ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana

SST Servizio Sanitario della Toscana

antibiotico-resistenza: sconfiggiamola insieme!

Convegno

Antimicrobico-resistenza: cure e ambiente

Firenze, 6 -7 giugno 2019

Istituto Stensen, viale Don Minzoni n. 25/C, Firenze

ESPERIENZE REGIONALI:

SICILIA

Anna Giammanco

Università degli Studi di Palermo

D.A. n° 1162/2018

REPUBBLICA ITALIANA

REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE

Recepimento del "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico - Resistenza (PNCAR) 2017-2020" e istituzione del Gruppo Tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano e della Strategia di contrasto dell'Antibiotico - Resistenza a livello regionale.

composto:

- dott. Giuseppe Murolo - responsabile Servizio 8 DASOE "Qualità, governo clinico e sicurezza dei pazienti", con funzione di coordinatore e referente regionale del Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio del PNCAR;
- prof.ssa Antonella Agodi, componente del gruppo di lavoro per il coordinamento della strategia nazionale per il contrasto dell'antimicrobico-resistenza - Università degli Studi di Catania;
- prof.ssa Stefania Stefani, componente del gruppo di lavoro per il coordinamento della strategia nazionale per il contrasto dell'antimicrobico-resistenza - Università degli Studi di Catania;
- prof.ssa Anna Giammanco, Università degli Studi di Palermo, referente regionale per la sorveglianza dei germi produttori di carbapenemasi;
- prof. Antonio Cascio, direttore U.O.C. Malattie Infettive AOUP Palermo;
- dott. Carmelo Iacobello direttore U.O.C. Malattie Infettive A.O. Cannizzaro Catania;
- dott. Rosario Cunsolo U.O.C. – Direzione Medico di Presidio Ospedale Taormina - ASP di Messina;
- dott. Pasquale Cananzi, farmacista CRFV – Servizio 7 DPS;

D.A. n° 356/2019

REPUBBLICA ITALIANA

REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE
DIPARTIMENTO PER LE ATTIVITÀ SANITARIE ED OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO

Istituzione rete dei laboratori di microbiologia per la sorveglianza delle resistenze batteriche.

Art. 6

Al fine di supportare la rete dei laboratori di microbiologia è costituito il **gruppo di coordinamento della rete dei laboratori** composto da

- Prof.ssa Stefania Stefani, componente della Commissione nazionale PNCAR del Ministero della salute e componente del Gruppo di coordinamento regionale PNCAR;
- Prof. Guido Scalia, Laboratorio di Microbiologia dell'AOU Policlinico Vittorio Emanuele di Catania;
- Dott.ssa Lucia Bozzanca, P.O. Umberto I ASP Siracusa;
- Dott. Giuseppe Militello, P.O. Modica ASP Ragusa;
- Prof.ssa Anna Giammanco, Laboratorio di Microbiologia dell'AOU Policlinico Giaccone di Palermo e componente del Gruppo di coordinamento regionale PNCAR;
- Dott.ssa Vincenza Carelli, Laboratorio P.O. S.Elia, ASP Caltanissetta;
- Francesco Ferrara, P.O. San Giovanni Di Dio ASP Agrigento;
- Daniele Ditta, P.O. Marsala ASP Trapani;

Codice Fiscale: 80012000826
Partita I.V.A. 02711070821

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie
e Osservatorio Epidemiologico
Servizio 4
"Igiene Pubblica e Rischi Ambientali"

Prot./Serv.4/ n. 94088 **Palermo,** 01/12/2016

OGGETTO: Gestione e controllo dei batteri produttori di Carbapenemasi.

Ai Direttori Sanitari delle AA.SS.PP.

Ai Direttori Sanitari delle AA.OO.

Ai Direttori Sanitari delle ARNAS

Ai Direttori Sanitari delle AA.OO.UU.PP.

Ai Direttori Sanitari delle IRCCS

Al Direttore Sanitario dell'Ospedale Classificato "Buccheri la Ferla" di Palermo

Al Direttore Sanitario dell'Ospedale "Giglio" di Cefalù

Al Direttore Sanitario dell'ISMETT di Palermo

Ai Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione delle AA.SS.PP. della Regione Siciliana

Ai Direttori dei Servizi di Sanità Pubblica, Epidemiologia e Medicina Preventiva delle AA.SS.PP. della Regione Siciliana

LORO SEDE

Facendo riferimento alla Circolare Ministeriale del 26 febbraio 2013, "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)", trasmessa con nota prot. n° 89145 del 20 novembre 2014, che per pronta lettura si allega in copia e sulla base dell'obiettivo 2.9.9, del Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018, "Migliorare la qualità della sorveglianza delle infezioni invasive da CPE", che prevede un progressivo aumento

delle strutture ospedaliere, operanti sul territorio regionale, i cui laboratori siano in grado di identificare le infezioni da CPE, l'Assessorato Regionale della Salute ha individuato il Laboratorio di Riferimento regionale, Diretto dalla Professoressa Anna Giammanco, presso il laboratorio di Microbiolcgia del Servizio di Analisi Microbiologiche, Virologiche e Parassitologiche, dell'AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo con sede presso la Sezione di Microbiologia del Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile.

Il Laboratorio di riferimento regionale avrà cura di:

- migliorare la capacità dei laboratori aziendali nell'identificazione ed isolamento degli

Il Laboratorio di riferimento regionale avrà cura di:

- migliorare la capacità dei laboratori aziendali nell'identificazione ed isolamento degli enterobatteri produttori di carbapenemasi;
- raccogliere e processare i campioni prelevati, nei casi previsti dalla Circolare Ministeriale in argomento e ricoverati presso tutte le strutture di ricovero operanti sul territorio regionale;
- curare il trasferimento dei campioni presso il Laboratorio di Riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Dirigente Generale DASOE
Avv. Ignazio Tozzo

Facendo riferimento alla Circolare Ministeriale del 26 febbraio 2013, "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)", trasmessa con nota

Infezioni invasive

LABORATORIO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA SORVEGLIANZA E IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA BATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (CPE).

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro"
Sezione di Microbiologia - Università degli Studi di Palermo
Att.ne Prof.ssa Anna Giammanco

A.O.U.P. "P. Giaccone"
Via del Vespro 133 90127Palermo

CONTATTI DEL LABORATORIO DI RIFERIMENTO

FAX 0916553676

Prof. Anna Giammanco
Tel. 091 6553673
Cell. 3395896430

Dott.ssa Teresa Fasciana
Tel 091 6553664
Cell. 3882422122

Dott. Salvatore Di Stefano
Tel 091 6553670
Cell.3339384019

RIFERIMENTI PER LE AZIENDE SANITARIE PROVINCIALI

ASP Agrigento **Dott. Gaetano Geraci**
dp.epidemiologia@aspag.it
Tel 0922 407173 - Fax 0922 407174

ASP Caltanissetta **Dott. Francesco Iacono**
spemp@asp.cl.it
Tel 0934 506220 - Fax 0934 506225

ASP Catania **Dott. Mario Cuccia**
mario.cuccia@aspct.it
Tel 095 25400108 - Fax 095 7170634

ASP - Enna **Dott. Salvatore Madonia**
direttore.siav@asp.enna.it
Tel 0935 516793 - Fax 0935 520454 - 5216727

ASP – Messina **Dott. Giovanni Puglisi**
giovanni.puglisi@asp.messina.it
Tel 090 3652416 - Fax 090 3652414

ASP- Palermo **Dott. Nicola Casuccio**
epidemiologia@ausl6palermo.org
Tel 091 7032415 - Fax 091 347241

ASP - Ragusa **Dott. Giuseppe Ferrara**
servizio.epidemiologia@asp.rg.it
Tel 0932 234671 - Fax 0932 234670 - 448446

ASP - Siracusa **Dott.ssa Lia Contrino**
semp@asp.sr.it
Tel 0931 484020 - Fax 0931 484017 - 484019

ASP Trapani **Dott. Gaspare Canzonieri**
epid@asptrapani.it
Tel 0923 543024 - Fax 0923 543018

ULTERIORI RIFERIMENTI

Società Italiana di Medicina Generale-SIMG
Coordinamento Regione Sicilia
Dott. Franco Magliozzo
franco.magliozzo@alice.it
Cell 3358438698

Chiamaci

GESTIONE E CONTROLLO DEI BATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (CPE) IN SICILIA

Regione Siciliana
Assessorato della Salute

Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone

DIPARTIMENTO DI DIAGNOSTICA DI LABORATORIO
U.O.C. 81.01 Analisi Microbiologiche Virologiche e Parassitologiche

Responsabile Prof. Anna Giammanco

Caro collega

L' Assessorato della Salute della Regione Siciliana Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico (D.A.S.O.E.) – Servizio 4 "Igiene Pubblica e Rischi Ambientali'', in conformità a quanto previsto dalla circolare Ministeriale: '' Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE) e dal Piano Regionale di Prevenzione (PRP), adottato con il D.A. n°947 del 29 maggio 2015, si propone l'obiettivo di incrementare il numero di strutture ospedaliere, appartenenti ad Aziende Sanitarie Territoriali (AA.SS.PP.) e Aziende Ospedaliere, in grado di individuare le Infezioni sostenute da CPE.

A tal fine, è stato individuato nel laboratorio di Microbiologia del Servizio di Analisi Microbiologiche Virologiche e Parassitologiche A.O.U.P. ''P. Giaccone'' di Palermo, il laboratorio capofila di riferimento, con sede presso la sezione di Microbiologia del Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile.

Già nel 2013 è stata attivata dal Ministero della Salute una sorveglianza nazionale con l'obiettivo di mettere in atto misure preventive per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo della trasmissione dei CPE.

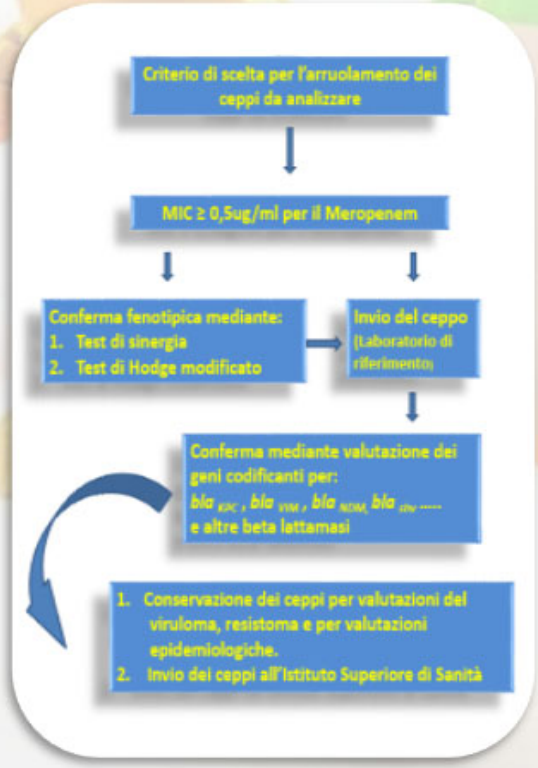
L'Italia, come mostrato nel rapporto del sistema di sorveglianza Europeo (EARS-Net dell'ECDC), è uno dei paesi ove è elevata la diffusione dei microrganismi antibiotico resistenti ed in particolare dei CPE (Fig. 1).

Fig1. Percentuali di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi in Europa

In questo contesto, le **AA.SS.PP.** e le **Aziende Ospedaliere** hanno la responsabilità di avviare:

- gli accertamenti diagnostici volti ad individuare e a confermare la presenza di CPE (Linea progettuale n° 2.9.9 del PRP);
- le procedure di notifica del caso, in conformità a quanto previsto dalla Circolare Ministeriale del 26 febbraio 2013.

Il laboratorio capofila di riferimento ha il compito di svolgere le indagini di conferma e di caratterizzazione degli isolati come indicato nel seguente diagramma:



Bisogna sottoporre a notifica i casi:

AMBITO OSPEDALIERO

Il referente del laboratorio invierà **entro 48h** la scheda di segnalazione alla Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera e/o al Presidio Ospedaliero che, dopo aver completato la scheda con i dati mancanti, provvederà all'invio **entro 48h** della stessa all'ASP. L'ASP, a sua volta, **entro 7 giorni** trasmetterà la scheda alla Regione, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità

AMBITO COMUNITARIO

È necessario sottoporre a sorveglianza i soggetti che hanno avuto un'infezione da CPE e che risiedono sia in strutture socio-sanitarie sia nella propria abitazione.

Bisogna quindi comunicare la presenza di CPE agli operatori sanitari e socio-sanitari territoriali, agli operatori sanitari che svolgono attività a domicilio, al medico di medicina generale e, se diverso da questi, al medico che ha richiesto l'indagine colturale.

CAMPIONI DA INVIARE AL LABORATORIO DI RIFERIMENTO

1. Isolato batterico resistente e/o
2. Campione biologico da cui è stato isolato il CPE

Mantenimento dei campioni:

Refrigerare a + 4°C ed inviare il prima possibile al Laboratorio di Riferimento.

Caro collega

L' Assessorato della Salute della Regio
Dipartimento Regionale per le Attività S
Osservatorio Epidemiologico (D.A.S.O.E.) –
"Igiene Pubblica e Rischi Ambientali", in c
quanto previsto dalla circolare Mini
Sorveglianza e controllo delle infezioni
produttori di carbapenemasi (CPE) e dal Pian
di Prevenzione (PRP), adottato con il D.A. n
maggio 2015, si propone l'obiettivo di incr
numero di strutture ospedaliere, appartenent
Sanitarie Territoriali (AA.SS.PP.) e Aziende Os
grado di individuare le Infezioni sostenute da
A tal fine, è stato individuato nel lab
Microbiologia del Servizio di Analisi Mic
Virologiche e Parassitologiche A.O.U.P. "P. G
Palermo, il laboratorio capofila di riferiment
presso la sezione di Microbiologia del Dipa
Scienze per la Promozione della Salute
Infantile.
Già nel 2013 è stata attivata dal Ministero
una sorveglianza nazionale con l'obiettivo d
atto misure preventive per la diagnosi, la sorv
controllo della trasmissione dei CPE.
L'Italia, come mostrato nel rapporto del
sorveglianza Europeo (EARS-Net dell'ECDC),
paesi ove è elevata la diffusione dei m
antibiotico resistenti ed in particolare dei CPE

Fig1. Percentuali di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi i

Criterio di scelta per l'arruolamento dei ceppi da analizzare

MIC ≥ 0,5ug/ml per il Meropenem

Conferma fenotipica mediante:
1. **Test di sinergia**
2. **Test di Hodge modificato**

Invio del ceppo (Laboratorio di riferimento)

Conferma mediante valutazione dei geni codificanti per:
bla $_{KPC}$, ***bla*** $_{VIM}$, ***bla*** $_{NDM}$, ***bla*** $_{shv}$ .....
e altre beta lattamasi

1. **Conservazione dei ceppi per valutazioni del viruloma, resistoma e per valutazioni epidemiologiche.**
2. **Invio dei ceppi all'Istituto Superiore di Sanità**

ttoporre a notifica i casi:

ITO OSPEDALIERO
te del laboratorio invierà **entro 48h** la
segnalazione alla Direzione Sanitaria
da Ospedaliera e/o al Presidio
o che, dopo aver completato la scheda
mancanti, provvederà all'invio **entro 48h**
sa all'ASP. L'ASP, a sua volta, **entro 7**
smetterà la scheda alla Regione, al
della Salute e all'Istituto Superiore di

ITO COMUNITARIO
ario sottoporre a sorveglianza i soggetti
o avuto un'infezione da CPE e che
sia in strutture socio-sanitarie sia nella
itazione.
uindi comunicare la presenza di CPE agli
sanitari e socio-sanitari territoriali, agli
sanitari che svolgono attività a domicilio,
di medicina generale e, se diverso da
medico che ha richiesto l'indagine

CAMPIONI DA INVIARE AL ABORATORIO DI RIFERIMENTO

batterico resistente e/o
one biologico da cui è stato isolato il CPE

ento dei campioni:
re a + 4°C ed inviare il prima possibile
ratorio di Riferimento.

REGIONE SICILIANA

ASSESSORATO DELLA SALUTE

PSN **2014**. **Linea Progettuale "2.9.5 Sorveglianza delle infezioni invasive da Enterobatteri produttori di Carbapenemasi'**
Responsabile scientifico: Anna Giammanco

Obiettivi
Raccogliere tutti i ceppi di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi responsabili di infezioni invasive al fine di:
-Avviare programmi di formazione per il personale operante nei laboratori periferici al fine di migliorare le loro competenze nell'identificare i ceppi resistenti ai carbapenemi
- Confermare le resistenze individuate
- Caratterizzare gli isolati fenotipicamente e geneticamente

PSN **2016**. **Linea Progettuale " 4.9.2. Attività di coordinamento dei CIO per il controllo e la diffusione dei microrganismi Multi Drug Resistant (MDR).**
Responsabile scientifico: Anna Giammanco

Obiettivi
Potenziamento delle rete regionale nel contrasto dell' antibiotico resistenza:
- valutazione degli insuccessi terapeutici a 5 giorni dai casi di infezione microbica sospetta non diagnosticata
- miglioramento della tempestività di valutazione del consumo di antibiotici a livello ospedaliero
- miglioramento della tempestività di diagnosi e di notifica dei casi sospetti in cui sono implicati batteri Multi Drug Resistance
- implementazione dei sistemi di notifica e interfacciamento a livello nazionale
- individuazione di strategie rapide per la valutazione del rischio di contrarre l'infezione correlata a pratiche ospedaliere.

CURRENT OPINION

Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections

What are the Treatment Options?

Helen Giamarellou and *Garyphallia Poulakou*

JID 2008:197

EDITORIAL COMMENTARY

Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE

IDSA REPORT

IDSA Report on Development Pipeline • CID 2009:48)

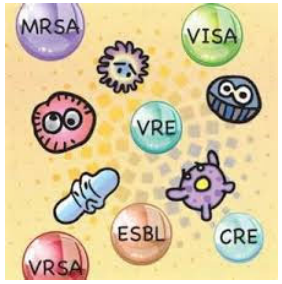
Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Nel 2009, le infezioni causate da batteri multiresistenti (MDR) continuano a sfidare i medici e compromettere la vita dei loro pazienti. I microrganismi MDR sono stati recentemente riuniti nell'acronimo **ESKAPE** per enfatizzare che essi evadono gli effetti degli agenti antibatterici

'ESKAPE' pathogens

***E**nterococcus faecium*
***S**taphylococcus aureus*
***K**lebsiella pneumoniae*
***A**cinetobacter baumannii*
***P**seudomonas aeruginosa*
***E**nterobacter spp*

ALERT: ***K.pneumoniae***
E.coli
A.baumannii
P.aeruginosa
S.aureus
S.pneumoniae
E.faecium
E.faecalis



E.coli

October 10, 2017 7

PharmacologyOnLine

Special issue • 2017 • vol.1 • 12-21

VIRULENCE FACTORS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF ESCHERICHIA OLI ST131 IN COMMUNITY-ONSET HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN SICILY, ITALY

Fasciana T.,* Giordano G., Di Carlo P., Colomba C., Mascarella C., Tricoli M.R., Cala C., Giammanco A.

Department of Sciences for Health Promotion and Mother & Child Care, University of Palermo, Italy

*tonino.fasciana@unipa.it

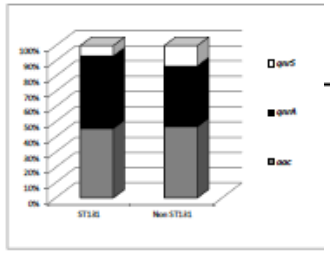
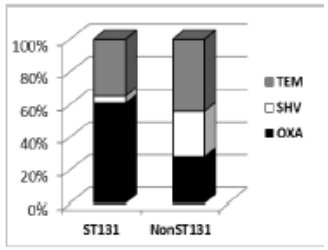


Figure 1. Percentage of PQMR genes.



tion of ESBL genes (bla_{TEM}, bla_{SHV}, bla_{OXA}) among ST131 and non-ST131 isolates.

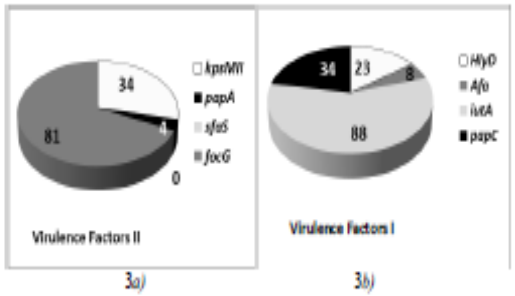


Figure 3. Virulence Factors founded in our isolate; *a)* First multiplex PCR was used to research *hlyD*, *afa*, *iutA* and *papC* genes presence; *b)* The Multiplex PCR was used to investigate about *kpsMII*, *papA*, *sfaS*, and *focG* genes presence

http://pharmacologyonline.silec.it
ISSN: 1824-8620

Abstract

Escherichia coli ST131 is an emerging resistant agent recently called "superbug" in England. This strain is responsible of community-acquired urinary tract infections and nowadays showing increasing resistance to antibiotics like fluoroquinolones and cephalosporins. Survey of virulent

We aim to assess the circulation of resistant clones Escherichia coli ST131 outside of the hospital to prompt control of outbreak in our geographical area

performed a multiplex PCR to evaluate if they belonged to the ST131 type. We investigated their set of virulence factors; in particular, *kpsMII, papA, sfaS, focG, iutA, papC, hlyD* and *afa* genes, and finally, we evaluated beta lactamases genes and quinolone resistance determinants.

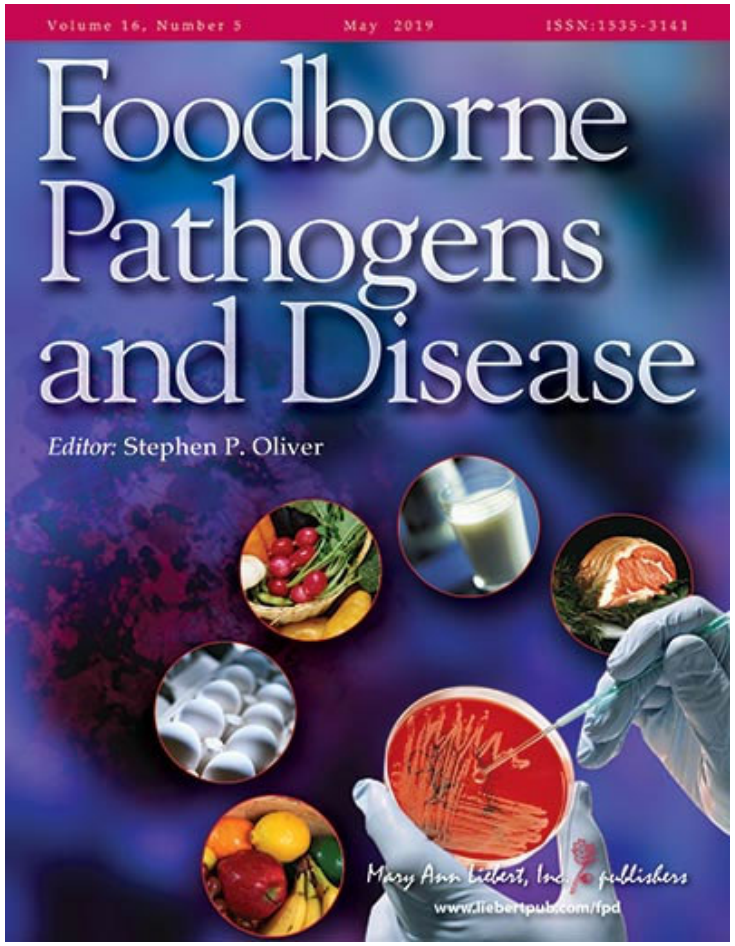
E. coli ST 131 clone was present in 66.6% of our isolates and showed positivity to a wide range of resistance genes, in particular $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ among beta lactamases and plasmid-related quinolone resistance genes (*qnrA*, *qnrS* and *aac (6')-Ib-cr*). Moreover, 81% of the strains showed positivity to at least one of the virulence factor genes.

Our results suggested a high presence of *E. coli* ST131 in community. We suggest antibiotic stewardship for outpatient clinicians and facilities to contain the spread of "superbug" agents.

Keywords: *Escherichia coli*, urinary tract infections, antibiotics, fluoroquinolones, cephalosporins

In ambito comunitario

E. coli **ST 131** clone was present in **66.6% of our isolates** and showed positivity to a wide range of resistance genes, in particular $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ among beta lactamases and plasmid-related quinolone resistance genes (*qnrA*, *qnrS* and *aac (6')-Ib-cr*).



Foodborne Pathogens and Disease, Vol. 12, No. 7 | Original Articles

Extended-Spectrum ß-Lactamase, AmpC-Producing, and Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* in Retail Broiler Chicken Meat, Italy

Arash Ghodousi, Celestino Bonura, Anna Maria Di Noto, and Caterina Mammina

Published Online: 2 Jul 2015 | https://doi.org/10.1089/fpd.2015.1936

Author information

Abstract

BACKGROUND: Globally, antimicrobial drug-resistant Escherichia coli is among the most common etiological agents of invasive disease in humans. In Europe, increasing proportions of infections due to third-generation cephalosporins and/or fluoroquinolone-resistant extraintestinal pathogenic E. coli (ExPEC) strains are reported. E. coli from poultry are those more closely linked to human E. coli, but lack of reliable data makes it difficult to assess the attributable risk of different food sources. In the present study, our objective was to investigate the antimicrobial resistance profile, phylogenetic background, and virulence factors of E. coli isolates from broiler chicken meat sold at retail in Palermo, Italy.

MATERIALS AND METHODS: Isolation of multidrug resistant (MDR) E. coli was performed during April-December 2013 on a total of 163 chicken meat samples. Susceptibility to a panel of nine antimicrobial agents was determined. PCR assays were carried out to detect extended-spectrum β-lactamase (ESBL), plasmid-mediated AmpC β-lactamase, and plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes, phylogenetic group, and ExPEC-associated traits. A single nucleotide polymorphism (SNP) PCR was done to detect E. coli sequence type (ST)131.

RESULTS: One hundred thirty-four isolates from 109 meat samples were MDR. B1 was the most prevalent phylogenetic group (47.8%), followed by groups D (25.4%), A (22.3%), and B2 (4.5%). ESBLs and AmpC β-lactamases were detected by PCR in 132 (98.5%) and 15 (11.2%) isolates. PMQR determinants were detected in 122 (91%) isolates. Twenty-two MDR isolates met the molecular definition of ExPEC. SNP-PCR results confirmed that four B2 isolates were ST131. Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus sequence-PCR analysis showed a large heterogeneity with 55 unique profiles and 31 clusters including 2-4 isolates.

CONCLUSIONS: An alarmingly high prevalence of MDR E. coli from broiler chicken meat is evident in our geographic area. The ongoing use of antimicrobial drugs in livestock should be urgently restricted, particularly in the poultry sector.

PMID: 26135894 DOI: 10.1089/fpd.2015.1936

E.coli

Hindawi
BioMed Research International
Volume 2018, Article ID 8714975, 7 pages
https://doi.org/10.1155/2018/8714975

Research Article

Extra-Intestinal Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli Strains Isolated from Meat

Giorgia Caruso,[1] Anna Giammanco,[1] Cinzia Cardamone,[2] Giuseppa Oliveri,[2] Chiara Mascarella,[1] Giuseppina Capra,[1] and Teresa Fasciana[1]

[1]*Department of Sciences for Health Promotion and Mother & Child Care, University of Palermo, Italy*
[2]*Institute for Experimental Veterinary Medicine of Sicily, Palermo, Italy*

Correspondence should be addressed to Teresa Fasciana; teresa.fasciana@virgilio.it

Received 26 June 2018; Revised 17 September 2018; Accepted 28 October 2018; Published 18 November 2018

Guest Editor: Maria E. Potes

Extra-intestinal *E. coli* are emerging as a global threat due to their diffusion as opportunistic pathogens and, above all, to their wide set of antibiotic resistance determinants. There are still many gaps in our knowledge of their origin and spread pathways, although food animals have been adjudicated vehicles for passing mult-drug resistant bacteria to humans. This study analyzed 46 samples of meat purchased from retail stores in Palermo in order to obtain quinolone-resistant *E. coli* isolates. Strains were screened for their phylogenetic groups, ST131-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs), and then typed by ERIC-PCR. Their set of virulence factors, namely, *kpsMII*, *papA*, *sfaS*, *focG*, *iutA*, *papC*, *hlyD*, and *afa* genes, were investigated and their fluoroquinolone-resistance determinants evaluated. The data obtained show a dramatically high prevalence of multidrug resistance patterns in the Palermo area, with 28% of the isolates having virulence factor genes typical of ExPEC strains. No B2 group or ST131 strains were detected. Moreover, 20% of our isolates showed positivity to all the plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) determinants, showing a potential to transfer these genes among other bacteria. Therefore, these data underline the possibility that food animals and, specifically, poultry in particular may be a significant source of resistant bacterial strains, posing a potential zoonotic risk.

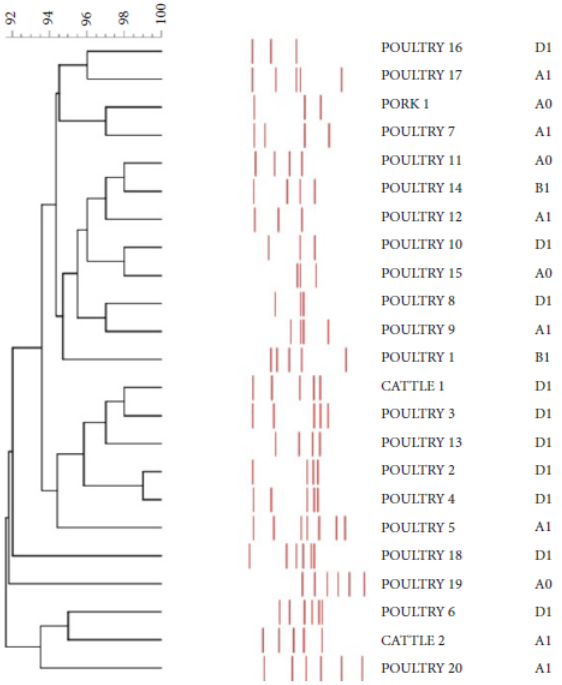


FIGURE 3: Dendrogram obtained by ERIC-PCR of strains.

Valutazioni locali

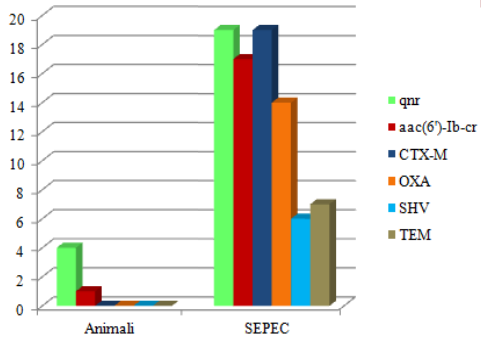
Caratterizzazione di ceppi *E. coli* animali e umani

Elementi genetici di resistenza trasmissibili

Fattori di virulenza

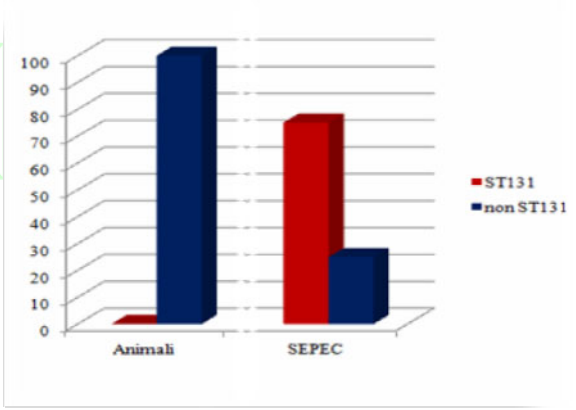
Tipizzazione

Gene PMQR	Animali	SEPEC
qnrA	2	19 (79,1%)
qnrS	1	0
qnrB	1	0
aac(6')-Ib-cr	1	17 (70,8%)
Totale almeno 1 PMQR	5 (20%)	20 (83,3%)



RISULTATI: fattori di virulenza e status ExPEC

- Ceppi SEPEC: *kpsMII* (83%) e *iutA* (66%)
- Ceppi animali: *iutA* (60%) e *kpsMII* (24%)



ExPEC:

- Ceppi SEPEC: 81,3%
- Ceppi animali: 28%

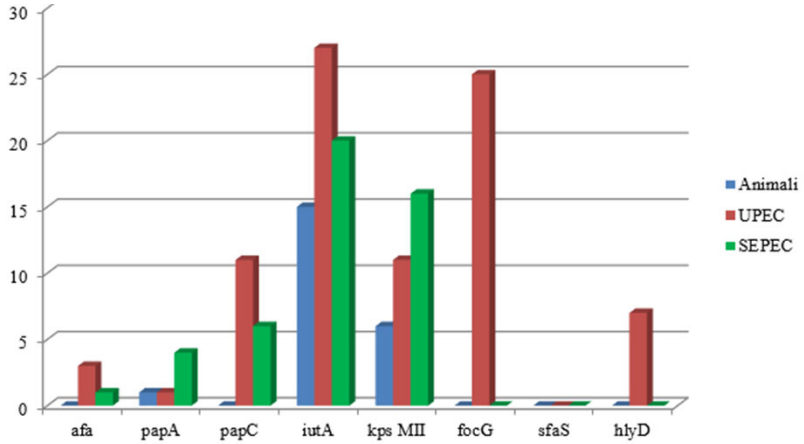
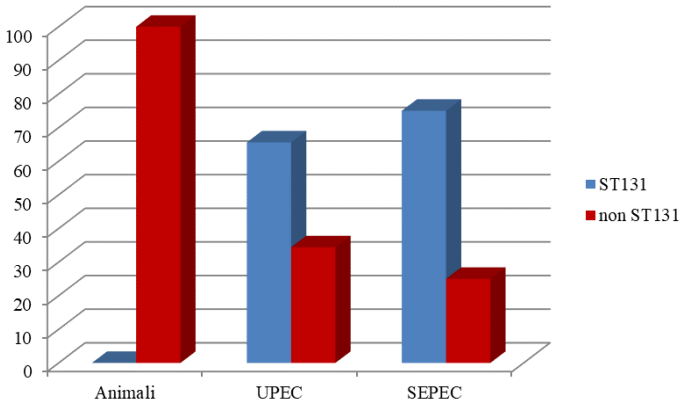
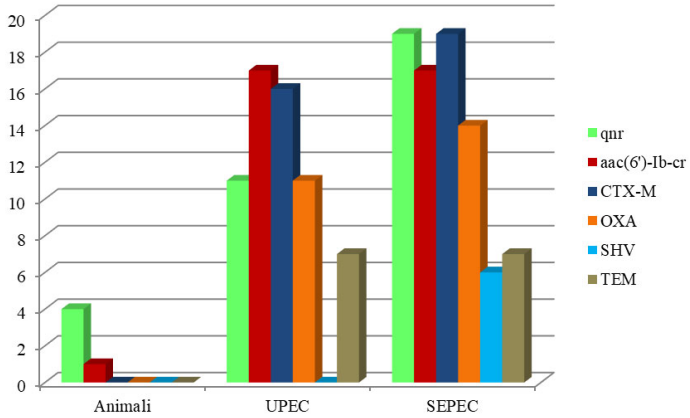


Grafico 3. Distribuzione dei fattori di virulenza in relazione alla provenienza dei ceppi





CONCLUSIONI

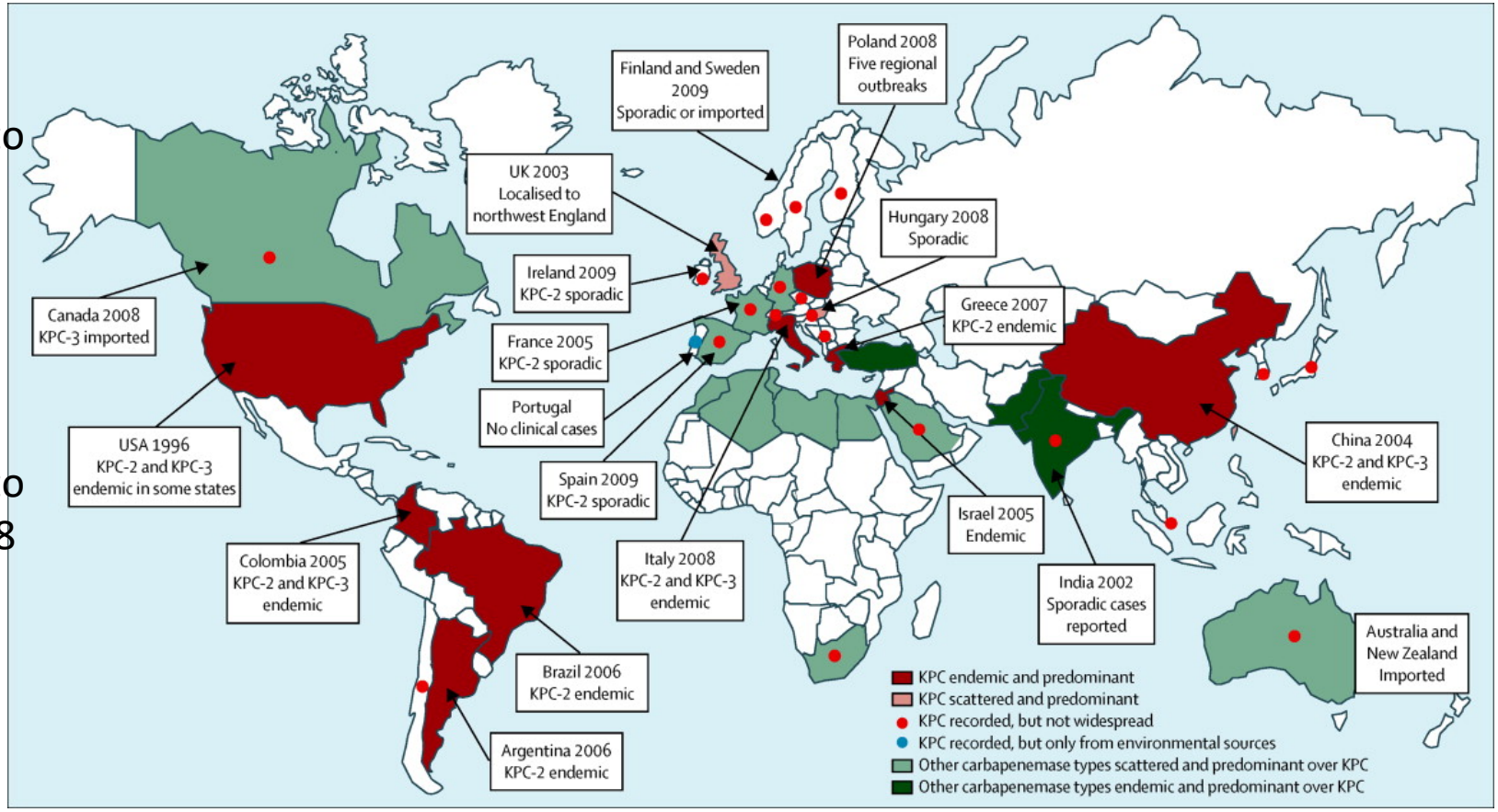
- *E. coli* resistenti nelle carni
- ST131 è prevalente negli isolati di origine umana, assente negli animali
- Differente distribuzione dei gruppi filogenetici
  (B2 predominante nei ceppi umani, D1 animali)
- Negli isolati animali il numero di VF (e quindi di ExPEC) è minore rispetto agli isolati umani
- Scarsa prevalenza dei geni PMQR in ceppi animali → mutazioni a carico di geni cromosomali o nuovi meccanismi?

Un problema di sanità pubblica globale

KPC

Primo isolamento **USA** 1996

Primo isolamento **Italia** 2008

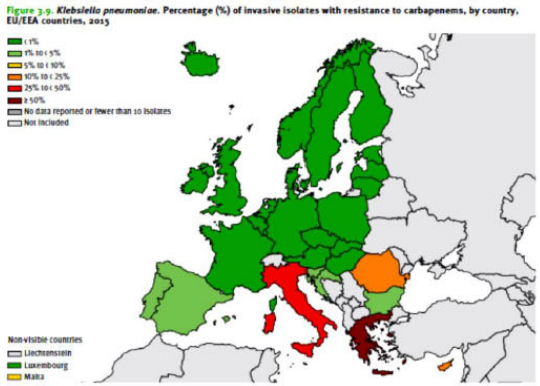


Un triste primato italiano

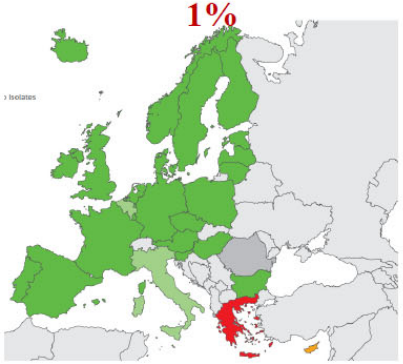
percentuale di ceppi di Klebsiella pn. CPE isolati da infezioni invasive nei paesi europei che partecipano alla sorveglianza della resistenza antimicrobica

< 1%
1% to < 5%
5% to < 10%
10% to < 25%
25% to < 50%
≥ 50%
No data reported or less than 10 isolates
Not included

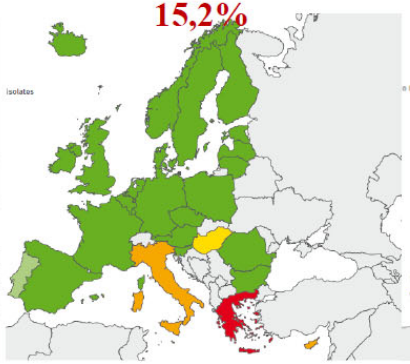
2015
33.5%



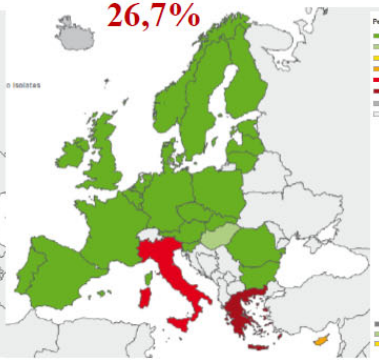
2009
1%



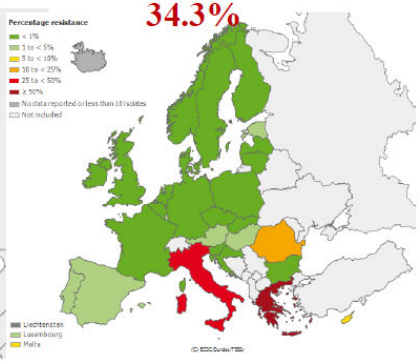
2010
15,2%



2011
26,7%



2013
34.3%



Antimicrobial resistance surveillance in Europe – annual report of the EARS-Net

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011

T Giani[1], B Pini[1], F Arena[1], V Conte[1], S Bracco[2], R Migliavacca[3], the AMCLI-CRE Survey Participants[4,5], A Pantosti[6], L Pagani[7], F Luzzaro[2], G M Rossolini (gianmaria.rossolini@unisi.it)[1,4,7]
1. Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy
2. Microbiology and Virology Unit, A. Manzoni Hospital, Lecco, Italy
3. Department of Clinical Surgical Diagnostic and Pediatric Sciences, Section of Microbiology, University of Pavia, Pavia, Italy
4. The AMCLI-CRE Survey Participants are listed at the end of this article
5. Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases, Italian National Health Institute, Rome, Italy
6. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy
7. Clinical Microbiology and Virology Unit, Department of Laboratory Medicine, Careggi University Hospital, Florence, Italy

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Apr. 2010, p. 1506–1507 Vol. 48, No. 4
0095-1137/10/$12.00 doi:10.1128/JCM.00315-10

2010

Outbreak of Infection with *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 258 Producing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 3 in an Intensive Care Unit in Italy▽

Gram-negative pathogens producing carbapenemases represent an alarming clinical threat with serious effects on patient outcomes (3, 7). In 2001, Yigit et al. (11) reported a novel β-lactamase termed "*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase" (KPC-1) in North Carolina. KPC-producing strains are now emerging worldwide (5, 6, 8, 9). We report here an outbreak of infection and colonization with KPC-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) occurring in Palermo, Italy.

Between 9 April and 1 September 2009, 13 inpatients who had been admitted at the second intensive care unit (ICU), ARNAS Civico and Benfratelli General Hospital of Palermo, Italy, were infected or colonized by a carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolate (Table 1). The ICU is a 10-bed medical-surgical unit with approximately 430 admissions per year. Pre-existing medical or surgical conditions were present in 50% approximately of all admissions. Organ failure was the leading cause of admission (70%), followed by monitoring/weaning from mechanical ventilation (30%). The mean simplified acute physiology score (SAPS) of ICU patients was 39. ICU mortality was 24%. Nurse-to-patient ratio was 1:2. Ten out of the 13 patients were infected and five died, with the KPC-Kp infection being identified as a contributing factor. Five patients were transferred to other care units of the same hospital, but two moved to an external rehabilitation unit. All infections appeared to be nosocomially acquired based upon their onset compared to ICU admission day of the 10 patients. However, it was not possible to rule out the possibility that the index patient could have been colonized at the time of admission, because active surveillance cultures were not being routinely performed at the beginning of the outbreak.

Infection control measures, including undertaking contact precautions, grouping infected/colonized patients into cohorts, and using dedicated staff and equipment as much as possible, were implemented as indicated by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for control of infection with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities (1). Active-surveillance rectal cultures were collected at admission and then on a weekly basis from all patients staying in the ICU more than 48 h. Microbiology records of the ICU for the preceding 12 months were reviewed, but carbapenem-nonsusceptible *K. pneumoniae* or other *Enterobacteriaceae* had not been previously detected. The outbreak was eventually controlled by September 2009.

Thirty-three isolates showing reduced susceptibility to ertapenem (i.e., MIC of >4 mg/liter) were collected from the 13 patients, predominantly from respiratory secretions and blood. Identification (ID) and antimicrobial susceptibility testing (AST) were routinely performed using the Vitek-2 system (bioMérieux, France). The 33 KPC-Kp strains were resistant to imipenem (MICs, ≥16 μg/ml), meropenem (MICs, 32 μg/ml), and ertapenem (MICs, ≥8 μg/ml). They were also resistant to amikacin (MICs, ≥64 μg/ml), amoxicillin-clavulanic acid (MICs, ≥32 μg/ml), cefepime (MICs, 8 μg/ml), cefotaxime (MICs, 8 μg/ml), ceftazidime (MICs, ≥64 μg/ml), ciprofloxacin (MICs, ≥4 μg/ml), levofloxacin (MICs, ≥8 μg/ml), piperacillin-tazobactam (MICs, ≥128 μg/ml), tobramycin (MICs, ≥16 μg/ml), and trimethoprim-sulfamethoxazole (MICs, ≥320 μg/ml). They were susceptible to gentamicin (MICs, 4 μg/ml) and colistin (MICs, ≤0.5 μg/ml) but showed full or intermediate susceptibility to tigecycline (MICs, ≤4 μg/ml).

XbaI pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) typing authenticated the 33 KPC-Kp isolates to three closely related pulsotypes differing from each other by one to three bands. All isolates were positive for the presence of the KPC, TEM, and SHV sequences by PCR amplification while testing negative for the

TABLE 1. Clinical characteristics and outcomes of patients with infection or colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[a]

Patient no.	Age (yr)/ gender	Date of admission	Cause(s) of admission	Site(s) or type(s) of infection/colonization	Rectal colonization	Empirical treatment[b]	Antimicrobial therapy after ID/AST[b]	Length of stay (days)	Patient outcome
1	67/F	April 9	RF, C	UTI	Present	IISC	GIIN	110	Transferred to the respiratory ICU
2	68/F	June 13	MT	Sputum, BSI	Present	TZP	CDL	NA[c]	Alive and still in ICU at the end of the study period
3	57/M	June 15	PT	Sputum, BSI	Not tested	TZP	CDL	45	Transferred to the thoracic surgery unit
4	17/M	June 25	RF, C	Sputum, BSI	Present	IISC	CDL	30	Transferred to an external neurorehabilitation unit
5	81/M	June 27	HF, RF	UTI	Present	Not done	GIIN	30	Death
6	55/M	July 10	HT	Rectum	Present	IISC	Not done	25	Transferred to the neurology ward
7	67/F	July 24	HF, RF	Sputum, BSI	Present	TZP	CDL	28	Transferred to the respiratory ICU
8	75/F	July 24	SS	Peritonitis	Not tested	Not done	CDL	2	Death
9	63/F	July 31	IH	UTI	Not tested	IISC	GIIN	52	Transferred to the neurology ward
10	78/F	August 8	HF, RF	Naris (colonized)	Not tested	Not done	Not done	20	Death
11	68/M	August 13	PT	Rectum	Present	IISC	Not done	16	Death
12	45/M	August 27	PT	Peritonitis	Not tested	TZP	CDL	33	Transferred to an external neurorehabilitation unit
13	66/F	September 1	SS	Peritonitis, BSI	Not tested	Not done	CDL	9	Death

[a] Abbreviations: F, female; M, male; C, coma; RF, respiratory failure; MT, medullary trauma; PT, polytrauma; HF, heart failure; HT, head trauma; SS, septic shock; IH, intracranial hemorrhage; UTI, urinary tract infection; BSI, bloodstream infection; IISC, broad-spectrum cephalosporin; CDL, cefalotin; GIIN, gentamicin; TZP, tazobactam-piperacillin.
[b] Only antibiotic treatments for Gram-negative bacteria were considered.
[c] NA, not available, because the patient was still in the ICU at the end of the study.

Di Carlo *et al. BMC Anesthesiology* 2011, 11:13
http://www.biomedcentral.com/1471-2253/11/13

BMC Anesthesiology

RESEARCH ARTICLE Open Access

KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients

Paola Di Carlo[1*], Gaspare Gulotta[2], Alessandra Casuccio[3], Gianni Pantuso[4], Maurizio Raineri[5], Clizia Airò Farulla[6], Sebastiano Bonventre[2], Giuliana Guadagnino[7], Daniela Ingrassia[1], Gianfranco Coconulo[2], Caterina Mammina[1] and Antonino Giarratano[8]

Abstract

Background: Abdominal surgery carries significant morbidity and mortality, which is in turn associated with an enormous use of healthcare resources. We describe the clinical course of 30 Intensive Care Unit (ICU) patients who underwent abdominal surgery and showed severe infections caused by *Klebsiella pneumoniae* sequence type (ST) 258 producing *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC-Kp). The aim was to evaluate risk factors for mortality and the impact of a combination therapy of colistin plus recommended regimen or higher dosage of tigecycline.

Methods: A prospective assessment of severe monomicrobial KPC-Kp infections occurring after open abdominal surgery carried out from August 2011 to August 2012 in the same hospital by different surgical teams is presented. Clinical and surgical characteristics, microbiological and surveillance data, factors associated with mortality and treatment regimens were analyzed. A combination regimen of colistin with tigecycline was used. A high dose of tigecycline was administered according to intra-abdominal abscess severity and MICs for tigecycline.

Results: The mean age of the patients was 56.6 ± 15 and their APACHE score on admission averaged 22.72. Twenty out of 30 patients came from the surgical emergency unit. Fifteen patients showed intra-abdominal abscess, eight anastomotic leakage, four surgical site infection (SSI) and three peritonitis. The overall crude ICU motality rate was 40% (12 out of 30 patients). Twelve of the 30 patients were started on a combination treatment of high-dose tigecycline and intravenous colistin. A significantly lower mortality rate was observed among those patients compared to patients treated with approved dose of tigecycline plus colistin. No adverse events were reported with high doses of tigecycline.

Di Carlo *et al. BMC Gastroenterology* 2011, 11:103
http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/103

2011

BMC Gastroenterology

CASE REPORT Open Access

Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone

Paola Di Carlo[1*], Gianni Pantuso[2], Alessia Cusimano[2], Francesco D'Arpa[3], Anna Giammanco[1], Gaspare Gulotta[3], Adelfio M Latteri[2], Simona Madonia[1], Giuseppe Salamone[3] and Caterina Mammina[1]

Abstract

Background: Knowledge of the etiology of pyogenic liver and pancreatic abscesses is an important factor in determining the success of combined surgical and antibiotic treatment. Literature shows geographical variations in the prevalence and distribution of causative organisms, and the spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria is an emerging cause of abdominal infections.

Case presentation: We herein describe two cases of intra-abdominal abscesses due to monomicrobial infection by *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 258 producing *K. pneumoniae* carbapenemase 3 (KPC-Kp). In case 1, a 50-year-old HIV-negative Italian woman with chronic pancreatitis showed infection of a pancreatic pseudocystic lesion caused by KPC-Kp. In case 2, a 64-year-old HIV- negative Italian woman with pancreatic neoplasm and liver metastases developed a liver abscess due to KPC after surgery. Both women were admitted to our hospital but to different surgical units. The clonal relationship between the two isolates was investigated by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). In case 2, the patient was already colonized at admission and inter-hospital transmission of the pathogen was presumed. A long-term combination regimen of colistin with tigecycline and percutaneous drainage resulted in full recovery and clearance of the multidrug-resistant (MDR) pathogen.

Conclusions: Timely microbiological diagnosis, the combined use of new and old antibiotics and radiological intervention appeared to be valuable in managing these serious conditions. The emergence and dissemination of MDR organisms is posing an increasing challenge for physicians to develop new therapeutic strategies and control and prevention frameworks.

Keywords: monomicrobial abscess, *Klebsiellae pneumoniae*, carbapenemases

Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals

M. L. Mezzatesta[1], F. Gona[1], C. Caio[1], V. Petrolito[1], D. Sciortino[1], A. Sciacca[2], C. Santangelo[3] and S. Stefani[1]

1) *Department of Bio-Medical Sciences, Section of Microbiology, University of Catania,* 2) *University Hospital and* 3) *Vittorio Emanuele Hospital, Catania, Italy*

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION ESCMID OFFICIAL PUBLICATION OF EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

2011

Abstract

We report the first outbreak caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 carbapenamase in two Italian hospitals. This spread occurred in 1 month, and was caused by eight colistin-resistant and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from eight patients. A further three isolates were obtained from the intestinal tract and pharyngeal colonization. All isolates were multidrug-resistant (MDR), including being resistant to colistin, but they were susceptible to gentamicin and tigecycline. PCR detection showed that all isolates harboured the bla_{KPC-3} gene associated with bla_{SHV-11}, bla_{TEM-1} and bla_{OXA-9}. All *K. pneumoniae* isolates, genotyped by pulsed-field gel electrophoresis and multilocus sequence typing, belonged to the same sequence type (ST)258 clone. From our data and a review of the international literature, *K. pneumoniae* ST258 seems to be the most widespread genetic background for KPC dissemination in Europe.

Ongoing spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011

C Mammina (caterina.mammina@unipa.it)[1], C Bonura[1], F Di Bernardo[2], A Aleo[1], T Fasciana[1], C Sodano[2], M A Saporito[2], M S Verde[2], R Tetamo[3], D M Palma[3]

1. Department of Sciences for Health Promotion G D'Alessandro, University, Palermo, Italy
2. Laboratory of Clinical Microbiology, ARNAS General Hospital Civico, di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy
3. II Intensive Care Unit, ARNAS General Hospital Civico, di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Citation style for this article:
Mammina C, Bonura C, Di Bernardo F, Aleo A, Fasciana T, Sodano C, Saporito MA, Verde MS, Tetamo R, Palma DM. Ongoing spread of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. Euro Surveill. 2012;17(33):pii=20248. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20248

Colistina-R

We describe polyclonal spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an acute general hospital in Italy. Between June and December 2011, 58 colistin-resistant *K. pneumoniae* isolates were recovered from 28 patients admitted to different wards, but mainly in the intensive care units. All isolates were tested for drug susceptibility and the presence of beta-lactamase (*bla*) genes. Clonality was investigated by repetitive extragenic palindromic (rep)-PCR and multilocus sequence typing (MLST). Fifty-two isolates had minimum inhibitory concentrations (MICs) for colistin of 6–128 mg/L, carried bla_{KPC3} and were attributed to sequence type ST258. The remaining six isolates were susceptible to carbapenems, exhibited MICs for colistin of 3–32 mg/L, and belonged to two different types, ST15 and ST273. Rep-PCR included all isolates in three clusters, one containing all ST258 KPC-3-producing isolates and two containing ST15 and ST273 isolates. Cross-transmission containment measures and intensification of staff and environmental hygiene could not stop the outbreak. Selective pressure and horizontal transmission probably contributed to emergence and spread of three different strains of colistin-resistant *K. pneumoniae* in the hospital. Strict implementation of the above measures and a wider awareness of the antimicrobial resistance threat are crucial to preserve the last therapeutic options of the multidrug-resistant Gram-negative infections.

ST non -258

7 February 2012

doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.02.009

2012

Sequence type 101 (ST101) as the predominant carbapenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* clone in an acute general hospital in Italy

7 February 2012

doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.02.009

Sequence type 101 (ST101) as the predominant carbapenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* clone in an acute general hospital in Italy

Sir,

Klebsiella pneumoniae is one of the most common multidrug-resistant (MDR) Gram-negative organisms worldwide, responsible for high morbidity and mortality both in hospitals and alternative healthcare settings. Recently, increasing use of carbapenems has promoted the emergence and dissemination of carbapenem-non-susceptible MDR *K. pneumoniae* strains [1]. In Italy, both metallo-β-lactamases belonging to the VIM type and, more recently, carbapenemases of the *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) type have been detected in these strains [2,3].

We have previously reported on the multiclonal emergence of carbapenem-non-susceptible *K. pneumoniae* (CNSKP) in Tuscany, Italy, between 2009 and 2010 [3]. Here we provide an update regarding CNSKP spread in the area of Prato, Tuscany, Italy, by describing its unique epidemiological behaviour from 2009 to 2011.

All of the CNSKP strains isolated between January 2009 and December 2011 in the General Hospital of Prato (Prato, Italy) were studied (Table 1). CNSKP accounted for 0.3% and 3.0%, respectively, of all isolates of *K. pneumoniae* identified in the same hospital in the years 2009 and 2010–2011. Twenty-five isolates with imipenem minimum inhibitory concentrations (MICs) ≥4.0 mg/L were identified from as many patients. MICs of β-lactams, including carbapenems, and other antibiotics were determined at the microbiology laboratory of the hospital by the microdilution method. Extended-spectrum β-lactamase activity was searched for by the double-disk synergy test. To detect carbapenemase activity, a disk diffusion synergy test with meropenem supplemented with dipicolinic acid, ethylene diamine tetra-acetic acid disodium, aminophenylboronic acid and cloxacillin was performed (ROSCO Diagnostica, Taastrup, Denmark). Isolates from different regions of Italy, *K. pneumoniae* producing KPC-2 and belonging to ST101 have been established in the area of Prato, Tuscany, Italy. Moreover, based on MLST, PFGE and resistance gene pattern analysis, we can hypothesise that a combination of selection of multiple clones and clonal expansion of some of them is supporting the circulation of CNSKP in the area under study. This study also confirms the previously reported involvement of multiple clones of *K. pneumoniae* in the spread of carbapenem resistance in Tuscany, Italy [3]. It is also noteworthy that ST101 is an emerging clone that has been previously identified within outbreak and sporadic *K. pneumoniae* strains carrying OXA-48 and CTX-M-15 in some Mediterranean countries such as Spain and Tunisia [4,5].

Recognition of different carbapenem-non-susceptible clones by molecular epidemiological tools is an important step towards tracing transmission routes, developing targeted control and prevention strategies, and monitoring their effectiveness.

Funding: The study was funded by the "ex60%" research grant by the University of Palermo.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: Not required.

References

[1] Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl. 1):144–53.
[2] Aschbacher R, Pagani L, Doumith M, Pike R, Woodford N, Spoladore G, et al. Metallo-β-lactamases among Enterobacteriaceae from routine samples in an Italian tertiary-care hospital and long-term care facilities during 2008. Clin Microbiol Infect 2011;17:181–9.
[3] Mammina C, Aleo A, Bonura C, Calà C, Degl'Innocenti R, Conti A, et al. Multiclonal emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Tuscany, Italy. Int J Antimicrob Agents 2010;36:576–8.
[4] Lahlaoui H, Poirel L, Barguellil F, Moussa MB, Nordmann P. Carbapenem-hydrolyzing class D β-lactamase OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* isolates from Tunisia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011, doi:10.1007/s10096-011-1389-5 [Epub ahead of print].
[5] Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4398–401.

Caterina Mammina*
Celestino Bonura
Aurora Aleo

Table 1
Characteristics of the 25 carbapenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* isolates.

Strain		No. of isolates	Year of isolation	Setting	*bla* genes	MIC (mg/L)				
PT	ST					IPM	MEM	FEP	CTX	CAZ
A	35	1	2009	Non-ICU	SHV-12, TEM-1, VIM-1	4–8	1	4	≥64	≥64
		2	2010	C	SHV-12, TEM-1, VIM-1					
B	101	1	2009	Non-ICU	SHV-12, TEM-1, OXA-9, VIM-1	8	1	≥64	≥64	≥64
		14	2010	Non-ICU (8), ICU (5), C (1)	SHV-12, TEM-1, OXA-9, KPC-2	≥16	≥16	16 to ≥64	16 to ≥64	32 to ≥64
		4	2011	Non-ICU (3), C (1)	SHV-12, TEM-1, OXA-9, KPC-2					
C	258	1	2010	Non-ICU	SHV-11, TEM-1, OXA-9, KPC-3	≥16	≥16	8–32	≥64	≥64
		1	2011	ICU	SHV-11, TEM-1, OXA-9, KPC-3					
D	147	1	2011	Non-ICU	SHV-12, TEM-1, OXA-9, KPC-2	≥16	≥16	32	≥64	≥64

PT, pulsotype; ST, sequence type; MIC, minimum inhibitory concentration; IPM, imipenem; MEM, meropenem; FEP, cefepime; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; ICU, Intensive Care Unit; non-ICU, units other than ICU; C, specialty clinics and home care.

LETTER TO THE EDITOR

Is the monoclonal spread of the ST258, KPC-3-producing clone being replaced in southern Italy by the dissemination of multiple clones of carbapenem-nonsusceptible, KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae*?

D. M. Geraci[1], C. Bonura[1], M. Giuffrè[1], L. Saporito[2], G. Graziano[2], A. Aleo[1], T. Fasciana[1], F. Di Bernardo[3], T. Stampone[4], D. M. Palma[5] and C. Mammina[1]

1) *Department of Sciences for Health Promotion and Mother-Child Care 'G. D'Alessandro', University of Palermo*, 2) *Postgraduate Specialty School in Hygiene and Preventive Medicine, University of Palermo*, 3) *Laboratory of Microbiology, General Hospital ARNAS 'Civico, Di Cristina & Benfratelli'*, 4) *Laboratory of Microbiology, General Hospital Azienda Ospedaliera 'Villa Sofia-V, Cervello'* and 5) *II Intensive Care Unit, General Hospital ARNAS 'Civico, Di Cristina & Benfratelli', Palermo, Italy*

Original Submission: 27 June 2014; **Revised Submission:** 17

2015

ST307 and ST323

ESPANSIONE CLONALE

Disseminazione di cloni multipli

201 4

out of 16 isolates seven belonged to ST307, six to ST258 and three to ST273

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

An Update of the Evolving Epidemic of bla_{KPC} Carrying *Klebsiella pneumoniae* in Sicily, Italy, 2014: Emergence of Multiple Non-ST258 Clones

Celestino Bonura[1], Mario Giuffrè[1], Aurora Aleo[1], Teresa Fasciana[1], Francesca Di Bernardo[2], Tomaso Stampone[3], Anna Giammanco[1,4], The MDR-GN Working Group¶, Daniela Maria Palma[5], Caterina Mammina[1]*

1 Department of Sciences for Health Promotion and Mother-Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo, Palermo, Italy, 2 Laboratory of Microbiology, ARNAS "Civico, Di Cristina and Benfratelli", Palermo, Italy, 3 Laboratory of Microbiology, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti "Villa Sofia-V. Cervello", Palermo, Italy, 4 Laboratory of Microbiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria"Paolo Giaccone", Palermo, Italy, 5 II Intensive Care Unit, ARNAS "Civico, Di Cristina and Benfratelli", Palermo, Italy

¶ Membership of the MDR-GN Working Group is listed in the Acknowledgments.
* caterina.mammina@unipa.it

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 84 (2016) 337–342

Contents lists available at ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diagmicrobio

Investigation of a suspected nosocomial transmission of bla_{KPC3}-mediated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by whole genome sequencing

Shangxin Yang [a,*,1], Peera Hemarajata [a,1], Janet Hindler [a], Kevin Ward [a], Helty Adisetiyo [b], Fan Li [b], Grace M. Aldrovandi [b], Nicole M. Green [c], Dana Russell [d], Zachary Rubin [d], Romney M. Humphries [a]

PLOS | ONE

W.G.S.

RESEARCH ARTICLE

Genomic Epidemiology of an Endoscope-Associated Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing *K. pneumoniae*

Jane W. Marsh[1]*, Mary G. Krauland[1,2], Jemma S. Nelson[1¤], Jessica L. Schlackman[1], Anthony M. Brooks[1], A. William Pasculle[3], Kathleen A. Shutt[1], Yohei Doi[4], Ashley M. Querry[5], Carlene A. Muto[1,5], Lee H. Harrison[1]

JCM
Journals.ASM.org

Tracking Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infections and Outbreaks by Whole-Genome Analysis: Small-Scale Italian Scenario within a Single Hospital

Raffaella Onori,[a] Stefano Gaiarsa,[b,c] Francesco Comandatore,[c] Stefano Pongolini,[d] Sylvain Brisse,[e] Alberto Colombo,[a] Gianluca Cassani,[a] Piero Marone,[b] Paolo Grossi,[a] Giulio Minoja,[a] Claudio Bandi,[c] Davide Sassera,[f] Antonio Toniolo[a]

University of Insubria and Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italy[a]; Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy[b]; Università degli Studi di Milano, Milan, Italy[c]; Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Parma, Italy[d]; Institut Pasteur and CNRS, UMR 3525, Paris, France[e]; Università

RISULTATI

MLST	Geni per le beta lattamasi varianti alleliche				
	bla $_{CTX\ M}$	*bla* $_{KPC}$	*bla*$_{OXA}$	*bla*$_{SHV}$	*bla*$_{TEM}$
512	/	87 %	/	87 %	37 %
		3		11	1
258	/	100 %	/	100 %	60 %
		3		11	1
101	/	100 %	/	100 %	100 %
		3		11	1
307	66%	33 %	66 %	100 %	100 %
	15	2-3	1	28	11
348	100 %	/	100 %	100 %	100 %
	15		1	11	1
392	100 %	50 %	50 %	100 %	100 %
	15	3	1	11	1
395	33 %	100 %	33 %	100 %	33 %
	15	3	1	11	1
405	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	15	3	1	76	1

ST (n° isolati)	Fattore di virulenza	
258 (5)	Piline, geni coinvolti nella formazione di biofilm e adesione alle cellule ospiti.	100%
392 (2)		
512 (8)	Recettore yersiniabactin	12%
	Aerobactin	12%
	Piline, geni coinvolti nella formazione di biofilm e adesione alle cellule ospiti.	100%
	Sistema yersiniabactin	12%
395 (3)	Recettore yersiniabactin	100%
	Aerobactin	100%
	Sistemi del sideroforo aerobactin	100%
348 (2)	Piline, geni coinvolti nella formazione di biofilm e adesione alle cellule ospiti.	100%
	Sistema yersiniabactin	100%
	Antigene capsulare	100%
101 (1)	Sistemi del sideroforo aerobactin	100%
	Sistema di uptake del ferro	100%
	Piline, geni coinvolti nella formazione di biofilm e adesione alle cellule ospiti.	100%
	Sistema yersiniabactin	100%
	Antigene capsulare	100%
307 (3)	Recettore yersiniabactin	33 %
	Sistemi del sideroforo aerobactin	33 %
	Sistema di uptake del ferro	66%
	Piline, geni coinvolti nella formazione di biofilm e adesione alle cellule ospiti.	100 %
	Sistema yersiniabactin	66%
405 (1)	Recettore yersiniabactin	100%
	Aerobactin	100 %
	Sistemi del sideroforo aerobactin	100 %
	Componenti del sistema Microcin E492	100 %
	Piline, geni coinvolti nella formazione di biofilm e adesione alle cellule ospiti.	100 %
	Sistema yersiniabactin	100 %

Co-existence of virulence factors and antibiotic resistance in new Klebsiella pneumoniae clones emerging in South of Italy

2019

Teresa Fasciana[1*], Bernardina Gentile[2], Maria Aquilina[1], Chiara Mascarella[1], Andrea Ciammaruconi[2] Anna Anselmo[2], Antonella Fortunato[2], Silvia Fillo[2], Giancarlo Petralito[2], Florigio Lista[2] and Anna Giammanco[1]

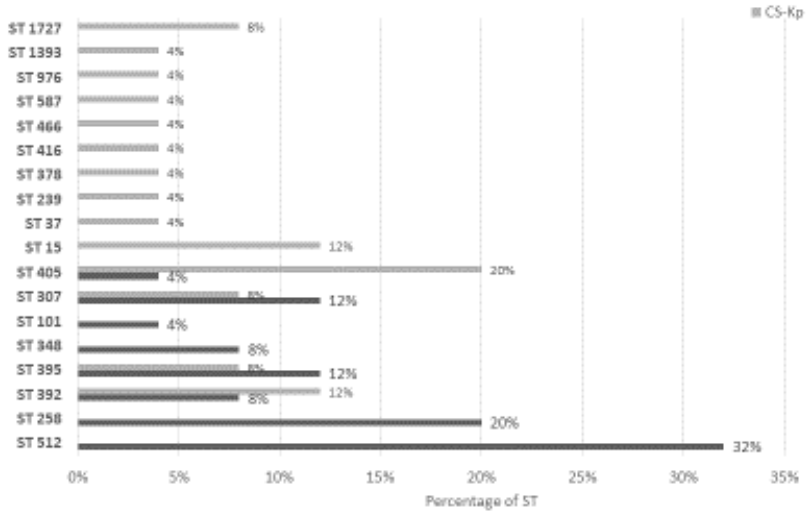
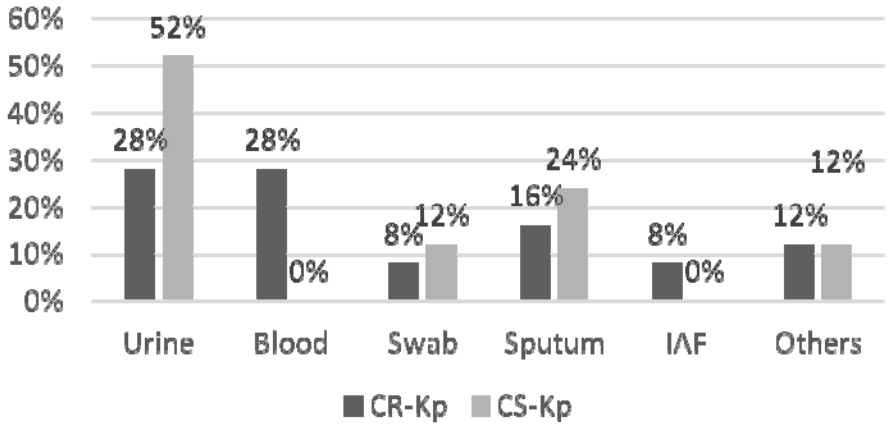


Table 2 Percentage of antibiotic resistance in carbapenem resistant and susceptible *K. pneumoniae*

Class	Antibiotics	*K. pneumoniae* CR %	*K. pneumoniae* CS %	P value
Aminoglicosydes	Gentamycin	64	48	0.022
Carbapenems	Imipenem	100	0	NA
	Meropenem	100	0	NA
	Ertapenem	100	0	NA
Monobactams	Aztreonam	100	60	NA
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	100	64	NA
Sulfonamides-Trimethoprim	Trimethoprim-sulfamethoxazole	76	60	**0.015**
Penicillin	Amoxicillin/ clavulanic acid	100	56	NA
	Piperacillin/tazobactam	100	44	NA
Cephalosporin	Cefotaxime	100	60	NA
	Cefuroxime	100	60	NA
	Cefepime	88	56	**0**
	Ceftazidime	100	60	NA
	Fosfomycin c/G6P	36	16	**0.001**
Tetracyclin	Tigecyclin	8	4	0.233
Colistin		20	4	**0**

NA: chi-squared test not applicable

Percentage of ST between CS-Kp and CR-Kp



Distribution of CR-Kp and CS-Kp in different samples

CONCLUSIONI

- **Il CC258 è il clone presente nel 52% dei casi**

- **Presenza delle più comuni varianti alleliche dei geni codificanti per le beta lattamasi:**
  $bla_{CTX\text{-}M\ 15}$ nel 15% , $bla_{KPC\ 3}$ nel 76 %, $bla_{OXA\ 1}$ nel 35%,
  bla_{SHV} 11 nel 76%, $bla_{TEM\ 1}$ nel 64%

- **Elevata presenza del cluster genico *mrk* codificante per fattori coinvolti nell'adesività alle cellule dell'ospite e formazione di biofilm**

WGS da un valido aiuto per un'accurata valutazione epidemiologica, del resistoma e del viruloma di isolati circolanti


LABORATORIO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA SORVEGLIANZA E IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA BATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (CPE).
CONTATTI DEL LABORATORIO DI RIFERIMENTO
RIFERIMENTI PER LE AZIENDE SANITARIE PROVINCIALI
ULTERIORI RIFERIMENTI
Chiamaci
GESTIONE E CONTROLLO DEI BATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (CPE) IN SICILIA
Provincia di Messina
Provincia di Palermo
POLICLINICO PAOLO GIACCONE
ISMETT
AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO
A.O. PAPARDO PIEMONTE MESSINA
AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI
Messina
Palermo
Trapani
OSPEDALE CIVICO
OSPEDALE CRISTOFORO E GIUSEPPINA ARNAS GARIBALDI
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Gaspare Rodolico
Enna
Catania
Siracusa
Agrigento
Caltanissetta
AZIENDA OSPEDALIERA REGIONALE S. ELIA
Provincia di Catania
Provincia di Caltanissetta
OSPEDALE Giovanni Paolo II
Ragusa
Provincia di Ragusa

A che punto siamo……..

Sono stati raccolti dal 12. 12.2016 ad oggi

599 *K. pneumoniae CPE isolate da emocoltura*

Microorganismo	I	MIC
Amikacina	S	<=2
Amoxicillina/A.clav.	R	>=32
Ampicillina	R	>=32
Cefepime	R	>=64
Cefotaxime	R	>=64
Ceftazidime	R	>=64
Ciprofloxacina	R	>=4
Colistina	S	<=0,5
Ertapenem	R	4
Fosfomicina	S	<=16
Gentamicina	R	>=16
Imipenem	I	8
Meropenem	R	>=16
Piperacillina/tazobactam	R	>=128
Tigeciclina	I	2
Trimetoprim/Sulfam.	R	>=320

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 78 (2014) 12–15

Contents lists available at ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diagmicrobio

Development and validation of a multiplex PCR assay for identification of the epidemic ST-258/512 KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clone☆

Amos Adler [a,*], Efrat Khabra [a], Inna Chmelnitsky [a], Panagiota Giakkoupi [b], Alkiviadis Vatopoulos [b], Amy J. Mathers [c], Anthony J. Yeh [c], Costi D. Sifri [c], Giulia De Angelis [d], Evelina Tacconelli [d,e], Maria-Virginia Villegas [f], John Quinn [f], Yehuda Carmeli [a]

[a] Division of Epidemiology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel-Aviv, Israel
[b] Department of Microbiology, National School of Public Health, Athens, Greece
[c] Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA
[d] Division of Infectious Diseases, Università Cattolica Sacro Cuore, Rome, Italy
[e] Department of Internal Medicine I, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany
[f] International Center for Medical Research and Training, Cali, Colombia

ARTICLE INFO

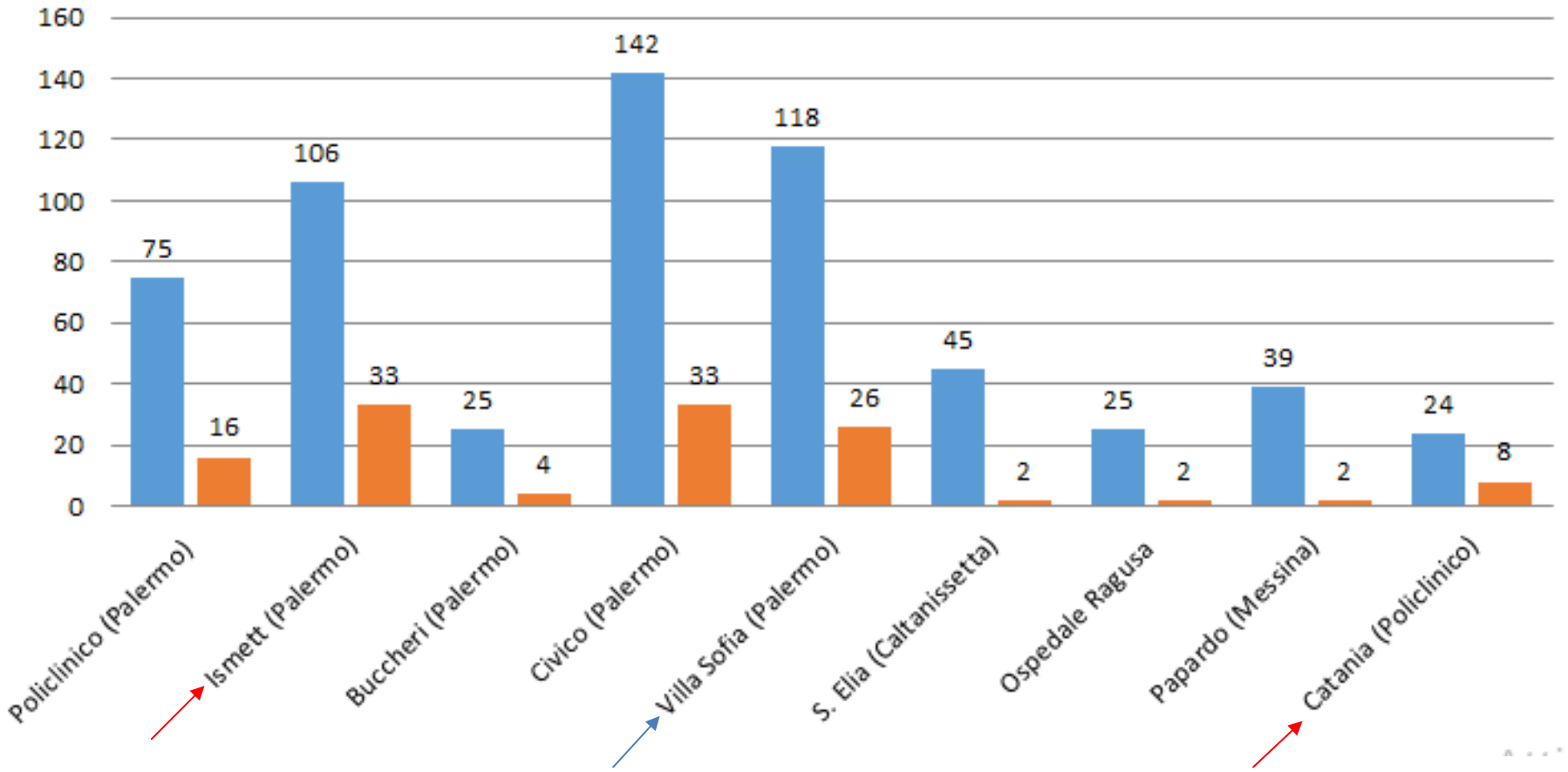
Article history:
Received 30 July 2013
Received in revised form 14 September 2013
Accepted 2 October 2013
Available online 14 October 2013

Keywords:
KPC
Epidemic clone
Typing

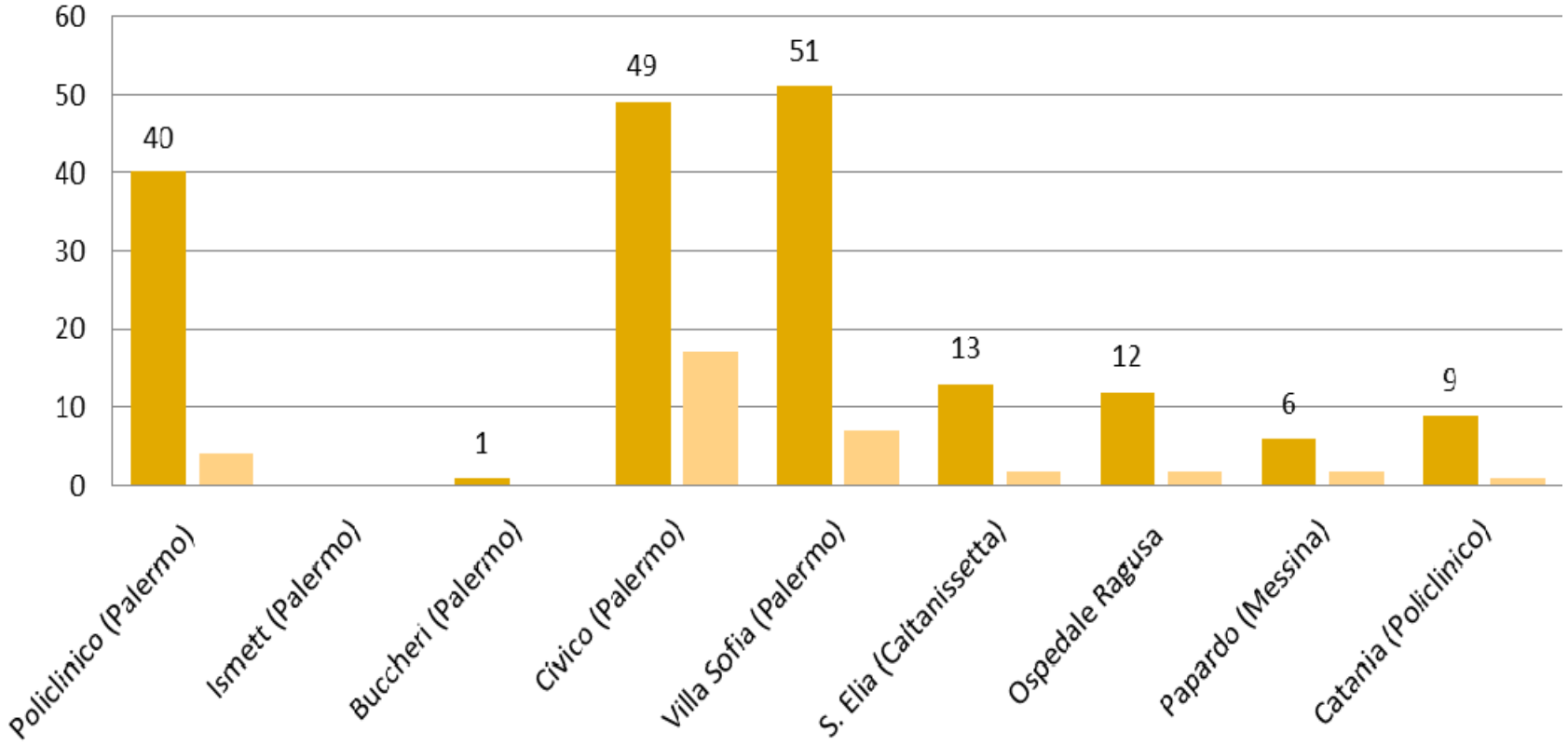
ABSTRACT

The *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*–producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-KP) sequence type (ST)-258/512 clone is the dominant clone by which KPC has disseminated worldwide. Standard typing methods are time-consuming and are therefore impractical for identification of this clone in the course of an outbreak. Through comparative genomic study, we have previously identified several presumably unique genes of this clone: 1) PILV-like protein (*pilv-I*), 2) transposase, IS66-family (*is-66*), and a 3) phage-related protein (*prp*). Our aims were to 1) test for the presence of these genes using a multiplex PCR in a large, multinational collection of KPC-KP isolates and to 2) validate this assay as a typing method for the identification of the ST-258/512 clone. KPC-KP isolates (n = 160) that included both ST-258/512 (group A, n = 114) and non–ST-258 (group B, n = 46) strains were collected from the following countries: Greece, 20; Israel, 93; Italy, 19; USA, 25; and Colombia, 3. Group B included 30 different STs from various lineages. The *pilv-I* gene was present in 111/114 of ST-258 isolates, including all of the KPC-negative isolates resulting in a sensitivity of 97%. Using primers for a unique ST-258 *pilv-I* allele resulted in a specificity of 100%. The sensitivity values of *is-66* and *prp* genes for detecting KPC-KP ST-258 were 83 and 89%, respectively, and the specificity values were 67 and 93%, respectively. PCR for the unique *pilv-I* ST-258 allele provides a reliable tool for rapid detection of the ST-258 clone. This method can be helpful both in the setting of an outbreak and in a large-scale survey of KPC-KP strains.

Isolati di *K. pneumoniae* CC-258: 21%



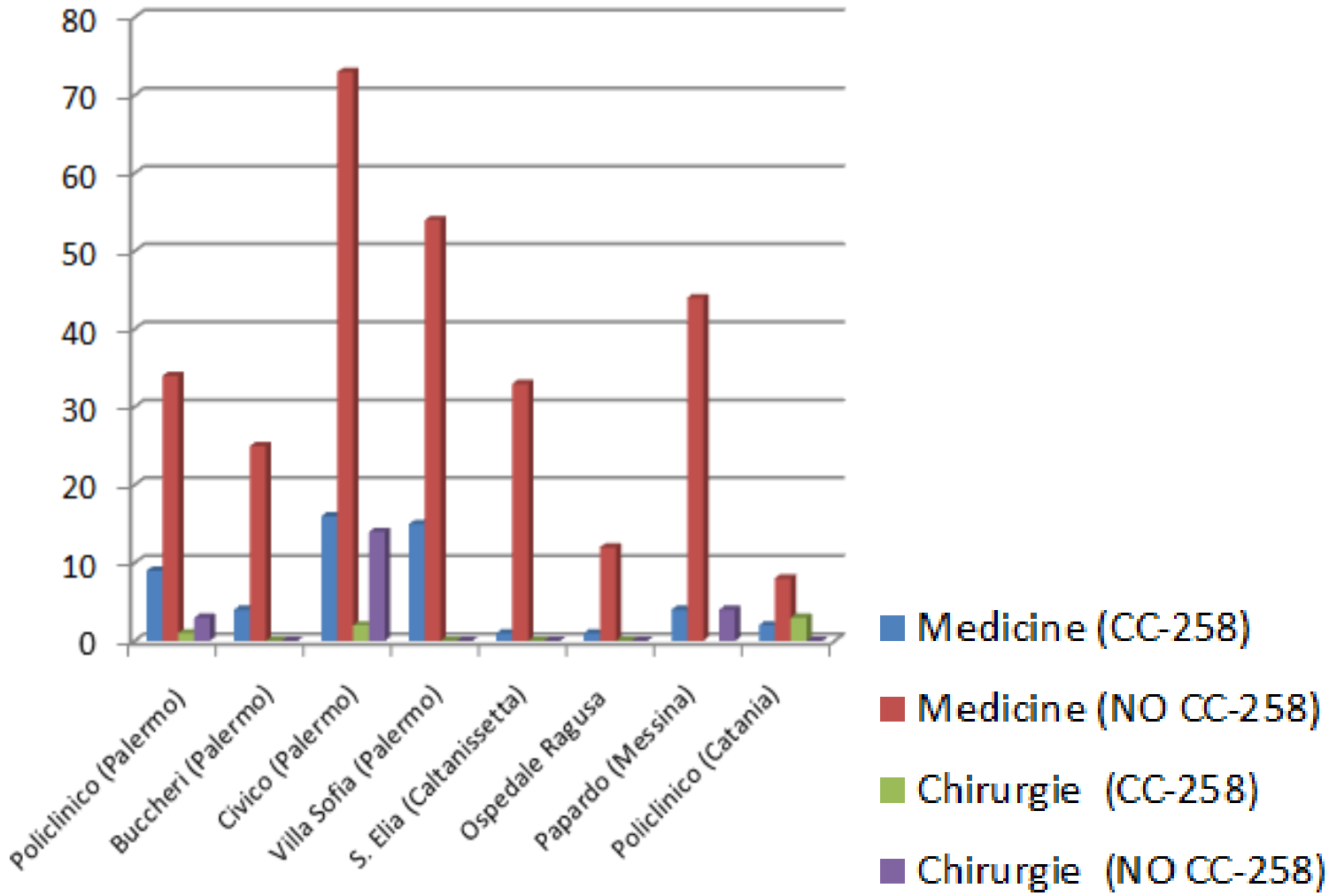
Isolati di *K. pneumoniae (Anestesia e Rianimazione)*



Totale dei ceppi isolati (181) **Totale dei ceppi appartenenti al CC-258 (35)**

CC-258: 19%

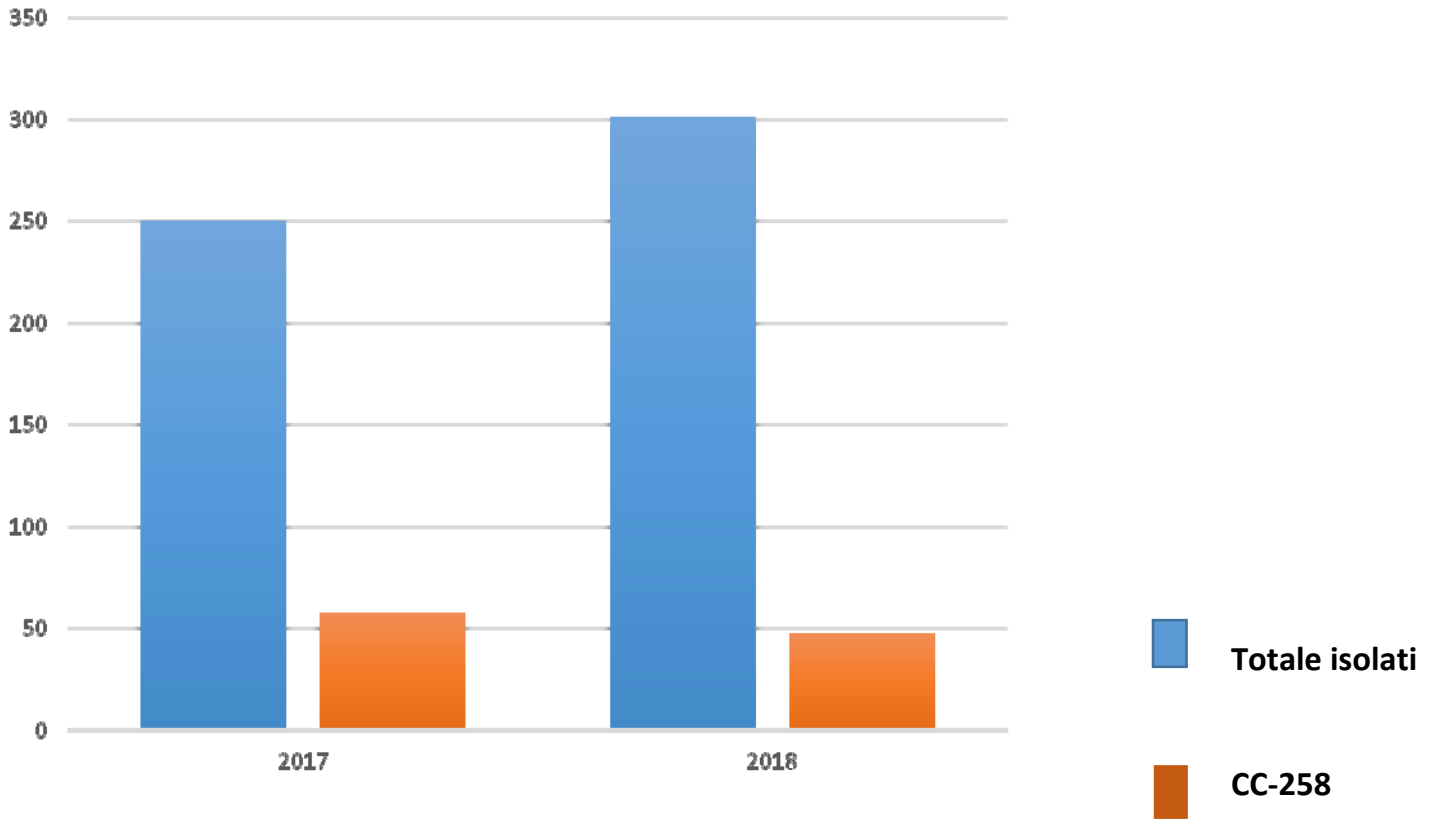
Distribuzione del CC-258 nei reparti di Medicina e di Chirurgia



Percentuali di resistenza degli stipiti di K pneumoniae

	CC-258	NO CC-258
TOTALE ISOLATI (599)	126	473
	%	%
Amikacina	63	52
Amoxicillina/acido clavulanico	100	100
Ampicillina	100	100
Ampicillina / subalctam	100	100
Cefepime	100	100
Cefotaxime	100	100
Cefoxitina	100	100
Ceftazidime	100	100
Cefurixime	100	100
Ciprofloxacina	95	93
Colistina	80	73
Ertapenem	100	100
Fosfomicina	74,4	51,6
Gentamicina	98	93
Levofloxacina	95	93
Meropenem	100	100
Piperacillina/ Tazobactam	97,5	94,5
Trimetoprim/ Sulfametossazolo	85,5	61,4
Tigeciclina	94	65

Totale isolati e totali CC-258



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®

EPIDEMIOLOGY

Multiplex PCR Analysis for Rapid Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenem-Resistant (Sequence Type 258 [ST258] and ST11) and Hypervirulent (ST23, ST65, ST86, and ST375) Strains

Fangyou Yu,[a,b] Jingnan Lv,[b] Siqiang Niu,[c] Hong Du,[d] Yi-Wei Tang,[e,k] Johann D. D. Pitout,[f,l] Robert A. Bonomo,[g,h,i,m,n] Barry N. Kreiswirth,[j] Liang Chen[j]

[a]Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, China
[b]Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China
[c]Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China
[d]Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China
[e]Department of Laboratory Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA
[f]Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
[g]Case VA Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology (CARES), Cleveland, Ohio, USA
[h]Research Service, Louis Stokes Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio, USA
[i]Department of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
[j]Public Health Research Institute Tuberculosis Center, New Jersey Medical School, Rutgers University, Newark, New Jersey, USA
[k]Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York, USA
[l]Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
[m]Department of Pharmacology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
[n]Department of Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

ABSTRACT Carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains have emerged recently. These strains are both hypervirulent and multidrug resistant and may also be highly transmissible and able to cause severe infections in both the hospital and the community. Clinical and public health needs require a rapid and comprehensive molecular detection assay to identify and track the spread of these strains and provide timely infection control information. Here, we develop a rapid multiplex PCR assay capable of distinguishing *K. pneumoniae* carbapenem-resistant isolates of sequence type 258 (ST258) and ST11, and hypervirulent ST23, ST65/ST375, and ST86 clones, as well as capsular types K1, K2, K locus type 47 (KL47), and KL64, and virulence genes *rmpA*, *rmpA2*, *iutA*, and *iroN*. The assay demonstrated 100% concordance with 118 previously genotyped *K. pneumoniae* isolates and revealed different populations of carbapenem-resistant and hypervirulent strains in two collections in China and the United States. The results showed that carbapenem-resistant and hypervirulent *K. pneumoniae* strains are still rare in the United States, whereas in China, ~50% of carbapenem-resistant strains carry *rmpA/rmpA2* and *iutA* virulence genes, which are largely associated with the epidemic ST11 strains. Similarly, a high prevalence of hypervirulent strains was found in carbapenem-susceptible isolates in two Chinese hospitals, but these primarily belong to ST23, ST65/ST375, and ST86,

Received 1 May 2018 **Returned for modification** 4 June 2018 **Accepted** 14 June 2018

Accepted manuscript posted online 20 June 2018

Citation Yu F, Lv J, Niu S, Du H, Tang Y-W, Pitout JDD, Bonomo RA, Kreiswirth BN, Chen L. 2018. Multiplex PCR analysis for rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistant (sequence type 258 [ST258] and ST11) and hypervirulent (ST23, ST65, ST86, and ST375) strains. J Clin Microbiol 56:e00731-18. https://doi.org/10.1128/JCM.00731-18.

Editor Betty A. Forbes, Virginia Commonwealth University Medical Center

Address correspondence to Liang Chen, Chen11@njms.rutgers.edu.

F.Y. and J.L. contributed equally to this work.

ST11 → 1%

ST392

OXA 48

RAPID RISK ASSESSMENT

Carbapenemase-producing (OXA-48) *Klebsiella pneumoniae* ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain

10 July 2018

Main conclusions and options for response

Conclusions

Between January and April 2018, Sweden and Norway reported a cluster of returning travellers who carried or were infected with carbapenemase (OXA-48)-producing *Klebsiella pneumoniae* ST392. All cases were associated with hospital admissions in Gran Canaria. Isolates from cases showed tight clustering when analysed by whole genome sequencing.

This cluster of 13 patients colonised or infected with OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST392 is an example of cross-border spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in the European Union/European Economic Area (EU/EEA). Cross-border transfers of patients or hospital admissions of patients with previous hospitalisation in another country are a daily occurrence in EU/EEA hospitals.

The risk for individual travellers to acquire OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST392 of the Gran Canaria cluster without healthcare contact is very low. However, if carriers of OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST392 of the Gran Canaria cluster are admitted to a hospital in their country of origin, there is a high risk of transmission and subsequent outbreaks if OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST392 carriage remains undetected and there are no adequate infection control and prevention measures.

This example highlights the benefits of active surveillance (screening) for CPE carriage, including OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST392, immediately at hospital admission in patients who are directly transferred from a hospital abroad. It also shows the value of cross-country sharing of epidemiological and whole genome sequencing data as well as the added value of collaborative analyses to determine the origin of this OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST392 cluster.

Options for response

Hospitals in EU/EEA countries should consider taking, at hospital admission, a detailed history of travels and hospitalisations for every patient. They should also perform pre-emptive isolation and screening for carriage of CPE, including OXA-48-producing *K. pneumoniae*, at least in patients who were directly transferred or hospitalised in countries with known high prevalence in the 12 months before admission (see ECDC survey of national experts), or in patients who were hospitalised in their own country in the 12 months before admission, but in a region or hospital with known high prevalence of CPE, including OXA-48-producing *K. pneumoniae*. However, as prevalence of CPE, including OXA-48-producing *K. pneumoniae*, is difficult to monitor in some

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing (OXA-48) *Klebsiella pneumoniae* ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain – 10 July 2018, Stockholm, 2018.

0023233-01/08/2018-DGPRE-DGPRE-I

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

Assessorati alla Sanità Regioni
Statuto ordinario e speciale

Assessorati alla Sanità Province
Autonome Trento e Bolzano

U.S.M.A.F. – S.A.S.N.

Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari

Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione

Direzione Generale della programmazione sanitaria

Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico

Direzione Generale della ricerca

Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali

AIFA

Ministero della difesa
Stato maggiore della difesa
Ispettorato generale della sanità

Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale Luigi Sacco

Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri

Comando carabinieri tutela della salute – NAS sede centrale

Istituto Superiore di Sanità

Croce rossa italiana
Reparto nazionale di sanità pubblica

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS "Lazzaro Spallanzani"

Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)

OGGETTO: *Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Klebsiella pneumoniae ST392 produttrice di Carbapenemase (OXA-48) in viaggiatori precedentemente ospedalizzati in Spagna, Gran Canaria - 10 luglio 2018*

I batteri della famiglia delle *Enterobacteriaceae* (enterobatteri), come *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, sono parte della normale flora batterica intestinale. Tuttavia, sono spesso responsabili di infezioni acquisite in comunità o correlate all'assistenza sanitaria. Questi batteri sono inclini ad acquisire geni di resistenza agli antibiotici, in particolare penicilline e cefalosporine, in seguito alla diffusione globale delle beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL), ovvero il meccanismo di resistenza nei confronti degli antibiotici beta-lattamici che ha interessato prima *Klebsiella pneumoniae* e altre *Klebsiella* species, e successivamente *E. coli*.
I carbapenemi sono tra gli antibiotici beta-lattamici in grado di contrastare sia batteri gram-positivi (come gli enterobatteri) che gram-negativi e sono attivi anche verso Enterobatteri produttori di ESBL, nel trattamento delle cui infezioni in pazienti ospedalizzati vengono, spesso, considerati come la migliore opzione terapeutica. Tuttavia, a partire dagli anni '90, sempre più frequentemente vengono riportati casi di resistenza anche ai carbapenemi. Gli enterobatteri carbapenemi-resistenti (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - CRE) riescono a sviluppare la loro resistenza attraverso diversi meccanismi, per lo più mediante enzimi (carbapenemasi) in grado di idrolizzare l'anello beta-lattamico.

L'ultimo Rapid Risk Assessment (RRA) pubblicato dal Centro Europeo per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma il 10 luglio 2018, affronta il pericolo rappresentato dalla circolazione di *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi (OXA-48), responsabile di cluster di casi segnalati in Norvegia e Svezia, tra viaggiatori rientrati nel Paese di origine dopo un periodo di vacanza presso l'isola Gran Canaria.
K. pneumoniae colonizza prevalentemente pazienti ospedalizzati, andandosi a localizzare a livello del tratto gastrointestinale, della pelle e del tratto respiratorio. La maggior parte delle infezioni causate da *K. pneumoniae* sono associate all'assistenza e, in assenza di adeguate misure di controllo, possono diffondere rapidamente tra i pazienti, determinando focolai nosocomiali.

Il ceppo di *K. pneumoniae* produttore di OXA-48 è stato isolato per la prima volta nel 2001, in un paziente turco, e successivamente si è dimostrato responsabile di focolai in diverse aree del mondo, in particolare nell'area Mediterranea (Turchia, Nord Africa e Medio Oriente); casi sporadici e focolai sono stati segnalati anche in Europa. Secondo i dati del sistema europeo di sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza (EARS-Net), nel 2016 la percentuale di isolati da infezioni invasive positivi per *K. Pneumoniae* resistente ai carbapenemi risultava inferiore al 2,1% in Spagna. Tuttavia una iniziale diffusione interregionale inizia ad essere registrata già a partire dal 2015.

Tra Gennaio e Aprile 2018 in Svezia e Norvegia è stato segnalato un cluster di 13 viaggiatori colonizzati o infettati da *K. Pneumoniae* ST392 produttore di carbapenemasi OXA-48. Tutti i casi erano associati a ricoveri ospedalieri a Gran Canaria. Questo cluster è un esempio di diffusione trans-frontaliera di *Entobatteriaceae* produttori di carbapenemasi.
Il trasferimento di pazienti o la nuova ammissione in ospedale di pazienti precedentemente ricoverati in altri Paesi è una evenienza quotidiana nel contesto europeo.
Il rischio per i viaggiatori di acquisire *K. Pneumoniae* ST392 produttore di carbapenemasi OXA-48 a Gran Canaria, al di fuori del contesto ospedaliero, è molto basso. Tuttavia, se un soggetto colonizzato da tale batterio viene ricoverato in un ospedale del proprio Paese di origine, vi è un forte rischio di trasmissione e successivo pericolo di outbreak, soprattutto perché il portatore potrebbe non essere stato preventivamente identificato e le misure di prevenzione e controllo dell'infezione rimanere inattuate.
Sistemi di sorveglianza attivi (screening) dei pazienti potenzialmente colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi, inclusa *K. Pneumoniae* produttrice di carbapenemasi OXA-48, possono consistere nella coltura del tampone rettale o di campioni fecali.

Nel RRA vengono sottolineati l'importanza ed i benefici di un sistema di sorveglianza attivo per i portatori, da attuare immediatamente al momento del ricovero o del trasferimento di pazienti provenienti da ospedali esteri. Allo stesso modo viene evidenziato l'alto valore della condivisione, tra Paesi, di informazioni epidemiologiche e di sequenziamento del genoma batterico, così come della collaborazione al fine di identificare le origini di eventuali cluster di infezione.
L'ECDC consiglia di condurre, al momento dell'ammissione in ospedale, un'attenta anamnesi del viaggio e delle ospedalizzazioni per ogni paziente.
Sarebbe opportuno effettuare anche l'isolamento preventivo e lo screening dei portatori, almeno nel caso di pazienti direttamente trasferiti da ospedali esteri di Paesi ad elevata prevalenza di enterobatteri produttori di carbapenemasi, o che nei 12 mesi precedenti il ricovero attuale sono stati ricoverati in Paesi ad elevata prevalenza di enterobatteri produttori di carbapenemasi, o che nei 12 mesi precedenti il ricovero attuale sono stati ricoverati nel proprio paese, ma in regioni ad alta prevalenza.

Tuttavia, poiché in alcune regioni e nazioni il monitoraggio delle infezioni sostenute da enterobatteri produttori di carbapenemasi, compresa *K. Pneumoniae* produttrice di carbapenemasi OXA-48, potrebbe essere difficile e la prevalenza stimata potrebbe non corrispondere alla reale situazione epidemiologica, sarebbe opportuno sottoporre a screening tutti i pazienti ricoverati all'estero nei 12 mesi precedenti il ricovero attuale.
Una lettera di accompagnamento e una buona comunicazione durante il trasferimento sono elementi chiave al fine di assicurare misure efficaci di contrasto alla diffusione di enterobatteri produttori di carbapenemasi.

Infine, allo scopo di permettere azioni informate e coordinate tra le autorità sanitarie in Europa, risultano di rilevanza strategica la sorveglianza epidemiologica, la notifica dei casi alle autorità sanitarie e lo scambio di informazioni.

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota e al documento allegato presso le strutture sanitarie, inclusi presidi ed aziende ospedaliere.

Referente:
Dr.ssa Stefania Iannazzo

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 5
*** F.to Francesco Maraglino**

"firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993"

↓ Full text

Enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC) sequences in Escherichia coli: Evolution and implications for ERIC-PCR.

Wilson LA, et al. Mol Biol Evol. 2006.
Show full citation

Abstract

Enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC) sequences are 127-bp imperfect palindromes that occur in multiple copies in the genomes of enteric bacteria and vibrios. Here we investigate the distribution of these elements in the complete genome sequences of nine Escherichia coli (including Shigella species) strains. There is a significant tendency for copies to be adjacent to more highly expressed genes. There is considerable variation among strains with respect to the presence of an element in any particular intergenic region, but some copies appear to have been conserved since before the divergence of E. coli and Salmonella enterica. In comparisons of orthologous copies between these species, ERIC sequences are surprisingly conserved, implying that they have acquired some function, perhaps related to mRNA stability. The relationships among copies within E. coli are consistent with a master copy mode of generation. Insertion of new copies seems to occur at, and involve duplication of, the dinucleotide TA. Two classes of inserts of about 70 bp each occur at different specific sites within ERIC sequences; these inserts evolve independently of the ERIC sequences. The small number of ERIC sequences in E. coli genomes indicates that a widely used bacterial fingerprinting method using primers based on ERIC sequences (ERIC-PCR) does not rely on the presence of ERIC sequences.

PMID: 16533821 [Indexed for MEDLINE]

Similar articles

ERIC sequences: a novel family of repetitive elements in the genomes of Escherichia coli, Salmonella typhimurium and other enterobacteria.
Hulton CS, et al. Mol Microbiol. 1991.

Genetic basis of enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC)-PCR fingerprint pattern in Sinorhizobium meliloti and identification of S. meliloti employing PCR primers derived from an ERIC-PCR fragment.
Niemann S, et al. Arch Microbiol. 1999.

Use of repetitive (repetitive extragenic palindromic and enterobacterial repetitive intergeneric consensus) sequences and the polymerase chain reaction to fingerprint the genomes of Rhizobium meliloti isolates and other soil bacteria.
de Bruijn FJ, et al. Appl Environ Microbiol. 1992.

[Research progress of ERIC (IRU)].
Review article
Lin ZH, et al. Wei Sheng Wu Xue Bao. 2007.

[REP and ERIC repetitive DNA sequences in bacteria--diagnostic significance].
Review article
Ugorski M, et al. Postepy Hig Med Dosw. 2000.

See all

Indian J Med Microbiol. 2017 Jul-Sep;35(3):361-368. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_308.

Discriminatory power of three typing techniques in determining relatedness of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* isolates from a tertiary hospital in India.

Purighalla S[1], Esakimuthu S[2], Reddy M[2], Varghese GK[1], Richard VS[1], Sambandamurthy VK[3].

Author information

Abstract

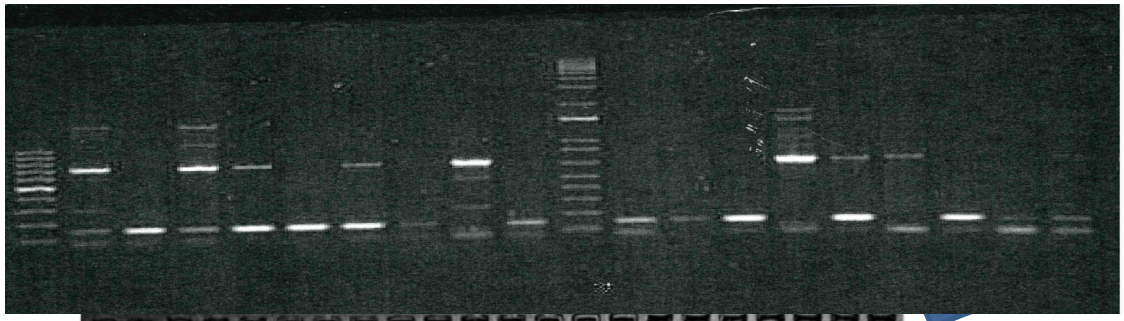
PURPOSE: The purpose of this study was to evaluate the discriminatory power of two DNA-based technique and a protein-based technique for the typing of nosocomial isolates of Klebsiella pneumoniae. A second objective was to determine the antimicrobial susceptibility pattern and characterise the presence of genes encoding extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and carbapenemases.

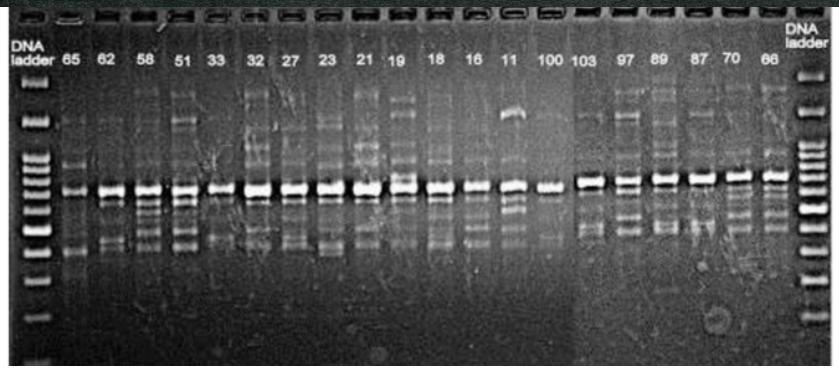
MATERIALS AND METHODS: Forty-six K. pneumoniae isolates from patients with bloodstream infections at a tertiary care hospital in India between December 2014 and December 2015 were studied. All isolates were typed using enterobacterial repetitive intergenic consensus sequence-polymerase chain reaction (ERIC-PCR), randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis and matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. Antimicrobial susceptibility profiles and ESBLs were detected using the BD Phoenix system. The types of ESBL and carbapenemase genes present were detected using PCR.

RESULTS: Isolates were subtyped into 31, 30 and 33 distinct genotypes by ERIC-PCR, RAPD and MALDI-TOF, respectively. Several isolates displaying identical DNA fingerprints were binned into different branches based on their proteomic fingerprint. Antimicrobial susceptibility tests revealed that 33/46 strains were multidrug resistant (MDR); a majority of the strains (83%) were sensitive to colistin. PCR based analysis demonstrated 19 strains to harbour two or more ESBL and carbapenemase genes.

CONCLUSION: ERIC-PCR was the most reproducible method for typing K. pneumoniae isolates and could not be substituted by MALDI-TOF for clonality analysis. A high degree of genetic diversity and the presence of MDR genes highlight the challenges in treating K. pneumoniae-associated infections.

31 profili differenti





Ion torrent

Illumina

Viruloma-Resistoma-lineaggi

Approvato 2017

Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

REGIONI COINVOLTE:
numero: 6
elenco:
Nord 3 PIEMONTE (TO), LIGURA (GE), EMILIA ROMAGNA (BO);
Centro 2 TOSCANA (FI),
Sud 2 SICILIA (PA E CT), CAMPANIA (NA);

DURATA PROGETTO (max 24 mesi): 24 mesi

COSTO: €449,900

PROGETTO ESECUTIVO - PROGRAMMA CCM 2017

DATI GENERALI DEL PROGETTO

TITOLO:

Metodologie di screening fenotipiche e molecolari per il rilevamento delle colonizzazioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

18-20

ENTE PARTNER: (Regione, Iss, Inail, Inmp, Agena
REGIONE SICILIA,

OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE:

Definire le procedure metodologiche più efficaci per rilevare la colonizzazione con ceppi di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) .

OBIETTIVO SPECIFICO 1:
Uniformare e confrontare l'attendibilità dei tests fenotipici (tra di loro) e con un campione identificato mediante test molecolari, per il rilevamento rapido di colonizzazione con CRE.

OBIETTIVO SPECIFICO 2:
Quantificare la frequenza di colonizzazione all'atto del ricovero ed alle dimissioni in ICU, oncoematologia, e dove possibile in TMO e nelle Medicine.

OBIETTIVO SPECIFICO 3:
Valutare in reparti campione (es. i reparti di rianimazione), l'efficacia degli interventi di screening

OBIETTIVO SPECIFICO 4:
Preparare documenti di indirizzo e di raccomandazioni per lo screening dei CRE.

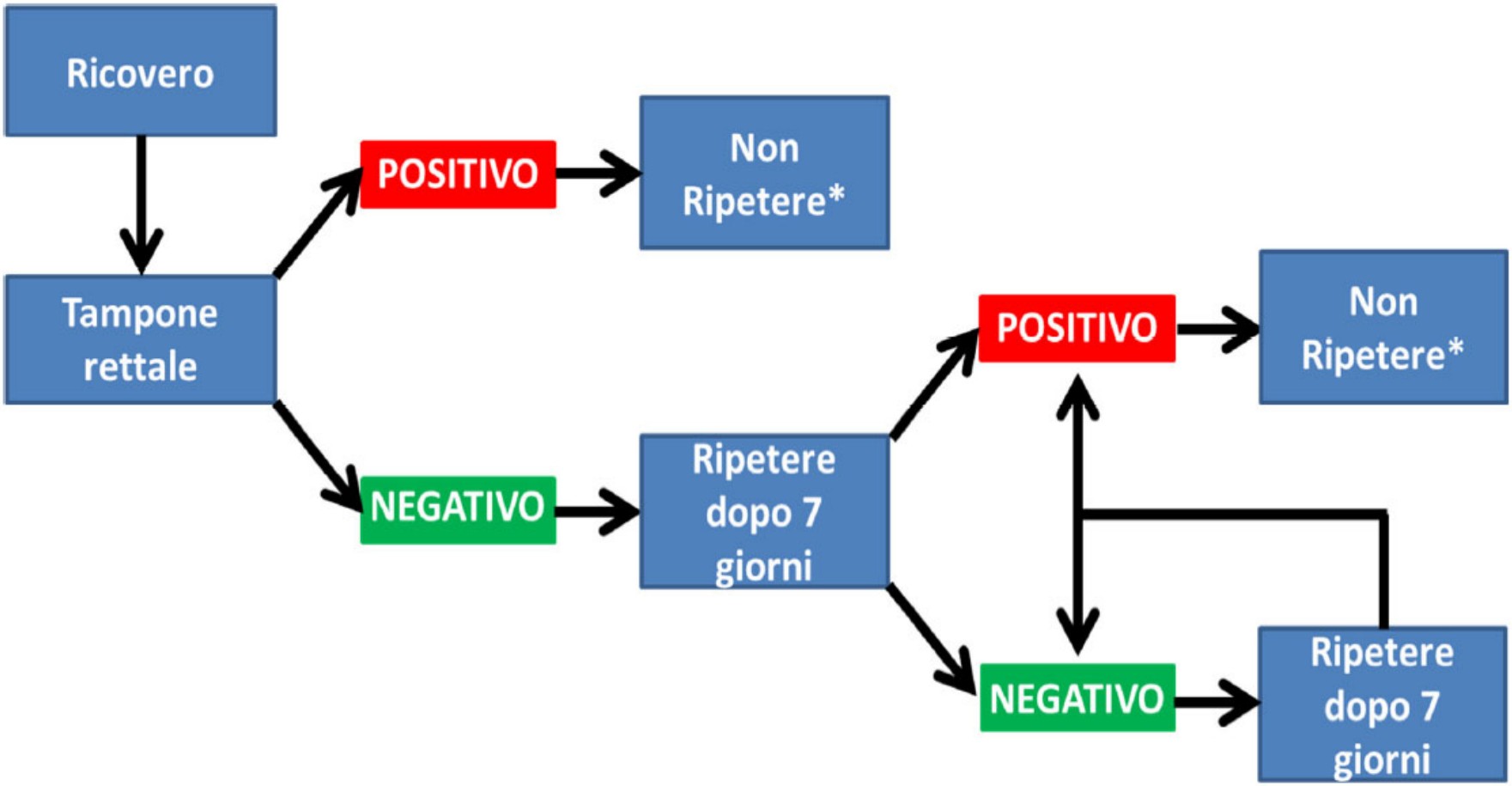
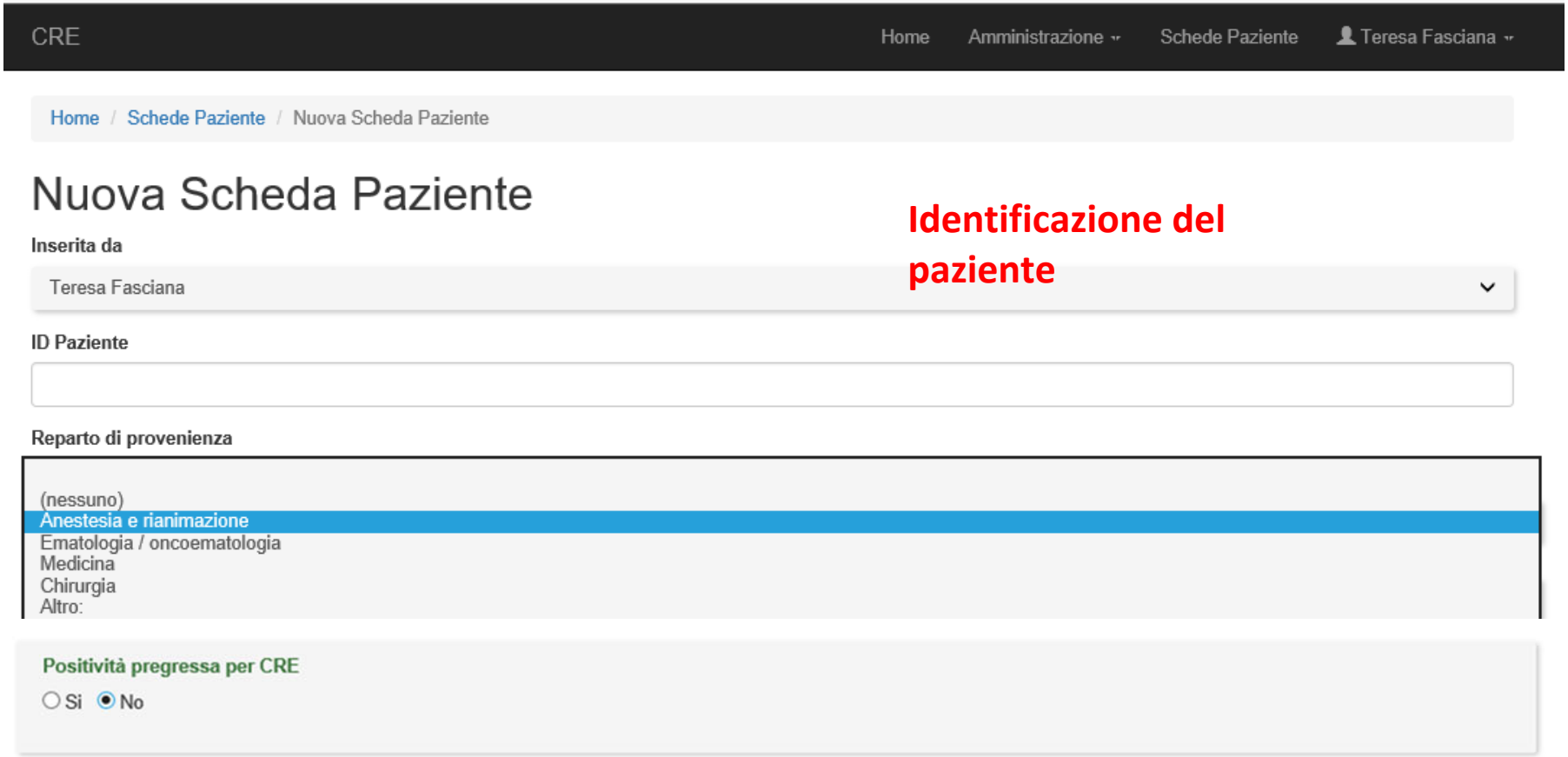


Figura 1 Workflow operativo per la ricerca di CPE nei reparti considerati ad alto rischio. Con l'asterisco si ricorda di eseguire sempre un tampone in uscita (TD) se successivo a 7 giorni dal precedente.

CRONOGRAMMA

	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Obiettivo specifico 1	Attività 1 Revisione dei metodi e della loro applicabilità	X	X																						
	Attività 2 Applicazione dei metodi su campioni provenienti dai reparti indicati					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
	Attività 3 Analisi dei risultati in termini di rapidità e positività								X				X				X				X				
Obiettivo specifico 2	Attività 1 Realizzazione di una piattaforma informatica		X	X																					
	Attività 2 Inserimento dei dati						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
	Attività 3 Valutazione dei dati ottenuti												X										X	X	
Obiettivo specifico 3	Attività 1 Attivazione di procedure di contenimento			X	X																				
	Attività 2 Formazione degli operatori sulle procedure da adottare			X	X																				
	Attività 3 Analisi dei dati ottenuti											X											X	X	
Obiettivo specifico 4	Attività 1 Esame dei protocolli già esistenti	X	X																						
	Attività 2 Preparazione e condivisioni delle procedure e dei protocolli			X																					
	Attività 3 Incontri per la loro diffusione a livello regionale e nazionale																						X	X	X
	Attività 4 Realizzazione di lavori scientifici per la diffusione dei risultati preliminari e conclusivi ottenuti												X												X

PIATTAFORMA


CRE
Home
Amministrazione
Schede Paziente
Teresa Fasciana
Home / Schede Paziente / Nuova Scheda Paziente
Nuova Scheda Paziente
Identificazione del paziente
Inserita da
Teresa Fasciana
ID Paziente
Reparto di provenienza
(nessuno)
Anestesia e rianimazione
Ematologia / oncoematologia
Medicina
Chirurgia
Altro:
Positività pregressa per CRE
Si
No

Positività pregressa per CRE

(•) Si ( ) No

Rilevamento della positività pregressa

Data Rilevamento

Specie

Tipo di carbapenemasi

☐ KPC ☐ NDM ☐ VIM ☐ OXA-48 ☐ IMP

☐ Altro:

Metodo

☐ Genotipico ☐ Fenotipico ☐ Immunocromatografico

Screening tampone rettale al momento del ricovero

○ Si ◉ No

Valutazione screening
non eseguito
Ma presenza di CRE

Presenza di CRE in altri materiali biologici

○ Si ◉ No

Stato Paziente

◉ Ricoverato ○ Dimesso ○ Deceduto

Salva

Screening tampone rettale al momento del ricovero

(•) Si ( ) No

Valutazione screening

Data

04/06/2019

negativo

Risultato

(•) Negativo ( ) Positivo

Target saggiati

☐ KPC ☐ NDM ☐ VIM ☐ OXA-48 ☐ IMP

☐ Altro:

Presenza di CRE in altri materiali biologici

( ) Si (•) No

Valutazione screening

positivo

Screening tampone rettale al momento del ricovero

(•) Si ( ) No

Data

04/06/2019

Risultato

( ) Negativo (•) Positivo

Specie

K. pneumoniae

Tipo di carbapenemasi

[x] KPC [ ] NDM [ ] VIM [ ] OXA-48 [ ] IMP

[ ] Altro:

Metodo

[x] Genotipico [ ] Fenotipico [ ] Immunocromatografico

Data conferma isolato

04/06/2019

Presenza di CRE in altri materiali biologici

◉ Si ○ No

Presenza di CRE in altri materiali

Data

01/06/2019

Materiali biologici

☑ Materiale 1 ☐ Materiale 2 ☐ Materiale 3

Stessa specie microbica

◉ Si ○ No

Metodo

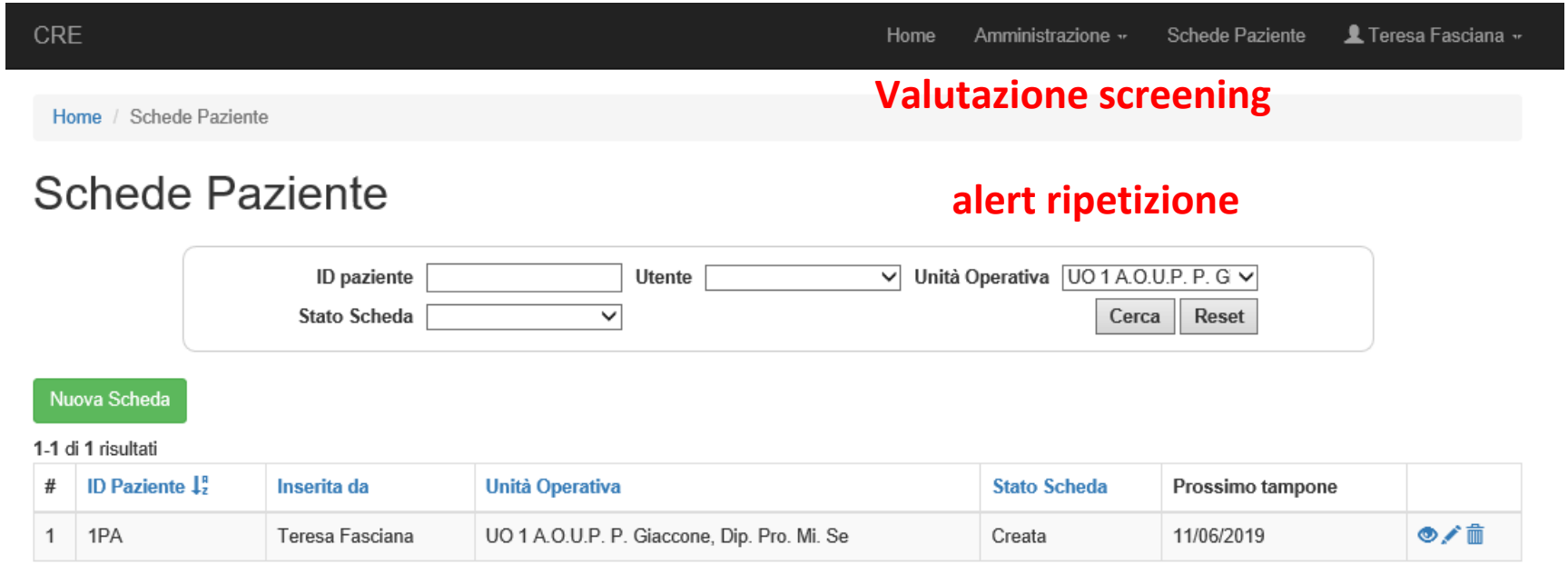
☑ Genotipico ☐ Fenotipico ☐ Immunocromatografico

Stesso profilo di resistenza

◉ Si ○ No

Stato Paziente

◉ Ricoverato ○ Dimesso ○ Deceduto


CRE
Home
Amministrazione
Schede Paziente
Teresa Fasciana
Valutazione screening
Home / Schede Paziente
Schede Paziente
alert ripetizione
ID paziente
Utente
Unità Operativa
UO 1 A.O.U.P. P. G
Stato Scheda
Cerca
Reset
Nuova Scheda
1-1 di 1 risultati
ID Paziente Inserita da Unità Operativa Stato Scheda Prossimo tampone
1 1PA Teresa Fasciana UO 1 A.O.U.P. P. Giaccone, Dip. Pro. Mi. Se Creata 11/06/2019

Risultati preliminari ottenuti dall'indagine di screening

PAZIENTI ARRUOLATI TOTALE	349		Geni singoli	Geni multipli	No geni (Genexpert)
PAZIENTI COLONIZZATI					
TEMPO ZERO	27	7,7%	14 *bla*$_{KPC}$, 1 *bla*$_{OXA-48}$, 1*bla*$_{NDM}$, 1 *bla*$_{VIM}$	5 *bla*$_{KPC/OXA-48}$	5
1° SETTIMANA	30	24,6%	17 *bla*$_{KPC}$	1 *bla*$_{KPC/VIM}$	12
2° SETTIMANA	8	20%	5 *bla*$_{KPC}$		3
3° SETTIMANA	6	37,5%	3 *bla*$_{KPC}$		3
4° SETTIMANA	1	20%			1
TOTALE	72	20 %	42	6	24

Tavola Rotonda Sicilia sui patogeni MDR

Programma

11:00-11:10	Breve introduzione dell'azienda Cepheid	R. Gullotta
11:10-11:20	I problemi connessi ai batteri multiresistenti e le soluzioni Cepheid	D. Antoniani
11:20-11:35	Dati regionali preliminari	A. Giammanco
11:35-11:50	L'importanza del rilevamento dei genotipi di resistenza	S. Stefani
11:50-12:10	Strategie per il controllo dei batteri resistenti ai carbapenemi presso l'IRCCS Bonino Pulejo di Messina	P. Dell'Utri
12:10-12:30	Implementazione di un sistema di screening per il controllo delle infezioni presso ARNAS Garibaldi di Cata	D. Cinà e C. Di Naso
12:10-13:00	Discussione aperta a tutti i partecipanti	
13:00-14:00	*Pausa Pranzo*	
14:00-15:40	Discussione aperta a tutti i partecipanti	
15:40-16:00	Conclusioni e Fine dei lavori	

17 Ottobre 2018
11:00-16:00

Hotel Villa Igiea
Salita Belmonte 43 - 90142
Palermo (PA)

Progetto per il controllo delle infezioni ospedaliere dovute alla presenza di Enterobatteri produttori di carbapenemasi in Regione Sicilia

heidinternational.com

Cepheid
A better way.

Legenda T0 -tempo 0 (ricovero/ammissione); T7 – Tampone controllo a 7 giorni da eseguire in caso di negatività di T0; T14 – Tampone controllo a 7 giorni da eseguire in caso di negatività di T7; TD tampone da eseguire alla dimissione del paziente se superiore a 7gg dal precedente campionamento. *I reparti inclusi nello studio sono: terapia intensiva (inclusa quella neonatale), oncoematologie e i reparti noti per avere alta incidenza.

					COLONIZZAZIONE											
ID Paziente	Nominativo o CF	Provenienza	Colonizzazione precedente	Reparto*	T.rettale T0		T.rettale T7		T.rettale T14		T.rettale TD		Colonizzazione in altri siti	Eventuale infezione sostenuta da CRE	Presenza di dispositivi	NOTE
					data	esito	data	esito	data	esito	data	esito				

Progetto per il controllo delle infezioni ospedaliere dovute alla presenza di Enterobatteri produttori di carbapenemasi in Regione Sicilia

Università degli Studi di Palermo

Inizio:1 Maggio 2019

17 Ottobre 2018
11:00-16:00

Hotel Villa Igiea
Salita Belmonte 43 - 90142
Palermo (PA)

Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone

Università degli Studi di Palermo

GRUPPO PALERMO

Chiara Mascarella
Domenico Graceffa
Jessica Pulvirenti
Maria Rita Tricoli
Teresa Fasciana
Ignazio Arrigo
Sara Cannella
Salvatore Distefano
Miriam Sciortino

Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone