

PROGETTO **MUSE**

UNDERSTANDING THE **M**ECHANISMS **U**NDERLYING THE
SELECTION AND SPREAD OF CARBAPENEM RESISTANT
***E**NTEROBACTERALES* IN ICUs

A MULTICENTER CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL STUDY COUPLED WITH MOLECULAR CHARACTERIZATION



- BANDO RICERCA FINALIZZATA - ANNO 2016
- DURATA TRIENNALE (11/2018 - 11/2021)
- STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO
- UNITÀ OPERATIVE



Gian Maria Rossolini
Vincenzo Di Pilato
Bruno Viaggi



Guido Bertolini
Liliane Chatenoud
Stefano Finazzi
Carlotta Rossi



Marianna Rossi

Carbapenem resistant *Enterobacterales* (CRE)

- Strains of *Enterobacterales* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.,) resistant to carbapenems
- Usually showing MDR or XDR phenotypes

K. pneumoniae

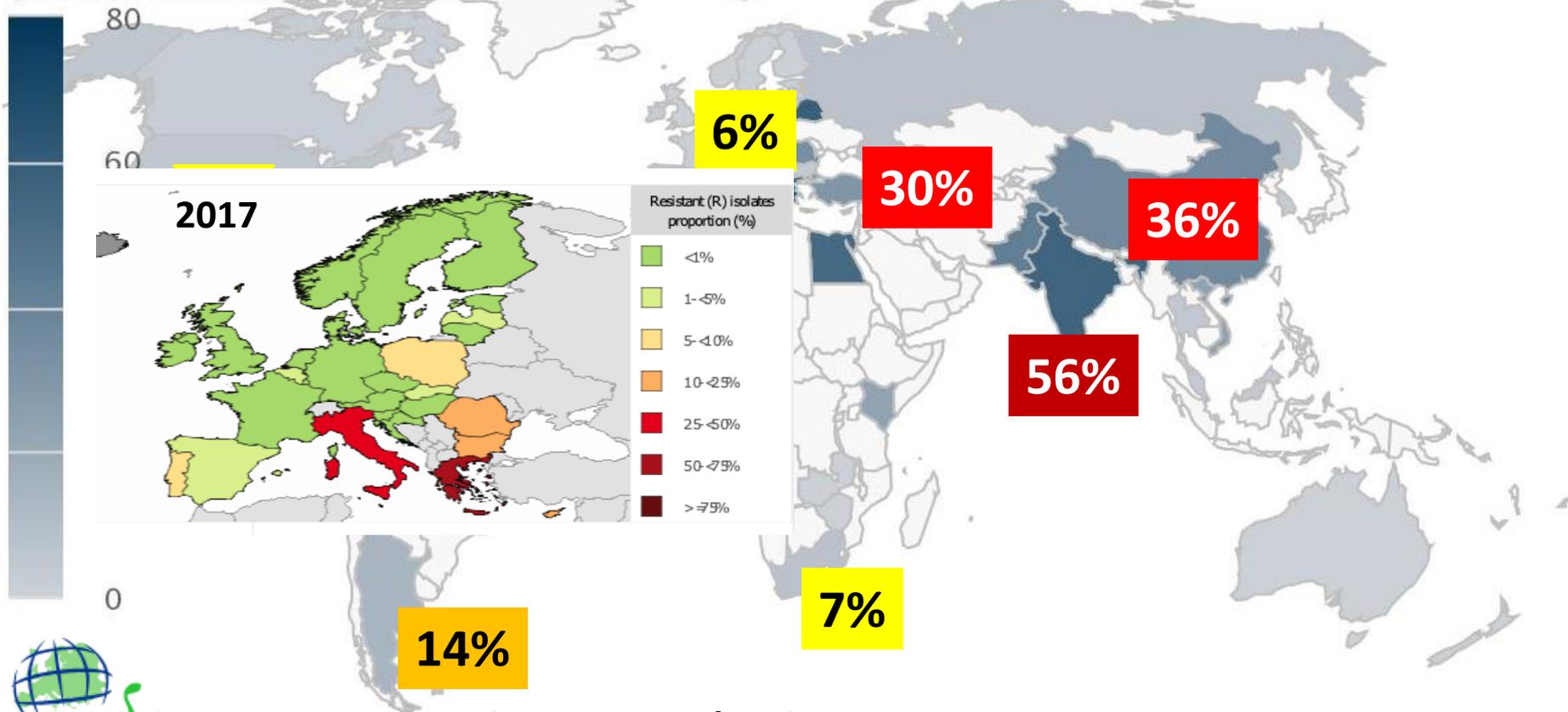
Antibiotic	MIC mg/L (S/I/R)
Amp/Sulb	>32 R
Pip/Tazo	>128 R
Ceftriaxone	>64 R
Ceftazidime	>64 R
Cefepime	>64 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	>32 R
Meropenem	>32 R
Amikacin	>64 R
Gentamicin	2 S
Ciprofloxacin	>4 R
Tigecycline	1 S
Colistin	0.25 S

Carbapenem resistant *Enterobacterales* (CRE)

- Strains of *Enterobacterales* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.,) resistant to carbapenems
- Usually showing MDR or XDR phenotypes
- Causing infections associated with high mortality, and capable of rapid dissemination in healthcare settings

Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (2014 - 2017)

% Resistant
(invasive isolates)



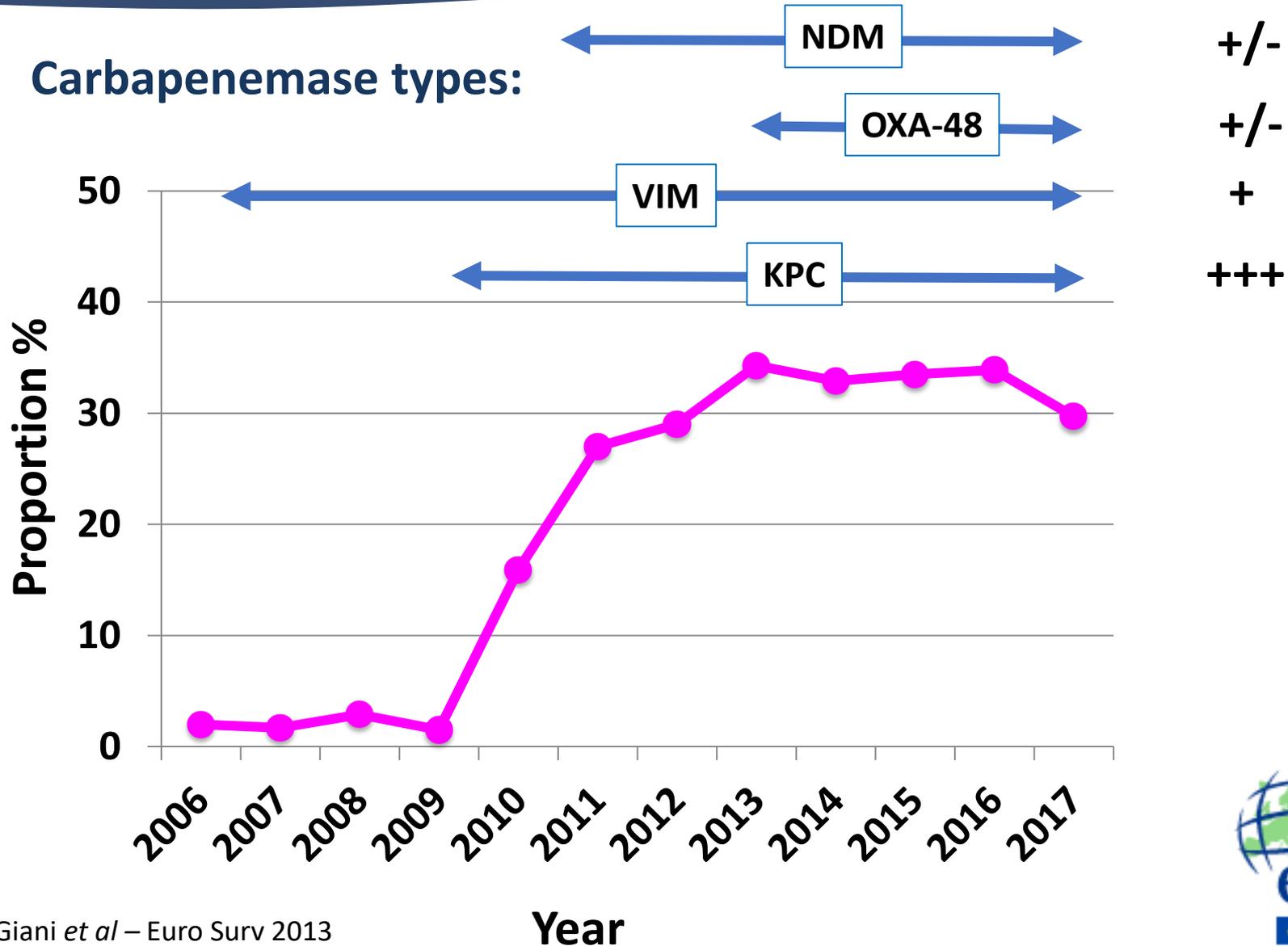
Resistance mechanisms:

- Carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, NDM)
- ESBL/AmpC + porin mutants

Carba-R *K. pneumoniae*, Italy

Epidemiological impact

Carbapenemase types:



Giani *et al* – Euro Surv 2013

Conte *et al* – JAC 2016

Giani *et al* – Euro Surv 2017



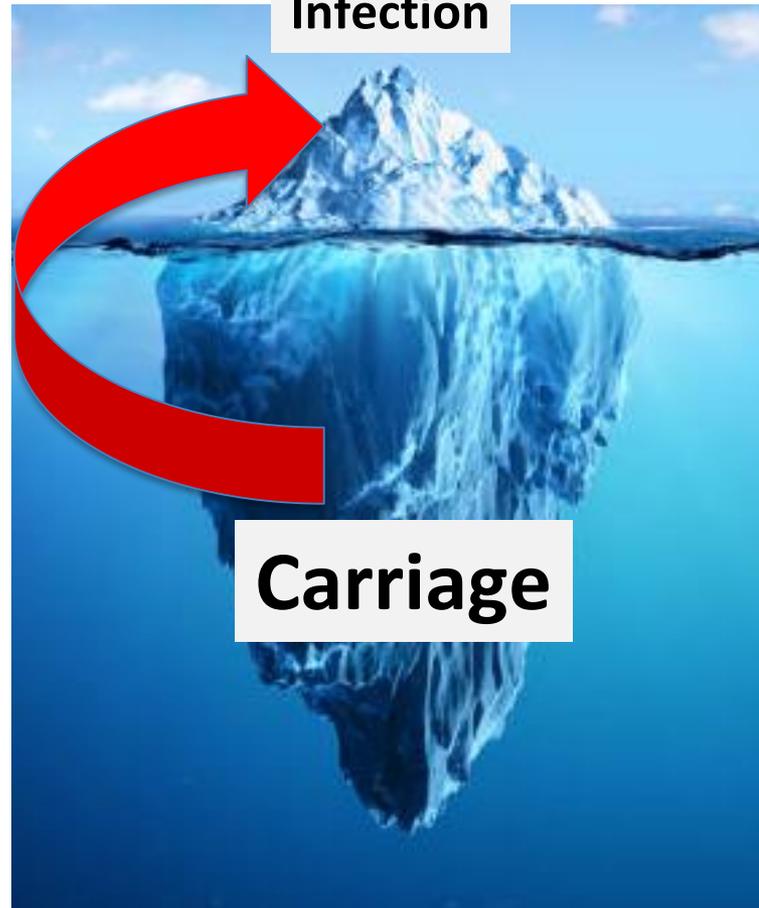
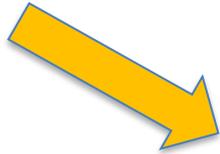
EARS-NET

Carbapenem resistant *Enterobacterales* (CRE)

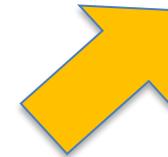
- Strains of *Enterobacterales* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.,) resistant to carbapenems
- Usually showing MDR or XDR phenotypes
- Causing infections associated with high mortality, and capable of rapid dissemination in healthcare settings
- Capable of colonizing humans for long periods (gut, urinary tract, respiratory tract)

The role of carriage in the natural history of CPE infections

Exposure



**Source of
contamination**



PROGETTO MUSE

RAZIONALE

- Diverse TI hanno capacità differenti nel controllo della diffusione di CRE (dati GiViTI)
- Selezione e trasmissione di CRE dipendono dall' interazione di più variabili:
 - caratteristiche del paziente
 - uso di antibiotici
 - fattori organizzativi e strutturali (pratiche di IPC)
 - caratteristiche biologiche dei ceppi CRE circolanti

PROGETTO MUSE

OBIETTIVO GENERALE

Studiare la complessa interazione delle diverse variabili per migliorare le strategie per il controllo della selezione e diffusione di CRE nell'ambiente della TI

OBIETTIVI SPECIFICI

- Descrivere l'epidemiologia molecolare dei CRE e i relativi percorsi di disseminazione in TI rappresentative
- Identificare quali pratiche individuali, e il modo in cui vengono applicate, differenziano le TI in termini di controllo della diffusione di CRE
- Disegnare un Decalogo su cosa evitare e cosa migliorare per controllare la diffusione di CRE, e diffondere il documento tra le 477 TI GiViTI

PROGETTO MUSE

PIANO SPERIMENTALE

■ FASE 1

- selezione delle TI
- sorveglianza delle colonizzazioni\infezioni e raccolta di CRE (target: 600-800 isolati)
- test fenotipici (MIC) e genotipici (WGS) degli isolati CRE
- raccolta dei dati clinici dei pazienti (oltre 300 variabili, stima circa 10.000 pazienti)

■ FASE 2

- selezione delle TI con migliori/peggiori prestazioni (target: 5+5) nel controllo della trasmissione di CRE (in base al **coefficiente di trasmissione β** e ai dati preliminari di genomica)
- studio di osservazione qualitativa sul campo (intensivista-infermiere) sulle TI selezionate

Report colonizzazioni e/o infezioni da KPC

Primavera 2018: è stato somministrato un questionario alle TI aderenti al GiViTI finalizzato alla scelta dei centri eleggibili al progetto **MUSE** (understanding the Mechanisms Underlying the Selection and spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units).



24 reparti che hanno eseguito, nel **2017**, colture di sorveglianza per KPC (con tampone rettale) all'ammissione di ogni paziente in TI e routinariamente durante la degenza su tutti i pazienti presenti in reparto (una o più volte alla settimana). **21/24** centri hanno anche compilato PROSAFE e petalo Sorveglianza Infezioni.

Core

- Dati personali del paziente
- Contatti paziente
- Informazioni amministrative
 - Precedenti ricoveri in TI
- Provenienza
- Ammissione
 - Comorbilità
 - Tipologia paziente
 - Motivo di ammissione
- Condizioni cliniche all'ammissione
 - Trauma nei 7 giorni che precedono l'ammissione in TI
 - Infezioni all'ammissione
 - Post trapianti (recenti o progressi)
- Colonizzazione all'ammissione
- Degenza in TI
 - Complicanze insorte durante la degenza
 - Insufficienze insorte durante la degenza (dopo le prime 24
 - Infezioni durante la degenza
 - Presidi e/o trattamenti
 - Colonizzazione in degenza
- Procedure chirurgiche
- Procedure non chirurgiche
- Score di gravità
 - GCS all'ammissione in TI
 - AKIN / Metabolic
 - RIFLE pediatrico
 - GCS peggiore nelle prime 24 h
 - SAPSII Score
 - SOFA Score
 - PIM2 (Paediatric Index of Mortality)
 - Pediatric Logistic Organ Dysfunction
- Uscita/Esito
 - Esito TI
- Gadget
 - Note decorso clinico



Colonizzazione all'ammissione

Core->Ammissione->Colonizzazione all'ammissione

Il paziente, all'ingresso in TI, era colonizzato da Klebsiella resistente ai carbapenemi?

- Sì
- No
- Tampone rettale non eseguito
- Tampone rettale eseguito ma referto non pervenuto nei tempi di degenza

Il paziente, all'ingresso in TI, era colonizzato da Acinetobacter?

- Sì
- No
- Tampone rettale non eseguito
- Tampone rettale eseguito ma referto non pervenuto nei tempi di degenza



Colonizzazione in degenza

Core->Degenza in TI->Colonizzazione in degenza

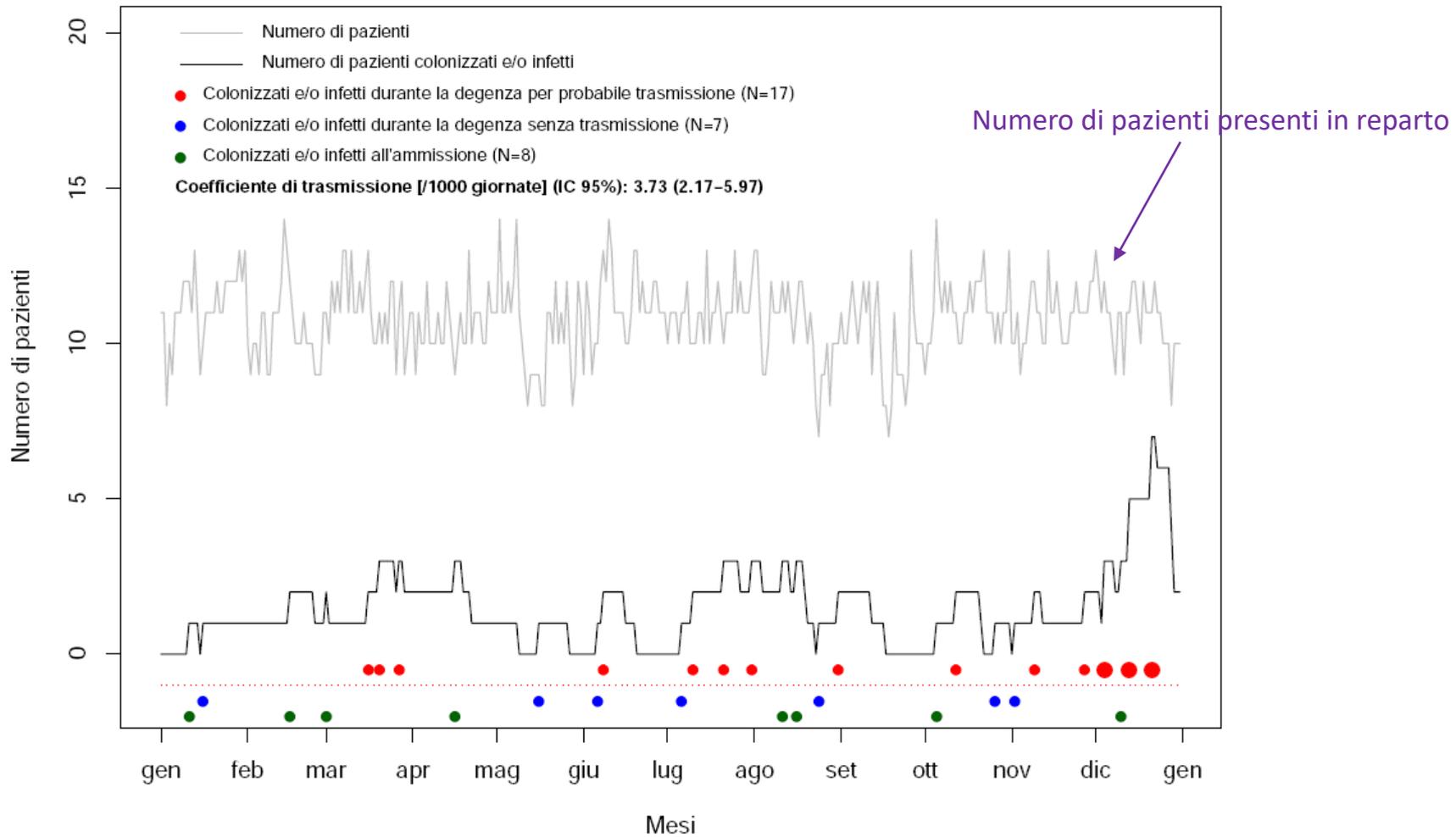
Il paziente, durante la degenza in TI, è stato colonizzato da Klebsiella resistente ai carbapenemi?

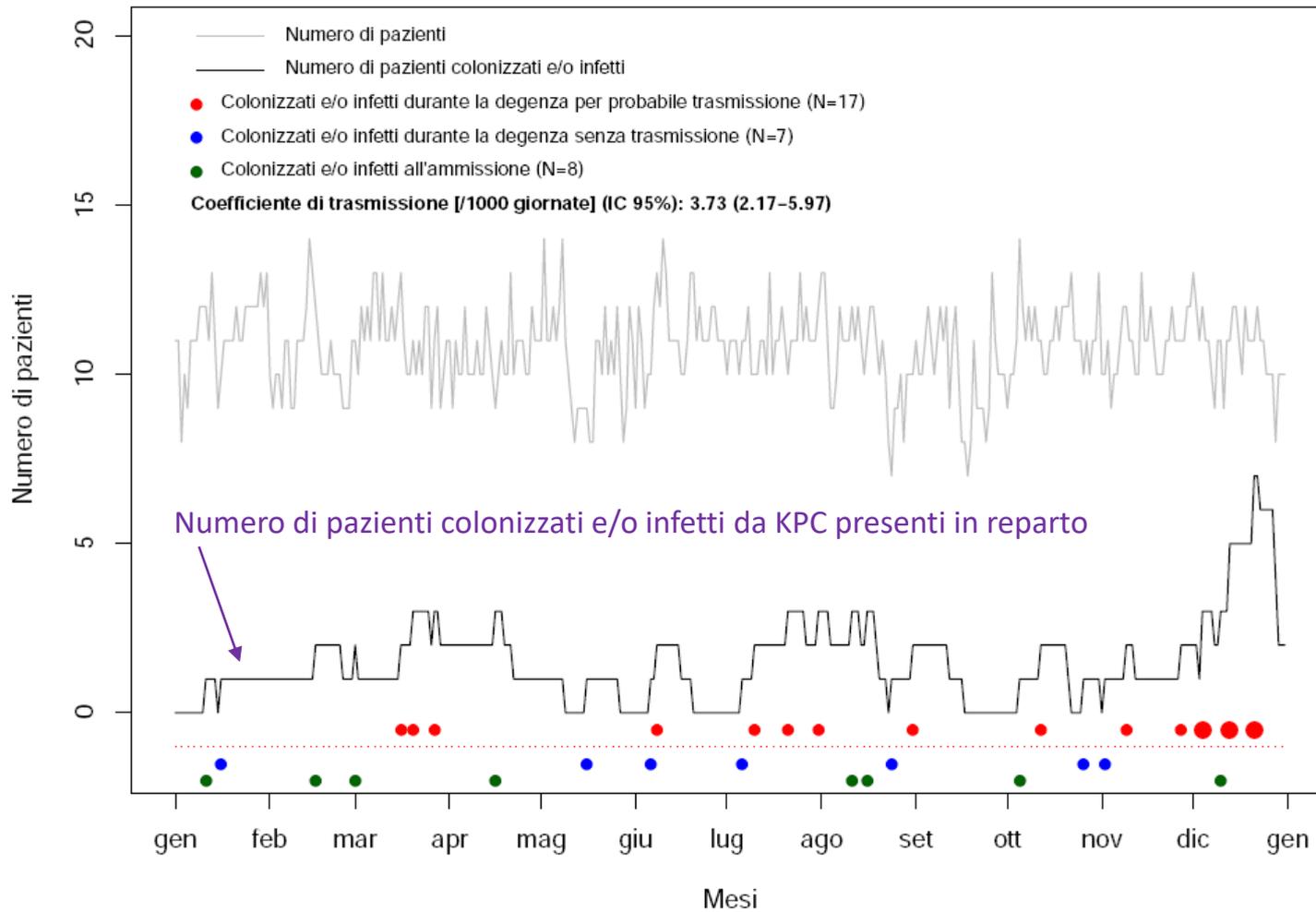
- Sì
- No
- Tampone rettale non eseguito
- Tampone rettale eseguito ma referto non pervenuto nei tempi di degenza

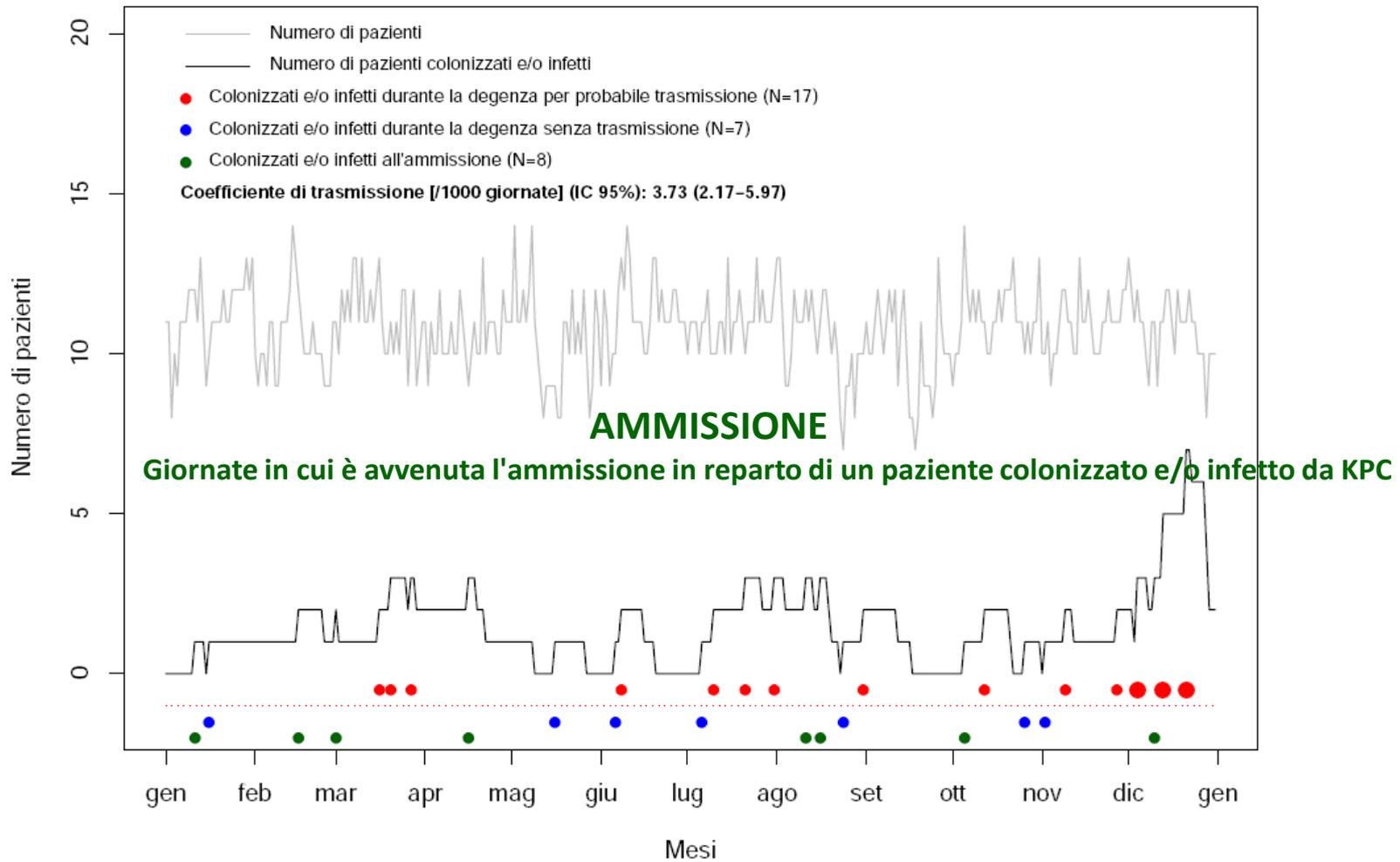
Data della cultura di sorveglianza:

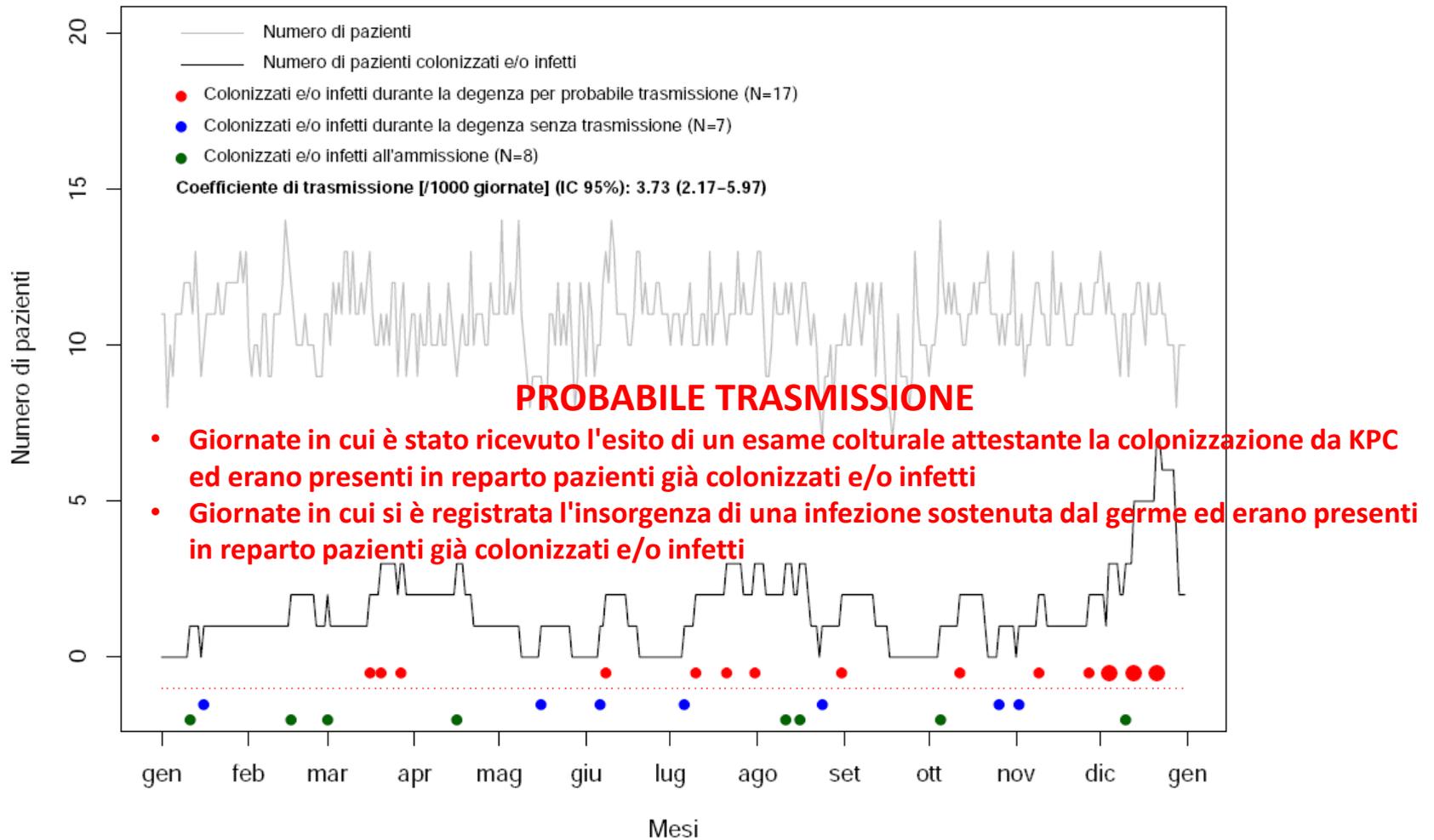
Il paziente, durante la degenza in TI, è stato colonizzato da Acinetobacter?

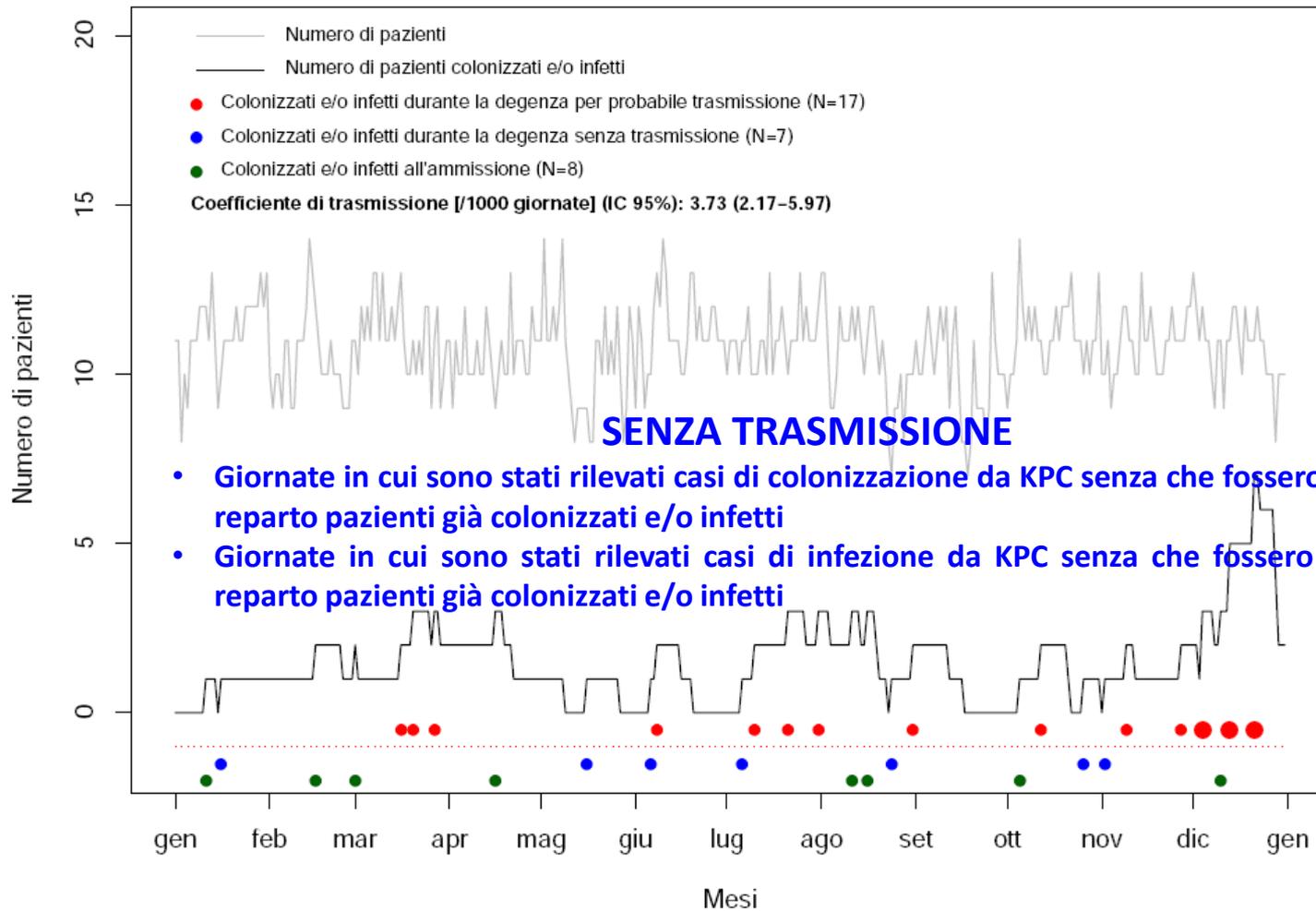
- Sì
- No
- Tampone rettale non eseguito
- Tampone rettale eseguito ma referto non pervenuto nei tempi di degenza









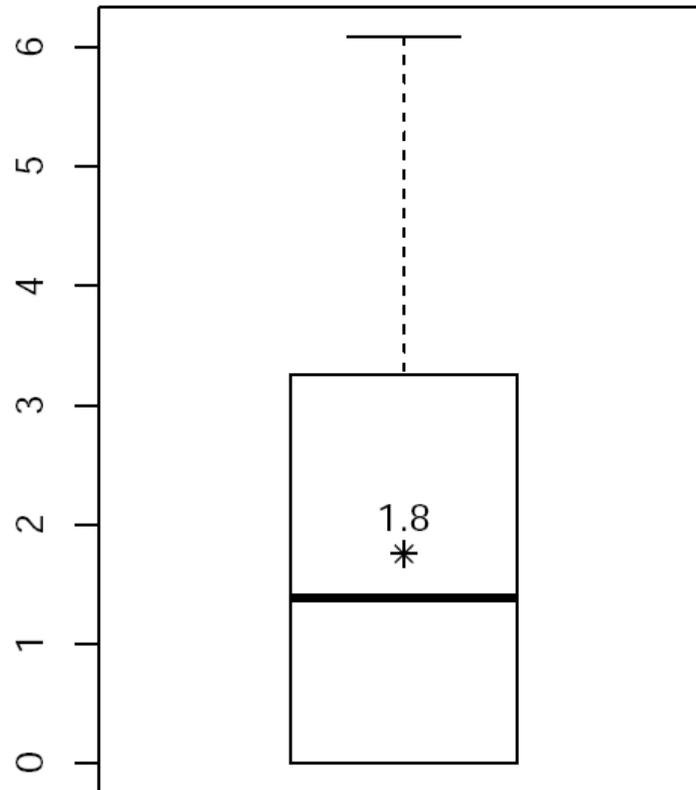


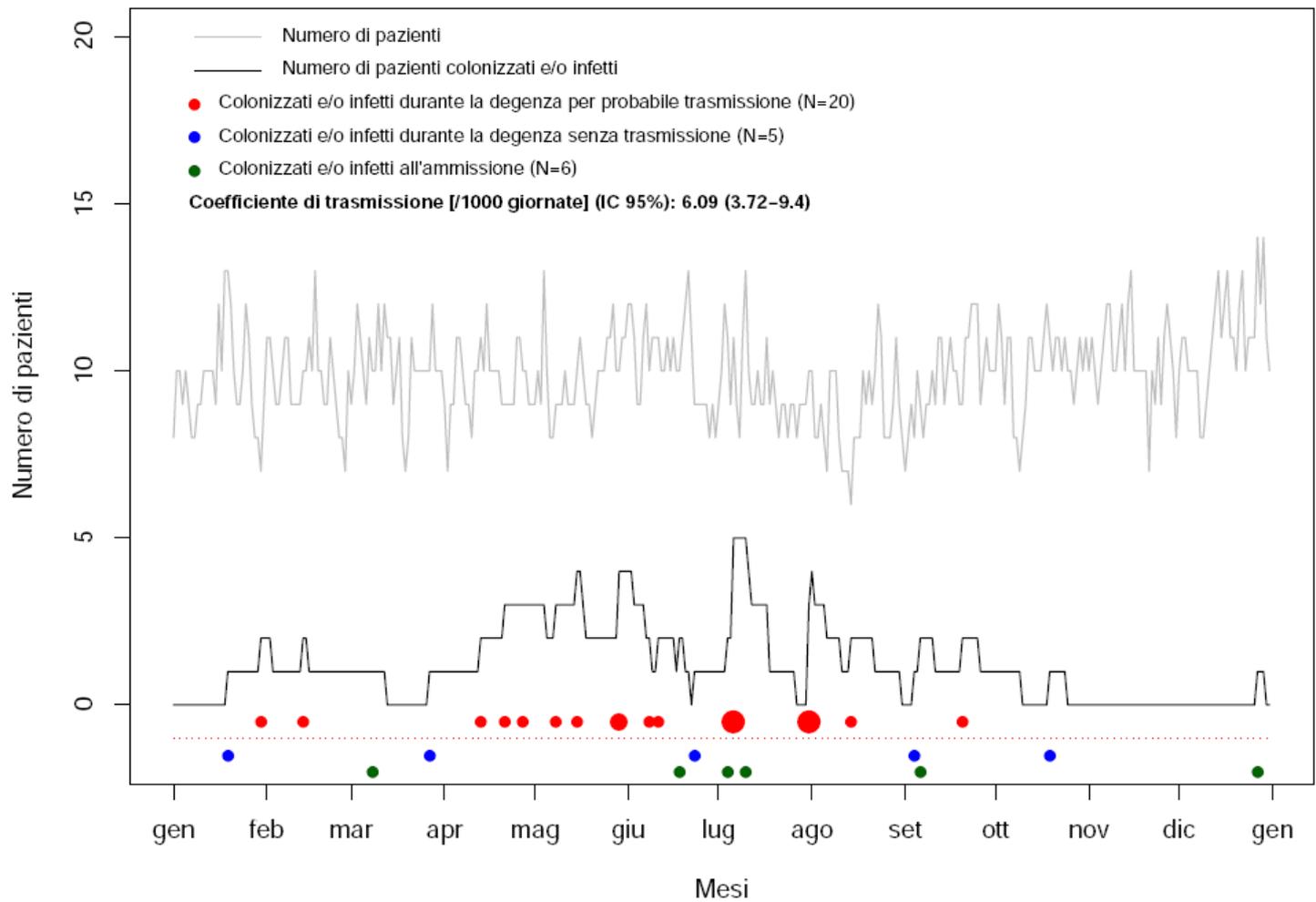
Coefficiente di trasmissione

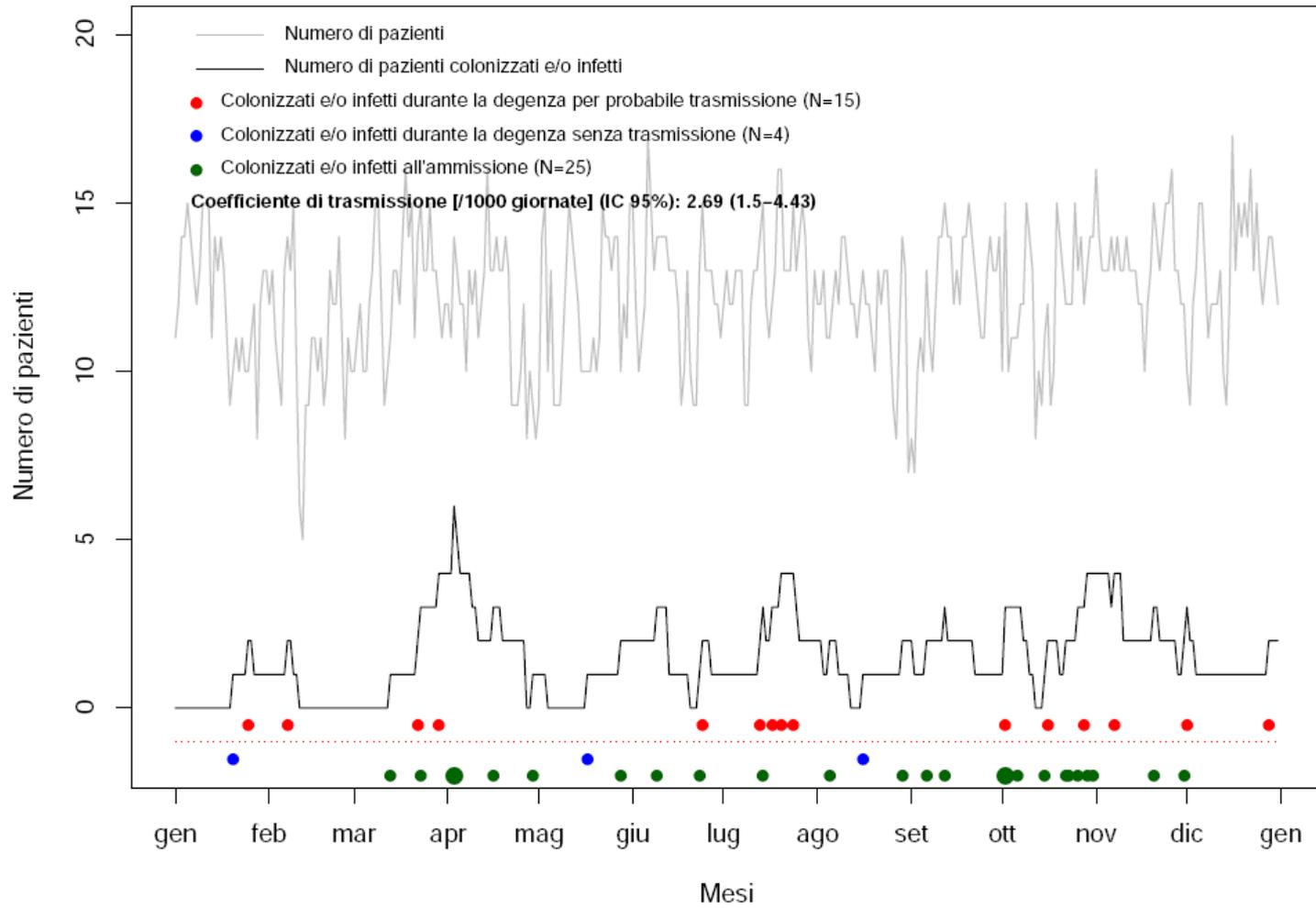
$$\beta = 1000 \frac{C}{\sum_g L_g P_g}$$

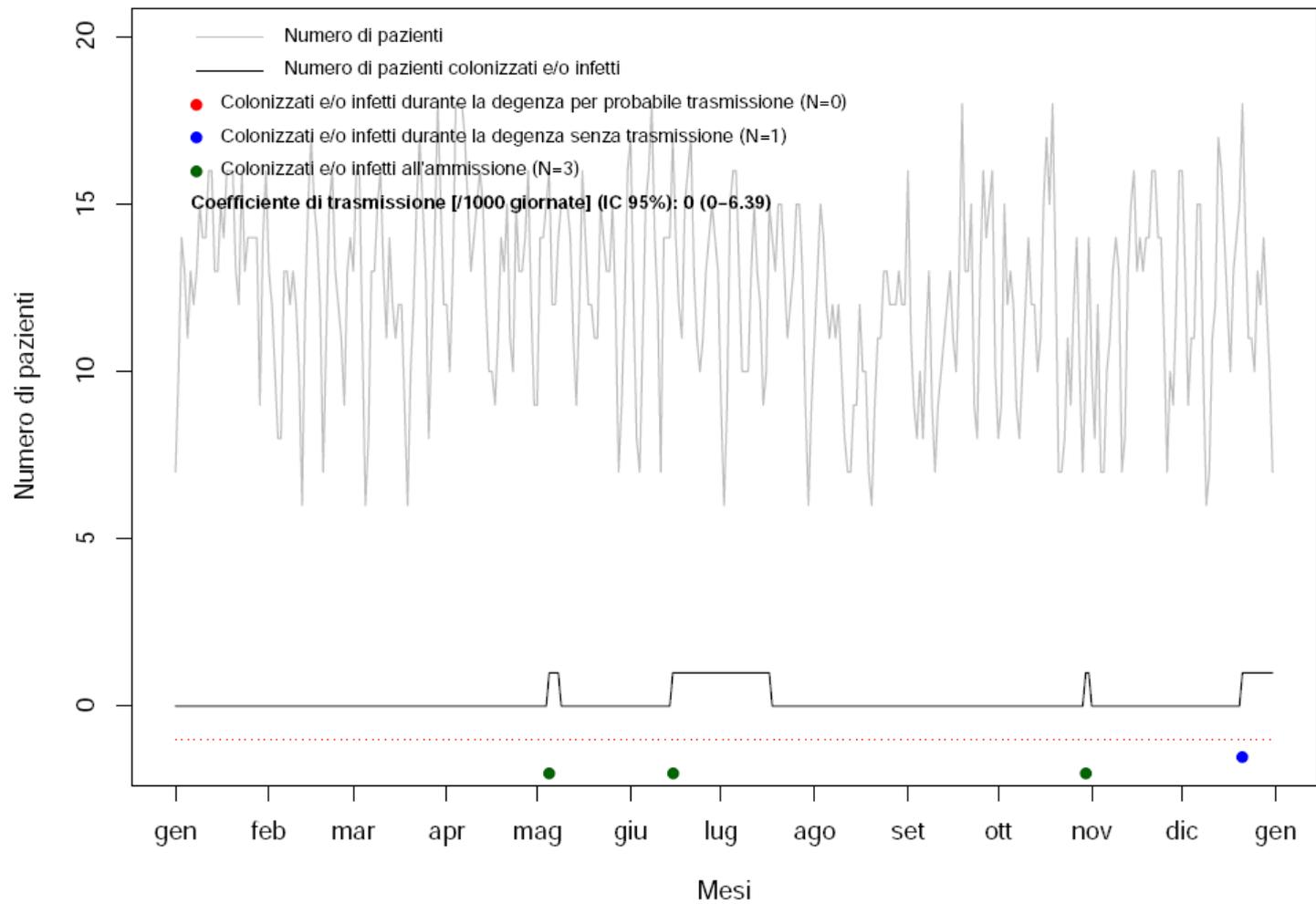
dove g indica le giornate. Al numeratore troviamo il numero di pazienti colonizzati e/o infetti durante la degenza per probabile trasmissione (C). Al denominatore sono riportate le giornate-paziente a rischio di colonizzazione e/o infezione da KPC (ovvero la somma, giorno per giorno, del numero di pazienti 'liberi' da KPC (L_g) moltiplicato per il numero di pazienti 'portatori' in quel giorno (P_g)). Risponde alla domanda: "Quante trasmissioni di KPC si verificano ogni 1000 giornate-paziente a rischio?".

Coefficiente di trasmissione









PROGETTO MUSE

OUTCOMES

- Fornire una descrizione esauriente dell'epidemiologia molecolare dei CRE in TI
- Identificare e quantificare l'impatto relativo dei diversi fattori associati alla diffusione di CRE
- Disegnare un Decalogo delle procedure di base da seguire per migliorare il contenimento della diffusione di CRE
- Identificare eventuali predittori di mortalità dei pazienti, inclusi i cloni microbici