

FOFI

Da: Rapiti Alessia <a.rapiti@sanita.it>
Inviato: lunedì 18 marzo 2019 15:27
A: AIFA_Dott.ssa Santini; AMCLI_Dott.Luzzaro; ANMDO_Dott.ssa Sideli; CIP_Dott.ssa Prato; CIP_ER_Dott.ssa Moro ; CIP_Piemonte_dott.Gatto; CIP_piemonte_Dott.Raso; CIP_Puglia_Dott.Parisi ; CIP_Reg.ER_Dott Diegoli; Cip_Reg.Toscana_Prof.Rossolini; CIP_Regione FVG_Prof.Brusaferro; CIP_Regione Puglia; CIP_Regione Sardegna_Prof. Paolo Castiglia; CIP_Regione Toscana_Prof.Rossolini; Creazzola Simona Serao; Leone Maria Grazia; Urpis Marina; Nalin Daniele; Roberti Francesca; Guidotti Lucia; Scalera Giselda; Candela Loredana; FIMMG_Dott.Marrocco; FIMP_Dott.ssa Lamborghini; FNOMCEO_; FNOMCEO_Dott.Giustetto; FOFI_Dott.Liebl; FOFI_Dott.Liebl_; Fortunato D'Ancona (dancona@iss.it); Furiozzi Francesca; Gaglione Rosa; GISA_Prof.Menichetti; Iannazzo Stefania; IPASVI_Dott.ssa Mongardi ; ISS_Dott.Rezza; ISS_Dott.ssa Pantosti; IZS_LazioToscana_Dott.ssa Franco ; Lecchini Pierdaveide; Macrì Salvatore; Maraglino Francesco Paolo; MEF_Dott.Zeppleri; MinAMBIENTE_Dott.ssaGiardina; MinAMBIENTE_Dott.Zaghi; MIPAF_Dott.Ciardello; MIPAF_Dott.ssa Gangemi; MIPAF_Dr.ssa Reitano; Nicoletti Giovanni; Prof. Paolo Castiglia_Regione Sardegna; Reg.Sardegna_vet drssa Mulas; Regione Sicilia_Dr. Murolo Giuseppe; Ruiz Alvarez Maria Josefina (esterno); Angotzi Stefano; SIFO_Dr.ssa Creazzola; SIFO_DRssa Rebesco; SIM_Prof.ssa Stefani; SIMG Rossi Alessandro; SIMIT_Dott.Tinelli; SIMIT_Segreteria; SIMPIOS_Dott. Angelo Pan ; SIP_Prof.Villani; SITI_Prof.ssa Agodi
Cc: Iannazzo Stefania
Oggetto: Circolare CRPA
Allegati: RRA-ECDC_VIM-CRPA Messico_18marzo2019.pdf

Gent.mi

Si inoltra per opportuna conoscenza, con preghiera di diffusione, la nota in oggetto relativamente all' epidemia da Pseudomonas aeruginosa VIM-produttore e resistente ai carbapenemi (VIM-CRPA) in Messico.

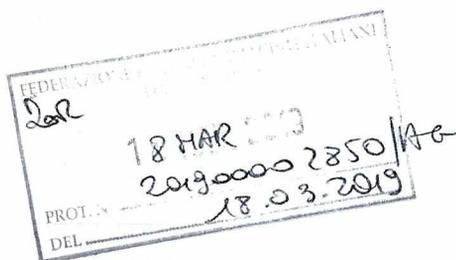
Cordiali saluti.

La segreteria AMR

Alessia Rapiti - Chiara Farfusola

Tel. 06.5994 3737 - 3778

Mail: a.rapiti@sanita.it; c.farfusola@sanita.it;





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	Stato maggiore della difesa Ispettorato generale della sanità
Assessorati alla Sanità Province Autonome Trento e Bolzano	Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale Luigi Sacco
U.S.M.A.F. – S.A.S.N.	Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri
Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari	Comando carabinieri tutela della salute – NAS sede centrale
Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione	Istituto Superiore di Sanità
Direzione Generale della programmazione sanitaria	Croce rossa italiana Reparto nazionale di sanità pubblica
Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS “Lazzaro Spallanzani”
Direzione Generale della ricerca	Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)
Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali	Componenti del Gruppo Tecnico di Coordinamento della strategia nazionale di contrasto dell'AMR e del PNCAR
AIFA	
Ministero della difesa	

**OGGETTO: *Rapid Risk Assessment dell'ECDC: epidemia da Pseudomonas aeruginosa VIM-
produttore e resistente ai carbapenemi (VIM-CRPA) – 11 marzo 2019.***

L'11 marzo 2019, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma ha pubblicato il Rapid Risk Assessment (RRA)¹ in oggetto, che si fornisce in allegato, per valutare il rischio di introduzione e ulteriore diffusione di *Pseudomonas aeruginosa* produttore della metallo-lattamasi VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase) e resistente ai carbapenemi (VIM-CRPA) nelle strutture sanitarie dell'Unione Europea (UE) e dell'Area

¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of VIM-producing carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* linked to medical tourism to Mexico – 11 March 2019, Stockholm, 2019.

Economica Europea (AEE) in seguito all'epidemia in corso in Messico, la cui fonte di infezione non è stata ancora identificata.

Informazioni sull'evento epidemico

Lo scorso 12 febbraio, l'Organizzazione Panamericana della Salute/Organizzazione Mondiale della Salute (OPS/OMS)² ha ricevuto una segnalazione relativa ad infezioni del sito chirurgico da *P. aeruginosa* antibiotico-resistente conseguente a procedure chirurgiche invasive effettuate presso strutture sanitarie a Tijuana, Messico. All'11 febbraio 2019 sono stati segnalati 20 casi, tra cui 16 confermati e 4 sospetti. Tutti i casi si sono verificati nel periodo settembre 2018 - febbraio 2019, con l'eccezione di 2, risalenti rispettivamente al 2017 e al 2015, identificati retrospettivamente. Quindici pazienti hanno riferito di aver subito interventi chirurgici, principalmente per perdita di peso, presso l'ospedale Grand View, Tijuana. La maggior parte dei casi ha sviluppato un'infezione del sito chirurgico e 13 casi sono stati ospedalizzati in nove stati degli Stati Uniti d'America per complicanze associate all'infezione da VIM-CRPA. Un caso non confermato è stato identificato in Canada. Un paziente, già affetto da altre patologie, ha sviluppato un'infezione sistemica ed è deceduto. I 17 casi per cui sono disponibili informazioni hanno un'età compresa fra 29 e 62 anni e, tra questi, 14 (82%) sono donne.

Secondo la definizione di caso del Centro per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie degli Stati Uniti (US-CDC)³, un caso confermato è un paziente con campione positivo per VIM-CRPA sottoposto ad una procedura invasiva in Messico nel mese precedente il prelievo del campione; un caso sospetto è un paziente con campione positivo per VIM-CRPA per cui non è disponibile l'identificazione del meccanismo di resistenza, o si è in attesa del risultato del test, sottoposto a una procedura invasiva in Messico nel mese precedente il prelievo del campione.

L'indagine locale presso l'ospedale Grand View ha identificato, come possibile veicolo d'infezione, strumenti non-monouso non appropriatamente sterilizzati. Considerato il potenziale rischio di trasmissione anche di altri agenti infettivi, le autorità US-CDC e l'Agenzia di Salute pubblica del Canada⁴ hanno emanato una nota in cui si raccomanda, alle persone che si sono sottoposte ad interventi chirurgici presso l'Ospedale Grand View a partire dall'1 agosto 2018, di consultare il proprio medico per sottoporsi, in via precauzionale, ai test per i seguenti patogeni trasmessi per via ematica: virus dell'epatite B, virus dell'epatite C e virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

È stata disposta la chiusura delle sale operatorie dell'ospedale Grand View ed è in corso la ricerca di ulteriori casi correlati all'epidemia.

Metà dei casi hanno riferito di aver utilizzato la stessa agenzia di viaggi per turismo sanitario, con sede negli Stati Uniti, per organizzare gli interventi chirurgici in Messico. Sebbene la maggior parte dei pazienti provenisse dagli Stati Uniti e dal Canada, l'agenzia di viaggi ha dichiarato di aver assistito, dopo l'1 agosto 2018, anche pazienti provenienti da altri paesi, inclusi due cittadini europei, con destinazione l'ospedale Grand View.

Informazioni sull'infezione da CRPA

P. aeruginosa può presentare molteplici meccanismi di resistenza, intrinseca o acquisita, frequentemente con tassi di resistenza elevata che interessano diverse classi di antimicrobici. Le carbapenemasi sono enzimi (beta-lattamasi) che conferiscono resistenza a un ampio spettro di substrati beta-lattamici, compresi i carbapenemi. La diffusione globale di queste carbapenemasi è facilitata da elementi genetici mobili e dalla disseminazione di cloni epidemici.

² World Health Organization. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection - Mexico Geneva: WHO. <https://www.who.int/csr/don/5-march-2019-carbapenem-resistant-p-aeruginosa-mex/en/>

³ Centers for Disease Control and Prevention. *Pseudomonas aeruginosa* - Bacterial infections in patients who had surgery in Mexico Atlanta: CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/pseudomonas-aeruginosa.html>

⁴ Public Health Agency of Canada. Public Health Notice - Information for Canadians who have received or are considering medical procedures in Mexico: Government of Canada; 2019. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/public-health-notice/2019/canadians-receiving-considering-medical-procedures-mexico.html>

VIM è un enzima ampiamente diffuso in Europa⁵. Le infezioni da CRPA sono difficili da curare, sia perché spesso non sono disponibili opzioni terapeutiche adeguatamente efficaci e sicure, sia perché la mortalità associata è più elevata rispetto alle infezioni da *P. aeruginosa* sensibile ai carbapenemi⁶. Nel 2017, la rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica dell'ECDC (EARS-Net), per la resistenza ai carbapenemi negli isolati invasivi di *P. aeruginosa* in UE/AEE, ha riportato una media del 17,4%, con una tendenza decrescente dal 2014 al 2017, e con forti variazioni tra i paesi, dallo 0% in Islanda al 63,4% in Romania⁷.

Sono stati segnalati diversi focolai di VIM-CRPA associati all'assistenza sanitaria in paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Italia, Paesi Bassi e Spagna), alcuni dei quali potrebbero essere correlati a procedure mediche invasive. Inoltre, per *P. aeruginosa* sono stati descritti cloni ad alto rischio caratterizzati da diffusione negli ospedali in tutto il mondo e dalla capacità di acquisire rapidamente altri geni di resistenza agli antibiotici.

Controllo di *P. aeruginosa* nelle strutture sanitarie

A causa della sua presenza ubiquitaria nell'ambiente e della sua capacità di formare biofilm, il controllo della diffusione di *P. aeruginosa* rappresenta una sfida difficile per gli ospedali e le strutture sanitarie in generale. *P. aeruginosa* comunemente contamina le fonti d'acqua, le superfici del lavandino e gli scarichi e, tramite aerosol, può diffondersi alle mani dello staff sanitario. I pazienti possono acquisire *P. aeruginosa* attraverso il contatto con le mani contaminate degli operatori sanitari o con l'ambiente. Una vasta gamma di dispositivi (medici e non) e attrezzature, tra cui broncoscopi, attrezzatura per intubazione orale, dispenser di sapone disinfettante, tamponi orali e acqua minerale in bottiglia disponibile in commercio, sono stati identificati come fonte di focolai epidemici in ospedali e altre strutture sanitarie.

Pertanto, *P. aeruginosa* è una delle principali cause di infezioni associate all'assistenza sanitaria in Europa. Nella sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico della rete HAI-Net (Healthcare-Associated Infections Surveillance Network), per il periodo 2014-2017, *P. aeruginosa* è risultato il sesto microrganismo più comunemente segnalato, su un totale di 1.022 infezioni del sito chirurgico. *P. aeruginosa* è risultata, inoltre, il microrganismo più frequentemente isolato (28%) nelle polmoniti acquisite in terapia intensiva, nel 2016.

Nell'indagine di prevalenza delle infezioni associate all'assistenza sanitaria negli ospedali per acuti in 28 paesi UE/AEE, nel 2016-2017, *P. aeruginosa* è risultato il quarto microrganismo più comune (8,0% di tutti i microrganismi segnalati), e la proporzione di CRPA su tutte le infezioni da *P. aeruginosa* è stata del 32,2%.

Il turismo medico

Il turismo medico, negli ultimi anni, ha avuto una diffusione crescente e ha portato alla comparsa di mediatori sanitari e società per il turismo medico in tutto il mondo. Alcune delle principali destinazioni sono Costa Rica, India, Malesia, Messico, Singapore, Corea del Sud, Taiwan, Thailandia, Turchia e Stati Uniti. Questo tipo di turismo riguarda più frequentemente le cure odontoiatriche, la chirurgia estetica, la cardiocirurgia, la fecondazione in vitro, la chirurgia per la perdita di peso, il trapianto di fegato e rene e la chirurgia spinale⁸.

Circa 50 milioni di persone in tutto il mondo viaggiano all'estero ogni anno per turismo sanitario, spinti da fattori quali tempi di attesa più brevi e costi inferiori nel paese di destinazione. Secondo

⁵ Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):306-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1082798/pdf/0040-04.pdf>

⁶ Liu Q, Li X, Li W, Du X, He JQ, Tao C, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality of patients with Pseudomonas aeruginosa infection: a meta-analysis. Sci Rep. 2015 Jun 25;5:11715. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479982/pdf/srep11715.pdf>

⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>

⁸ Dalen JE, Alpert JS. Medical Tourists: Incoming and Outgoing. Am J Med. 2019 Jan;132(1):9-10. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S000293431830620X?token=9542A40916A7D8D981120B5CB7DBCA2AF7BCADD85AD0C7EB7D9E94F311E46ECC5749B0927D7F041854E0DA4F17E2AB28>

una recente indagine della Commissione Europea, nell'UE/AEE, circa il 49% dei cittadini sarebbe disposto a recarsi all'estero per cure mediche⁹.

Valutazione del rischio di introduzione e ulteriore diffusione di VIM-CRPA in UE/AEE, effettuata dall'ECDC

Un numero limitato di cittadini dell'UE/AEE ha viaggiato e si è sottoposto a interventi chirurgici nelle strutture sanitarie associate all'epidemia a Tijuana, in Messico, principalmente presso l'ospedale Grand View. Pertanto, il rischio di introduzione e ulteriore diffusione di VIM-CRPA da questo specifico focolaio nelle strutture sanitarie dell'UE/AEE è stato valutato dall'ECDC come basso.

Infatti, finora, i casi di infezione da VIM-CRPA associati all'epidemia di Tijuana, in Messico, sono stati segnalati solo negli Stati Uniti, con un caso non confermato identificato in Canada. Tuttavia, a causa dell'intervallo di tempo tra l'intervento chirurgico e l'eventuale sviluppo di malattia, e della prosecuzione delle procedure chirurgiche nelle strutture sanitarie di Tijuana, fino alla segnalazione del focolaio epidemico e alla loro sospensione, potrebbero venire segnalati ulteriori casi.

Si ribadisce che le infezioni associate all'assistenza sanitaria causate da VIM-CRPA possono essere gravi e portare al decesso.

Esiste, inoltre, un rischio elevato continuo di importazione di batteri resistenti a più farmaci (multidrug resistant organisms, MDRO), in ospedali e altre strutture sanitarie dell'UE/AEE, da parte di pazienti che sono stati ospedalizzati all'estero, in paesi europei e non, per procedure mediche programmate o eventi medici imprevisti.

Due studi condotti in Francia e in Svezia hanno dimostrato che solo pochi viaggiatori che hanno consultato le agenzie di viaggio prima della partenza avevano una conoscenza sufficiente del rischio di acquisire batteri resistenti a più farmaci durante viaggi internazionali^{10,11}.

È probabile che la consapevolezza limitata caratterizzi anche i cittadini di altri paesi europei e i pazienti che viaggiano per sottoporsi a procedure mediche.

Misure di controllo dell'infezione da CRPA

Informazioni per i viaggiatori e gli operatori sanitari

L'ECDC raccomanda alle autorità sanitarie nazionali di sensibilizzare l'opinione pubblica e gli operatori sanitari sul rischio di contrarre infezioni associate all'assistenza sanitaria da batteri resistenti ai farmaci durante procedure mediche e ospedalizzazioni all'estero, specialmente in strutture sanitarie con scarsi livelli di prevenzione e controllo delle infezioni.

Ai viaggiatori potrebbero essere fornite informazioni attraverso fonti quali siti web di assistenza sanitaria e di viaggio, agenzie di viaggio e operatori sanitari.

⁹ Mainil T EE, Klijs J, Nawijn J, Peeters P. Research for TRAN Committee - Health tourism in the EU: a general investigation. Brussels: European Parliament, Policy Department for Structural and Cohesion Policies; 2017.

[http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2017/601985/IPOL_STU\(2017\)601985_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2017/601985/IPOL_STU(2017)601985_EN.pdf)

¹⁰ Migault C, Kanagaratnam L, Nguyen Y, Lebrun D, Giltat A, Hentzien M, et al. Poor knowledge among French travellers of the risk of acquiring multidrug-resistant bacteria during travel. *J Travel Med.* 2016 Jul;24(1).

https://watermark.silverchair.com/taw073.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercv7Dm3ZL_9Cf3qfKAce485ysgAAAmkw_ggJlBqkqhkIG9w0BBwaggeJWMIICUgIBADCCAKsGCSqGSib3DQEHAATaEgBlghkgBZQMEAS4wEQQMA51nsgHDtdNrHd9N_AgEQgIIChDdcOA9e-

http://www.watermark.silverchair.com/taw073.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercv7Dm3ZL_9Cf3qfKAce485ysgAAAmkw_ggJlBqkqhkIG9w0BBwaggeJWMIICUgIBADCCAKsGCSqGSib3DQEHAATaEgBlghkgBZQMEAS4wEQQMA51nsgHDtdNrHd9N_AgEQgIIChDdcOA9e-jhNwbzVNVvWoyNBNS9ifN9u2C8eIsrI2Qp7wOI53zc6gWDs0QM_ZrsI0te0k2xGPakeccHG10vppq9KUUUn6090lbbuAdcMvUw3uUPVTHfTL1HsGq3mOHsVpYxH37Fxx4oMSvHce_igbX6pFmqriPc5MCMZxm87C0MVVdz4SQibwHF9Je1K4QU_xDJ6qlemO1j3B2mFUdtV-jHjIE2WGTNOFC5I4qoBM0bNdmDCh4ZdbtHZtEzQ07uuUSMtF-JKtsQxYW0msK53ks88iREUalJQ-wRIMvEonTvQozfgjO7OU1gXG0mf9YTZNik1flrIXa8A1SVOMF-UOYbYMEBgi-GL8NPcc4NeuW9VBdFGIAvFjP9GiVKMH2EgrIQG8q23GBnYKUBxFdC6G83ikIV3MjDe5Bj8e2_kcAwHAaeLtovMMZATd14ob68bVXYKlqx-BevK_TisW5ZbRD0wiONGua88jvYrFH5wivibfFmZ5L3NSEiQtq8RM7UyRMjcl9xowwRIQAXIZJYamwjaUxPrQa7g9fcjuDZMG97L8F4Hn70N-N2-kP0FRqTcd2uW7BPVBemLkLbq_QDpwmGd-WfZ-a8IGuxp7de6hAhz4DqP97xaw8SZiopuaMvmw2Tc1Mk8nKtS2jL3Ut5aJKHuz0P0zjO5PyPDea9rSoZHmPhGdkZoxva9DFjOVwvc_nvswsegwDMm8yZw

¹¹ Wiklund S, Fagerberg I, Ortqvist A, Vading M, Giske CG, Broliden K, et al. Knowledge and understanding of antibiotic resistance and the risk of becoming a carrier when travelling abroad: a qualitative study of Swedish travellers. *Scandinavian journal of public health.* 2015 May;43(3):302-8. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1403494815571788>

La sensibilizzazione e l'informazione degli operatori sanitari potrebbe facilitare il rilevamento tempestivo di potenziali casi e il controllo di una possibile diffusione.

Prevenzione della diffusione di VIM-CRPA nelle strutture sanitarie

L'ECDC raccomanda di migliorare ed aumentare la sorveglianza, lo screening e l'isolamento preventivo nelle strutture sanitarie di pazienti che sono stati trasferiti da, o hanno avuto contatti recenti con, ospedali o altre strutture sanitarie in paesi con un'alta prevalenza di batteri resistenti a più farmaci, incluso CRPA, al fine di limitarne la diffusione. La disponibilità di documentazione relativa all'infezione da CRPA o allo stato di portatore, al momento del trasferimento transfrontaliero dei pazienti, ottimizzerebbe l'attuazione rapida ed efficace delle misure volte a prevenire la diffusione del CRPA. Secondo le linee guida dell'OMS, le misure per prevenire la trasmissione del CRPA nelle strutture sanitarie dovrebbero includere almeno le seguenti componenti: igiene delle mani (con uso appropriato di soluzioni alcoliche), precauzioni da contatto, isolamento del paziente (camera singola o coorte), pulizia ambientale e sorveglianza¹².

Test sui pazienti possibilmente esposti a patogeni ematici

A causa della violazione degli standard nella sterilizzazione di dispositivi e strumenti medici presso l'ospedale Grand View di Tijuana, i pazienti che hanno effettuato procedure invasive in questa struttura devono essere sottoposti, come precauzione, a test per l'epatite B, l'epatite C e l'HIV. Il follow-up dei pazienti esposti, da parte delle autorità nazionali, è importante per garantire che i test vengano effettuati e che ai pazienti sia fornito un supporto adeguato.

Allo scopo di permettere azioni informate e coordinate da parte delle autorità sanitarie, sono di importanza strategica la sorveglianza epidemiologica a livello locale e la tempestiva segnalazione dei casi al Ministero della Salute.

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota e al documento allegato presso le strutture sanitarie, inclusi presidi ed aziende ospedaliere, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta.

Referente:

Dr.ssa Stefania Iannazzo
Dr.ssa Michela Sabbatucci

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”**

¹² World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Health Care Facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf;jsessionid=78C00A4F9C756ED36D7E739495464F50?sequence=1>