

EMERGENZA SVILUPPO DI RESISTENZA AL CEFTAZIDIME/AVIBACTAM IN KLEBSIELLA PNEUMONIAE MULTI-ANTIBIOTICO-RESISTENTE

C. Venditti¹, A. Vulcano¹, S. D'arezzo¹, C. Stellitano¹, M. Antonini¹, A. Capone¹, A. Di Caro¹, C. Nisii¹

¹INMI "Lazzaro Spallanzani", IRCCS Roma

INTRODUZIONE

In Italia il problema delle resistenze agli antibiotici è particolarmente critico. I maggiori responsabili sono gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), in particolare la *Klebsiella pneumoniae*. Il Ceftazidime/Avibactam (CAZ/AVI) è una nuova molecola attiva verso CRE produttori della carbapenemasi KPC. In questo studio mostriamo due casi di sviluppo di resistenza al nuovo antibiotico durante il trattamento di infezioni causate da *K. pneumoniae* KPC.

METODI

Quattro ceppi di *K. pneumoniae* isolati da campioni respiratori, due per paziente, raccolti prima e dopo il trattamento con CAZ/AVI, sono stati selezionati per lo studio. La caratterizzazione fenotipica è stata eseguita con il sistema Phoenix (Becton Dickinson Diagnostics) e le MIC al CAZ/AVI mediante E-test (Liofilchem). La produzione di carbapenemasi è stata confermata con saggi di diffusione in agar con PBA ed ETDA (Liofilchem) seguita dallo screening molecolare mediante RT-PCR per i geni KPC, VIM, NDM, OXA-48 e le beta-lattamasi a spettro esteso CTX-M di gruppo 1, 2 e 9 (Progenie Molecular).

La tipizzazione è stata eseguita mediante approccio basato su NGS core genome MLST (cgMLST) (Ridom SeqSphere software) che impiega 4058 geni target.

RISULTATI

Dall'analisi genomica al cgMLST risulta che i ceppi di *K. pneumoniae* di entrambi i pazienti prima e dopo il trattamento con CAZ/AVI appartengono allo stesso sequence type (ST512) con una sola differenza allelica su 4058 geni target. La caratterizzazione fenotipica e molecolare dei ceppi di *K. pneumoniae* prima del trattamento mostra un profilo MDR con resistenza ai carbapenemi, sensibilità al CAZ/AVI e produzione della KPC-3. I due isolati di *K. pneumoniae* isolati dopo il trattamento sono sensibili ai carbapenemi (eccetto ertapenem), mostrano MIC di resistenza franca al CAZ/AVI e nonostante la presenza del gene della KPC-3 non producono la carbapenemasi.

CONCLUSIONI

Le opzioni terapeutiche disponibili per la cura di gravi infezioni sostenute da CRE sono limitate e la velocità di acquisizione di meccanismi di resistenza alle nuove molecole come il CAZ/AVI rappresentano un'emergenza globale. La resistenza osservata per il CAZ/AVI dopo poche settimane di trattamento e la presenza del gene della KPC-3 senza la produzione dell'enzima, suggerisce che siano avvenute modifiche genomiche vantaggiose sotto pressione selettiva. Ulteriori analisi sulle sequenze genomiche saranno eseguite per identificare la presenza di mutazioni a carico dell'espressione della KPC e approfondire il meccanismo di resistenza al CAZ/AVI.