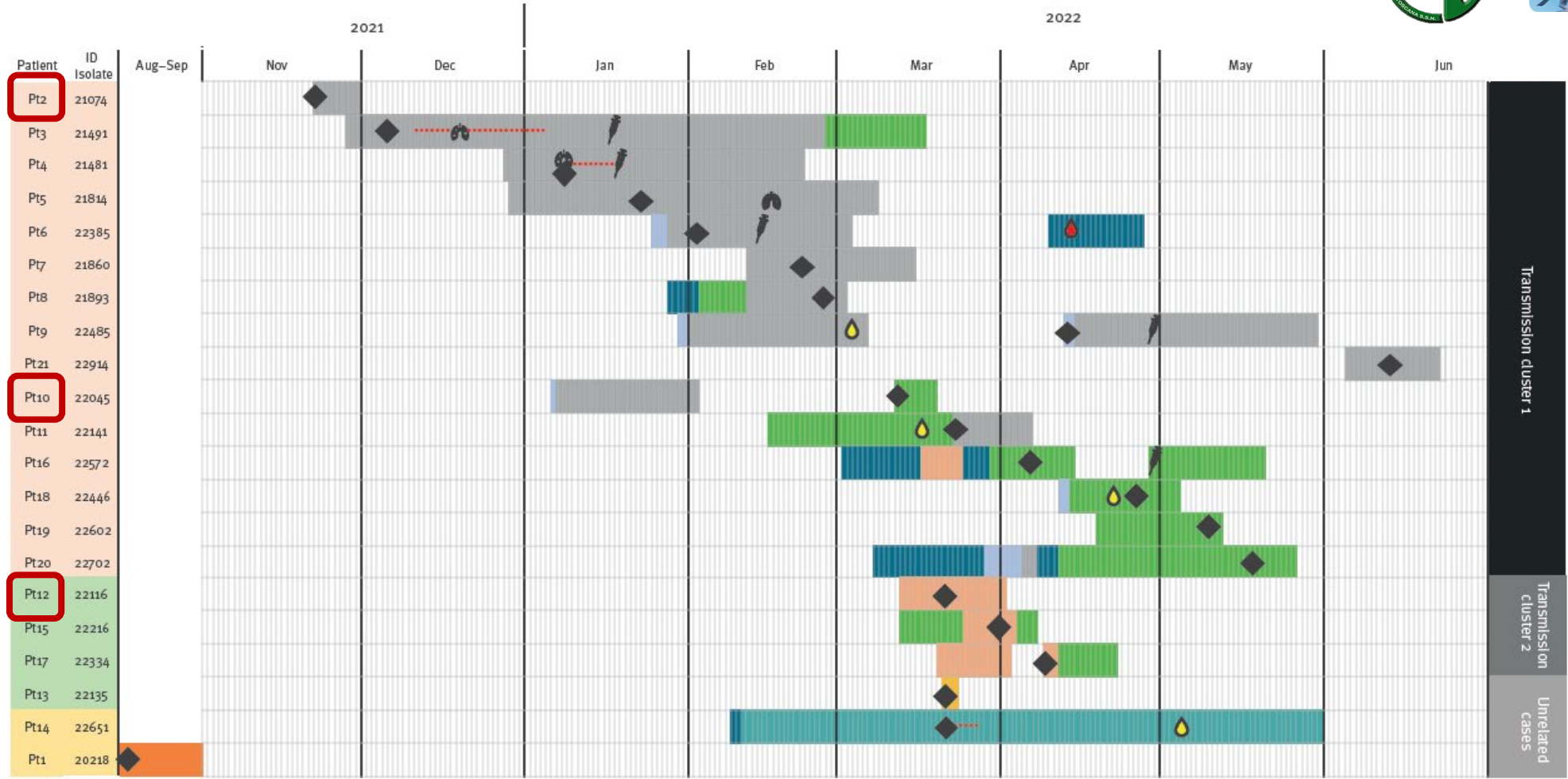


Pt1 ricoverato presso TMO, positivo in ingresso per NDM-Kp FDC-R su tampone rettale. Presentava mutazione del CirA, ma non era correlato ai 2 cluster clonali

Pt2 trasferito presso CCH da ospedale della TC NO, positivo in ingresso per NDM-Kp FDC-R su tampone rettale. Presentava mutazione CirA tipica del 1° cluster (CirAY253CfsTer5)

Pt12 ricoverato presso medicina, positività del tampone rettale per NDM-Kp FDC-R durante il ricovero. Presentava mutazione tipica del 2° cluster (Mutazione baeS, CirA-wild type)

OUTBREAK NDM FDC-R IN AOUC: LINKS EPIDEMIOLOGICI



CirAstatus

- Y253CfsTer5 mutation
- Wild type
- Other alterations

Ward

- Cardiac care unit
- Internal medicine 1
- Internal medicine 2
- Oncology ICU
- Neurology
- Bone marrow transplant unit
- Observation bay
- Other

NDM -Kp source

- Rectal swab
- Bronchial aspirates
- Urine
- Blood
- Blood from central venous line

FDC use

- One daily dose

Transmission cluster 1

Transmission cluster 2

Unrelated cases

OUTBREAK NDM FDC-R IN AOUC: AZIONI INTERNE INTRAPRESE

1. Eseguiti **campionamenti ambientali** presso le aree di attività interessate: n. 89 campionamenti risultati negativi per NDM
2. Intrapresi **interventi di sanificazione** straordinaria presso le aree di attività coinvolte (pulizie di base seguite da sanificazione con perossido di idrogeno nebulizzato o in alternativa con vapore)
3. Avvisati i Direttori UO/Coordinatori infermieristici e effettuati **incontri formativi con tutti gli operatori** (medici, infermieri e OSS) dei reparti interessati su *infection prevention and control*
4. Proseguita **sorveglianza microbiologica** e applicazione dell'isolamento in stanza singola durante la degenza per i casi NDM
5. Intrapresa da parte della UO Microbiologia e Virologia di AOUC analisi **per individuare l'eventuale resistenza a FDC** su tutti i ceppi NDM isolati. Gli isolati FDC-R sono sottoposti a screening per delezione CirA mediante PCR e a sequenziamento genomico.



Nel periodo successivo (1 luglio-15 ottobre 2022), sono stati individuati solo 2 casi associati a NDM-Kp FDC-resistente (con mutazione del CirA)

RAPID COMMUNICATIONS

Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022

Marco Coppi^{1,2}, Alberto Antonelli^{1,2}, Claudia Niccolai¹, Andrea Bartolini¹, Laura Bartolini², Maddalena Grazzini³, Elisabetta Mantengoli^{3,4}, Alberto Farese⁴, Filippo Pieralli⁵, Maria Teresa Mechi³, Vincenzo Di Pilato^{2,6}, Tommaso Gianì^{1,2}, Gian Maria Rossolini^{1,2}

1. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy
2. Microbiology and Virology Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
3. Hospital Infection Prevention and Control Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
4. Infectious and Tropical Diseases Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
5. Subintensive Care Unit, Florence Careggi University Hospital, Florence, Italy
6. Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics (DISC), University of Genoa, Genoa, Italy

Correspondence: Gian Maria Rossolini (gianmaria.rossolini@unifi.it)

Citation style for this article:

Coppi Marco, Antonelli Alberto, Niccolai Claudia, Bartolini Andrea, Bartolini Laura, Grazzini Maddalena, Mantengoli Elisabetta, Farese Alberto, Pieralli Filippo, Mechi Maria Teresa, Di Pilato Vincenzo, Gianì Tommaso, Rossolini Gian Maria. Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(43):pii=2200795. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.43.2200795>

OUTBREAK NDM FDC-R IN AOUC: SEGNALAZIONE A LIVELLO REGIONALE E NAZIONALE

VERBALE INCONTRO 04/07/2022 AUDITORIUM

OGGETTO: Convocazione urgente incontro per segnalazione di enterobatteri produttori di NDM resistenti a cefiderocol

Presenti:

Barnini Simona (AOU Pisa, Microbiologia), Baroni Monica (FTGM, Rischio clinico, referente team AID), Bellandi Tommaso (USL NO, referente team AID), Belli Andrea (USL Centro), Bianchi Loria (USL Centro, Microbiologia Pistoia), Di Pietro Massimo (USL Centro, Malattie Infettive), Falcone Marco (AOU Pisa, Malattie Infettive), Forni Silvia (ARS Toscana), Galli Luisa (AOU Meyer, Malattie Infettive), Gemmi Fabrizio (ARS Toscana), Grazzini Maddalena (AOU Careggi, referente team AID), Luchi Sauro (USL NO, Malattie Infettive Lucca), Luchini Grazia (AOU Pisa, Direttore sanitario), Maielli Michela (Regione Toscana), Mantengoli Elisabetta (Regione Toscana), Merlini Luca (USL Toscana SE, Microbiologia Arezzo), Molisso Antonio (USL Centro, Rischio clinico), Montagnani Carlotta (AOU Meyer, team AID), Nardone Maria (USL NO, Microbiologia Lucca), Nozzoli Lucilla (USL Centro, Rischio clinico), Oliveri Raffaella (AOU Senese, referente team AID), Petricci Patrizia (USL NO, Microbiologia Livorno), Pieralli Filippo (AOU Careggi, Referente regionale PNCAR), Pilia Silvana (USL Toscana SE, referente team AID), Poli Anna (USL Centro, referente team AID), Riccobono Eleonora (AOU Senese, Microbiologia), Rizzo Caterina (AOU Pisa), Rossolini Gian Maria (AOU Careggi, Microbiologia), Sani Spartaco (USL NO, Malattie Infettive), Tacconi Danilo (USL SE, Malattie Infettive Arezzo), Tongiani Mariella (FTGM), Tumbarello Mario (AOU Senese, Malattie Infettive), Valentini Silvia (USL SE, Microbiologia Grosseto)





REGIONE TOSCANA

DIREZIONE SANITA', WELFARE E COESIONE SOCIALE

SETTORE QUALITA' DEI SERVIZI E RETI CLINICHE

Numero adozione: 15475 - Data adozione: 03/08/2022

Oggetto: Approvazione del documento tecnico "Indicazioni regionali per l'identificazione della resistenza ad alto livello a cefiderocol nei ceppi di Enterobacterales produttori di metallo-beta-lattamasi e trattamenti farmacologici delle infezioni da questi sostenute".



Indicazioni
diagnostiche



Indicazioni
terapeutiche



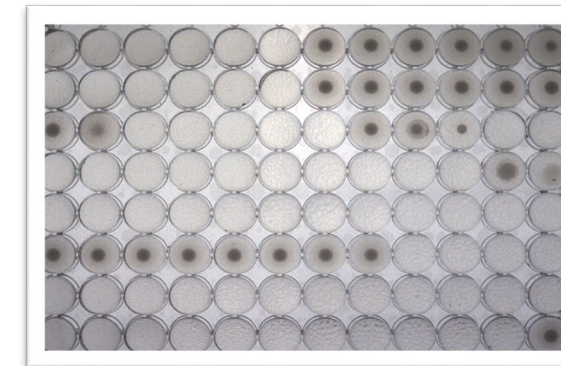
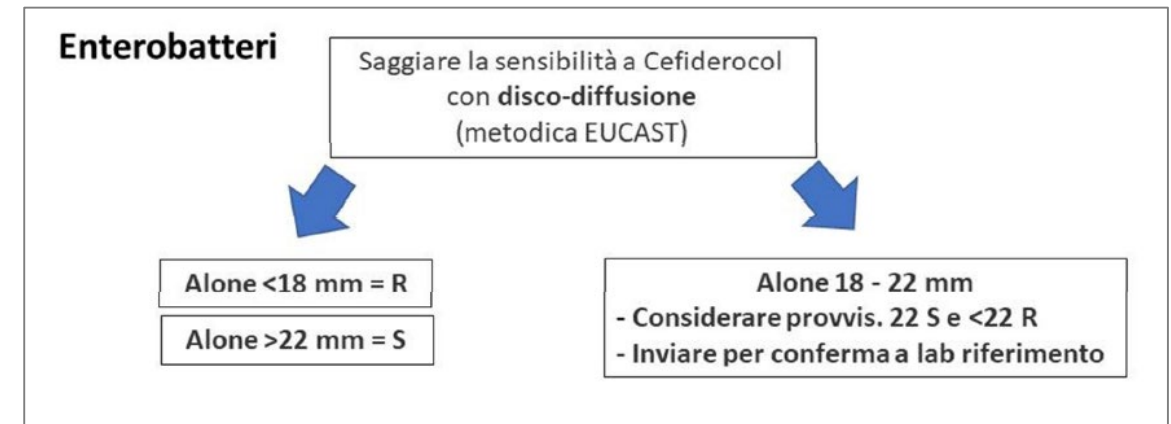
Indicazioni
gestionali



INDICAZIONI PER TUTTI I LABORATORI DI MICROBIOLOGIA

CLINICA DELLA TOSCANA:

- Devono essere **saggiati tutti gli isolati da campioni clinici** (discrezionalità su isolati da campioni di sorveglianza)
- Devono essere identificati i CPE e tipizzato il tipo di **enzima** prodotto
- Deve essere effettuato il **test di sensibilità a FDC con disco-diffusione** e, nel caso in cui il risultato cada in ATU (area di incertezza tecnica), eseguito test di conferma con metodica di riferimento (microdiluizione in brodo depleto di ioni Fe, ricostituito con altri cationi) o interpretare secondo breakpoints senza considerare ATU
- La **conferma della resistenza** con la metodica di riferimento può essere eseguita dai laboratori delle AOU nei ceppi presuntivamente FDC-R
- La **caratterizzazione genomica** dei ceppi FDC-R può essere effettuata nei laboratori delle AOU



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER INFEZIONI DA ENTEROBATTERI NDM FDC-R

- Devono essere trattati esclusivamente i pazienti con infezioni e mai quelli soltanto colonizzati
- Come riportato in letteratura, la terapia di scelta delle infezioni da CRE produttrici di MBL è attualmente l'associazione aztreonam* (2 gr x 3 die in infusione di 2 ore) + ceftazidime/avibactam (carico di 2,5 gr poi 2,5 gr x 3/die in infusione di 2 ore)
- L'utilizzo di cefiderocol può essere preso in considerazione solo dopo verifica della sensibilità *in vitro* con metodiche appropriate
- L'associazione di aztreonam + meropenem-vaborbactam richiede ulteriori dati clinici a supporto e non è attualmente menzionata nelle linee guida

* Non disponibile in Italia, ordinabile con procedura per importazione dei farmaci ai sensi del D.M



INDICAZIONI GESTIONALI PER ENTEROBATTERI NDM FDC-R

Per quanto riguarda le misure di *infection prevention and control* (prevenzione della diffusione ed igiene ambientale, comunicazione e *handover*, sorveglianza ecc..) restano valide le indicazioni contenute nel decreto n. 12772 del 26/07/2019 e relativo allegato



REGIONE TOSCANA

DIREZIONE DIRITTI DI CITTADINANZA E COESIONE SOCIALE

SETTORE QUALITA' DEI SERVIZI E RETI CLINICHE

Responsabile di settore: MECHI MARIA

Incarico: DECR. DIRIG. CENTRO DIREZIONALE n. 5705 del 30-11-2015

Decreto non soggetto a controllo ai sensi della D.G.R. n. 553/2016

Numero adozione: 12772 - Data adozione: 26/07/2019

Oggetto: Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi



1. Dall'indagine effettuata gli isolati NDM FDC-R risultano selezionati al di fuori di AOU Careggi. L'outbreak principale sembra essere stato generato dal ricovero di pazienti già colonizzati da NDM-Kp FDC-R a cui è seguita una trasmissione intraospedaliera
2. Nessuno dei 21 casi analizzati aveva effettuato terapia con FDC prima dell'isolamento del ceppo NDM-Kp FDC-R. Dall'introduzione di FDC nel nostro ospedale (giugno 2021) è stato fatto un uso contenuto di tale farmaco
3. L'importanza della sorveglianza attiva, della sorveglianza genomica e il rigoroso rispetto delle misure di prevenzione e controllo delle infezioni sono fondamentali per contenere la diffusione di microrganismi MDR e per preservare i nuovi antimicrobici
4. La stretta collaborazione tra microbiologi clinici, infettivologi, farmacisti e altri clinici coordinati dal TEAM AID aziendale si sono dimostrati un aspetto vincente per la gestione dell'outbreak





Dr. Alberto Antonelli

Prof. Alessandro Bartoloni (Team AID)

Dr. Marco Coppi

Prof. Tommaso Giani

Dr. Alberto Farese

Dr.ssa Maddalena Grazzini (Team AID)

Dr.ssa Alessandra Ipponi (Team AID)

Dr.ssa Elisabetta Mantengoli (Team AID)

Dr.ssa Maria Teresa Mechi

Dr. Fabrizio Niccolini (Team AID)

Dr. Filippo Pieralli

Dr.ssa Diana Paolini (Team AID)

Prof. Gian Maria Rossolini (Team AID)

Inf. Teresa Accurso (Team AID)

Inf. Ilaria Becchi (Team AID)

