



UNIVERSITÀ DI PISA

# L'OUTBREAK DI NDM

---

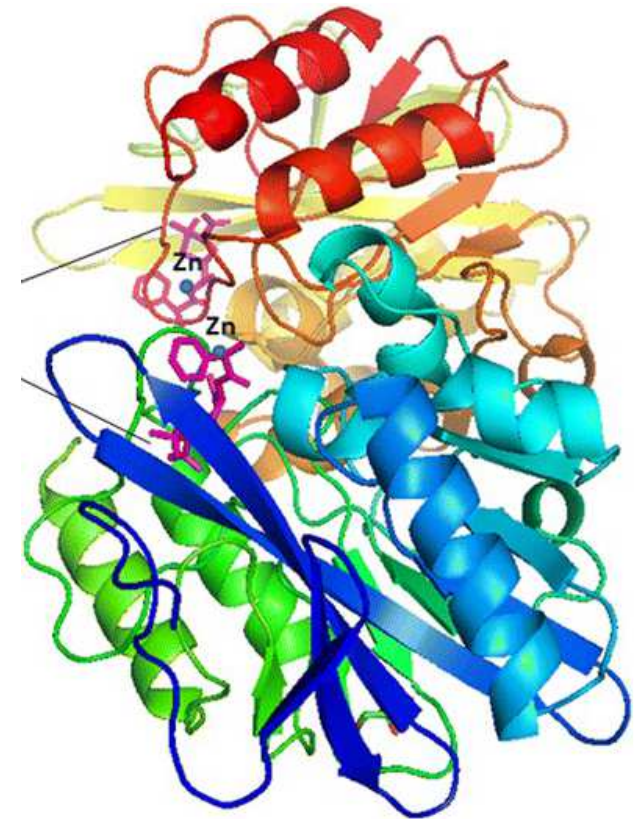
Lara Tavoschi, Andrea Porretta, Silvia Forni

# Che cos'è un outbreak?

- A disease outbreak is the occurrence of **cases of disease in excess of what would normally be expected** in a defined community, geographical area or season.
- An outbreak may occur in a restricted geographical area, or may extend over several countries. It may last for a few days or weeks, or for several years.
- A **single case of a communicable disease long absent** from a population, or **caused by an agent** (e.g. bacterium or virus) **not previously recognized in that community or area**, or the emergence of a previously unknown disease, may also constitute an outbreak and should be reported and investigated.

# New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)

- Nuovo meccanismo di resistenza
- Idrolizza quasi tutti  $\beta$ -lattamici, inclusi carbapenemi
- Identificato nel 2008 in Svezia
- Identificato in Italia nel 2009
- Numero crescente di isolamenti in Europa



# NDM in Europa

*J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 2197–2202  
doi:10.1093/jac/dkz176 Advance Access publication 7 May 2019

## Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak

Lida Politi<sup>1</sup>, Konstantina Gartzonika<sup>2</sup>, Nicholas Spanakis<sup>1</sup>, Olympia Zarkotou<sup>3</sup>, Aggeliki Poulou<sup>4</sup>, LEMONIA SKOURA<sup>5</sup>,

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy



RAPID RISK ASSESSMENT

Break of carbapenemase-producing (NDM-1 (A-48) and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST307, north-east Germany, 2019

July 2019

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

*J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 3199–3204  
doi:10.1093/jac/dkz315 Advance Access publication 13 August 2019

## Towards endemicity: large-scale expansion of the NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 lineage in Poland, 2015–16

A. Baraniak<sup>1†</sup>, M. Machulska<sup>1‡</sup>, D. Żabicka<sup>2</sup>, E. Literacka<sup>2</sup>, R. Izdebski<sup>1</sup>, P. Urbanowicz<sup>1</sup>, K. Boiarska<sup>2§</sup>,  
M. Herda<sup>2</sup>, A. Kozińska<sup>2¶</sup>, W. Hryb<sup>2</sup>

RAPID COMMUNICATION

Cross-border spread of *bla*<sub>NDM-1</sub> - and *bla*<sub>OXA-48</sub> positive *Klebsiella pneumoniae*: a European collaborative analysis of whole genome sequencing and epidemiological data, 2014 to 2019

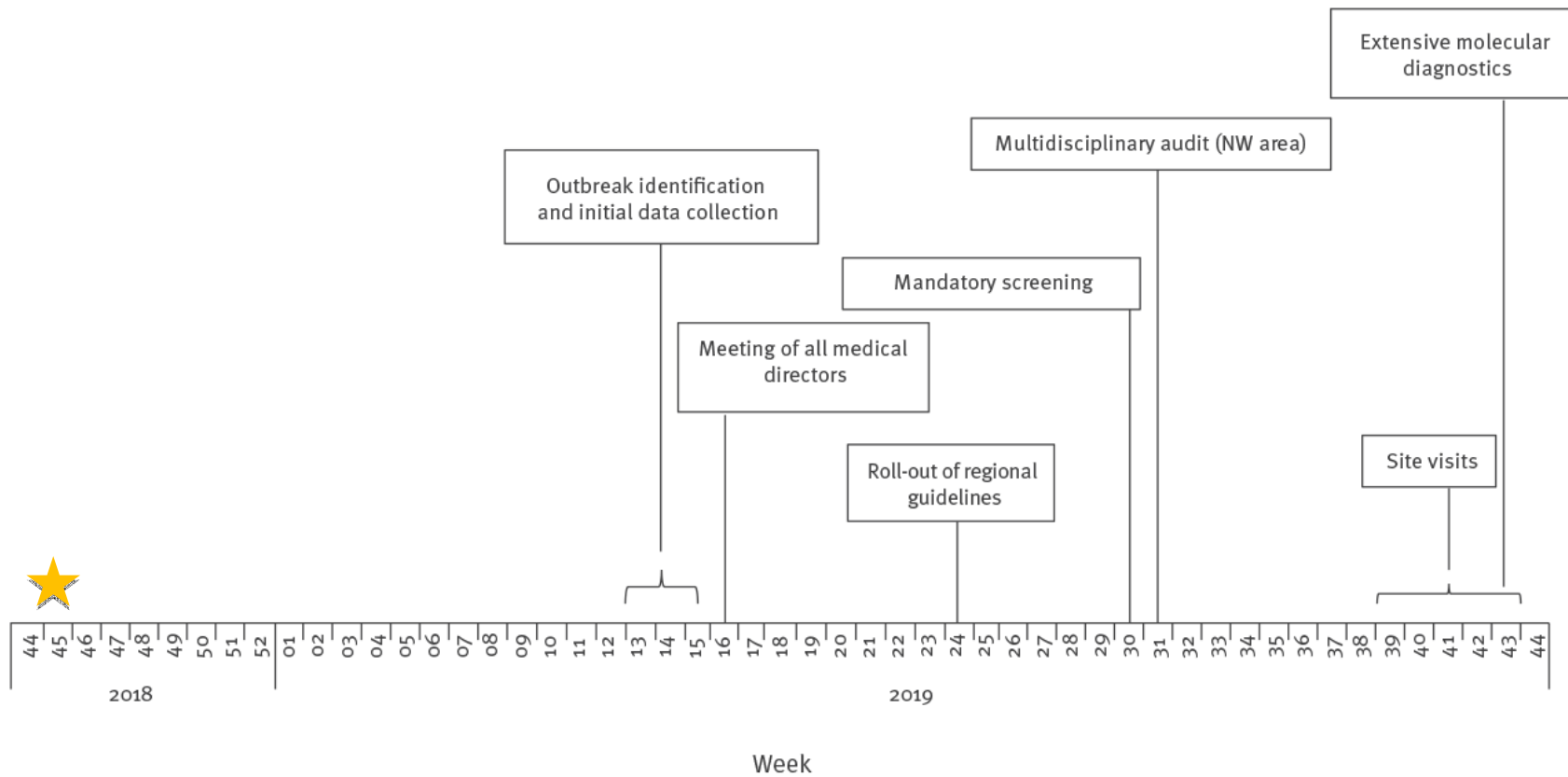
Catherine Ludden<sup>1</sup>, Felix Lötsch<sup>1</sup>, Erik Alm<sup>1</sup>, Narender Kumar<sup>2</sup>, Karin Johansson<sup>1</sup>, Barbara Albiger<sup>1</sup>, Te-Din Huang<sup>3</sup>, Olivier Denis<sup>3</sup>, Anette M Hammerum<sup>4</sup>, Henrik Hasman<sup>4</sup>, Jari Jalava<sup>5</sup>, Kati Räisänen<sup>5</sup>, Laurent Dortet<sup>6</sup>, Agnès B Jousset<sup>6</sup>, Sören Gatermann<sup>7</sup>, Sebastian Haller<sup>8</sup>, Martin Cormican<sup>9</sup>, Wendy Brennan<sup>9</sup>, Maria Del Grosso<sup>10</sup>, Monica Monaco<sup>10</sup>, Leo Schouls<sup>11</sup>, Ørjan Samuelsen<sup>12,13</sup>, Mateja Pirš<sup>14</sup>, Tjaša Cerar<sup>14</sup>, Jesús Oteo-Iglesias<sup>15</sup>, María Pérez-Vázquez<sup>15</sup>, Karin Sjöström<sup>16</sup>, Petra Edquist<sup>16</sup>, Katie L Hopkins<sup>17</sup>, Marc J Struelens<sup>1</sup>, Daniel Palm<sup>1</sup>, Dominique L Monnet<sup>1</sup>, Anke Kohlenberg<sup>1</sup>

# Evento

- Marzo-aprile 2019: segnalazioni aumento casi di NDM in pazienti ospedalizzati nell'area nord-occidentale della Toscana (da Novembre 2018)
- Rapid Risk assessment ECDC



# Azioni di prevenzione e controllo



# Decreto nr.12772 del 26.07.2019

## Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacteriales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi

- **Sorveglianza attiva** nei nuovi ricoverati in reparti specifici o ricoverati con caratteristiche di rischio
- **Protocollo unico diagnostico** regionale di laboratorio
- **Gestione pazienti** colonizzati e infetti
- **Igiene ambientale**
- **Protocollo terapeutico** pazienti con infezione
- **Raccolta dati** e creazione di un database di casi di CPE-NDM

7.8.2019 - BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE TOSCANA - N. 32 293

Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale  
Settore Qualità dei Servizi e Reti Cliniche

DECRETO 26 luglio 2019, n. 12772  
certificato il 29-07-2019

**Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacteriales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi.**

IL DIRIGENTE

Richiamato l'art. 2 del DLgs 502/92, così come successivamente integrato e modificato, che prevede, al comma 2, che spettano alle Regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, nonché le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle medesime;

Premesso che la Regione Toscana, attraverso la propria L.R. 40 del 2005 e successive modifiche "Disciplina del servizio sanitario regionale", nell'esercizio dell'autonomia conferitale dalla riforma del Titolo V della Costituzione, definisce i principi ed i criteri generali di organizzazione e di funzionamento del Servizio sanitario regionale;

Preso atto dell'Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 -Repertorio Atti n. 188/CSR del 02/11/2017 che indica tra le azioni da realizzare a livello nazionale e regionale /

una percentuale significativa di casi con l'applicazione di misure di controllo e strategie di prevenzione efficaci;

Vista la Deliberazione GR n. 1258 del 28 dicembre 2012 s.m.i. con la quale viene prevista la realizzazione di un sistema informativo-statistico regionale per la raccolta ed elaborazione dei dati di sorveglianza microbiologica";

Preso atto che la Regione Toscana, avvalendosi anche dell'Agenzia Regionale di Sanità, con la rete di sorveglianza microbiologica, ha adottato nel corso degli anni politiche sanitarie e sviluppato strumenti per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza e dell'antibiotico-resistenza, mutuati dalle migliori esperienze internazionali, ottenendo risultati positivi per la salute dei cittadini;

Considerato che molte infezioni sono sostenute da microrganismi multi resistenti e che ciò è in parte legato all'elevato uso di antibiotici oltre che alla incompleta applicazione di misure efficaci a interrompere la trasmissione di microrganismi patogeni;

Vista la Deliberazione Gr n. 1439 del 17 dicembre 2018 "Approvazione Linee di indirizzo per un approccio integrato alla prevenzione e contrasto alle infezioni correlate all'assistenza, all'antimicrobico-resistenza e alla sepsi" con la quale si è introdotta nelle aziende sanitarie regionali e negli altri enti del SSR una funzione unica integrata (AID) di stewardship per la prevenzione ed il controllo delle infezioni correlate all'assistenza, la stewardship antimicrobica e la stewardship diagnostica, rivolta anche alla prevenzione e gestione della sepsi, articolata in più livelli ed estesa a tutte le aree di attività

# Scheda raccolta dati

Scheda di indagine epidemiologica per caso di portatore di enterobatteri produttori di carbapenemasi CRE/CPE adattata per NDM-CRE prevede la raccolta di:

- **prima positività microbiologica da emocoltura** per enterobatteri con meccanismo di resistenza NDM.
- **prima positività microbiologica per infezione** in materiale diverso da sangue o **tampone rettale positivo**, se non preceduta da batteriemia, per enterobatteri con meccanismo di resistenza NDM.
- inserimento nella stessa scheda di **eventi successivi** alla prima colonizzazione e/o prima infezione da materiale diverso da sangue durante lo stesso ricovero



# Definizione di caso

---

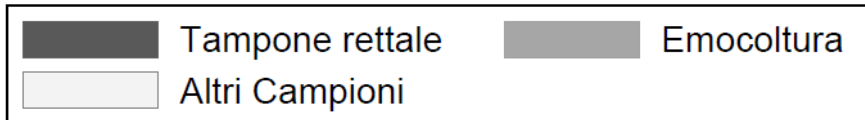
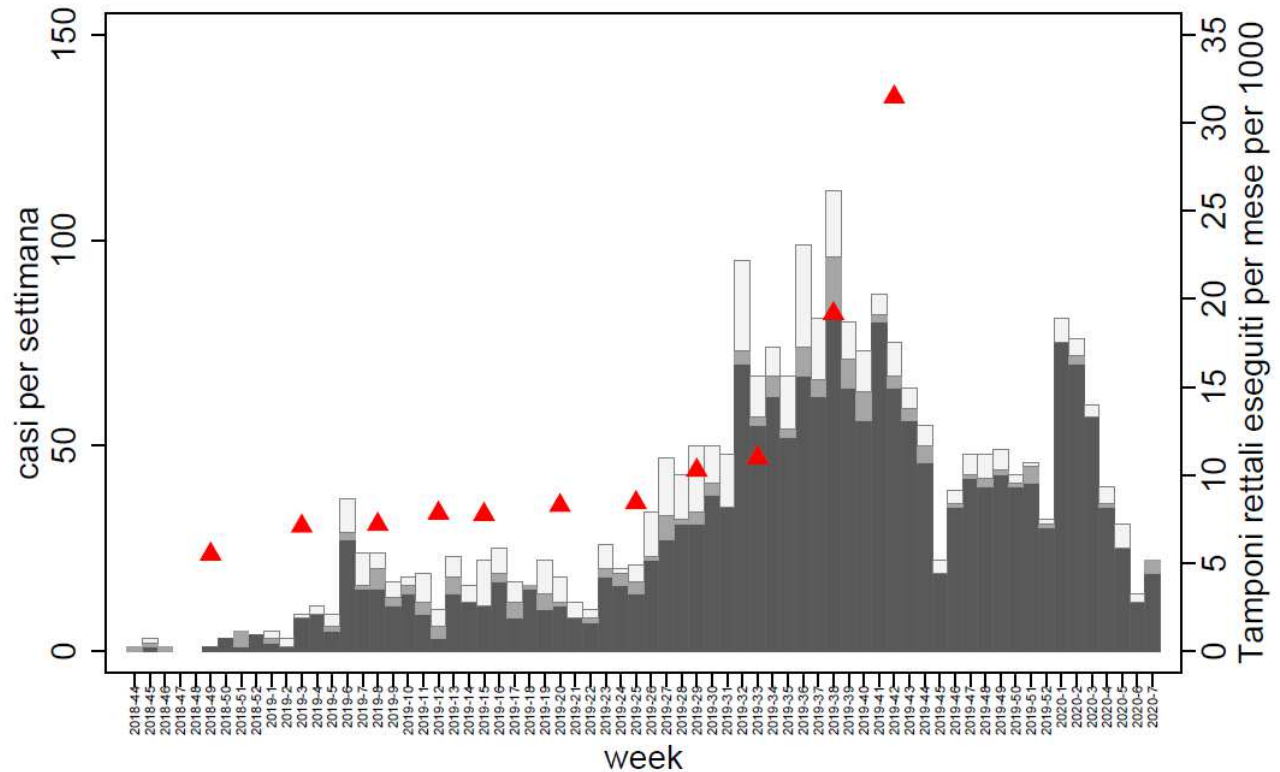
**Caso di NDM-CRE:** gli utenti delle strutture del SSR Toscano per i quali è stata confermata microbiologicamente la presenza di NDM-CRE in materiale biologico

- ✓ Tamponi rettali di sorveglianza
- ✓ Emocolture
- ✓ Altri campioni clinici (broncoaspirato, urine o altri campioni ottenuti per scopo diagnostico)

In pazienti con isolamento da più sedi durante lo stesso episodio di ricovero è stata considerata la positività clinicamente più rilevante

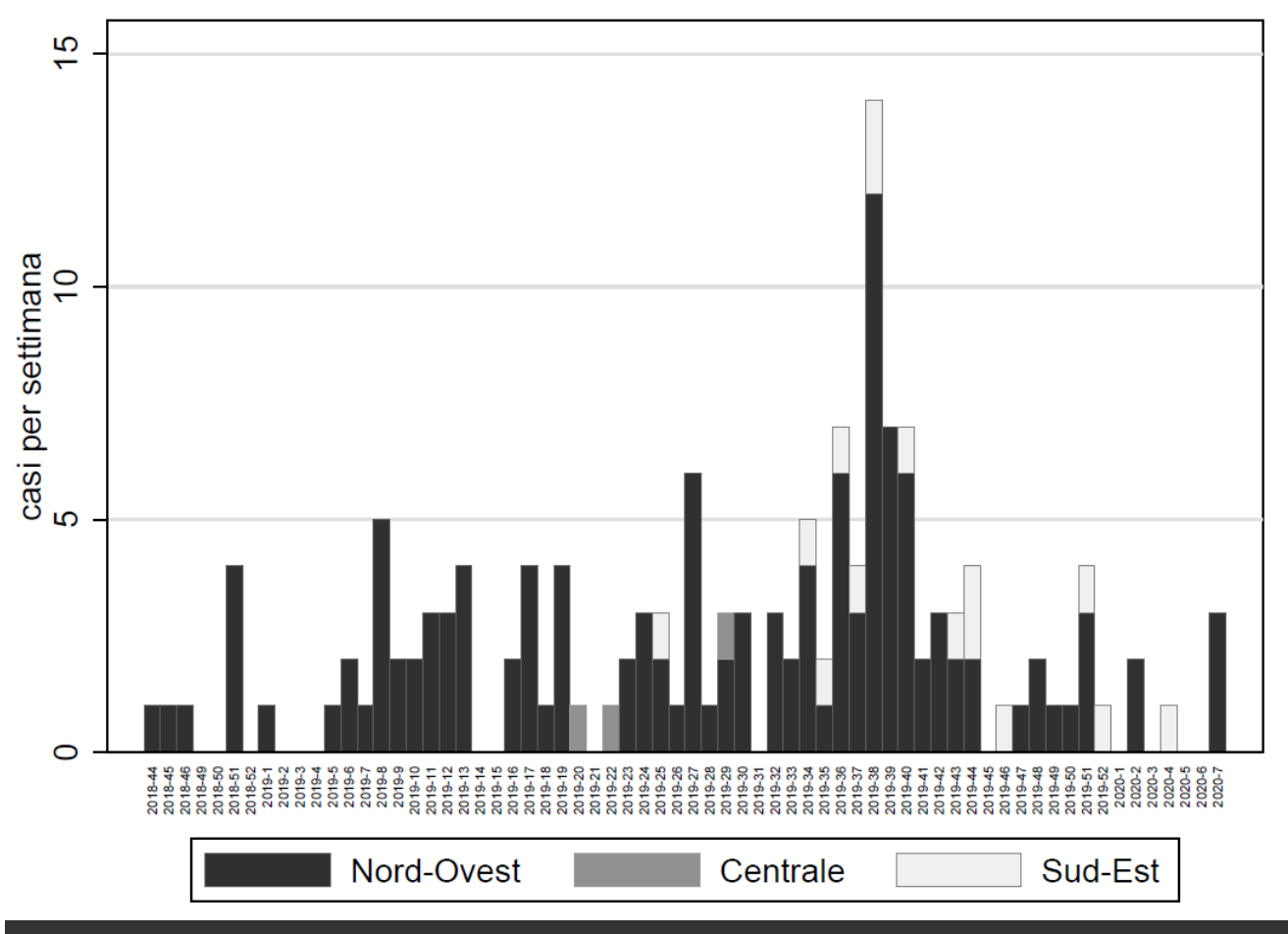
# Curva epidemica nov2018-feb2020

- ✓ 2.270 casi
- ✓ 1.846 (81,3%) tampone rettale positivo
- ✓ 146 (6,4%) emocultura positiva
- ✓ 278 (12,2%) altro campione clinico positivo
- ✓ 2.043 (90%) ricoverati
- ✓ 1.484 (72,6%) degenti in reparti per acuti non di area critica



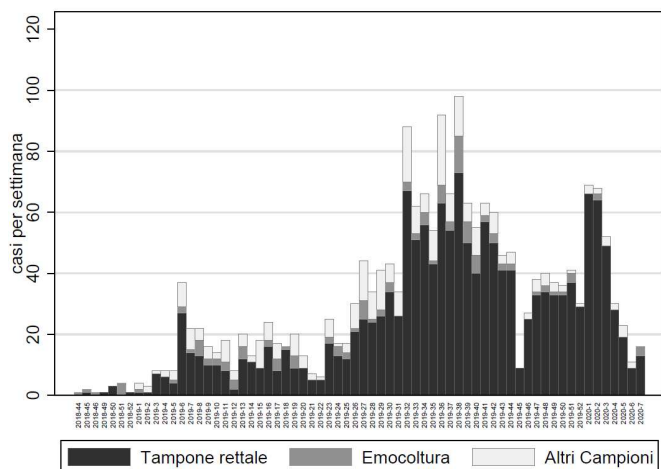
# Curva epidemica emoculture nov2018-feb2020

146 (6,4%) pazienti con emocultura positiva



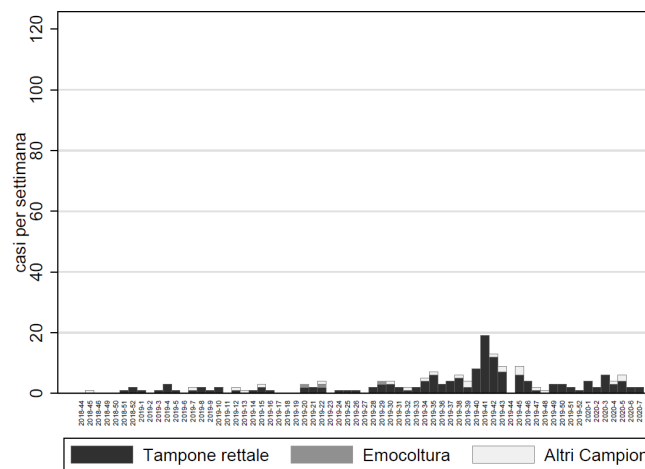
# Distribuzione geografica nov2018-feb2020

Area vasta nordovest



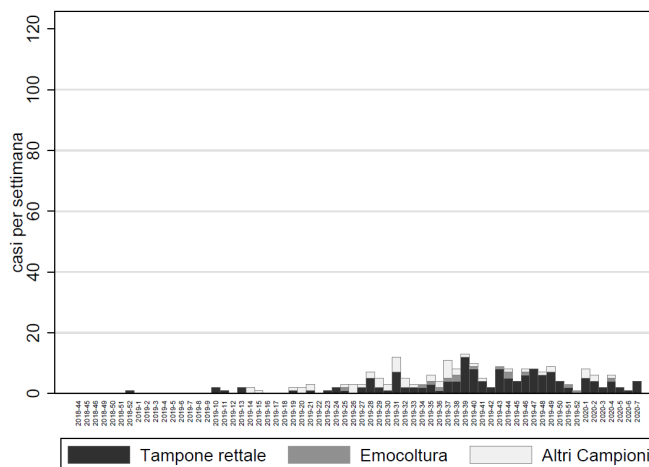
1902 (83,3%) casi

Area vasta centro



173 (7,6%) casi

Area vasta sudest



195 (8,6%) casi

# Caratteristiche dei pazienti (n=2270)

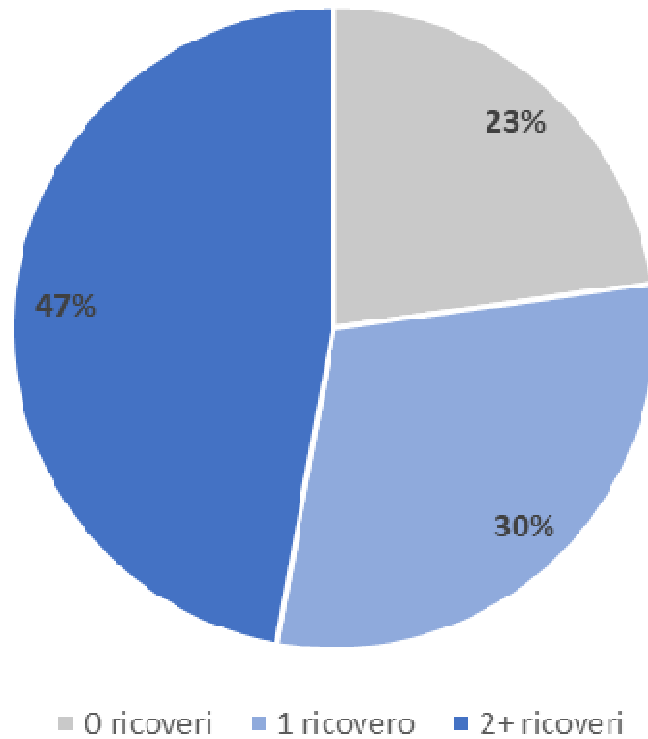
---

- **Sesso:** 1288 casi (58,6%) erano maschi e 911 (41,4%) femmine (71 casi dato non disponibile)
- **Età:** media 75 anni; mediana 78 anni (IQR 61-95); per gli uomini età media: 74 anni; donne età media: 80 anni
- **Età (sole emoculture):** media 68 anni, mediana 71 anni

# Fattori di rischio

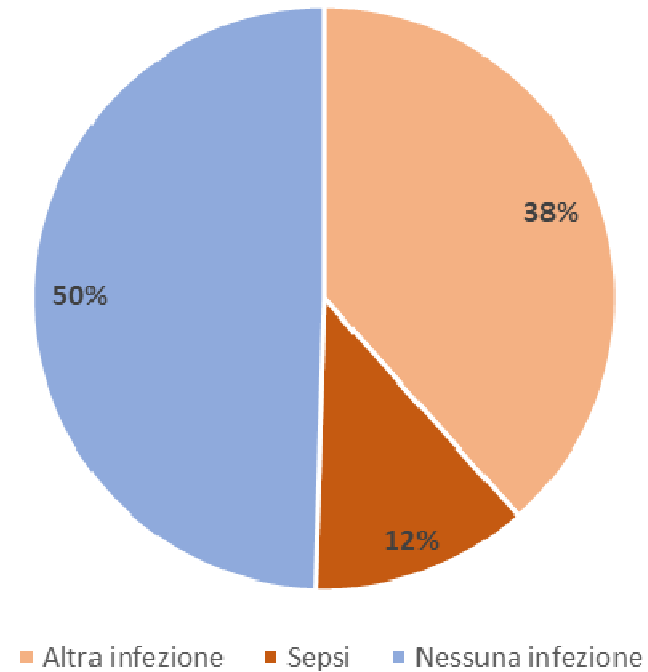
## novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

### Ricoveri nei precedenti 12 mesi



N=1365

### Diagnosi di infezione nel precedente ricovero



N=1054

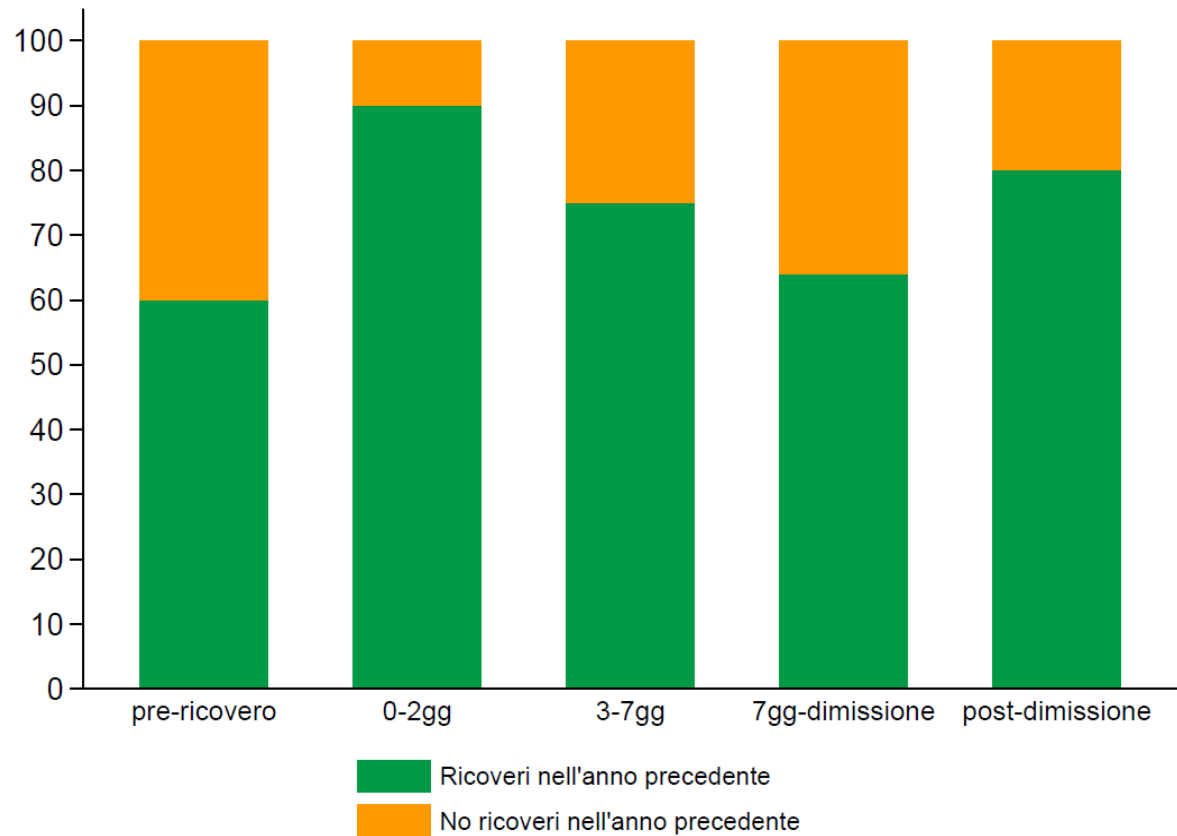
# Identificazione dei casi

## novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

### Tempo all'isolamento positivo:

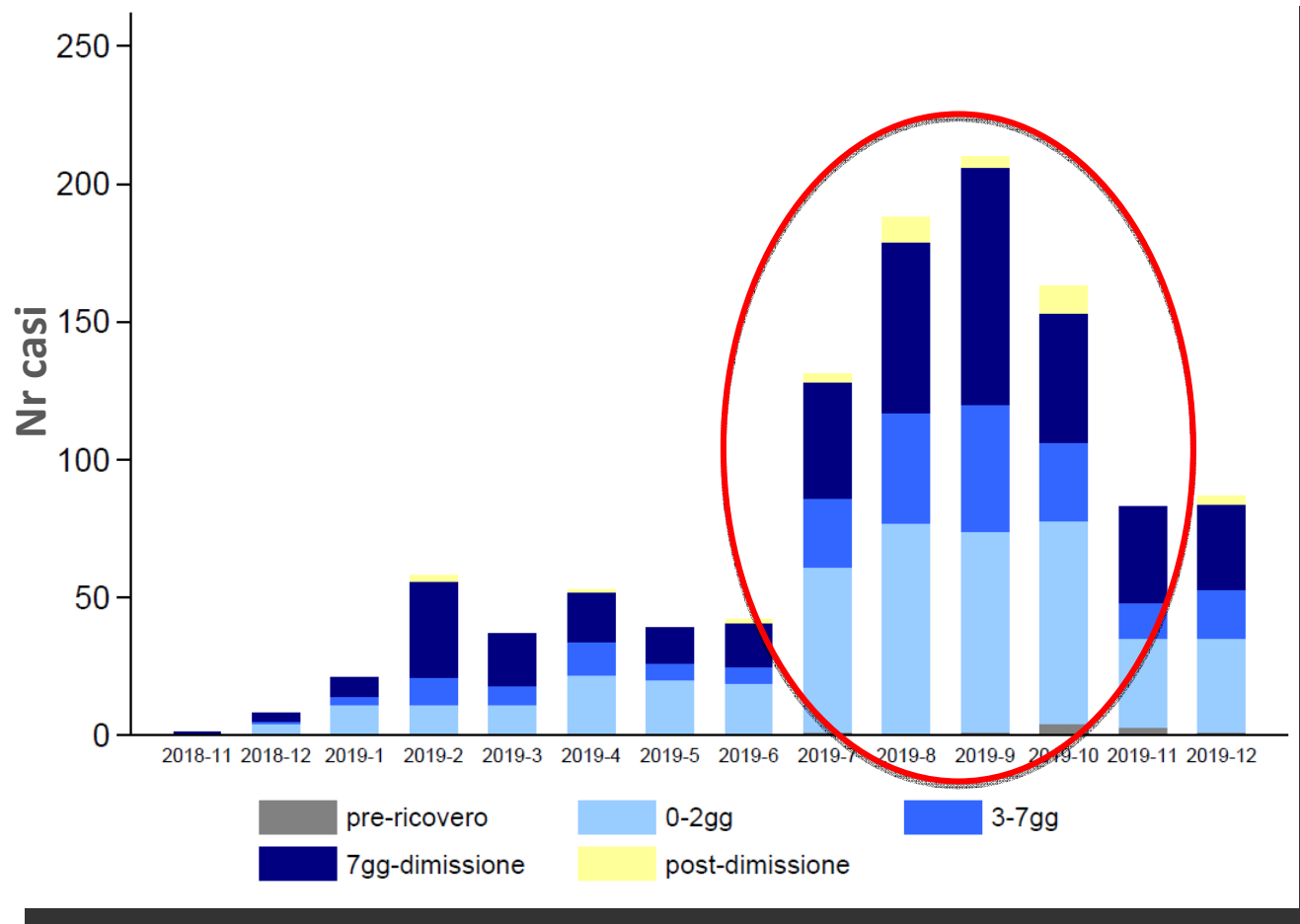
- ✓ 16 (1,2%) pre-ricovero
- ✓ 526 (38,5%) 0-2 gg
- ✓ 259 (19%) 3-7 gg
- ✓ 511 (37,4%) entro dimissione
- ✓ 53 (3,9%) post-dimissione

### Distribuzione del tempo trascorso tra ammissione e primo campione positivo per pazienti con/senza precedenti ricoveri



# Identificazione dei casi novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

## Distribuzione del tempo al primo isolamento positivo





# Esito clinico

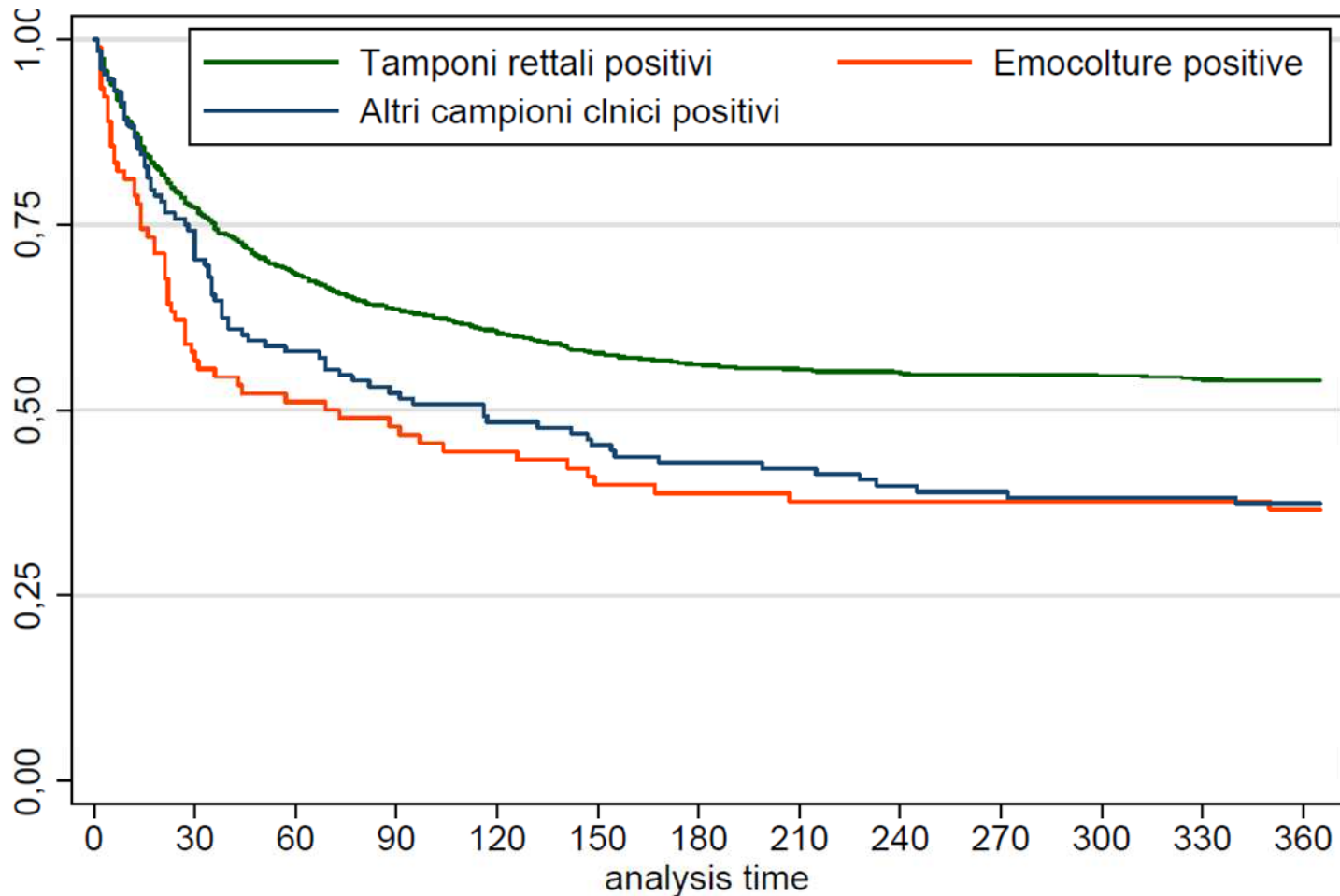
## novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

Esito clinico		Totale Nr (%)	Tamponi rettali Nr (%)	Emocolture Nr (%)	Altri campioni clinici Nr (%)
<b>Totale casi</b>		1365	1124 (82,3)	102 (7,5)	139 (10,2)
<b>Decesso in ospedale</b>	no	1136 (83,2)	963 (85,7)	67 (65,7)	106 (76,3)
	si	<b>229 (16,8)</b>	161 (14,3)	<b>35 (34,3)</b>	<b>33 (23,7)</b>
<b>Decesso entro 30 giorni dall'isolamento</b>	no	1017 (74,5)	862 (76,7)	60 (58,8)	95 (68,3)
	si	<b>348 (25,5)</b>	262 (23,3)	<b>42 (41,2)</b>	<b>44 (31,7)</b>
<b>Riammissione entro 30 giorni (dimessi in vita)</b>	no	777 (68,5)	674 (70,1)	37 (55,2)	66 (62,3)
	si	<b>358 (31,5)</b>	288 (29,9)	30 (44,8)	40 (37,7)
	di cui per infezioni	<b>184 (51,4)</b>	149 (51,7)	15 (50)	20 (50)
	di cui per sepsi	66 (18,4)	53 (18,4)	6 (20)	9 (22,5)

# Esito clinico

novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

Curve di sopravvivenza per tipologia di campione positivo



# Conclusioni

---

- Rapida insorgenza e diffusione di nuovi ceppi di patogeni multiresistenti all'interno di network di servizi sanitari
- Ritardo nel riconoscimento della situazione di outbreak e eterogeneità sul territorio nell'implementazione delle misure di prevenzione e controllo
- Ridotta capacità di prevenzione dei casi secondari
- Messa in atto di appropriate e aggiuntive misure di risposta ha permesso di contenere diffusione
- Migliore informatizzazione e integrazione dei sistemi di raccolta dati per favorire *early warning*

# Ringraziamenti

---

**Unità di crisi:** Angelo Baggiani, Tommaso Bellandi, Marco Falcone, Giulia Gemignani, Fabrizio Gemmi, Stefania Iannazzo, Pierluigi Lopalco, Grazia Luchini, Maria Teresa Mechi, Francesco Menichetti, Lorenzo Righi, Gian Maria Rossolini, Lorenzo Roti, Annalisa Pantosti, Maurizio Petrillo, Patrizio Pezzotti, Filippo Pieralli, Gaetano Privitera, Spartaco Sani, Danilo Tacconi, Giulio Toccafondi, Lucia Turini, Paola Vivani,

**Network laboratori di microbiologia clinica della Toscana:** Simona Barnini, Giulio Camarlinghi, Maria Grazia Cusi, Roberto Degli Innocenti, Irene Galanti, Cesira Giordano, Maria Nardone, Eva Maria Parisio, Patrizia Pecile, Patrizia Petricci, Domenico Salamone, Silvia Valentini, Chiara Vettori.

Tavoschi et al. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085>



# Esito clinico

Curve di sopravvivenza per tipologia di campione positivo, novembre 2018-dicembre 2019, e gennaio 2017-dicembre 2018

