

Report aggregati della resistenza agli antibiotici: è tempo di cambiare?

Antimicrobial-resistance epidemiological reports: time to make a change?

Fabio Arena

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Foggia

A partire dagli anni '60, si è avuta, per la prima volta, la percezione che l'antibiotico-resistenza (AR), negli isolati batterici responsabili di infezioni umane, potesse rappresentare un pericolo per la salute pubblica. È emersa, quindi, la consapevolezza della necessità di monitorare e quantificare il fenomeno in maniera sistematica.

La piena comprensione del fenomeno della AR, oltre che dalla disponibilità di metodi di laboratorio, è dipendente dalle modalità con le quali i risultati dei test di sensibilità vengono riportati in forma puntuale e aggregata.

In particolare, nel tempo si è assistito ad un consolidamento delle modalità con le quali vengono elaborati i report aggregati della sensibilità agli antibiotici.

Per report aggregato si intende un report che sintetizza in maniera grafica o tabulare i dati di sensibilità ad una o più molecole antibiotiche per un gruppo omogeneo di isolati batterici (in genere appartenenti alla stessa specie microbica) ottenuti da campioni clinici di pazienti, in un certo intervallo di tempo, in una determinata area geografica, in struttura assistenziale o in un suo settore (area di degenza, reparto). Sono possibili ulteriori aggregazioni per classe di età del paziente dal quale è stato ottenuto l'isolato batterico o per genere del paziente.¹

Un esempio paradigmatico di report aggregato è quello elaborato con cadenza annuale da ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), basato sulla rete di sorveglianza europea dei Laboratori di Microbiologia "The European Surveillance System" (TESSy) e consultabile gratuitamente online tramite la piattaforma customizzabile: Sureveillance ATLAS of infectious diseases (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>) (figura 1). Questo report, scaricabile anche in forma estesa e descrittiva in PDF, riassume i dati di prevalenza delle AR per le 8 principali specie batteriche e per un sottogruppo limitato di antibiotici, relativamente agli isolati invasivi (sangue e liquor) nei vari Paesi europei, a cadenza annuale.

Questo tipo di report, oltre ad avere un importante ruolo "culturale" e divulgativo, riveste un ruolo fondamentale in termini di indirizzo delle politiche nazionali e sovranazio-

nali per il contenimento della AR. Negli anni, la rete di laboratori partecipanti alla sorveglianza si è progressivamente allargata fornendo una sempre più dettagliata rappresentazione della realtà epidemiologica. L'Italia, in particolare partecipa alla rete con quasi 200 laboratori, distribuiti sul territorio nazionale.

La declinazione a livello nazionale italiano del report ECDC è rappresentata dalle elaborazioni della rete AR-ISS (Antibiotico-Resistenza Istituto Superiore della Sanità <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>). Il sistema, partendo dalla stessa base dati dei TESSy, fornisce elaborazioni che raggiungono il dettaglio regionale e consentono di apprezzare le differenze esistenti tra le aree geografiche della penisola. Alcune regioni, inoltre, da diversi anni, si sono dotate di sistemi di sorveglianza regionali che forniscono un maggiore dettaglio di informazione rispetto al report AR-ISS: maggior numero di specie, antibiotici o materiali biologici oggetto di analisi. Campania, Toscana, Emilia Romagna e Friuli Venezia Giulia sono le regioni nelle quali i report vengono elaborati da più tempo e con maggiore continuità.

Il report nazionale AR-ISS e quelli regionali, benché estremamente utili a monitorare i trend relativi alla AR, presentano alcuni limiti che li rendono scarsamente utilizzabili nella pratica clinica quotidiana.

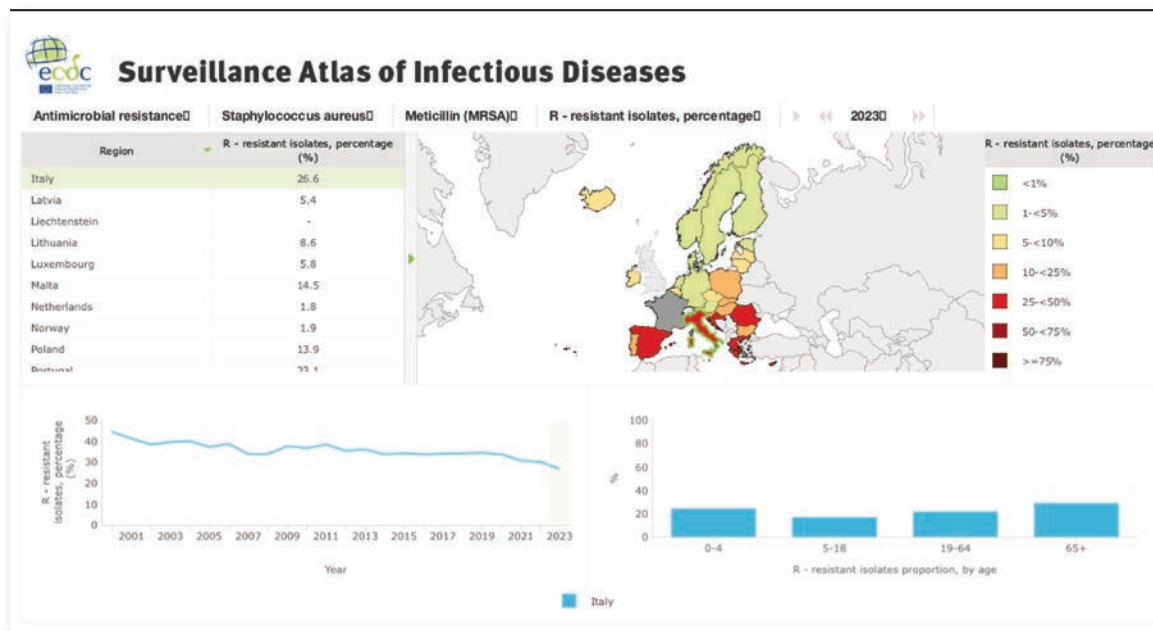
Fra i limiti principali: i) informazione limitata al dato di prevalenza; ii) set limitato di combinazioni specie/AR; iii) periodicità annuale; iv) dettaglio al massimo a livello provinciale o della singola azienda sanitaria, in assenza di una stratificazione per setting assistenziale; v) mancanza di informazione sui nuovi farmaci commercializzati; vi) assenza di informazioni sul meccanismo molecolare di resistenza che sottende al fenotipo di AR.

L'ultimo aspetto elencato, in particolare, è attualmente limitante soprattutto nell'impostazione della terapia antibiotica per le infezioni più gravi causate da batteri multi-resistenti (soprattutto gli Enterobatteri produttori di carbapenemasi, CPE). Nel 2023, in Italia, il tipo di CPE più frequentemente isolato da casi di batteriemia è stato *Klebsiella pneumoniae* produttore della carbapenemasi tipo KPC (KP-KPC) (2326 casi segnalati nel sistema di sorveglianza coordinato da ISS²).

Negli ultimi anni, il corredo diagnostico disponibile per le infezioni gravi da CPE si è arricchito con la commercializzazione di test rapidi molecolari, in grado di rilevare precocemente (almeno 24 ore prima dei test convenzionali culturali), oltre che la specie del microorganismo presente

Corrispondenza: **Fabio Arena**
e-mail: fabio.arena@unifg.it

Figura 1. Surveillance Atlas of Infectious Diseases di ECDC.*



* I dati sono forniti dall'ECDC sulla base delle informazioni fornite dall'OMS e dai Ministeri della Salute dei Paesi coinvolti.

nel campione biologico, anche la presenza/assenza di un meccanismo di resistenza. Per le CPE questa informazione è particolarmente preziosa perché permette di impostare, con maggiore rapidità rispetto al passato, una terapia empirica ragionata, con farmaci di nuova generazione, che verosimilmente avrà attività nei confronti dell'agente eziologico dell'infezione, basandosi sul meccanismo di resistenza rilevato, in attesa dell'esito dei risultati colturali convenzionali.³

A scopo esemplificativo, se si rileva in una batteriemia, la presenza nel sangue del paziente di KP-KPC, si può ragionevolmente impostare una terapia con ceftazidime-avibactam, in attesa del risultato dell'antibiogramma fenotipico. Ciò è possibile perché i ceppi di KP-KPC sono normalmente sensibili alla attività di questo farmaco.

Al contrario, se l'infezione è causata da un batterio della specie *Klebsiella pneumoniae* produttore della carbapenemasi NDM, è possibile orientare la scelta dell'antibiotico su farmaci diversi da ceftazidime-avibactam (e.g. aztreonam-avibactam). Infatti, ceftazidime-avibactam non ha attività inibitoria nei confronti dei ceppi produttori di carbapenemasi di tipo NDM.⁴

Tuttavia, il quadro presentato non è statico, i batteri si evolvono, ed esistono delle varianti (per ora relativamente infrequenti) di ceppi di KP-KPC che sono resistenti a ceftazidime-avibactam a causa di mutazioni nel gene della carbapenemasi o a iperproduzione.

Pertanto, nell'impostazione di una terapia ragionata, basata sull'esito di un test molecolare rapido, sarebbe utile conoscere quale è la probabilità che, nella propria realtà epi-

demiologica locale, un ceppo di KP-KPC sia resistente a ceftazidime-avibactam ed agli altri nuovi antibiotici.

Questo esempio paradigmatico, esportabile anche ad altri meccanismi di resistenza e ad altre specie microbiche, evidenzia come, ad oggi, si presenti una grande opportunità per rivedere la modalità con la quale vengono presentati i report epidemiologici. La crescente disponibilità di informazioni rapide sui meccanismi molecolari di resistenza ci impone di includere l'informazione sul meccanismo di resistenza nei report elaborati con lo scopo di guidare la scelta della terapia empirica in attesa dell'esito definitivo dei test di sensibilità fenotipici. ■

Bibliografia

1. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. M39Ed5E, 2022.
2. Istituto Superiore di Sanità. CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2023-2024, iii, 9 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-4/2024.
3. De Angelis G, Grossi A, Menchinelli G, Boccia S, Sanguinetti M, Posteraro B. Rapid molecular tests for detection of antimicrobial resistance determinants in Gram-negative organisms from positive blood cultures: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 271-80.
4. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 521-47.