



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Scuola di Specializzazione in Medicina Interna

**DECONTAMINAZIONE INTESTINALE CON
GENTAMICINA ORALE NEI PAZIENTI INTERNISTICI
COLONIZZATI DA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*
PRODUTTORE DI CARBAPENEMASI KPC**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Giampaolo BERNINI

Candidato:

Dr. Davide Carrara

Anno Accademico 2014-2015

INDICE

Riassunto analitico.....	pag 3
Introduzione.....	pag 5
Materiali e Metodi.....	pag 11
Risultati.....	pag 16
Discussione.....	pag 19
Conclusioni.....	pag 22
Bibliografia.....	pag 23
Ringraziamenti.....	pag 26
Legenda delle figure.....	pag 27
Figure.....	pag 28
Tabelle.....	pag 31

RIASSUNTO

La colonizzazione intestinale da *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi KPC (KPC-Kp) rappresenta la maggior fonte di epidemie ospedaliere ed è associata al rischio di sviluppare infezione da KPC-Kp. Può inoltre essere causa di controindicazione a procedure interventistiche, al trasferimento del paziente e necessita dell'attuazione di procedure di infection-control.

In assenza di trattamento il tasso di decontaminazione stimato riportato in letteratura risulta essere tra il 10% ed il 20%. Scopo dello studio è quello di valutare la decontaminazione intestinale dopo trattamento con gentamicina orale in una popolazione selezionata di pazienti internistici.

Sono stati valutati retrospettivamente 48 pazienti consecutivi (30 maschi, età media $75,5 \pm 10,1$ anni) ricoverati presso la U.O. di Medicina Generale dell'Ospedale "Versilia" con tampone rettale positivo per KPC-Kp. 34 pazienti selezionati sulla base di un progetto clinico sono stati

sottoposti a trattamento con gentamicina orale (80 mg qid). Il tampone rettale è stato ripetuto ogni 4 giorni in tutti i pazienti colonizzati e la decontaminazione è stata definita come il riscontro di due tamponi negativi consecutivi.

Nei pazienti trattati con gentamicina orale il tasso di decontaminazione è stato del 73 % (22/30); tra i pazienti non trattati si è osservata una decontaminazione spontanea del 7% (1/14), $p < 0,001$. Quattro pazienti sono stati esclusi per mancata possibilità di valutare l'end-point decontaminazione.

La durata media della terapia con gentamicina orale è stata di $13,5 \pm 5,9$ giorni. Tra i pazienti non decontaminati non si è osservato nessun caso di sviluppo di resistenza alla gentamicina. Nessun paziente ha manifestato effetti collaterali dovuti al trattamento con gentamicina orale.

Il trattamento con gentamicina orale è risultato efficace nella decontaminazione del paziente colonizzato da KPC-Kp. Allo scopo di evitare l'insorgenza di resistenza alla gentamicina, tale decontaminazione dovrebbe essere utilizzata solo in caso di un progetto clinico ed in genere non prolungato oltre le tre settimane.

INTRODUZIONE

Klebsiella pneumoniae è un germe appartenente alla classe delle *Enterobacteriaceae*, normalmente presenti nella flora intestinale e frequentemente responsabile di infezioni nosocomiali. L'utilizzo massivo di cefalosporine nei decenni passati ha fatto sì che si diffondessero sempre più le *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)¹, per le quali è stato raccomandato per lungo tempo l'utilizzo in clinica dei carbapenemi.

Tuttavia, il largo consumo di questa classe di antibiotici, ha generato l'insorgenza di ceppi resistenti ai carbapenemi, attraverso vari meccanismi, principalmente mediante alterazioni della permeabilità di membrana, up-regulation delle pompe di efflusso e produzione di enzimi capaci di idrolizzare i carbapenemi (carbapenemasi). Tali enzimi appartengono alla classe della beta-lattamasi, per cui sono in grado di idrolizzare non solo i carbapenemi, ma anche le penicilline, tutte le cefalosporine, i monobattami, e non sono inibite dagli inibitori delle beta-lattamasi classiche come acido clavulanico, sulbactam o tazobactam.

Questi batteri restano pertanto sensibili a poche classi di antibiotici, essenzialmente alle glicilcicline, polimixine ed aminoglicosidi, e hanno un'elevata mortalità in caso di batteriemia^{2, 3}.

La *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC) è una carbapenemasi a serina che generalmente viene codificata da un gene plasmidico, per cui può essere trasmesso con facilità da un ceppo all'altro⁴. Va in oltre sottolineato che tale enzima non è esclusivo di *Klebsiella pneumoniae*, ma più raramente è stato riscontrato anche in altre *Enterobacteriaceae*, quali *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* ecc.

Attualmente, si ritiene che la colonizzazione intestinale sia la sorgente principale per la disseminazione epidemica di *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi KPC (KPC-Kp), e sia inoltre associata al rischio di sviluppare infezione da KPC-Kp^{5, 6}.

Epidemiologia

Le *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemici, inesistenti fino ai primi anni '90, rappresentano ad oggi una vera e propria epidemia negli ospedali di molti Paesi, fra cui l'Italia rappresenta uno dei maggiori bacini. La KPC-Kp rappresenta il capostipite di questa classe.

Fu identificata per la prima volta in North Carolina, USA, nel 1996⁴, ma è dai primi anni 2000 che si è diffuso su scala mondiale; progressivamente, questo germe si è reso responsabile di epidemie intraospedaliere negli Stati Uniti, dove nel 2006 il 38% delle *K. pneumoniae* isolate produceva KPC⁷. Il primo caso al di fuori degli USA è stato isolato a Israele⁸, dove nell'ospedale di Tel Aviv fra il 2005 e il 2006 sono state isolate KPC-Kp geneticamente correlate ai ceppi circolanti negli USA⁹.

Successivamente, nel 2007 si è verificata un'epidemia ospedaliera in Grecia¹⁰, dove il tasso di resistenza ai carbapenemi di *K. pneumoniae* nel 2012 risultava essere del 60,5% (dati della rete di sorveglianza ERAS).

Nel nostro Paese la prima KPC-Kp è stata isolata a Firenze nel 2008 da un paziente con un'infezione intra-addominale

complicata¹¹ anche se sembra che sia entrata da una paziente operata in Grecia e trasferita poi in un ospedale della Liguria. Da allora questo germe si è diffuso rapidamente nel nostro Paese, passando da 2% nel triennio 2006-2009 al 30% nel 2012, secondo i dati riportati dalla rete di sorveglianza EARS¹², facendo dell'Italia uno dei principali serbatoi di KPC-Kp in Europa, assieme a Grecia e Cipro (Figura 1)

Gentamicina

La gentamicina è un antibiotico isolato per la prima volta nel 1963 da colture di *Micromonospora purpurea*, appartenente alla classe degli aminoglicosidi di cui condivide le principali caratteristiche farmacocinetiche. In clinica viene utilizzato il solfato di gentamicina, utilizzato in infusione venosa (preferibilmente lenta 20-30 min) con cui si ottengono picchi plasmatici sovrapponibili alla somministrazione intramuscolare; circola scarsamente legata alle proteine plasmatiche (circa 5%) ed ha una buona diffusione in tutti gli organi (eccetto il SNC per scarso passaggio della barriera

emato-encefalica) e tessuti, specie a livello renale dove si concentra. Viene eliminata per via renale in forma attiva senza essere stata metabolizzata. La sua emivita plasmatica è di circa 2,5 ore nei soggetti con normale funzione renale ed arriva a 48 ore nell'anurico, per cui richiede opportuna variazione posologica in pazienti con ridotto filtrato glomerulare (nei quali sarebbe opportuna la determinazione dei livelli ematici dell'antibiotico in corso di trattamento).

Viene discretamente rimossa con il trattamento emodialitico.

È un farmaco battericida, con spettro d'azione ampio: nei confronti dei batteri Gram + è attivo nei confronti degli stafilococchi (compresi produttori di beta-lattamasi) e *Listeria*, mentre ha azione scarsa verso pneumococchi, streptococchi e enterococchi; tuttavia, l'associazione con una beta-lattamina che altera la permeabilità della parete permette alla gentamicina di penetrare a livello intracellulare.

Per quanto concerne i Gram – è attiva su quasi tutte le enterobacteriacee (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella* e *Shighella*) e su alcuni ceppi di *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*. Risulta inattiva

sui germi anaerobi Gram + (Clostridi) e Gram – (Bacteroides), micoplasmi, clamidie e legionelle.

I fenomeni di resistenza batterica si realizzano attraverso tre principali meccanismi: mutazione del bersaglio ribosomiale, diminuita penetrazione nella cellula batterica e produzione di enzimi inattivanti la gentamicina stessa (acetilanti, adenilanti e fosforilanti).

In clinica viene utilizzata soprattutto nelle infezioni delle vie urinarie, nelle sepsi e nelle endocarditi, ma il suo trattamento può essere esteso, soprattutto in associazione sinergica, ogni qualvolta vi sia sulla base della clinica la necessità di una rapida attività battericida ad ampio spettro ¹³.

In virtù di tali caratteristiche, la gentamicina orale risulta una molecola ideale per la decontaminazione intestinale da KPC-Kp in quanto ha un elevato potere battericida *in vitro* (contro i ceppi sensibili), risulta virtualmente non assorbita per os e pertanto senza tossicità a livello sistemico ed inoltre, in virtù della scarsa attività sui germi anaerobi intestinali, risulta avere un impatto modesto sul microbiota intestinale.

Di non secondaria importanza risulta il fatto che la gentamicina mantiene un ruolo marginale nella terapia di

combinazione dell'infezione dal KPC-Kp, al contrario della colistina che ne rappresenta il cardine.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati valutati 48 pazienti consecutivi (30 maschi, età media $75,5 \pm 10,1$ anni) ricoverati c/o la U.O. di Medicina Generale dell'Ospedale "Versilia" con tampone rettale positivo per KPC-Kp.

Tale screening veniva effettuato, secondo procedura aziendale locale, al momento del ricovero, in tutti i pazienti provenienti da reparti a rischio (chirurgie, terapie intensive, onco-ematologie, residenze sanitarie assistite) ed in tutti coloro che avessero avuto un ricovero ospedaliero nei mesi precedenti.

I criteri di esclusione erano la presenza di una KPC-Kp resistente alla gentamicina ($MIC > 2$ mg/dl) e la storia di reazione avversa agli aminoglicosidi.

I pazienti sono stati arruolati in 12 mesi, da gennaio a dicembre 2015.

Protocollo

34 pazienti selezionati sulla base di un progetto clinico (chirurgia/procedure invasive programmate, chemioterapia, trasferimento c/o altre strutture) sono stati sottoposti a trattamento con gentamicina orale (80 mg, 1 fl per os qid).

Il tampone rettale è stato ripetuto ogni 4 giorni in tutti i pazienti colonizzati e la decontaminazione è stata definita come il riscontro di due tamponi negativi consecutivi.

Ad ogni paziente positivo per KPC-Kp sono state applicate le procedure di isolamento funzionale secondo procedura aziendale locale.

Il trattamento veniva proseguito sulla base del giudizio clinico per non oltre tre settimane. I pazienti che presentavano ancora KPC-Kp sul tampone rettale venivano definiti portatori persistenti.

L'end-point primario dello studio era la decontaminazione intestinale, definita come il riscontro di due tamponi rettali negativi consecutivi.

Sono stati valutati inoltre la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di infezione da KPC-Kp (diabete mellito, chirurgia addominale e/o intubazione nei 6 mesi precedenti, malattia ematologia, chemioterapia in atto), l'indice di comorbidità stimato secondo lo score di Charlson, la presenza di antibiotico terapia sistemica concomitante (CSAT) alla somministrazione di gentamicina orale, la coesistenza infezione da KPC-Kp, l'assunzione di antibiotici nel mese precedente, precedenti ricoveri ospedalieri e/o in RSA nei 6 mesi precedenti.

Analisi microbiologiche

Come test di screening per l'identificazione di enterobacteriaceae produttori di carbapenemasi è stato utilizzato un metodo di screening validato da tampone rettale, mediante coltura su terreno chromID[®] CARBA SMART (BioMérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France). Successivamente

l'identificazione di *K. pneumoniae* e suscettibilità antibiotica sono state eseguite mediante spettrometria di massa matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) (Vitek2, BioMérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France). La produzione di KPC è stata rilevata mediante test fenotipico di screening con dischetto di meropenem ed acido boronico. Dopo aver inoculato l'isolato su Mueller Hinton Agar II (Biolife Italiana s.r.l., v.le Monza 272, 20128 Milano, Italia) sono stati posizionati sulla piastra due dischetti contenenti 10 µg di meropenem e 600 µg di acido 3-aminofenilboronico (Diatabs™, Rosco Diagnostica Taastrupgårdsvej 30, 2630 Taastrup, Danimarca) rispettivamente; le piastre venivano lasciate in incubazione per circa 24 ore alla temperatura di 37°C. Il test è stato considerato positivo per la produzione di KPC se vi era effetto sinergico fra dischetto di acido boronico e di meropenem, con aumento dell'alone di inibizione (Figura 2). La suscettibilità microbiologica per colistina, gentamicina e tigeciclina è stata effettuata anche mediante E-test.

Analisi statistica

I risultati sono stati espresse come medie \pm DS. Un valore di $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

La differenza fra variabili quantitative è stata stimata con un test T per dati non appaiati.

Le variabili discrete sono state indagate mediante tabelle di contingenza e il test del chi-quadro con correzione di Yates (necessaria per la numerosità del campione). Tutte le variabili sono state considerate binarie ponendo pari a 0 l'assenza e pari a 1 la presenza di fattori di rischio, di CSAT, di CSAT contro anaerobi e di antibiotici assunti nel mese precedente.

E' stata eseguita un'analisi di correlazione lineare (Spearman Rank) per identificare i fattori determinanti il tempo di decontaminazione.

RISULTATI

Quarantotto pazienti con tampone rettale positivo per KPC-Kp sono stati arruolati nello studio nell'arco di 12 mesi.

Tutte le KPC-Kp isolate dal tampone rettale sono risultate sensibili alla gentamicina (MIC \leq 2 mg/l, range 0,125 – 2 mg/l). Le caratteristiche dei pazienti trattati e non trattati con gentamicina orale sono riassunte nella tabella 1.

Quattordici pazienti non sono stati sottoposti a trattamento fra i quali uno si è decontaminato in modo spontaneo (7%).

Trentaquattro pazienti hanno ricevuto la terapia con gentamicina orale. In 4 pazienti di questi non è stato possibile valutare l'end-point decontaminazione (3 pazienti sono stati trasferiti in altra struttura ed 1 paziente è deceduto dopo 3 giorni dall'inizio del trattamento).

Ventidue pazienti (73%) sono stati decontaminati dopo trattamento con gentamicina orale, mentre 8 (27%) rimanevano colonizzati (P < 0,001).

La decontaminazione non risultava influenzata dalla

presenza di CSAT, di fattori di rischio per KPC-Kp (diabete mellito, emopatia e/o chemioterapia, chirurgia addominale e/o intubazione nei 6 mesi precedenti), dell'assunzione di antibiotici nei mesi precedenti e di recenti ricoveri ospedalieri (Tabella 2).

Nei pazienti trattati con gentamicina orale, CSAT era somministrata a 17/34 pazienti per il riscontro di polmonite (n=8), infezione delle vie urinarie (n=4), infezione dei tessuti molli (n=2), endocardite (n=1). Sei pazienti presentavano inoltre altri localizzazioni di KPC-Kp: urine (n=2), espettorato (n=2), urine + espettorato (n=1), espettorato + sangue (n=1).

Gli antibiotici utilizzati erano: piperacillina/tazobactam (n=4), meropenem (n=6), tigeciclina (n=5), linezolid (n=2), teicoplanina (n=2), ceftriaxone (n=1), levofloxacina (n=1), claritromicina (n=1), amikacina (n=1), gentamicina (n=4), cotrimoxazolo (n=1), colistina (n=1), rifampicina (n=1). Nove pazienti hanno ricevuto una terapia antibiotica sistemica di combinazione con 2 o più molecole, mentre 8 hanno assunto una monoterapia.

Il tasso di decontaminazione nei pazienti trattati con la sola

gentamicina è risultato dell'80% (12/15), mentre si riduceva al 64% (9/14) nei pazienti trattati con gentamicina e CSAT ed al 60% (6/10) nei pazienti con gentamicina e CSAT con spettro attivo sugli anaerobi, anche se tale differenza non raggiungeva la significatività statistica ($p=0,68$ e $p=0,38$ rispettivamente).

La gentamicina è stata somministrata per un periodo medio di $13,5 \pm 5,9$ giorni.

Il tempo di decontaminazione era influenzato positivamente dalla MIC della gentamicina ($r=0,83$, $p<0,01$), mentre non risultava correlato a nessuno degli altri parametri esaminati.

Nei pazienti sottoposti a trattamento non è stata evidenziata l'insorgenza di ceppi di KPC-Kp resistenti alla gentamicina.

Nessuno dei pazienti trattato con la gentamicina ha mostrato effetti avversi attribuibili all'aminoglicoside.

DISCUSSIONE

Negli ultimi anni alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia di trattamenti decontaminanti selettivi in pazienti colonizzati da enterobacteriaceae multiresistenti, quale importante approccio complementare per la riduzione della diffusione e dello sviluppo di infezione da KPC-Kp¹⁴⁻¹⁶.

Nel nostro studio sono stati reclutati pazienti ricoverati in medicina interna, osservando l'efficacia del trattamento decolonizzante con gentamicina orale in modo simile a studi condotti prevalentemente su pazienti ematologici¹⁴ e chirurgici.

In contrasto con i nostri risultati, un lavoro di Lubbert et al ha riscontrato un tasso di decontaminazione spontanea ad 1 mese del 31%, e che raggiungeva l'83% a due anni.¹⁷

Tuttavia, al follow-up a 2 anni si erano presentati soltanto 6 sui 103 inizialmente arruolati (7%); inoltre, la popolazione di pazienti non era nota, mentre nel nostro lavoro sono stati selezionati pazienti internistici, che presentavano un altro

grado di comorbidità.

Un precedente lavoro disegnato per valutare l'influenza di CSAT sul trattamento con gentamicina orale ha dimostrato come la contemporanea somministrazione di antibiotico terapia sistemica possa influenzare in senso negativo la decontaminazione del paziente¹⁸. Questo trova il suo razionale nella pressione selettiva esercitata da CSAT sul microbiota intestinale che, venendo così alterato, potrebbe favorire la persistenza di KPC-Kp.

Nel nostro studio la presenza di CSAT non influenzava la decontaminazione del paziente; tuttavia, andando ad analizzare i pazienti sottoposti a CSAT con farmaci a spettro attivo sui batteri anaerobi intestinali, si può notare come vi sia un trend positivo del tasso di decontaminazione nei pazienti sottoposti al trattamento con sola gentamicina (80%) rispetto ai pazienti che oltre alla gentamicina assumevano anche CSAT attiva sui germi anaerobi intestinali (60%).

Tuttavia, i pazienti sottoposti a CSAT avevano una patologia infettiva acuta in atto, per cui non si può escludere che essa non rappresenti un marker di maggior gravità e

debilitazione, condizioni note per favorire la colonizzazione dal KPC-Kp.

Nel corso del trattamento non è stata evidenziata lo sviluppo di resistenza alla gentamicina. Questo dato sembra essere in linea con la letteratura attuale^{14, 16}, ma questa possibile evenienza deve essere tenuta in considerazione, per cui appare auspicabile non prolungare il trattamento per tempi eccessivamente lunghi.

Il nostro lavoro presenta tuttavia delle limitazioni fra cui la scarsa numerosità campionaria, la mancanza di un disegno di tipo prospettico e l'assenza del follow-up a lungo termine. In merito a quest'ultimo punto, la popolazione indagata nel nostro lavoro era caratterizzata da frequenti ricoveri ospedalieri e/o permanenza in residenze sanitarie assistite; pertanto sarebbe in ogni caso risultato difficile giudicare l'efficacia della persistenza della decontaminazione dopo gentamicina orale, in una popolazione che accede frequentemente a strutture dove alberga la KPC-Kp.

Saranno pertanto necessari studi futuri disegnati appositamente per valutare l'effetto a lungo termine del

trattamento con gentamicina orale.

Fra i punti di forza di questo lavoro vi è la selezione della popolazione indagata; al momento infatti non vi sono dati in letteratura sulla decontaminazione intestinale in pazienti ricoverati in reparti di medicina interna.

CONCLUSIONI

Il trattamento con gentamicina orale sembra essere una valida soluzione nella decontaminazione del paziente interno colonizzato da KPC-Kp.

La contemporanea somministrazione di terapia antibiotica con spettro d'azione attivo sui germi anaerobi potrebbe influire negativamente sulla decontaminazione.

Allo scopo di evitare l'insorgenza di resistenza alla gentamicina, tale decontaminazione dovrebbe essere utilizzata solo in caso di un progetto clinico ed in genere non prolungato oltre le tre settimane.

BIBLIOGRAFIA

1. Bishara J, Livne G, Ashkenazi S, Levy I, Pitlik S, Ofir O, et al. Antibacterial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Isr Med Assoc J*. 2005; 7(5): 298-301.
2. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(7): 943-50.
3. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(12): 1798-803.
4. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(4): 1151-61.
5. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control*. 2012; 40(5): 421-5.
6. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(5): 451-6.
7. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(8): 3365-70.
8. Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro L, Bishara J. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(6): 525-9.

9. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(2): 818-20.

10. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infect*. 2009; 58(3): 213-9.

11. Giani T, D'Andrea MM, Pecile P, Borgianni L, Nicoletti P, Tonelli F, et al. Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 Carbapenemase. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(11): 3793-4.

12. . European Center for Disease Prevention and Control. EARS-Net database.

13. Bassetti D. *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*. 8 edizione ed; 2006.

14. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(9): 1226-30.

15. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control*. 2013; 41(12): 1167-72.

16. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(1): 14-9.

17. Lubbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, Eckmanns T, et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control*. 2014; 42(4): 376-80.

18. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, Tagliaferri E, Arena F, Leonildi A, et al. Oral gentamicin gut decontamination for

prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(4): 1972-6.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Dr. Carlo Tascini (U.O. Malattie Infettive dell'AOUP e consulente infettivologo c/o Ospedale Versilia) per aver guidato la stewardship infettivologica ed aver collaborato con la sua esperienza alla stesura di questa tesi.

Ringrazio per il loro supporto il Dr. Daniele Taccola e il Dr. Stefano Fascetti, direttore f.f. U.O.C. Medicina Generale e direttore U.O.S. Geriatria, rispettivamente, nelle quali è avvenuto il reclutamento dei pazienti.

Un ringraziamento va alla Dr.ssa Chiara Vettori (U.O. laboratorio analisi chimico-cliniche, Ospedale Versilia) per le analisi microbiologiche e alla Dr.ssa Laura Manca (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale) per il supporto all'analisi statistica.

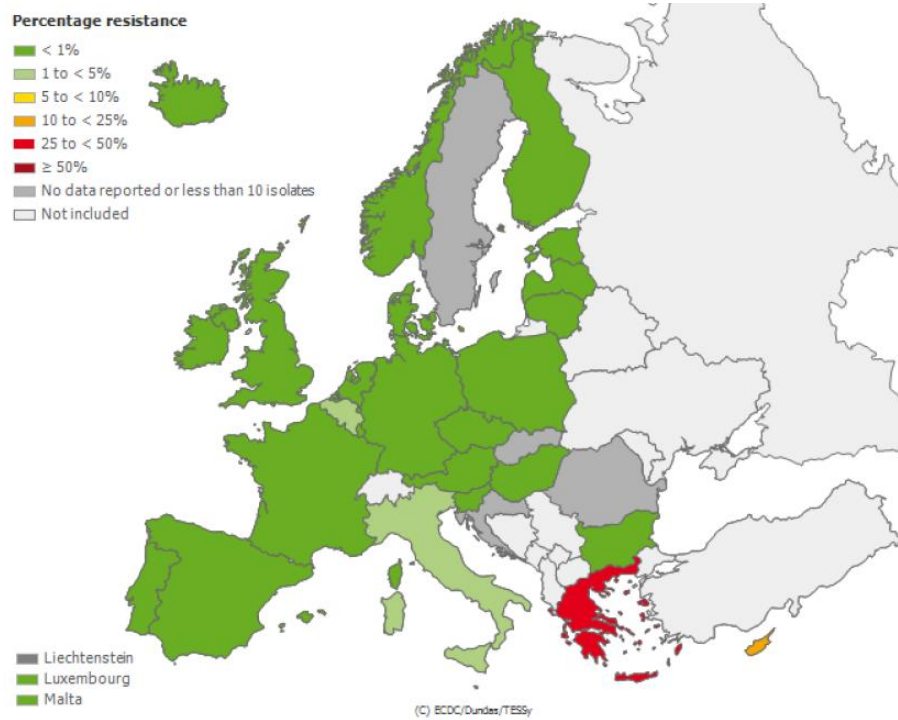
LEGENDA DELLE FIGURE

Fig 1: Percentuale di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici nel 2009 (A), 2010 (B), 2011(C), 2014 (D)

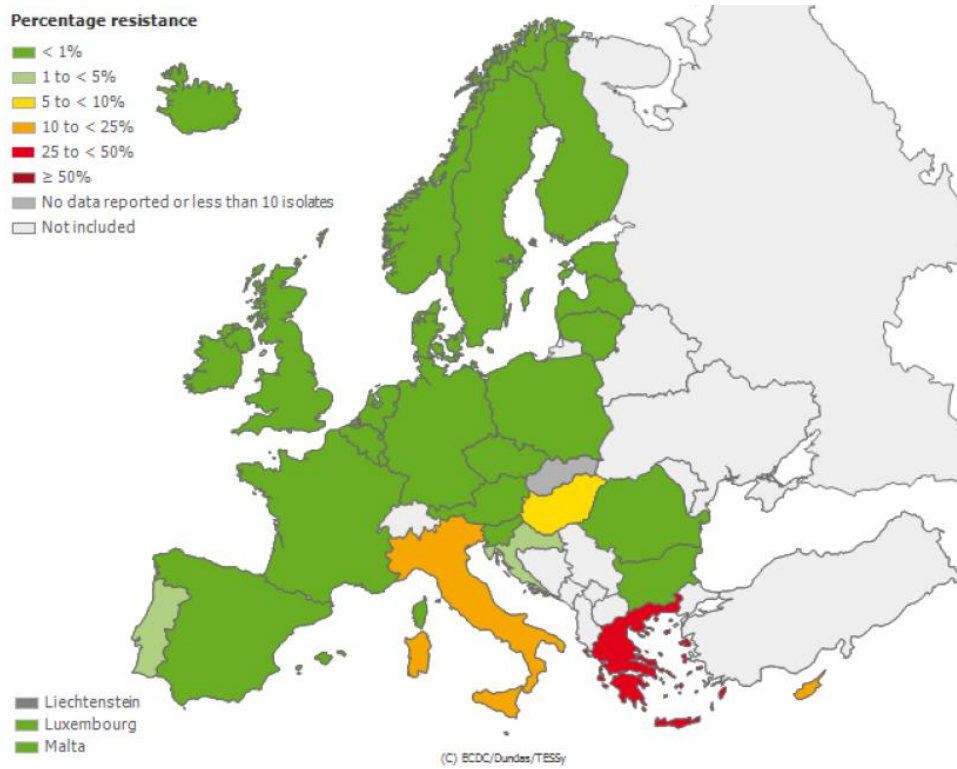
Fig 2: Test sinergismo meropenem – acido boronico su terreno Mueller Hinton Agar II con E-test di conferma

Figura 1

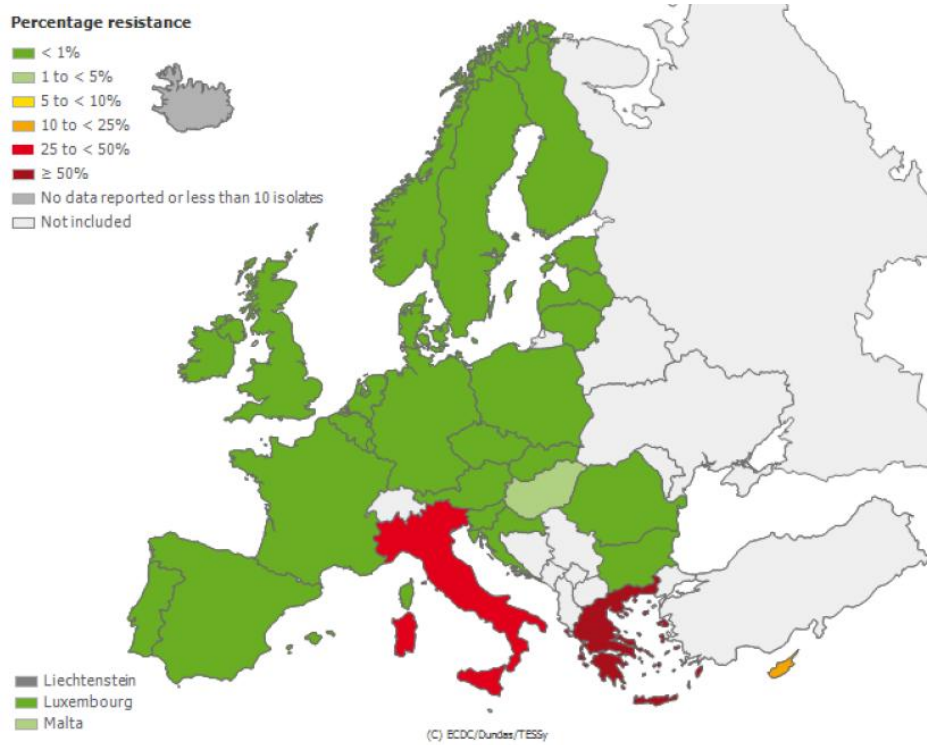
A



B



C



D

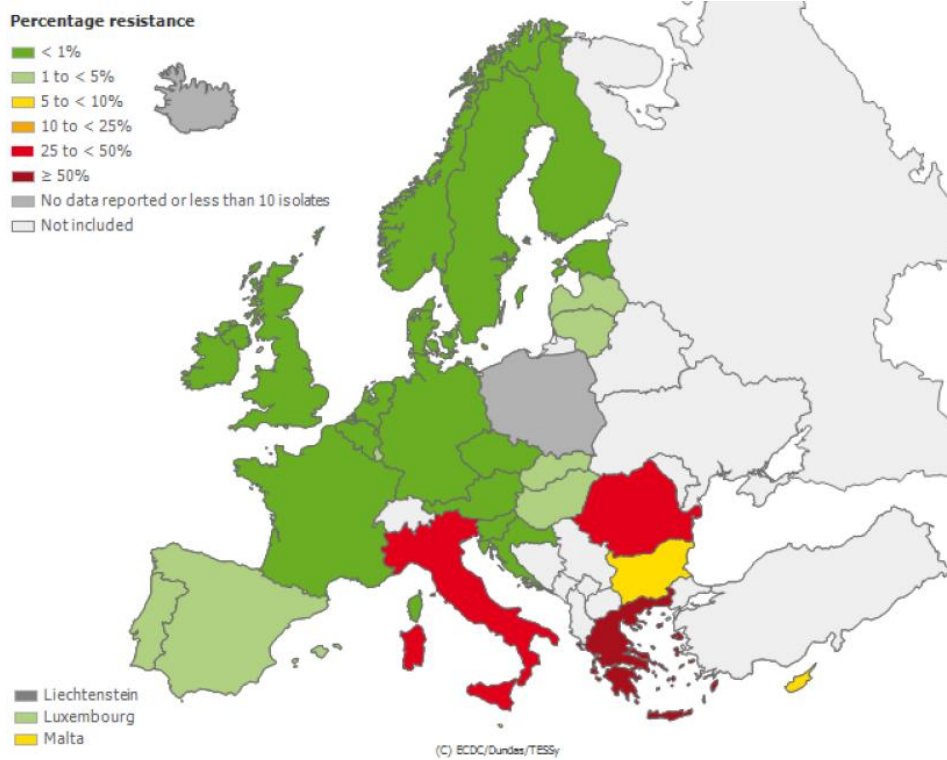


Figura 2

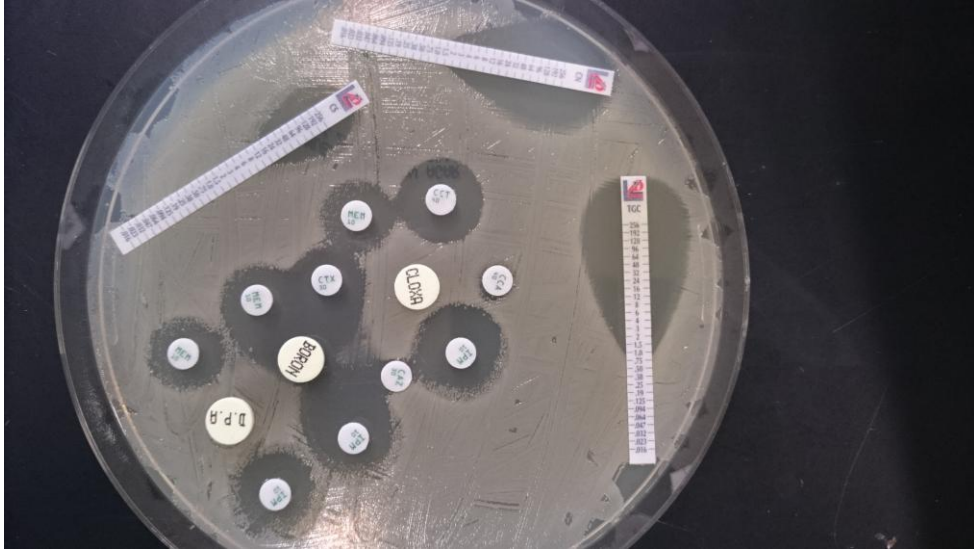


TABELLA 1

	NON TRATTATI (n=14)	TRATTATI (n=34)
Età, aa (media ± DS)	76,5 ± 12,5	75,1 ± 9,1
Maschi, n (%)	7 (50)	23 (67)
Charlson index (media ± DS)	2,61 ± 0,86	2,9 ± 1,14
Fattori rischio, n ± DS	1 ± 0,87	1,1 ± 0,9
UTI/Chirurgia, n (%)	5 (35,7)	17 (50)
RSA, n (%)	7 (50)	6 (17,6)
Ricovero 6 mesi precedenti, n (%)	12 (85,7)	25 (73,6)
Deceduti, n (%)	4 (29)	7 (30)

TABELLA 2

	DECONTAMINATI (n=22)	NON DECONTAMINATI (n=8)	P
Età, aa (media ± DS)	75,7 ± 9,8	74,4 ± 8,4	0,677
Charlson index (media ± DS)	2,9 ± 1,2	2,6 ± 0,9	0.364
CSAT	9/22 (40,9)	5/8 (62,5)	0.803
CSAT vs anaerobi	6/22 (27,2%)	4/8 (50%)	0.730
Durata trattamento	14,4 ± 5,2	16,2 ± 4,8	0.874
Tempo decontaminazione	11,6 ± 7,1	-	-