



# Ministero della Salute

Ex-DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

UFFICIO DI GABINETTO

Sede

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI A  
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE  
AUTONOME TRENTO E BOLZANO

U.S.M.A.F./SASN UFFICI DI SANITA'  
MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA

DIREZIONE GENERALE DELLA  
PROGRAMMAZIONE SANITARIA  
[dgprog@postacert.sanita.it](mailto:dgprog@postacert.sanita.it)

DIREZIONE GENERALE SANITA' ANIMALE E  
FARMACO VETERINARIO  
[dgsa@postacert.sanita.it](mailto:dgsa@postacert.sanita.it)

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI E DELLA  
COOPERAZIONE INTERNAZIONALE  
UNITA' DI CRISI  
[segr.unita-crisi@cert.esteri.it](mailto:segr.unita-crisi@cert.esteri.it)

MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN  
ITALY (MIMIT)  
[segreteria.capogabinetto@mise.gov.it](mailto:segreteria.capogabinetto@mise.gov.it)

MINISTERO DELLA DIFESA  
STATO MAGGIORE DELLA DIFESA  
ISPETTORATO GENERALE DELLA SANITA'  
MILITARE  
[stamadifesa@postacert.difesa.it](mailto:stamadifesa@postacert.difesa.it)

MINISTERO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI  
TRASPORTI  
[ufficio.gabinetto@pec.mit.gov.it](mailto:ufficio.gabinetto@pec.mit.gov.it)

MINISTERO DELL'INTERNO  
DIPARTIMENTO P.S.  
DIREZIONE CENTRALE DI SANITA'  
[dipps017.0100@pecps.interno.it](mailto:dipps017.0100@pecps.interno.it)

MINISTERO DEL TURISMO DIREZIONE  
GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE E  
DELLE POLITICHE DEL TURISMO  
[dir.programmazione@pec.ministeroturismo.gov.it](mailto:dir.programmazione@pec.ministeroturismo.gov.it)

PROTEZIONE CIVILE  
[protezionecivile@pec.governo.it](mailto:protezionecivile@pec.governo.it)

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA  
SALUTE – NAS Sede Centrale  
[cctutesalutecdo@carabinieri.it](mailto:cctutesalutecdo@carabinieri.it)

COMANDO GENERALE CORPO DELLE  
CAPITANERIE DI PORTO CENTRALE  
OPERATIVA  
[cgcp@pec.mit.gov.it](mailto:cgcp@pec.mit.gov.it)

ENAC  
[protocollo@pec.enac.gov.it](mailto:protocollo@pec.enac.gov.it)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'  
[protocollo.centrale@pec.iss.it](mailto:protocollo.centrale@pec.iss.it)

CROCE ROSSA ITALIANA  
REPARTO NAZIONALE DI SANITA' PUBBLICA  
[sg@cert.cri.it](mailto:sg@cert.cri.it)

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO  
UNIVERSITARIO OSPEDALE LUIGI SACCO  
[protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it](mailto:protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it)

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE  
INFETTIVE – IRCCS “LAZZARO SPALLANZANI”  
[direzionesanitaria@pec.inmi.it](mailto:direzionesanitaria@pec.inmi.it)

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE POPOLAZIONI  
MIGRANTI E PER IL CONTRASTO DELLE  
MALATTIE DELLA POVERTA' (INMP)  
[inmp@pec.inmp.it](mailto:inmp@pec.inmp.it)

REGIONE VENETO – ASSESSORATO ALLA  
SANITA' – DIREZIONE REGIONALE  
PREVENZIONE – COORDINAMENTO  
INTERREGIONALE DELLA PREVENZIONE  
[coordinamentointerregionaleprevenzione@regione.ve.neto.it](mailto:coordinamentointerregionaleprevenzione@regione.ve.neto.it)

CC  
CAPO DEL DIPARTIMENTO DELLA  
PREVENZIONE, DELLA RICERCA E DELLE  
EMERGENZE SANITARIE  
[dip.prevenzione@postacert.sanita.it](mailto:dip.prevenzione@postacert.sanita.it)

DIRETTORE DELLA EX-DIREZIONE GENERALE  
PREVENZIONE SANITARIA  
[dgprev@postacert.sanita.it](mailto:dgprev@postacert.sanita.it)

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI -  
DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E  
LE AUTONOMIE  
[affariregionali@pec.governo.it](mailto:affariregionali@pec.governo.it)

# **OGGETTO: RESISTENZA ANTIMICROBICA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE IPERVIRULENTA - SITUAZIONE GLOBALE**

**31 Luglio 2024**

All'inizio del 2024, il Global Antimicrobial Resistance and Surveillance System on Emerging Antimicrobial Resistance Reporting (GLASS-EAR) ha inviato una richiesta di informazioni per valutare l'attuale situazione globale data la crescente identificazione di isolati di *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) ipervirulenta sequenza tipo (ST)23 portatori di geni resistenti agli antibiotici carbapenemici - geni carbapenemasi. I ceppi di *K. pneumoniae* che possono causare gravi infezioni in individui sani e che sono stati identificati con frequenza crescente negli ultimi anni, sono considerati ipervirulenti rispetto ai ceppi classici a causa della loro capacità di infettare sia individui sani che immunodepressi e a causa della loro maggiore tendenza a produrre infezioni invasive. La presenza di hvKp ST23 è stata segnalata in almeno un paese in tutte e sei le regioni dell'OMS. L'emergere di questi isolati con resistenza agli antibiotici di ultima linea come i carbapenemi richiede la somministrazione di un trattamento antimicrobico alternativo, che potrebbe non essere disponibile in molti contesti. L'OMS raccomanda agli Stati membri di aumentare progressivamente la loro capacità diagnostica di laboratorio per consentire l'identificazione precoce e affidabile dell'hvKp, nonché di rafforzare le capacità di laboratorio nei test molecolari e nel rilevamento e nelle analisi dei geni di virulenza rilevanti oltre ai geni di resistenza. La valutazione del rischio a livello globale è moderata considerate le sfide di sorveglianza, la mancanza di informazioni sui tassi di test di laboratorio, il monitoraggio e la scala della trasmissione in comunità, il divario nei dati disponibili sulle infezioni, l'ospedalizzazione e il peso complessivo della malattia.

## **Descrizione della situazione**

All'inizio del 2024, il Global Antimicrobial Resistance and Surveillance System on Emerging Antimicrobial Resistance Reporting (GLASS-EAR) ha inviato una richiesta di informazioni ai punti focali nazionali di Antimicrobial Resistance (AMR) del Global Antimicrobial Resistance and Surveillance System (GLASS) iscritti al GLASS-AMR (n=124). L'obiettivo era valutare rapidamente l'attuale situazione globale data la crescente identificazione di isolati di *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) ipervirulenta di sequenza tipo (ST) 23 portatori di geni resistenti agli antibiotici carbapenemici (geni carbapenemasi) segnalati in diversi paesi. La trasmissione sostenuta documentata di questo lignaggio è stata osservata per diversi anni e i geni associati alla resistenza antimicrobica sono stati rilevati nei ceppi hvKp negli ultimi anni in diversi paesi.

Un totale di 43 su 124 paesi, territori e aree nelle sei regioni dell'OMS hanno fornito risposte: Africa (10); Europa (10); Mediterraneo orientale (10); Pacifico occidentale (6); America (4); Asia sud-orientale (3). Di questi, un totale di 16 paesi e territori (Algeria, Argentina, Australia, Canada, Cambogia, Regione amministrativa speciale di Hong Kong (Cina), India, Iran, Giappone, Oman, Papua Nuova Guinea, Filippine, Svizzera, Thailandia, Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord (Regno Unito) e Stati Uniti d'America) hanno segnalato la presenza di hvKp e 12 hanno segnalato specificamente la presenza del ceppo ST23-K1 (Algeria, Argentina, Australia, Canada, India, Iran, Giappone, Oman, Filippine, Svizzera, Thailandia e Regno Unito).

Le informazioni e le conoscenze sui meccanismi che aumentano la capacità dei batteri di causare la malattia sono ancora incomplete. Sono necessarie ulteriori ricerche per sviluppare strumenti diagnostici disponibili nei paesi con capacità di laboratorio limitate, che consentano una rapida identificazione delle infezioni causate dai ceppi di hvKp. È necessario scoprire nuove alternative terapeutiche mirate non solo al trattamento delle infezioni multiresistenti, ma anche alle infezioni causate da varianti ipervirulente.

## **Regione africana dell'OMS**

Nella regione africana dell'OMS, potrebbero essere presenti casi di hvKp, ma l'entità del problema non è ancora nota. Il rilevamento di hvKp ST23 portatori di geni di resistenza ai carbapenemi o di qualsiasi altro marcatore di virulenza o resistenza richiede l'uso di metodi molecolari che potrebbero non essere monitorati di routine in molti laboratori di microbiologia della regione.

Sebbene i dati sulla resistenza di *K. pneumoniae* ai carbapenemi non possano essere applicati all'intera regione a causa del numero limitato di paesi che hanno segnalato questo profilo di resistenza e della limitata copertura dei test, la resistenza di *K. pneumoniae* ai carbapenemi potrebbe già essere un problema serio nella regione africana dell'OMS che merita ulteriori indagini e richiede il rafforzamento della capacità diagnostica, interventi di prevenzione e controllo delle infezioni e l'accesso a nuovi agenti terapeutici.

### **Regione delle Americhe dell'OMS**

Nella regione delle Americhe, esiste una consolidata sorveglianza dell'AMR, che ha reso possibile documentare ampiamente il rilevamento di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* (Kp) portatori di geni di resistenza ai carbapenemi. Tuttavia, non esiste una sorveglianza sistematica che consenta l'identificazione di routine dei ceppi di hvKp e la raccolta di informazioni su questi ceppi.

I sistemi sanitari e i servizi sanitari in alcuni paesi della regione potrebbero incontrare difficoltà nell'implementazione di misure di controllo delle infezioni, nonché nell'identificazione e nella risposta adeguata ai casi di infezione da hvKp portatori di geni di resistenza ai carbapenemi. La mancanza di sospetto clinico, rilevamento e implementazione di misure di controllo delle infezioni indicate per i casi (precauzioni standard e di contatto, incluso l'isolamento), nonché il rilevamento e la gestione delle persone colonizzate dai batteri, sono alcune delle sfide da considerare di fronte a un rischio aumentato di diffusione di ceppi di hvKp portatori di carbapenemasi in contesti ospedalieri e comunitari.

### **Regione del Mediterraneo orientale dell'OMS**

I dati disponibili sulla prevalenza di hvKp sono scarsi nella regione del Mediterraneo orientale e sono documentati solo tramite sorveglianza di laboratorio per AMR all'interno di strutture sanitarie o studi epidemiologici retrospettivi in alcuni paesi.

Sebbene due paesi della regione (Iran e Oman) abbiano segnalato la presenza di hvKp dal 2018, si sa poco sulla portata della sua diffusione o sulla situazione nella maggior parte dei paesi della regione.

Con infrastrutture di laboratorio di microbiologia e capacità di rilevare hvKp limitate nella maggior parte dei paesi, almeno nove paesi che presentano conflitti prolungati o attivi o altri contesti fragili o vulnerabili, una sorveglianza rafforzata richiede maggiori investimenti nella creazione di reti di laboratorio, garantendo forniture ininterrotte e una formazione adeguata del personale di laboratorio. Un maggiore coinvolgimento di attori non statali potrebbe essere necessario in contesti fragili, colpiti da conflitti e vulnerabili. La probabilità che hvKp non venga rilevato in molti di questi contesti è alta e con spostamenti sostanziali tra i paesi della regione, le implicazioni cliniche e di salute pubblica rimangono elevate.

### **Regione europea dell'OMS**

La resistenza agli antibiotici cefalosporinici di terza generazione di Kp è diventata diffusa nella regione europea dell'OMS. Mentre molti laboratori europei eseguono regolarmente test per caratterizzare i batteri e hanno la capacità di identificazione molecolare dei geni di resistenza ai carbapenemi più frequenti, l'identificazione dei geni che aumentano la capacità dei batteri di causare una malattia (virulenza) non fa attualmente parte della diagnostica standard. Poiché il rilevamento dell'ipervirulenza non fa parte della microbiologia diagnostica di routine, l'hvKp potrebbe passare inosservato, a meno che non venga sospettato dai medici consapevoli del quadro clinico e che richiedano che gli isolati vengano inviati per un'ulteriore caratterizzazione o sequenziamento. La presentazione clinica e lo spettro esteso della malattia dell'hvKp sono ancora ignoti a molti medici nei paesi della regione europea. Inoltre, una diagnosi clinica presuntiva dipenderebbe dalla presenza di caratteristiche cliniche tipiche di un'infezione nella comunità. Questo quadro clinico potrebbe, tuttavia, differire nei pazienti vulnerabili in contesti sanitari, rendendo probabilmente difficile la diagnosi clinica dell'hvKp associato all'assistenza sanitaria.

## Regione Asia sud-orientale dell'OMS

La regione Asia sud-orientale dell'OMS ha documentato la convergenza di geni correlati sia all'ipervirulenza che alla resistenza ai carbapenemi, un fattore critico che aggrava la sfida della gestione delle infezioni causate da hvKp.

In India, sono stati fatti sforzi per caratterizzare gli isolati Kp dal 2015. L'hvKp resistente ai carbapenemi è stato identificato in India nel 2016 e, successivamente, sono stati segnalati il suo profilo clinico, l'antibiogramma, l'epidemiologia molecolare, la traiettoria evolutiva e la prevalenza delle varianti hvKp. La convergenza di meccanismi che migliorano la capacità dei batteri di causare una malattia (virulenza) e la resistenza antimicrobica in *K. pneumoniae* è stata rilevata in varie occasioni. Sono stati studiati anche i ruoli dei geni di resistenza e di virulenza in diversi tipi di *K. pneumoniae*.

Tuttavia, la sorveglianza sistematica non è ancora sviluppata nella maggior parte dei paesi della regione, rendendo difficile monitorare efficacemente i livelli di circolazione di questi ceppi. Nonostante l'istituzione di sistemi nazionali di sorveglianza AMR in diversi paesi, vi sono lacune significative nelle capacità diagnostiche ed epidemiologiche, che sono ancora in evoluzione. Il rilevamento e l'identificazione dei ceppi hvKp dipendono fortemente dalla capacità di laboratorio, che varia ampiamente nella regione. Molti laboratori non dispongono delle risorse necessarie per eseguire il sequenziamento genomico o per analizzare marcatori specifici che indicano ipervirulenza. Di conseguenza, le infezioni associate a hvKp sono probabilmente sotto-rilevate e sotto-segnaate, oscurando la vera portata della minaccia che rappresentano.

La tradizionale demarcazione della diagnosi clinica di hvKp da Kp classica è diventata più difficile nella regione a causa della mutevole epidemiologia di hvKp, che ora è più comunemente acquisita negli ospedali da pazienti con comorbidità. Il rischio di avere un'elevata prevalenza della malattia può anche essere aumentato dall'aumento delle comorbidità, in particolare il diabete, nonché da popolazioni ad alta densità e con accesso inadeguato a un'assistenza sanitaria di alta qualità nella regione

## Regione del Pacifico occidentale dell'OMS

Nella regione del Pacifico occidentale dell'OMS, a causa della diffusa resistenza agli antibiotici e delle misure insufficienti per prevenire l'infezione in varie aree, è possibile che si siano verificati casi di hvKp ma non siano stati pienamente riconosciuti. L'identificazione di ceppi di hvKp come ST23 che possiedono geni resistenti ai carbapenemi o altri tratti significativi di virulenza o resistenza richiede test diagnostici avanzati, che non sono comunemente impiegati nei laboratori di microbiologia standard. Diversi Stati membri in questa regione hanno la capacità di condurre test di sensibilità antimicrobica e rilevare ceppi di Kp con resistenza ai carbapenemi.

## Epidemiologia della malattia

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) è un batterio Gram-negativo appartenente alla famiglia delle Enterobacteriaceae. Si trova nell'ambiente (inclusi suolo, acque superficiali e dispositivi medici), sulle mucose dei mammiferi e negli esseri umani, colonizza la parte superiore della gola (rinofaringe) e il tratto gastrointestinale. *K. pneumoniae* è una delle principali cause di infezioni contratte nelle strutture sanitarie a livello globale ed è stata considerata un patogeno opportunisto, poiché in genere causa infezioni in individui ospedalizzati o immunocompromessi<sup>1</sup>. Si stima che *K. pneumoniae* sia l'agente eziologico del 20-30% delle polmoniti nosocomiali nella regione delle Americhe ed è tra i primi tre isolati nella batteriemia Gram-negativa ospedaliera. *K. pneumoniae* ha una resistenza naturale all'ampicillina, dovuta alla presenza di un gene che codifica un enzima specifico ( $\beta$ -lattamasi). I ceppi classici di *K. pneumoniae*

---

<sup>1</sup> Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offensive with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016 Jun 15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15. PMID: 27307579; PMCID: PMC4981674. Available from: <http://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>

(cKp) possono causare gravi infezioni, tra cui polmonite, infezioni del tratto urinario e infezioni del flusso sanguigno (batteriemia) o meningite, soprattutto quando infettano individui immunocompromessi<sup>2</sup>.

Negli ultimi decenni, si è registrato un aumento nell'acquisizione di resistenza a un'ampia gamma di antibiotici da parte di ceppi derivati dalla *K. pneumoniae* classica. Sono stati comunemente identificati due tipi principali di resistenza agli antibiotici: un meccanismo coinvolge l'espressione di enzimi noti come  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL), che rendono i batteri resistenti ai seguenti gruppi di antibiotici: penicilline, cefalosporine e monobattami. L'altro meccanismo di resistenza è l'espressione di un altro tipo di enzimi noti come carbapenemasi, che rendono i batteri resistenti a tutte le  $\beta$ -lattamine disponibili, un'altra classificazione di antibiotici che include penicilline, cefalosporine, monobattamici e carbapenemi. I ceppi di *K. pneumoniae* che possono causare gravi infezioni in individui sani e che sono stati identificati con frequenza crescente negli ultimi anni sono considerati ipervirulenti rispetto ai ceppi classici a causa della loro capacità di infettare sia individui sani che immunocompromessi e a causa della loro maggiore tendenza a produrre infezioni invasive.

### **Attività di sanità pubblica**

L'OMS raccomanda agli Stati membri di aumentare progressivamente la loro capacità diagnostica di laboratorio per consentire l'identificazione precoce e affidabile dell'hvKp, nonché di rafforzare le capacità di laboratorio nei test molecolari e nel rilevamento e nelle analisi dei geni di virulenza rilevanti oltre ai geni di resistenza. L'OMS promuoverà il rafforzamento della consapevolezza clinica e della salute pubblica per il rilevamento dei ceppi di hvKp e sosterrà lo sviluppo di una definizione consensuale di hvKp nonché degli algoritmi di rilevamento e conferma richiesti. L'OMS continuerà a monitorare attentamente i casi e gli eventi segnalati.

### **Valutazione del rischio dell'OMS**

A livello globale, non esiste una sorveglianza sistematica che consenta l'identificazione di routine e la raccolta di informazioni sui ceppi di hvKp. L'identificazione di hvKp è difficile dato che è determinata dalla capacità di laboratorio disponibile per eseguire test di sequenziamento genomico o analisi di marcatori specifici che possono indicare ipervirulenza, quindi la prevalenza di infezioni associate a hvKp potrebbe essere sottostimata.

La valutazione del rischio attuale di hvKp a livello globale mira a incorporare diverse componenti di rischio tra cui 1) l'emergere e la trasmissione sostenuta di geni di resistenza ai carbapenemi portatori di hvKp, considerando l'impatto sulla salute pubblica della resistenza identificata per gli eventi correlati all'AMR; 2) il rischio di diffusione geografica; 3) il rischio di capacità di controllo insufficienti con risorse disponibili; e 4) il rischio di diffusione della resistenza ad altre specie batteriche tramite elementi genetici mobili.

Il rischio a livello globale è valutato come moderato considerando che:

1. Le infezioni causate da hvKp si sono verificate tradizionalmente all'interno di comunità in determinate regioni geografiche (Asia) e sono associate a elevata morbilità e mortalità, nonché elevata patogenicità e limitate scelte di antibiotici. Tuttavia, recenti rapporti della regione europea dell'OMS e del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) hanno mostrato la trasmissione in contesti sanitari e diversi studi in Cina hanno segnalato cluster di infezioni associate all'assistenza sanitaria di hvKp; evidenziando quindi l'importanza di rigorose misure di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC) quando si gestiscono questi casi in contesti sanitari. Con la concomitanza di ipervirulenza e resistenza agli antibiotici, si prevede che vi sarà un aumento del rischio di diffusione di questi ceppi sia a livello di comunità che ospedaliero.

---

<sup>2</sup> Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Jan 22;8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004. PMID: 29404282; PMCID: PMC5786545. Available from: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>

2. Come con altri meccanismi di resistenza, il rischio di diffusione potrebbe aumentare a causa di elevati spostamenti di persone (all'interno e tra paesi e regioni).
3. Esistono opzioni di trattamento antimicrobico molto limitate per gli isolati hvKp resistenti ai carbapenemi e questi ceppi hanno la capacità di generare focolai.
4. L'elevata capacità di coniugazione dell'hvKp resistente ai carbapenemi (CR-hvKp) e il potenziale di ulteriore disseminazione in contesti clinici; hvKp ST23 in particolare surclassa altri batteri intestinali facilitando la colonizzazione e la diffusione.
5. Il rilevamento dell'emergere di patogeni multiresistenti o ampiamente resistenti richiede sistemi di sorveglianza di laboratorio della resistenza consolidati nonché efficaci programmi di prevenzione e controllo delle infezioni nelle strutture sanitarie.
6. La mancanza di capacità di laboratorio contribuisce alla restrizione della diagnosi di laboratorio e ciò influisce sulla sensibilità della sorveglianza. La maggior parte dei paesi interessati non ha la capacità di diagnosi in ambito clinico poiché la diagnosi di laboratorio delle infezioni da hvKp dipende dalla disponibilità di test molecolari.
7. Esiste un'eterogeneità globale nella capacità di sorveglianza di laboratorio per questo patogeno; per questo motivo, non esiste una sorveglianza sistematica (rilevamento, monitoraggio e segnalazione) delle infezioni da hvKp nella maggior parte dei paesi o delle regioni. Le epidemie e i casi sono documentati in modo non sistematico tramite la sorveglianza di laboratorio per la resistenza antimicrobica o studi epidemiologici retrospettivi, rendendo scarsi i dati sulla prevalenza delle infezioni da hvKp.
8. La prevenzione e il controllo dell'hvKp resistente ai carbapenemi pongono sfide significative perché non è stato possibile stabilire l'entità della sua diffusione nei paesi delle diverse regioni e le informazioni su questo argomento sono attualmente limitate.

Il livello di fiducia nelle informazioni disponibili e nella valutazione del rischio a livello globale è moderato date le sfide con la sorveglianza, la mancanza di informazioni sui tassi di test di laboratorio, la capacità di tracciare e determinare la portata della trasmissione nella comunità, il divario nei dati disponibili sulle infezioni, l'ospedalizzazione e il peso complessivo della malattia.

## **Raccomandazioni dell'OMS**

### **1. Consapevolezza e capacità di laboratorio per identificare la resistenza ai carbapenemi hvKp**

I paesi dovrebbero rafforzare la consapevolezza clinica e sanitaria pubblica per il rilevamento della resistenza ai carbapenemi (CR)-hvKp. L'isolamento di isolati invasivi di *K.pneumoniae* con resistenza ai carbapenemi associata dovrebbe indurre a prendere in considerazione ulteriori test (ove disponibili). La capacità di differenziare hvKp dalla classica *Klebsiella pneumoniae* è necessaria per una gestione clinica ottimale. Inoltre, i siti di infezione dovuti a hvKp potrebbero dettare modifiche del regime antimicrobico per ottimizzare le concentrazioni tissutali [ad esempio, prostata, sistema nervoso centrale] e possono influenzare la durata della terapia. Ciò è ancora più importante per hvKp resistente agli antimicrobici (ad esempio, CR-hvKp) a causa di opzioni di trattamento più limitate. È necessario sensibilizzare i medici e i servizi di laboratorio diagnostici per rilevare sospette infezioni da hvKp in base al quadro clinico tipico delle infezioni da hvKp acquisite in comunità, alla diffusione insolita delle infezioni da *K. pneumoniae* all'interno del corpo o ai cluster di infezioni da *K. pneumoniae* associate all'assistenza sanitaria correlate a maggiore gravità e mortalità.

L'OMS, in collaborazione con gli Stati membri, dovrebbe implementare una definizione consensuale di hvKp poiché non esiste un accordo attuale sulla definizione, in parte a causa della diversità dei background genetici e della complessità dei meccanismi di virulenza, che si traduce in una mancanza di comprensione della prevalenza, identificazione e diagnosi delle infezioni da hvKp. Ad oggi, molteplici fattori di virulenza e fenotipi sono stati ben caratterizzati e alcune di queste caratteristiche servono come marcatore per hvKp. Finché non verrà concordata una definizione consensuale, i paesi dovrebbero continuare a utilizzare con cautela gli attuali schemi disponibili per rilevare hvKp come il rilevamento di biomarcatori, punteggi di virulenza di Kleborate o altri metodi disponibili.

I paesi dovrebbero rafforzare il ruolo centrale dei laboratori di riferimento nazionali nei test molecolari e nel rilevamento e nelle analisi dei geni di virulenza rilevanti oltre ai geni di resistenza. Sviluppare metodi e strategie efficaci per lo screening dell'ipervirulenza nel laboratorio diagnostico di routine, nonché definizioni di casi clinici che aiuterebbero il rilevamento di campioni per una maggiore caratterizzazione.

## **2. Raccolta e sorveglianza di dati prospettici**

I paesi dovrebbero sviluppare un sistema di sorveglianza (se non già in atto) per la raccolta sistematica di dati microbiologici e clinici che includa infezioni invasive e monitori il numero di casi a livello nazionale, tenendo conto dei siti corporei in cui potrebbe essere presente CR-hvKp, come occhi (endoftalmite), polmoni e sistema nervoso centrale.

Sviluppare algoritmi per il rilevamento, la conferma e la caratterizzazione dell'ipervirulenza dalla presentazione clinica delle infezioni alla caratterizzazione genetica dei marcatori di virulenza e all'interpretazione dei risultati, nonché la necessità di un menu di metodologie che consentano agli Stati membri di rilevare questi isolati indipendentemente dalle risorse disponibili.

Valutare i risultati clinici e creare un sistema di sorveglianza per monitorare il trattamento antibiotico quando si sospettano o si confermano infezioni da CR-hvKp.

I paesi dovrebbero continuare a segnalare nuovi casi di CR-hvKp all'OMS tramite GLASS-EAR e gli altri canali globali e regionali disponibili.

## **3. Misure di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC)**

Le strutture sanitarie dovrebbero avere familiarità con le misure IPC generali (precauzioni standard e basate sulla trasmissione) richieste quando si gestiscono tutti i pazienti sia nelle strutture di cura acuta che in quelle di assistenza a lungo termine

Devono essere adottate misure IPC avanzate per la gestione tempestiva di casi sospetti e/o confermati e contatti di hvKp resistente ai carbapenemi sia nelle strutture di cura acuta che in quelle di assistenza a lungo termine, come da linee guida e manuale di implementazione dell'OMS per prevenire e controllare la diffusione di organismi resistenti ai carbapenemi a livello nazionale e di strutture sanitarie.

Le misure di controllo IPC migliorate per CR-hvKp sia nelle strutture di terapia intensiva che in quelle di assistenza a lungo termine sono analoghe alle misure di controllo migliorate per il *K. pneumoniae* "classico" resistente ai carbapenemi, pertanto i requisiti di controllo delle infezioni descritti nelle linee guida sono ancora validi.

### **Ulteriori informazioni**

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update, 14 February 2024. Stockholm: ECDC; 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20240129-48%20FINAL.pdf>
2. World Health Organization. (2024). Brochure - Empowered Communities to Tackle Antimicrobial Resistance: Overview of the Initiative, available at: [https://www.paho.org/en/documents/empowered-communities-tackle-antimicrobial-resistance-overview-initiative\(link is external\)](https://www.paho.org/en/documents/empowered-communities-tackle-antimicrobial-resistance-overview-initiative(link%20is%20external))
3. World Health Organization. (2024). Infection prevention and control in-service education and training curriculum. World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/376810>
4. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme & World Organisation for Animal Health. (2023). Implementing the global

action plan on antimicrobial resistance: first quadripartite biennial report. World Health Organization Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/375008>

5. World Health Organization. (2023). People-centred approach to addressing antimicrobial resistance in human health: WHO core package of interventions to support national action plans. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082496>
6. World Health Organization. (2024). Informative Note: Antimicrobial-resistant *Campylobacter* infection in men who have sex with men - April 5, 2024,. Available at: [https://www.paho.org/en/documents/informative-note-antimicrobial-resistant-campylobacter-infection-men-who-have-sex-men\(link is external\)](https://www.paho.org/en/documents/informative-note-antimicrobial-resistant-campylobacter-infection-men-who-have-sex-men(link%20is%20external))
7. World Health Organization. (2024). Public Health Rapid Risk Assessment related to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* carrying carbapenemase genes in the Region of the Americas - 20 March 2024. Available at: [https://www.paho.org/en/documents/public-health-rapid-risk-assessment-related-hypervirulent-klebsiella-pneumoniae-carrying\(link is external\)](https://www.paho.org/en/documents/public-health-rapid-risk-assessment-related-hypervirulent-klebsiella-pneumoniae-carrying(link%20is%20external))
8. World Health Organization. (2024). WHO List of Medically Important Antimicrobials A risk management tool for mitigating antimicrobial resistance due to non-human use. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf?sfvrsn=3320dd3d\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf?sfvrsn=3320dd3d_2)
9. World Health Organization. (2022). The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book – Infographics: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02>
10. World Health Organization. (2024). EXECUTIVE BOARD EB154/CONF./7 154th session 23 January 2024 Agenda item 13. Antimicrobial resistance: accelerating national and global responses Draft decision proposed by Australia, China, Ecuador, Egypt, the European Union and its 27 Member States, Japan, Mexico, Norway, Oman, Qatar, Saudi Arabia, South Africa, Switzerland, Thailand, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland and United States of America. Available at: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB154/B154\\_CONF7-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_CONF7-en.pdf)
11. World Health Organization. (2023). EXECUTIVE BOARD EB154/13 154th session 21 December 2023 Provisional agenda item 13. Antimicrobial resistance: accelerating national and global responses WHO strategic and operational priorities to address drug-resistant bacterial infections in the human health sector, 2025–2035. Available at: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB154/B154\\_13-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_13-en.pdf)
12. World Health Organization. (2023). Resource materials for in-country development and implementation of national action plans to address antimicrobial resistance. 2024 Update. Available at: [https://www.paho.org/en/documents/resource-materials-country-development-and-implementation-national-action-plans-address\(link is external\)](https://www.paho.org/en/documents/resource-materials-country-development-and-implementation-national-action-plans-address(link%20is%20external))
13. World Health Organization. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
14. World Health Organization. (2017). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550178>
15. World Health Organization. (2019). Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019-6>

16. World Health Organization. (2018). GLASS Emerging antimicrobial resistance reporting framework (GLASS-EAR) Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514590>
17. World Health Organization. (2019). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). Molecular methods for antimicrobial resistance (AMR) diagnostics to enhance the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WSI-AMR-2019.1>
18. Shankar C, Vasudevan K, Jacob JJ, Baker S, Isaac BJ, Neeravi AR, Sethuvel DP, George B, Veeraraghavan B. Hybrid plasmids encoding antimicrobial resistance and virulence traits among hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST2096 in India. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 Apr 27;12:875116.
19. Kaza P, Britto XB, Mahindroo J, Baker S, Nguyen TN, Mavuduru RS, Mohan B, Taneja N. Hypervirulent extensively-drug resistant (XDR) *Klebsiella pneumoniae* associated with complicated urinary tract infection in northern India. *medRxiv*. 2021 May 19:2021- 05. 10.
20. Wyres, Kelly L., Ryan R. Wick, Claire Gorrie, Adam Jenney, Rainer Follador, Nicholas R. Thomson, and Kathryn E. Holt. 2016. "Identification of *Klebsiella* Capsule Synthesis Loci from Whole Genome Data." *Microbial Genomics* 2 (12). [https://doi.org/10.1099/mgen.0.000102\(link is external\)](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000102(link is external)).
21. Steven D. Kelly, et.al. *Klebsiella pneumoniae* O-polysaccharide biosynthesis highlights the diverse organization of catalytic modules in ABC transporter-dependent glycan assembly, *Journal of Biological Chemistry*, Volume 300, Issue 7, 2024, 107420, ISSN 0021-9258. Available at: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925824019215\(link is external\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925824019215(link is external))

PER IL DIRETTORE DELL'UFFICIO 5 TA  
Il Dirigente Sanitario Medico  
\*Dott.ssa Monica Sane Schepisi

Traduzione letterale del testo originale:

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON527>

Dott.ssa Alessia Mammone

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