



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

Ministero della difesa
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.

Direzione Generale della sanità animale e dei
farmaci veterinari

Federazione nazionale degli ordini dei medici
chirurghi e degli odontoiatri

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

Comando carabinieri tutela della salute – NAS
sede centrale

Direzione Generale della programmazione
sanitaria

Istituto Superiore di Sanità

Direzione Generale dei dispositivi medici e del
servizio farmaceutico

Croce rossa italiana
Reparto nazionale di sanità pubblica

Direzione Generale della ricerca

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive –
IRCCS “Lazzaro Spallanzani”

Direzione Generale della comunicazione e dei
rapporti europei e internazionali

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

AIFA

OGGETTO: *Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Emergenza della resistenza a ceftazidime-avibactam nelle Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi – 12 giugno 2018.*

Di recente è stata dimostrata l'emergenza e la diffusione di *Enterobacteriaceae*, già resistenti ai carbapenemi (CRE), con resistenza anche alla nuova combinazione di antibiotici ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI). Questa nuova combinazione antibiotica era stata sviluppata in risposta al bisogno di nuovi farmaci per combattere i crescenti tassi in tutto il mondo di batteri Gram-negativi, in particolare CRE, caratterizzati da multi-resistenza; approvata ed utilizzata negli Stati Uniti a partire dal 2015 e in Europa dal 2016. In Italia, il nuovo farmaco è disponibile dal 21 febbraio 2018, deve essere prescritto dall'infettivologo, ed è autorizzato per il solo uso ospedaliero.

Tra i meccanismi di resistenza ai carbapenemi, sono stati individuati geni di resistenza che codificano la produzione di carbapenemasi e che si trovano su plasmidi che fanno parte di cloni epidemici. Tali plasmidi permettono la diffusione e lo scambio di determinanti di resistenza all'interno della stessa specie batterica e fra specie batteriche diverse. L'emergenza e la diffusione

di ceppi di CRE altamente resistenti a CAZ-AVI desta preoccupazione anche per la rapidità dello sviluppo di questa resistenza (meno di tre anni dal lancio della nuova combinazione) che rende inefficace questo trattamento terapeutico, disponibile per le infezioni causate da batteri Gram-negativi multi-resistenti.

Ne consegue che, sebbene finora siano state riportate percentuali molto basse di resistenza a CAZ-AVI nei CRE, la recente segnalazione di casi sporadici negli USA e in Europa rappresenta una potenziale minaccia per la salute pubblica, come evidenziato nel Rapid Risk Assessment (RRA) pubblicato dal Centro Europeo per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma il 12 giugno 2018¹, che si fornisce in allegato.

Le carbapenemasi sono 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, come ad es. *K. pneumoniae* ST258 e ST11. Sono disponibili pochi antibiotici per il trattamento delle infezioni causate da CRE; le polimixine (ad esempio colistina) sono state utilizzate da sole o in combinazione con altri antibiotici, come tigeciclina, aminoglicosidi (AG) e fosfomicina. Queste terapie, tuttavia, sono spesso subottimali a causa della loro farmacocinetica, nefrotossicità (colistina e AG) e presenza o insorgenza di resistenza agli antibiotici, prima o persino durante la terapia. Le infezioni da CRE sono associate a ritardi nella somministrazione di antibiotici appropriati, prognosi peggiori, aumento di morbosità e mortalità, più lunghi periodi di degenza ospedaliera e costi ospedalieri più elevati, rispetto alle infezioni da organismi sensibili agli antibiotici.

Il primo ceppo di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi è stato identificato alla fine degli anni '90 negli Stati Uniti. Da allora, si è diffuso a livello globale, diventando endemico in alcuni paesi, tra cui l'Italia. Secondo il sistema europeo di sorveglianza EARS-Net, la percentuale di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi nel nostro paese era di circa il 33,5% nel 2015, e di circa il 33,9% nel 2016 (disponibile all'indirizzo: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).

I primi due casi di *K. pneumoniae* resistente a CAZ-AVI si sono verificati negli USA e sono stati riportati in letteratura scientifica rispettivamente nel 2015² (Los Angeles, California), e nel 2016³ (Pittsburgh, Pennsylvania).

Nel 2017⁴ è stato pubblicato un lavoro scientifico relativo ad un caso riscontrato in Germania ad Amburgo, mentre nel 2018⁵ ad un caso verificatosi in Italia a Bologna.

Nel RRA pubblicato dall'ECDC si raccomanda di introdurre, nel sistema di sorveglianza nazionale per CRE, ulteriori test fenotipici per la resistenza di CAZ-AVI.

Sistemi di sorveglianza attivi (screening) dei pazienti potenzialmente colonizzati da CRE possono consistere nella coltura del tampone rettale o di campioni fecali. In attesa dei risultati microbiologici, dovrebbero essere attuate tutte le misure di prevenzione indicate per l'interazione con pazienti a rischio/sospetti portatori di CRE⁶.

¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – 12 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

² Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing Klebsiella pneumoniae Isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6605-7.

³ Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Inf Dis*. 2016;63(12):1615-8.

⁴ Both A, Büttner H, Huang J, Perbandt M, Belmar Campos C, Christner M, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR Klebsiella pneumoniae isolate. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2483-8.

⁵ Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, Volpe SL, Scaltriti E, Giannella M, et al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing Klebsiella pneumoniae during ceftazidime/avibactam treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2018.

⁶ Magiorakos et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2017) 6:113.

Nel RRA viene sottolineata l'importanza della comunicazione tempestiva dei risultati del test di suscettibilità antimicrobica per CAZ-AVI al personale clinico, in particolare ai medici infettivologi e ai microbiologi clinici, per consentire decisioni informate riguardanti la terapia, un adeguato follow-up del paziente e l'applicazione delle misure di prevenzione e controllo dell'infezione, al fine di ridurre al minimo il rischio di trasmissione e diffusione.

Eventuali soggetti portatori o infetti da CRE resistenti a CAZ-AVI devono essere prontamente segnalati e notificati dal Ministero della Salute sul sistema di risposta e allarme rapido (Early Warning and Response System, EWRS), ai sensi dell'articolo 9 della decisione 1082/2013/UE sulle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero, che consente lo scambio di informazioni rilevanti per la salute pubblica tra le autorità sanitarie dei Paesi membri dell'Unione Europea. L'uso dell'Epidemic Intelligence System (EPIS) è incoraggiato, al fine di garantire una condivisione tempestiva delle informazioni tra le autorità sanitarie pubbliche.

La rilevazione tempestiva anche di un singolo isolato di CRE resistente a CAZ-AVI, l'adozione di strategie terapeutiche alternative che limitino la selezione di ceppi di CRE resistenti anche a CAZ-AVI e l'implementazione immediata di appropriate misure di prevenzione e controllo consentiranno di limitare l'emergenza e la diffusione di ceppi CRE CAZ-AVI resistenti.

Pertanto, allo scopo di permettere azioni informate e coordinate da parte delle autorità sanitarie sono di importanza strategica la sorveglianza epidemiologica e la tempestiva segnalazione dei casi al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità.

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

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”*