

Enterobatteriacee con beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) in ospedale: nuove raccomandazioni Swissnoso 2014

2017 / 03

F. Tissot, Losanna, A.F. Widmer, Basilea, S.P. Kuster, Zurigo, G. Zanetti, Losanna per Swissnoso

Introduzione

Le prime raccomandazioni riguardanti le misure di igiene ospedaliera da adottare in pazienti portatori di *Enterobatteriacee* con beta-lattamasi a spettro esteso (Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBL)¹ sono state pubblicate nel 2004. Da allora, l'epidemiologia di questi patogeni è radicalmente cambiata e sono diventati disponibili nuovi dati sui rischi di trasmissione delle infezioni nosocomiali, che hanno conseguenze potenzialmente importanti per la gestione di pazienti con batteri produttori di ESBL. Attualmente, non vi è consenso, né a livello nazionale né internazionale, riguardo le misure per limitare la diffusione delle *Enterobatteriacee* ESBL negli ospedali. Ciò spiega la moltitudine di differenti linee guida nei vari ospedali.

Quest'articolo, facendo tesoro degli articoli scientifici pubblicati dopo il 2004, si propone di elaborare una raccomandazione comune per lo screening di pazienti portatori di *Enterobatteriacee* ESBL e per le misure profilattiche miranti a prevenirne la diffusione negli ospedali svizzeri.

Epidemiologia

Dal 2000, l'epidemiologia dei batteri produttori di ESBL è passata da problema per gli ospedali a problema per gli ambulatori^{2,3}. In effetti, in passato le *Enterobatteriacee* ESBL – in particolare quelle della specie *Klebsiella* – rappresentavano prevalentemente un problema per gli ospedali acuti e per le strutture di lunga degenza. Oggi, sono molto diffuse anche nella medicina ambulatoriale, in particolare l'*Escherichia coli* con la beta-lattamasi del sottotipo CTX-M, che si osserva con sempre maggiore frequenza come causa di infezioni urinarie acquisite in ambito ambulatoriale e anche di setticemie. Quasi il 60% dei casi

evidenzia non solo una resistenza agli antibiotici beta-lattamici, ma anche una resistenza crociata a fluorochinoloni, aminoglicosidi e cotrimossazolo^{4,5}. La diffusione di tale fenomeno è multifattoriale, ma è probabile che sia favorita dall'uso degli antibiotici in veterinaria e nell'industria alimentare⁶. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che l'*E. coli* ESBL si trasmette dagli animali domestici, soprattutto da cani e gatti, all'uomo. Tuttavia, non è stato possibile stabilire con chiarezza se l'infezione si trasmetta dal cane all'uomo o viceversa⁷⁻⁹. Inoltre, vari studi hanno dimostrato una contaminazione della carne di pollo e delle verdure con *Enterobatteriacee* ESBL, a indicare la possibile trasmissione di questi isolati all'uomo attraverso la catena alimentare¹⁰⁻¹². Anche i viaggi sembrano avere un ruolo importante¹³⁻¹⁶. Uno studio svedese ha dimostrato, sulla base di tamponi rettali eseguiti prima della partenza e dopo il ritorno, una colonizzazione da *E. coli* ESBL nell'intestino del 24% degli individui che erano stati all'estero. In questo caso, il rischio era legato alla regione visitata, in particolare il sub continente Indiano che spiccava con una colonizzazione dell'88% dei probandi¹³. In Svizzera, come anche nella maggior parte dei paesi del mondo, si osserva un costante aumento delle *Enterobatteriacee* ESBL acquisite in ambito ambulatoriale, con una frequenza più elevata per quelle del sottotipo CTX-M-15¹⁷⁻²¹. Dal 2008 è disponibile un programma per il monitoraggio delle resistenze agli antibiotici denominato Anresis, che si basa sui dati di 22 laboratori ospedalieri e privati, raggruppati per provenienza - ospedale o ambulatorio (www.anresis.ch). L'*E. coli* ESBL rappresenta attualmente il 62-73% di tutte le ESBL isolate in ospedale²²⁻²⁴. Nel 2012, l'8,2% (8,9% dei ceppi acquisiti in ospedale e il 6,8% di quelli acquisiti in ambito ambulatoriale) di tutti i ceppi di *E. coli* ESBL era resistente alle cefalosporine di terza generazione, una percentuale che nel

2004 era stata di appena l'1%. Quest'incremento è stato osservato sia per l'*E. coli* ESBL sia per la *Klebsiella pneumoniae* ESBL e ha interessato la popolazione giovane e anziana tanto della Svizzera orientale quanto di quella occidentale (www.anresis.ch).

Identificazione microbiologica

Fino al 2011, la maggior parte dei laboratori basava la diagnosi dell'ESBL sul sinergismo tra cefalosporine di terza generazione (Ceftazidim, Ceftriaxon) e un inibitore di beta-lattamasi. In presenza di tale resistenza, i laboratori refertavano una resistenza a tutte le penicilline, cefalosporine e aztreonam, in particolare quando la risposta del test in vitro era sensibilità o sensibilità intermedia. Quest'adattamento si è basato sull'inattendibilità del valore limite della concentrazione minima inibitoria (MIC) per valutare la resistenza a questi antibiotici. Tuttavia, è stato recentemente dimostrato che se il valore limite della MIC fosse più basso, sarebbe possibile rilevare le resistenze clinicamente rilevanti; inoltre, la risposta clinica è da ricondursi alla MIC individuale e non alla dimostrazione del meccanismo di resistenza alla ESBL in sé^{25,26}. Inoltre, se si accantonasse il test di routine per la conferma del meccanismo di resistenza ESBL ciò consentirebbe di trasmettere più rapidamente l'antibiogramma ai clinici. In più, si eviterebbe un consumo eccessivo di fluorochinoloni o carbapenemi, noti fattori di rischio per la formazione di una multiresistenza²⁷. Per questo motivo la società europea EUCAST propose nel 2000 di abbassare il valore limite della MIC per le *Enterobacteriacee* e di limitarsi a una definizione descrittiva dello spettro di sensibilità, rinunciando così alla determinazione del meccanismo di resistenza con la ESBL nei patogeni²⁷.

Anche se alcuni dati clinici lasciano presumere che le infezioni delle vie urinarie e biliari causate da *E. coli* ESBL possano essere trattate con amoxicillina/acido clavulanico, piperacillina/tazobactam o ceftazidim, nel caso in cui l'isolato sia risultato sensibile ai test in vitro, non è chiaro se questi risultati possano essere utilizzati nella clinica. In particolare, non è chiaro se questi dati possano essere estrapolati anche per altre *Enterobacteriacee* e per altre situazioni cliniche^{28,29}. Inoltre, la strategia della profilassi delle infezioni, sia quella corrente sia anche quella proposta in questa sede, si basa sulla dimostrazione della ESBL mediante i test di conferma precedentemente descritti. Pertanto, le società svizzere di malattie infettive, igiene ospedaliera e microbiologia hanno deciso di continuare a eseguire gli accertamenti volti a individuare la ESBL nelle *Enterobacteriacee* mediante test di conferma.

Screening per la ESBL

Attualmente, la maggior parte delle cliniche svizzere impiegano uno screening adattato al rischio nei pazienti con fattori di rischio per colonizzazione da produttori di ESBL oppure nei portatori noti di ESBL. I pazienti con fattori di rischio sono quelli che vengono trasferiti da un ospedale straniero o che hanno soggiornato in un territorio ad alta endemia, soprattutto nel subcontinente indiano. In uno studio condotto nelle cliniche universitarie di Ginevra nel 2006, la prevalenza dei portatori di batteri produttori di ESBL registrata in questi gruppi a rischio è stata complessivamente del 18%, una percentuale che è salita al 27% nei pazienti che erano stati ricoverati fino a un massimo di quattro settimane prima all'estero²⁴.

Non vi è consenso sulle regioni corporee da sottoporre allo screening. La maggior parte dei centri svizzeri è d'accordo sull'esecuzione di un tampone rettale (o di un'analisi delle feci nei bambini), di un'analisi delle urine e di colture su materiale prelevato dai siti clinicamente infetti (es. espettorato o ferite)²²⁻²⁴. Uno studio recente condotto a Basilea dimostra l'importanza relativa delle diverse regioni corporee (urina, retto, genitali, cavità orale) nella diagnosi della colonizzazione dovuta a ceppi produttori di ESBL: la colonizzazione è risultata localizzata alle vie urinarie nell'83% di tutti i casi e solo nell'urina nel 24%³⁰. I campioni prelevati dalla cavità orale e dai genitali hanno evidenziato solo un leggero aumento della sensibilità, dato che solamente lo 0,7% di tutti i pazienti è stato ulteriormente identificato mediante questo screening allargato³⁰.

Rischio di trasmissione in ambito nosocomiale o ambulatoriale

Fino ad oggi, la raccomandazione riguardante l'isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto per i pazienti con *Enterobacteriacee* ESBL si è basata su dati ottenuti per lo più in presenza di focolai epidemici. Nella maggior parte dei casi, si è trattato di *Klebsiella pneumoniae* ESBL osservata nei reparti di terapia intensiva negli adulti e di neonatologia³¹⁻³³. Il rischio di trasmissione al di fuori di un focolaio è stato studiato meno approfonditamente. Di recente sono stati, tuttavia, pubblicati diversi studi condotti da ospedali svizzeri^{22-24,34}. Uno studio ginevrino ha riscontrato l'acquisizione di *Enterobacteriacee* ESBL (il 76% delle quali *E. coli*) nel 4,4% dei casi su 473 pazienti ricoverati presso il reparto di medicina interna, sottoposti a tampone rettale all'atto del ricovero e delle dimissioni³⁴. I fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione sono stati trasferimento in terapia intensiva, degenza superiore a 21 giorni e terapia con cefalosporine di prima o seconda generazione. A Berna è stato condotto uno studio sugli operatori sanitari venuti a contatto con 82 casi primari portatori di *E. coli* ESBL o di *K. pneumoniae*

ESBL (prevalentemente CTX-M-15) e sui familiari di questi pazienti²³. 112 operatori sanitari erano stati esposti ai casi primari, con una percentuale di infezioni nosocomiali da uno stesso ceppo del 4,5% per l'*E. coli* e dell'8,3% per la *K. pneumoniae* a fronte del 23% e 25%, rispettivamente, nei 96 familiari. È interessante notare che tra gli operatori sanitari è risultata leggermente più elevata la percentuale di ceppi genotipicamente differenti rispetto ai ceppi geneticamente identici (5,7% vs. 4,5% per l'*E. coli*, 17% vs. 8,3% per la *K. pneumoniae*). Ciò è indice di un'acquisizione di un ceppo produttore di ESBL attraverso un meccanismo diverso dalla trasmissione diretta dal caso primario. Ciò a differenza dei tamponi eseguiti sul contesto familiare, dai quali l'acquisizione più frequente è risultata la trasmissione di ceppi identici. La modesta percentuale di trasmissione in ospedale registrata è stata confermata anche in uno studio di Basilea che ha evidenziato una trasmissione di un ceppo dal punto di vista della biologia molecolare identico (*E. coli* nel 73%) dell'1,2% su 133 pazienti in isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto²². Tuttavia, vi sono alcuni limiti nella valenza di questi studi: i pazienti in isolamento per prevenire la trasmissione per contatto sono stati sottoposti soltanto a screening rettale, per cui non si può escludere che trasmissioni isolate si siano perse. Inoltre, non è chiaro se tale modesta percentuale di trasmissione valga anche per altri cloni dell'*E. coli* ESBL, in quanto il rischio di trasmissione sembra variare da clone a clone³⁵. Effettivamente sono state osservate in ambito ospedaliero diverse epidemie causate da un clone iperepidemico di *E. coli* ESBL, ST 131, sia nei reparti di terapia intensiva che in quelli di lunga degenza^{20,35,36}.

Misure profilattiche

Non vi è attualmente consenso sui benefici e sul tipo di misure di isolamento da adottare in ospedale per prevenire la diffusione di batteri produttori di ESBL al di fuori dei focolai. Tale situazione si deve alla carenza di studi interventistici comparati che valutano le diverse strategie rispetto alla diffusione di *Enterobacteriaceae* ESBL. Alla fine del 2013 è stato avviato uno studio clinico di ampio respiro i cui risultati non sono attesi prima del 2015 (www.r-gnosis.eu).

Una revisione sistematica sulla letteratura pubblicata tra il 1985 e il 2010 ha individuato solamente quattro studi retrospettivi non controllati, quasi sperimentali, dai quali emergono indicazioni riguardanti importanti errori sistematici metodologici (cosiddetti bias), con particolare riferimento alla mancanza di un gruppo di controllo, alla contemporanea presenza di più misure interventistiche e alle modeste dimensioni del campione³⁷. In casi sporadici, non è stato possibile nemmeno escludere la presenza di un focolaio concomitante. Per questo motivo, negli ultimi tempi gli ospedali svizzeri hanno elaborato varie

strategie, come è emerso anche da un sondaggio condotto tra i membri di Swissnoso. Benché alcuni centri raccomandino comunque un isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto, possibilmente nell'apposita stanza, per tutti i pazienti colonizzati o infetti da *Enterobacteriaceae* ESBL, altri hanno limitato tali provvedimenti ai pazienti a rischio in cui si prevede un alto rischio di disseminazione (incontinenza urinaria e fecale, catetere urinario, ferite chirurgiche aperte, sonde gastriche, stomi intestinali, intubazione o tracheostomia) o addirittura esclusivamente ai portatori di *Enterobacteriaceae* ESBL colonizzati da patogeni diversi dall'*E. coli* ESBL²²⁻²⁴. Il rischio di una trasmissione nosocomiale da un isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto adattato al rischio è stato oggetto di uno studio prospettico condotto a Berna già citato in precedenza. Il rapporto di trasmissione è stato di 5,6 e 13,8 su 1000 giorni di esposizione per l'*E. coli* ESBL e la *K. pneumoniae* ESBL, rispettivamente²³.

Le linee guida seguite finora che prevedevano l'isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto di prassi per tutti i pazienti con patogeni produttori di ESBL vengono oggi messe in discussione per i seguenti motivi: la maggior parte dei focolai da *Enterobacteriaceae* ESBL in ospedale è causata dalla *K. pneumoniae*; il tasso di trasmissione per l'*E. coli* ESBL riportato nei suddetti studi è modesto e non è chiaro quale sia l'ulteriore beneficio derivante dall'isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto al di fuori del focolaio. A ciò si aggiunga che probabilmente il 'serbatoio' di ESBL è la comunità (tabella 1). Inoltre, nella maggior parte degli ospedali mancano le stanze singole necessarie per poter eseguire un corretto isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto per i molti pazienti. Anche se alcune strutture hanno già iniziato ad applicare l'isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto solo per i pazienti ad alto rischio, questa strategia è di difficile attuazione, giacché durante la degenza i fattori di rischio possono cambiare. Il CHUV ha verificato l'efficacia dell'isolamento per prevenire la trasmissione per contatto in funzione del rischio in un periodo di 3 mesi su 51 pazienti portatori di patogeni produttori di ESBL ricoverati: 24 (47%) pazienti hanno evidenziato almeno un fattore di rischio, mentre 8 su 36 (22%) hanno fatto registrare una variazione dei fattori di rischio (scomparsa di un fattore di rischio nel 17%, comparsa di un nuovo fattore di rischio nel 5%). Pertanto, una pratica di isolamento basata sulla presenza di ESBL sembra di per sé più semplice da attuare rispetto a una strategia basata sul rischio. Per tale motivo proponiamo di non sottoporre più a isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto i portatori di *E. coli* ESBL in ambito acuto (Figura 1). Tuttavia, è certamente giustificato continuare la strategia seguita finora, come viene attuata, ad esempio, negli ospedali universitari di Ginevra, soprattutto se è possibile un cohorting, ossia raggruppare in una stessa stanza pazienti con infezioni sostenute dagli stessi patogeni, e perché mancano studi interventistici controllati

sull'argomento e i dati più recenti indicano un accresciuto rischio di trasmissione per l'*E. coli* ESBL ceppo ST 131.

Tabella 1 – Tesi contrarie a un proseguimento dell'isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto nei pazienti positivi per Escherichia coli ESBL

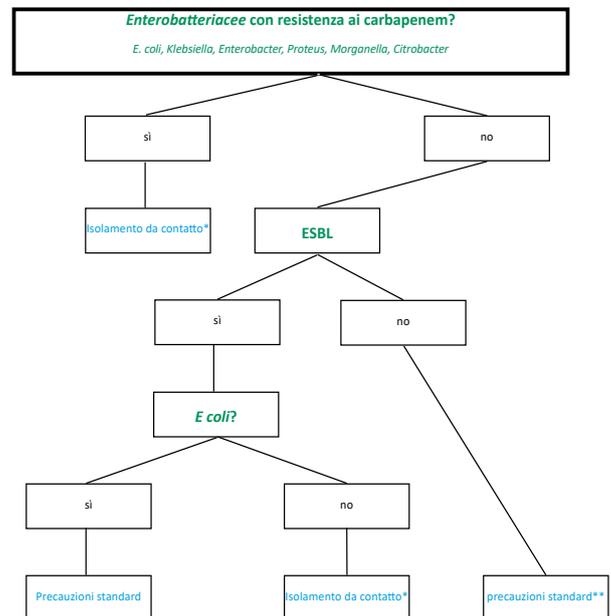
- Modesta percentuale di trasmissione rispetto alla *Klebsiella pneumoniae*
- Basso potenziale epidemico in ospedale
- «Serbatoio» epidemiologico passato dall'ospedale alla comunità
- Dubbia efficacia dell'isolamento volto a prevenire il contatto al di fuori del focolaio
- Scarsa capacità degli ospedali di attuare l'isolamento volto a prevenire il contatto
- Problema della variabilità dei fattori di rischio durante la degenza
- Armonizzazione della pratica dell'isolamento

Al riguardo si deve precisare che l'attenuazione delle misure proposte non riguarda i ceppi multiresistenti di *E. coli* con meccanismi di resistenza diversi dalla ESBL. Le misure da adottare nei confronti di questi batteri, soprattutto di quelli resistenti ai carbapenemi, saranno oggetto di specifiche raccomandazioni attualmente in via di elaborazione.

Non viene avanzata alcuna proposta di modifica alla strategia attualmente in vigore per le *Enterobacteriacee* ESBL non appartenenti alla specie *E. coli*. L'isolamento volto a prevenire la trasmissione per contatto è raccomandato fino al momento in cui è disponibile un referto microbiologico da cui risulta che l'individuo non è più portatore, uno stato che si raggiunge dopo due referti negativi in 2-3 tamponi in un intervallo di almeno una settimana. Il materiale deve essere prelevato dal sito della prima dimostrazione dei patogeni produttori di ESBL e dal retto nel momento in cui non si somministrano antibiotici efficaci contro questi batteri.

Se si identifica un altro paziente con *E. coli* ESBL, è necessario sottoporre ad analisi i pazienti a rischio di trasmissione per contatto con questo patogeno. Lo screening dei pazienti con i fattori di rischio descritti in precedenza è, tuttavia, sempre valido per non ignorare altri produttori di ESBL o di carbapenemasi. I tamponi da superfici inanimate non sono raccomandati nemmeno in presenza di focolai, non essendo stato dimostrato scientificamente che queste influiscono sulla trasmissione³⁸.

Figura 1 – Misure da adottare per pazienti portatori di Enterobacteriacee ESBL



* In presenza di infetto respiratorio, l'isolamento da contatto viene integrato da misure «goccioline».

** Le precauzioni standard sono raccomandate in assenza di raccomandazioni da parte della commissione igiene interna, che prevedano misure di ampia portata per i patogeni non produttori di ESBL (es. resistenza contro diverse classi di antibiotici). Le misure per combattere contro altri microrganismi gram-negativi non produttori di ESBL sono oggetto di un altro bollettino Swissnoso.

Politica di impiego degli antibiotici

L'uso di antibiotici, in particolare cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni, costituisce un fattore di rischio indipendente dimostrato per una colonizzazione o infezione da *Enterobacteriacee* ESBL^{39,40}. Diversi studi hanno dimostrato che il ridotto impiego di antibiotici durante il focolaio ha fatto diminuire l'incidenza di batteri produttori di ESBL, soprattutto quando è stato ridotto il consumo di cefalosporine di terza generazione, per cui si deve sottolineare che nella maggior parte dei casi sono state introdotte altre misure igieniche (tamponi di pazienti colonizzati, isolamento per prevenire la trasmissione per contatto, promozione dell'igiene delle mani e formazione del personale in materia di igiene ospedaliera)^{31,41,42}. Nella situazione non epidemica di uno studio recente condotto in un arco di 5 anni, è stata dimostrata anche una significativa riduzione della frequenza di ESBL in conseguenza di una restrizione dei fluorochinoloni, limitando così il consumo di antibiotici a un'epidemia con *C. difficile*⁴³. Pertanto, s'invitano gli ospedali e le istituzioni a sostenere una politica di utilizzo degli antibiotici

restrittiva e soprattutto a limitare l'uso di quelli ad ampio spettro e dei fluorochinoloni nella terapia empirica al fine di ridurre il rischio di sviluppo di *Enterobacteriacee* ESBL.

Decolonizzazione

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi schemi di decolonizzazione con differente efficacia^{44,47}. Non è stato finora possibile dimostrare l'efficacia della decolonizzazione, che è stata dimostrata prevalentemente in presenza di focolai e in concomitanza con altre misure di igiene ospedaliera⁴⁴. In un reparto di terapia intensiva di una struttura francese è stato osservato che, nell'arco di sei anni, in 37 pazienti, colonizzati da *Enterobacteriacee* ESBL e sottoposti, a screening di routine e una decolonizzazione con polimixina, neomicina ederitromicina per 4 giorni, l'incidenza della colonizzazione con ESBL veniva ridotta da 5.5 a 1.9 per 1000 giornate di cura, anche se poi solo il 46% dei pazienti hanno mostrato due strisci rettali negativi consecutivi⁴⁴. Risultati migliori sono stati pubblicati di recente: uno schema di decolonizzazione con clorexidina topica e paromomicina orale è stato studiato su 76 pazienti trattati presso l'Ospedale Universitario di Basilea in un periodo di 8 anni, con una percentuale di successo del 76%⁴⁵. Tuttavia questi risultati sono difficili da interpretare, giacché il 55% dei pazienti è stato trattato anche con antibiotici sistemici per via di un'infezione da *Enterobacteriacee* produttrici di ESBL e lo studio non era randomizzato. Uno studio randomizzato, controllato sulla decolonizzazione è stato condotto a Ginevra con uno schema a base di colistina e neomicina vs. placebo nell'arco di 10 giorni con somministrazione di nitrofurantoina nell'arco di 5 giorni in presenza di colonizzazione delle vie urinarie. È emersa una riduzione significativa dello stato di portatore di enterobatteri alla fine del trattamento (8 su 25 vs. 20 su 26, $p < 0,001$)⁴⁷. Tuttavia l'effetto è stato di breve durata, in quanto già una settimana dopo la conclusione del trattamento il 67% dei pazienti era nuovamente colonizzato vs. il 68% del gruppo di controllo. Anche uno studio controllato randomizzato condotto presso gli ospedali di Basilea, Aarau e Olten non è riuscito a dimostrare un effetto duraturo della decolonizzazione in presenza di ESBL⁴⁸.

Inoltre, uno studio olandese ha rilevato che durante la decolonizzazione possono comparire rapidamente *Enterobacteriacee* resistenti alla colistina e alla tobramicina. Lo sviluppo di questa resistenza ad entrambe le sostanze si è manifestato già alcuni mesi dopo l'introduzione dello schema di decolonizzazione nel corso di un focolaio con *K. pneumoniae* ESBL in un reparto di terapia intensiva⁴⁹.

Tenendo conto del fatto che questi studi sono molto eterogenei, che sono stati messi in atto diversi regimi di decolonizzazione in differenti situazioni epidemiologiche, che la decolonizzazione ha avuto risultati differenti, che vi è il rischio di uno sviluppo di resistenza alla colistina

e che è difficile ottenere risultati favorevoli a lungo termine, la decolonizzazione da ESBL deve essere considerata per il momento una procedura sperimentale. Allo stato, Swissnoso non è nella posizione di formulare alcuna raccomandazione in merito a efficacia, indicazione e scelta del regime per la decolonizzazione.

Sommario

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da un'ampia disseminazione di *Enterobacteriacee* ESBL, soprattutto di *E. coli* ESBL, in ambito ambulatoriale in Svizzera e anche in altri paesi, cui si accompagna un costante aumento del numero di pazienti ospedalizzati colonizzati dalle *Enterobacteriacee* produttrici di ESBL. Non essendo attualmente disponibile alcuno schema di decolonizzazione che mostri successi a lungo termine, finora i pazienti colonizzati sono stati sottoposti a screening e isolamento per impedire la diffusione dei patogeni nel contesto ospedaliero. Tuttavia, dati più recenti indicano che, a differenza di altre *Enterobacteriacee*, il tasso di trasmissione dell'*E. coli* ESBL negli ospedali per acuti è modesto. Quest'osservazione, anche alla luce del fatto che il 'serbatoio' di *E. coli* ESBL è per lo più la comunità, consente già ora di abbandonare la strategia fin qui applicata basata su un rigoroso isolamento per prevenire la trasmissione per contatto e quindi di semplificare le misure profilattiche in presenza di *E. coli* ESBL. Per tutti i pazienti non colonizzati né infetti da *E. coli* ESBL, ma da altre *Enterobacteriacee* ESBL, si raccomanda sempre un rigoroso isolamento per prevenire la trasmissione per contatto.

Bibliografia

- Andreas Tietz PF, Andreas F. Widmer. β -lactamases à spectre étendu : implications pour l'hygiène hospitalière. *Swiss-NOSO* 2004;11(4):29-32.
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet infectious diseases* 2008;8(3):159-166.
- Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2008;13(47).
- Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;42(7):925-934.
- Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Rios MJ et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Disease Society of America* 2006;43(11):1407-1414.
- Seiffert SN, Hilty M, Perreten V, Endimiani A. Extended-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative organisms in livestock: An emerging problem for human health? *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2013;16(1-2):22-45.
- Johnson JR, Miller S, Johnston B, Clabots C, Debroy C. Sharing of *Escherichia coli* sequence type ST131 and other multidrug-resistant and Urovirulent *E. coli* strains among dogs and cats within a household. *Journal of clinical microbiology* 2009;47(11):3721-3725.
- Ewers C, Grobbel M, Stamm J, Kopp PA, Diehl I, Semmler T et al. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65(4):651-660.
- Huber H, Zweifel C, Wittenbrink MM, Stephan R. ESBL-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Switzerland. *Veterinary microbiology* 2013;162(2-4):992-996.
- Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, Lopez-Cerero L, Navarro MD et al. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010;16(1):33-38.
- Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois CM, Dutil L, Galanakis C et al. Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerging infectious diseases* 2010;16(1):88-95.
- Geser N, Stephan R, Hachler H. Occurrence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk. *BMC veterinary research* 2012;8:21.
- Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54(9):3564-3568.
- Peirano G, Laupland KB, Gregson DB, Pitout JD. Colonization of returning travelers with CTX-M-producing *Escherichia coli*. *Journal of travel medicine* 2011;18(5):299-303.
- Weisenberg SA, Mediavilla JR, Chen L, Alexander EL, Rhee KY, Kreiswirth BN et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in international travelers and non-travelers in New York City. *PLoS one* 2012;7(9):e45141.
- Paltansing S, Vlot JA, Kraakman ME, Mesman R, Bruijning ML, Bernards AT et al. Extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerging infectious diseases* 2013;19(8):1206-1213.
- Lartigue MF, Zinsius C, Wenger A, Bille J, Poirel L, Nordmann P. Extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M type now in Switzerland. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51(8):2855-2860.
- Thiebaut AC, Arlet G, Andreumont A, Papy E, Sollet JP, Bernede-Bauduin C et al. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(6):1525-1536.
- Geser N, Stephan R, Korczak BM, Beutin L, Hachler H. Molecular identification of extended-spectrum-beta-lactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(3):1609-1612.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(1):1-14.
- Seiffert SN, Hilty M, Kronenberg A, Droz S, Perreten V, Endimiani A. Extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in community, specialized outpatient clinic and hospital settings in Switzerland. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(10):2249-2254.
- Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(11):1505-1511.
- Hilty M, Betsch BY, Bogli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Kuffer M et al. Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(7):967-975.
- Fankhauser C, Zingg W, Francois P, Dharan S, Schrenzel J, Pittet D et al. Surveillance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss Tertiary Care Hospital. *Swiss medical weekly* 2009;139(51-52):747-751.
- Maglio D, Ong C, Banevicius MA, Geng Q, Nightingale CH, Nicolau DP. Determination of the in vivo pharmacodynamic profile of cefepime against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at various inocula. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48(6):1941-1947.
- Bin C, Hui W, Renuyan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2006;56(4):351-357.
- Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, Macgowan AP et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011.
- Chervenick PA. Dialysis, neutropenia, lung dysfunction and complement. *The New England journal of medicine* 1977;296(14):810-812.
- Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A, Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria G. beta-Lactam/ beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54(2):167-174.
- Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Sites of colonization with extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing enterobacteriaceae: the rationale for screening. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2012;33(11):1170-1171.
- Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, Strale H, Vincent JL, Deplano A et al. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2008;29(6):517-524.
- Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *The Journal of hospital infection* 2001;49(3):183-192.
- Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *The Journal of hospital infection* 2001;47(1):53-59.
- Pasricha J, Koessler T, Harbarth S, Schrenzel J, Camus V, Cohen G et al. Carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland. *Antimicrobial resistance and infection control* 2013;2(1):20.
- Adler A, Gniadkowski M, Baraniak A, Izdebski R, Fiett J, Hryniewicz W et al. Transmission dynamics of ESBL-producing *Escherichia coli* clones in rehabilitation wards at a tertiary care centre. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18(12):E497-505.
- Giufrè M, Cipolla D, Bonura C, Geraci DM, Aleo A, Di Noto S et al. Outbreak of colonizations by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 in a neonatal intensive care unit, Italy. *Antimicrobial resistance and infection control* 2013;2(1):8.
- Goddard S, Muller MP. The efficacy of infection control interventions in reducing the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the nonoutbreak setting: A systematic review. *American journal of infection control* 2011;39(7):599-601.
- Agostinho A, Renzi G, Hausteint T, Jourdan G, Bonfillon C, Rougemont M et al. Epidemiology and acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing in a septic orthopedic ward. *SpringerPlus* 2013;2(1):91.
- Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;14(2):180-183.
- Vernaz N, Huttner B, Muscicchio D, Salomon JL, Bonnabry P, Lopez-Lozano JM et al. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community. *The Journal of antimicrobial chemo-*

- therapy 2011;66(4):928-935.
41. Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Diaz JC, Ros P et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000;30(1):55-60.
 42. Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: a nested case-control study. *Journal of paediatrics and child health* 2008;44(10):548-553.
 43. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *British journal of clinical pharmacology* 2012;74(1):171-179.
 44. Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;33(1):126-128.
 45. Buehlmann M, Bruderer T, Frei R, Widmer AF. Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *The Journal of hospital infection* 2011;77(2):113-117.
 46. Troche G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JF. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2005;26(2):161-165.
 47. Huttner B, Hausteil T, Uckay I, Renzi G, Stewardson A, Schaerr D et al. Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013.
 48. Fux CA, Buehlmann M, Pisoni RJ, Bartlome N, Widmer A. Decolonization of ESBL Carriers Is Equally Effective to Placebo: A Randomized Controlled Clinical Trial. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Denver (CO), 10-13 September, 2013. Abstract K 1535.
 49. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57(7):3224-3229.

Swissnoso Bulletin

è pubblicato con il sostegno dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP), dell'Associazione svizzera di igiene ospedaliera (SSIO) e della Società svizzera di infettologia (SGInf).

Redazione

Carlo Balmelli (Lugano), Stefan P. Kuster (Zürich), Jonas Maschall (Bern), Alexander Schweiger (Basel), Andreas F. Widmer (Basel), Giorgio Zanetti (Lausanne)

Impaginazione

Tobias Ryser, Swissnoso

Corrispondenza Internet

Prof. Dr. Giorgio Zanetti, CHUV, 1011 Lausanne VD
bulletin@swissnoso.ch
www.swissnoso.ch

Swissnoso controlla accuratamente i testi pubblicati per assicurarsi che la scelta e il dosaggio di medicinali e altri prodotti siano conformi alle raccomandazioni e alle prassi ufficiali. In considerazione dei progressi della ricerca e dello stato delle conoscenze scientifiche, come pure di eventuali modifiche a regolamenti, Swissnoso declina ogni responsabilità per eventuali conseguenze in relazione a errori nel dosaggio e l'utilizzo di medicinali o altri prodotti.