



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

Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale
Luigi Sacco

protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it

Assessorati alla Sanità Province
Autonome Trento e Bolzano

Federazione nazionale degli ordini dei medici
chirurghi e degli odontoiatri

segreteria@pec.fnomceo.it

U.S.M.A.F. – S.A.S.N.

Direzione Generale della sanità animale e dei
farmaci veterinari

Comando carabinieri tutela della salute – NAS
sede centrale srm20400@pec.carabinieri.it

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

Istituto Superiore di Sanità
protocollo.centrale@pec.iss.it

Direzione Generale della programmazione
sanitaria

Croce rossa italiana
Reparto nazionale di sanità pubblica
comitato.nazionale@cert.cri.it

Direzione Generale della ricerca

Direzione Generale della comunicazione e dei
rapporti europei e internazionali

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive –
IRCCS “Lazzaro Spallanzani”
direzionegenerale@pec.inmi.it

AIFA

direzione.generale@pec.aifa.gov.it

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

inmp@pec.inmp.it

Ministero della difesa Stato maggiore della difesa
Ispettorato generale della sanità
stamadifesa@postacert.difesa.it

Società scientifiche di settore

**OGGETTO: Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Emergenza del ceppo ipervirulento
K. pneumoniae ST23 resistente ai carbapenemi in Paesi dell'EU/EEA – 17 marzo 2021.**

Il Centro Europeo per il controllo delle malattie (ECDC) segnala la presenza, a partire dal marzo 2019, del ceppo ipervirulento di *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) ST23 in alcuni Paesi dell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE). Tale patogeno è stato isolato in due distinti cluster geografici e in casi sporadici. Inizialmente, i ceppi di hvKp sono stati identificati principalmente in Asia, soprattutto acquisiti in comunità e solo raramente resistenti agli antibiotici. Tuttavia, rapporti recenti

indicano un aumento della loro distribuzione geografica, circolazione in strutture sanitarie e multiresistenza. In particolare, le prime segnalazioni di hvKp provenivano da Taiwan e dal sud-est asiatico a metà degli anni '80 e '90. HvKp è considerata la principale causa di ascesso epatico in Hong Kong (Cina), Singapore, Corea del Sud e Taiwan. In dieci città cinesi, una media del 37,8% degli isolati di *K. pneumoniae* che causano infezioni associate all'assistenza sanitaria è risultata di tipo hvKp, con il tasso più alto (73,9%) a Wuhan¹. In UE/SEE, i primi tre ceppi hvKp ST23² erano isolati invasivi umani identificati nel 1997 in Belgio, Paesi Bassi e Spagna. I rapporti predisposti da vari Paesi ne indicano una diffusione mondiale, con una prevalenza ancora relativamente bassa^{3,4}.

La comparsa di questi isolati di *K. pneumoniae* ipervirulenti e resistenti agli antibiotici “di riserva”, come i carbapenemi, è motivo di seria preoccupazione poiché, a differenza dei ceppi di *K. pneumoniae* “classici”, i ceppi hvKp sono in grado di causare infezioni gravi anche in individui giovani e sani, in comunità, e con disseminazione a vari siti del corpo. La hvKp, infatti, può causare infezioni invasive, come ascesso epatico, polmonite o ascesso polmonare, sia in soggetti sani che immunocompromessi⁵. La hvKp dagli ascessi epatici si diffonde spesso a siti distanti causando meningite, fascite necrotizzante e endoftalmite⁶. Inoltre, in Australia è stata descritta come rara complicanza dell'hvKp una osteomielite multifocale in un uomo di 20 anni precedentemente sano. Le infezioni gravi da hvKp sono associate ad elevata morbilità e mortalità, principalmente a causa dell'elevata invasività dell'hvKp e della rapida progressione della malattia. Queste infezioni sono, pertanto, molto difficili da curare. È prevedibile quindi che la morbilità e la mortalità legate a queste infezioni siano ancora più elevate nel caso in cui i ceppi di hvKp siano resistenti ai carbapenemi e si diffondano in ambienti sanitari, colpendo pazienti vulnerabili. Sebbene fino ad oggi siano stati segnalati solo pochi casi nell'UE/SEE, è importante identificarli precocemente e prevenire una loro ulteriore diffusione per evitare che ceppi che producono carbapenemasi si associno all'assistenza sanitaria, come accaduto per *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi “classico”. Il rischio associato all'ulteriore diffusione nell'UE/SEE dell'hvKp produttore di carbapenemasi è attualmente considerato moderato, e potrebbe diventare elevato se hvKp ST23 si diffondesse nelle strutture sanitarie.

Si raccomanda, pertanto, di informare il personale sanitario e i laboratori di microbiologia clinica, che devono essere in grado di identificare isolati di hvKp, anche solo sospetti, per esempio sulla base di criteri clinici, come la comparsa dell'infezione in comunità in soggetti senza particolari comorbidità, o criteri microbiologici, come ipermucoviscosità e “string test” positivo, con o senza resistenza antimicrobica.

Sono necessari studi specifici per determinare la prevalenza di hvKp ST23 nell'UE/SEE. La raccolta di dati prospettici su hvKp, compresi i dati epidemiologici sui casi e sui fattori di rischio associati, migliorerebbe la comprensione della diffusione nazionale e delle vie di trasmissione di questo patogeno, oltre a fornire indicazioni sulla necessità di misure specifiche di sorveglianza e controllo.

I dettagli di WGS (Whole Genome Sequencing) e i risultati dell'analisi genetica condotta sui ceppi disponibili isolati nel mondo sono descritti nel documento Rapid Risk Assessment allegato (Allegato 2), nella sezione “WGS analysis”.

Le informazioni sui ceppi di hvKp ST23 isolati in EU/SEE sono state raccolte da database pubblici (n = 26) o dai laboratori nazionali di riferimento (NRL) dei vari Paesi in risposta a una richiesta di dati inviata alla rete di sorveglianza europea dei geni che conferiscono resistenza agli antimicrobici (EURGen-Net) (n = 12). Gli isolati descritti nei database pubblici erano riportati da Austria (n=1), Belgio (n=1), Cecoslovacchia (n=3), Danimarca (n=2), Estonia (n=1), Francia (n=9), Germania (n=1), Italia (n=2), Norvegia (n=4), Paesi Bassi (n=1), Spagna (n=1). L'analisi ha mostrato che molti dei ceppi isolati dopo il 2012 erano portatori di geni codificanti per le carbapenemasi, più frequentemente bla_{OXA-48}. In Italia, sono

¹ Zhang Y, et al. High Prevalence of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Infection in China: Geographic Distribution, Clinical Characteristics, and Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Oct;60(10):6115-20

² Lam MMC, et al. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination. *Nature communications*. 2018 Jul 13;9(1):2703

³ Siu LK, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2012 Nov;12(11):881-7.

⁴ Shon AS, et al. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):107-18.

⁵ Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016 Sep;80(3):629-61

⁶ Siu LK, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2012 Nov;12(11):881-7

stati sequenziati due isolati (isolati rispettivamente nel 2014 e nel 2016) che hanno mostrato sequenza simile (40-81 nucleotidi di differenza) a quella dei ceppi identificati in Irlanda nel 2020. In particolare, l'isolato italiano del 2016 era portatore di bla_{VIM-1}.

Pattern di resistenza antibiotica

Secondo la letteratura, e come mostrato nel rapporto di valutazione dell'ECDC, negli ultimi anni sono stati rilevati diversi tipi di carbapenemasi in isolati hvKp tra cui OXA-48-like, KPC, NDM e VIM. L'acquisizione del gene codificante per la carbapenemasi probabilmente è avvenuta in modo indipendente, in varie occasioni, per acquisizione di plasmidi di resistenza. Gli isolati nell'UE/EEA nella clade principale K1 ST23 avevano acquisito principalmente la carbapenemasi OXA-48, che spesso si traduce in una resistenza ai carbapenemi di basso livello. Tuttavia, sono stati descritti fallimenti nel trattamento con carbapenemi di infezioni causate da batteri produttori di OXA-48, così come, in modelli animali, una mancanza di attività dei carbapenemi contro Enterobacterales produttori di OXA-48 nonostante la sensibilità *in vitro*⁷. Inoltre, in letteratura sono stati descritti anche ceppi hvKp ST23 resistenti alla colistina e a ceftazidime-avibactam^{8,9}. Recentemente è stato segnalato dalla Spagna un isolato di hvKp ST23 ampiamente resistente ai farmaci¹⁰. Questi studi indicano che le infezioni da hvKp ST23 possono diventare sempre più difficili da trattare.

Potenziali vie di diffusione

Acquisizione e trasmissione in comunità

Come per altre specie di Enterobacterales, l'acquisizione di hvKp potrebbe avvenire tramite alimenti o acqua contaminati, con trasmissione da persona a persona in situazioni di contatto stretto (per esempio, tra i membri di una famiglia) e, possibilmente, per trasmissione zoonotica¹¹. In generale, hvKp fa parte della flora intestinale di individui sani e può diffondersi per via oro-fecale¹². La contaminazione di un alimento (cetriolo) con hvKp ST23 portatore del gene bla_{KPC-2} è stata descritta in Cina¹³. In alcune aree dell'Asia, c'è un'alta prevalenza di portatori di hvKp nella popolazione, con una probabilità elevata di trasmissione laddove le misure di igiene e prevenzione non vengano applicate in modo corretto. Tuttavia, è difficile stimare la probabilità di trasmissione in comunità nell'UE/SEE considerando segnalazioni provenienti da altre aree geografiche con condizioni climatiche, ambientali e abitudini di vita diverse. Poiché hvKp può trovarsi anche nell'ambiente, questo potrebbe influire sulla prevalenza nella popolazione generale e quindi sul conseguente rischio di ulteriore trasmissione nella comunità. Il ruolo svolto dall'ambiente nell'emergenza e nella diffusione dell'AMR¹⁴, anche attraverso la catena alimentare¹⁵, può essere importante.

Il principale serbatoio per l'infezione umana da hvKp rimane la flora intestinale del paziente¹⁶. Nella comunità, la trasmissione di Enterobacterales, inclusa *K. pneumoniae* multiresistente e ipervirulenta, probabilmente si traduce nella maggior parte dei casi in una colonizzazione intestinale silente, transitoria

⁷ Stewart A, Harris P, Henderson A, Paterson D. Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Nov;62(11).

⁸ Lu Y, et al. The Occurrence of Colistin-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China. *Front Microbiol.* 2018;9:2568.

⁹ Li D, et al. Emergence of Hypervirulent Ceftazidime/Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in a Chinese Tertiary Hospital. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2673-80.

¹⁰ Hernández M, et al. First Report of an Extensively Drug-Resistant ST23 *Klebsiella pneumoniae* of Capsular Serotype K1 Co-Producing CTX-M-15, OXA-48 and ArmA in Spain. *Antibiotics (Basel).* 2021 Feb 4;10(2).

¹¹ Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jun 19;32(3).

¹² Choby JE, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020 Mar;287(3):283-300.

¹³ Liu BT, et al. Characteristics of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Ready-to-Eat Vegetables in China. *Front Microbiol.* 2018;9:1147.

¹⁴ Giardina S et al., Approccio ambientale all'antimicrobico-resistenza. 2021, iii, 40 p. Rapporti ISTISAN 21/3

¹⁵ EFSA. Resistenza agli antimicrobici e ambienti di produzione degli alimenti: fonti e opzioni per il controllo. *EFSA Journal* 2021;19(6):6651. Disponibile al link: <https://www.efsa.europa.eu/it/news/antimicrobial-resistance-and-food-production-environment-sources-and-control-options>

¹⁶ Chung DR, et al. Fecal carriage of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* ST23 strains closely related to liver abscess isolates in Koreans living in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Apr;31(4):481-6.

¹⁶ Choby JE, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020 Mar;287(3):283-300.

o persistente, con solo una minoranza di infezioni clinicamente manifeste. La frequenza con cui si sviluppa l'infezione non è attualmente chiara e, in assenza di studi specifici, non è possibile valutare la prevalenza di hvKp nella popolazione UE/SEE. La diagnosi clinica e il rilevamento dell'hvKp in comunità è difficoltoso e richiede test molecolari per una identificazione affidabile. In pratica, nella maggior parte dei casi, l'individuazione dei casi in comunità dipende dal riconoscimento delle caratteristiche cliniche di una tipica infezione da hvKp a esordio comunitario quando il paziente richiede assistenza sanitaria.

Trasmissione in strutture di assistenza

Il passaggio da infezione acquisita in comunità a infezione associata all'assistenza sanitaria sembra essersi già verificato in aree in cui hvKp è endemica, ad es. in Asia, e in particolare Cina, Iran e Russia, oltre che in Irlanda, Polonia e Germania. Sebbene i fattori di rischio per le infezioni da *K. pneumoniae* multiresistenti "classiche" includono, ad esempio, la presenza di malattie croniche, dispositivi invasivi, e la degenza in reparti di terapia intensiva, la popolazione di pazienti a rischio di infezioni da hvKp è molto più ampia, comprendendo anche individui senza apparenti fattori di rischio. Inoltre, i geni che conferiscono ipervirulenza possono venire acquisiti da cloni multiresistenti "classici" di *K. pneumoniae*, noti per la trasmissione negli ambienti sanitari. Studi specifici a riguardo evidenziano che alcuni degli isolati presenti nei vari Paesi risultano strettamente correlati, indicando una trasmissione transfrontaliera recente di hvKp.

Opzioni di risposta

Consapevolezza e capacità di laboratorio per l'identificazione di hvKP

Il personale clinico e/o il personale dei laboratori di analisi devono sospettare infezioni da hvKp sulla base di una diffusione insolita di infezioni da *K. pneumoniae* caratterizzate da particolare gravità e mortalità, insorte generalmente in comunità anche in soggetti senza particolari comorbidità e/o ipermucoviscosità delle colonie batteriche del ceppo isolato. In questi casi, è fondamentale che i clinici richiedano tempestivamente al laboratorio l'esecuzione di un test per la caratterizzazione di un ceppo ipervirulento. Sarebbe necessario, infatti, considerare nella diagnostica e nel processo decisionale clinico non solo il fenomeno della resistenza antimicrobica, ma anche altre caratteristiche batteriche ugualmente pericolose, come la ipervirulenza.

Attualmente, l'identificazione affidabile di hvKp richiede l'utilizzo di test molecolari o, se nelle capacità diagnostiche del laboratorio, il sequenziamento dell'intero genoma (WGS). In particolare, sarebbe utile identificare il Sequence Type (ST) che può indirizzare verso un clone ipervirulento (es. ST23) ed alcuni geni di virulenza rilevanti (per esempio, *rmpA* e *magA*) oltre ai geni di resistenza. Quindi i Laboratori di Riferimento Regionali dovrebbero attrezzarsi per queste rilevazioni poiché l'identificazione dell'ipervirulenza potrebbe fornire preziose informazioni per la gestione clinica dei pazienti con infezione da hvKp.

Raccolta prospettica dei dati ed eventuale sorveglianza

La collezione sistematica degli isolati hvKp nei RRL, come anche la raccolta di dati epidemiologici sui casi e sui fattori di rischio associati, migliorerebbe la comprensione della diffusione nazionale, oltre che europea, di questo patogeno e delle vie di trasmissione, e favorirebbe le necessarie azioni di controllo. Pertanto, è opportuno segnalare tempestivamente i **casi sospetti** (qualunque infezione comunitaria grave causata da *K. pneumoniae*, con colonie ipermucoviscose, soprattutto in soggetti senza fattori di rischio) e i **casi confermati** (infezioni comunitarie da hvKp ST23) al Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ufficio 5, scrivendo all'indirizzo malinf@sanita.it. La segnalazione dovrà avvenire con l'utilizzo della **scheda specifica per questo patogeno (Allegato 1)**. La stessa scheda dovrà essere nuovamente inviata in seguito, con le informazioni aggiornate, incluse quelle sull'evoluzione e l'esito, nel caso non fossero disponibili al momento del primo invio. I casi sospetti andranno confermati o diversamente segnalati non appena disponibili i risultati delle indagini molecolari.

In caso di necessità, per approfondimenti microbiologici, gli isolati possono essere inviati al Laboratorio di Riferimento Nazionale per l'Antibiotico-Resistenza dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), all'attenzione della dott.ssa Monica Monaco, presso il Dip. Malattie Infettive - Reparto Antibiotico-Resistenza e Patogeni Speciali, viale Regina Elena 299 - Roma, previo contatto (Tel. 06.49903288 - 06.49902331, e-mail ariss@iss.it e sorveglianza.kpc@iss.it).

Studi locali sulla presenza di geni di virulenza in sottogruppi di isolati invasivi di hvKp in comunità fornirebbero dati sulla prevalenza di queste infezioni nel nostro Paese e supporterebbero l'opportunità di predisporre una sorveglianza dedicata.

Misure di prevenzione e controllo dell'infezione (IPC)

Per hvKp mancano dati riguardanti l'efficacia delle misure di IPC specifiche. Pertanto, nelle strutture di assistenza per acuti, così come in quelle di lungodegenza, dovrebbero essere applicate misure di IPC potenziate, in analogia alle misure di controllo potenziate necessarie per *K. pneumoniae* "classico" resistente ai carbapenemi. Misure di IPC per prevenire la diffusione di Enterobacterales produttori di carbapenemasi sono riportate nelle precedenti Circolari del Ministero della Salute^{17,18}.

Si rammenta la disponibilità dei manuali rilevanti pubblicati sul portale ministeriale¹⁹ "Linee guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie" e "Manuale di implementazione per prevenire e controllare la diffusione di organismi resistenti ai carbapenemi a livello nazionale e nelle strutture sanitarie".

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota presso le strutture sanitarie operanti sul territorio nazionale, inclusi presidi ed aziende ospedaliere, i MMG e i PLS.

Dr.ssa Michela Sabbatucci m.sabbatucci@sanita.it

Dr.ssa Patrizia Parodi p.parodi@sanita.it

Il Direttore dell'Ufficio 05 DGPRES
Dott. Francesco Maraglino f.maraglino@sanita.it

Il Direttore Generale DGPRES

***F.to Dott. Giovanni REZZA**

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

¹⁷ Circolare Ministero della Salute 0001479-17/01/2020-DGPRES-DGPRES-P. "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) –ERRATA CORRIGE.

¹⁸ Circolare Ministero della Salute 0035086-03/12/2019-DGPRES-MDS-P "Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Enterobatteri Resistenti ai carbapenemi (CRE) – 26 settembre 2019", disponibile al link <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=71976&parte=1%20&serie=null>

¹⁹ Portale del Ministero della Salute, "Linee guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie" e "Manuale di implementazione per prevenire e controllare la diffusione di organismi resistenti ai carbapenemi a livello nazionale e nelle strutture sanitarie", disponibili al link https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5234