

Batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi: implicazioni epidemiologiche e strategie di gestione clinica

Paola Maria Cutroneo

*Unità di Farmacologia Clinica, Centro Regionale di Farmacovigilanza della Sicilia,
Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina*

Giulia Russo

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

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato

Riassunto

L'antibiotico resistenza è una delle più gravi emergenze sanitarie globali. In questo contesto, l'uso inappropriato degli antibiotici ha favorito l'emergere di microrganismi multiresistenti, imponendo l'adozione di strategie coordinate di sorveglianza e gestione. In particolare, le batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) rappresentano un problema crescente per l'elevata letalità, le opzioni terapeutiche limitate e l'onere sui sistemi sanitari. I dati di monitoraggio evidenziano una progressiva diffusione di ceppi batterici multiresistenti, nei quali la coesistenza di resistenze a più classi di antibiotici e di un'elevata virulenza costituisce un fattore di particolare rilevanza clinica e di sanità pubblica, come riportato dai principali organismi di sorveglianza, tra cui il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Questo minidossier si propone di analizzare criticamente i dati attuali, identificando le dinamiche epidemiologiche e le implicazioni cliniche per migliorare l'elaborazione di strategie sanitarie appropriate.

Gennaio 2026

© 2026 COSIsiFA

Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.

Introduzione

Negli ultimi decenni l'antibiotico resistenza si è affermata come una delle più gravi emergenze di sanità pubblica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso il *Global Action Plan*, ha sollecitato ogni Paese a rafforzare la sorveglianza e a promuovere un impiego più razionale degli antibiotici.¹ Tra le manifestazioni più allarmanti dell'antibiotico resistenza c'è la diffusione di enterobatteri resistenti agli antibiotici carbapenemi (CRE, *Carbapenem-Resistant Enterobacterales*), quali *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*, responsabili di gravi infezioni ospedaliere, spesso associate a un'elevata mortalità.

Il problema è particolarmente critico perché i carbapenemi (per esempio l'imipenem e il meropenem) sono l'ultima risorsa terapeutica con possibilità di efficacia contro gli enterobatteri già multiresistenti ad altre classi di antibiotici. Secondo l'ultimo rapporto del Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC), pubblicato nel febbraio 2025, la situazione epidemiologica europea si sta ulteriormente aggravando attraverso la rapida diffusione di ceppi di enterobatteri resistenti ai carbapenemi "ad alto rischio", caratterizzati dalla combinazione di una spiccata resistenza e virulenza, con conseguenti ricadute sia in ambito ospedaliero sia a livello di comunità.²

In Italia, la sorveglianza CRE, avviata nel 2013, è stata potenziata dal Ministero della Salute nel 2020 con l'adozione di protocolli di segnalazione centralizzati, che favoriscono un monitoraggio più capillare all'interno delle strutture sanitarie.³

I dati

I dati attuali di sorveglianza mostrano un'incidenza in aumento delle batteriemie da CRE su scala globale, con un'alta probabilità di un'ulteriore diffusione. Secondo l'[ECDC](#), i tassi di isolamento di questi batteri sono particolarmente elevati nei Paesi dell'Europa meridionale e orientale, dove la resistenza antibiotica e la presenza di ceppi ad alta incidenza endemica contribuiscono a una trasmissione persistente in ambito ospedaliero.² L'incidenza stimata delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi nell'Unione Europea è aumentata dai 2,52 casi per 100.000 abitanti nel 2019 ai 3,97 casi per 100.000 abitanti nel 2023, corrispondente a un incremento del 57,5%.

In Italia, il rapporto ISS relativo all'anno 2023 documenta 3.867 casi di batteriemia da CRE, in aumento rispetto ai 3.056 casi del 2022.⁴ Questa crescita conferma un'espansione epidemiologica in termini sia assoluti sia geografici. Le regioni più colpite hanno un'incidenza

variabile come il Piemonte (7,1 casi per 100.000 abitanti), l'Umbria (9,6 casi per 100.000 abitanti) e la Sicilia (12,9 casi per 100.000 abitanti), regione che detiene il tasso più elevato a livello nazionale.³ Tale variabilità riflette la disomogeneità nell'adozione e nell'efficacia delle misure di prevenzione e controllo.

A livello microbiologico, la *Klebsiella pneumoniae* è l'agente eziologico predominante (96,7% dei casi), seguita dall'*Escherichia coli* (3,3%)⁴, una tendenza osservata anche nei dati europei, dove la *Klebsiella* mostra una marcata diffusione di ceppi ad alto rischio, come ST258 e ST512¹.

I meccanismi di resistenza più diffusi di questi batteri risiedono nella produzione di enzimi, le carbapenemasi, che rompono l'anello betalattamico degli antibiotici inattivandoli: nel 74,9% dei casi si tratta di klebsielle in grado di produrre questi enzimi. In altri casi i batteri producono enzimi diversi, le metallo-betalattamasi (12,3% dei casi) e le oxacillinasi (4,7% dei casi).⁴ La presenza simultanea di diverse carbapenemasi osservata nella pratica clinica sottolinea una crescente complessità dei profili di resistenza, con implicazioni rilevanti per la diagnosi microbiologica e la gestione terapeutica.² Clinicamente, le infezioni più spesso associate a questi batteri riguardano quelle a carico del tratto urinario (21,8%), le infezioni correlate a cateteri venosi (20,2%) e i casi senza un focolaio evidente (16,7%).⁴ Da queste sedi i batteri si diffondono nel circolo ematico, provocando appunto una batteriemia.

Nel complesso, i dati epidemiologici nazionali ed europei confermano una pressione selettiva crescente e una circolazione endemica di ceppi ad alta resistenza. Tali evidenze sottolineano l'urgenza di strategie sinergiche a livello nazionale e sovranazionale, che includano una sorveglianza attiva, l'ottimizzazione di una buona gestione (*stewardship*) antibiotica e il rafforzamento delle misure di controllo delle infezioni.

La questione

Lo squilibrio esistente tra l'evoluzione dei microrganismi, con lo sviluppo di resistenze nei confronti degli antibiotici, e la limitata introduzione sul mercato di nuove molecole efficaci, riduce la capacità dei sistemi sanitari di rispondere in modo tempestivo alle infezioni ospedaliere.

L'OMS ha sottolineato come l'uso eccessivo di carbapenemi, considerati farmaci di ultima linea contro i batteri Gram negativi multiresistenti, favorisca l'emergere di ceppi resistenti a questi antibiotici, capaci a loro volta di diffondere geni di resistenza tramite elementi mobili come plasmidi e trasposoni.¹ Sebbene siano state adottate misure di contenimento, la presenza di barriere economiche e organizzative ostacola un accesso omogeneo anche alla diagnostica

molecolare, utile per approcci mirati di terapia, compromettendo l'efficacia degli interventi.⁵ A ciò si sommano difficoltà gestionali e differenze territoriali nell'applicazione delle strategie di *stewardship*. Se la diffusione degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi continuasse al ritmo attuale, l'impatto previsto per la salute pubblica sarebbe elevato.

Dalla letteratura

I dati più recenti dell'ECDC indicano un aumento significativo della circolazione di ceppi di enterobatteri ad alto rischio in Europa (come ST131, ST167, ST410 e ST648), associati a geni che codificano per carbapenemasi emergenti (come blaNDM-5 e blaOXA-244).² Preoccupa inoltre l'espansione del clone ipervirulento ST23 e la presenza di portatori isolati dei batteri con i geni *blaOXA-48-like* e *blaNDM*, non sempre identificabili tramite i test convenzionali.

Un recente studio condotto in Turchia ha evidenziato una prevalenza del 9,7% di colonizzazione intestinale da enterobatteri resistenti ai carbapenemi nei pazienti ricoverati in ospedale. La presenza inoltre dei batteri con i geni *blaOXA-48* e *blaNDM* è risultata significativamente associata all'insorgenza di infezioni durante il ricovero.^{2,6}

Ricadute pratiche

Le infezioni da enterobatteri resistenti agli antibiotici carbapenemi sono associate a un alto tasso di mortalità principalmente dovuto ai ritardi nella somministrazione di terapie antibiotiche efficaci e al numero limitato di opzioni terapeutiche alternative.²

A partire dal 2016, sono stati immessi in commercio nuovi farmaci antimicrobici singoli o in combinazione (per esempio ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, aztreonam-avibactam), con un'efficacia contro le infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi piuttosto variabile in base al tipo di carbapenemasi prodotta o ad altri meccanismi di resistenza. Queste nuove terapie antimicrobiche richiedono l'esecuzione dell'antibiogramma, cioè la coltura del germe isolato e l'analisi della sua sensibilità ai vari antibiotici, così come l'identificazione del tipo di carbapenemasi al fine di ottimizzare il loro impiego contro le infezioni e assicurarne un uso appropriato.

Per esempio, da una revisione sistematica pubblicata nel 2025, l'associazione meropenem-vaborbactam ha tassi di successo clinico del 60-75% e una mortalità a 30 giorni ridotta al 15-30% nel trattamento delle infezioni da enterobatteri resistenti agli antibiotici carbapenemi, ma questi risultati sono strettamente legati alla rapidità della diagnosi molecolare non sempre

facilmente ottenibile nella pratica clinica.⁷ Inoltre, l'utilizzo persistente di antibiotici obsoleti come la colistina, nonostante la sua documentata nefrotossicità e l'emergere di resistenze, riflette in alcuni contesti la difficoltà di accesso alle nuove alternative terapeutiche.⁸

In ambito clinico, la diagnosi precoce dei soggetti colonizzati o infetti è fondamentale, considerata l'elevata letalità (fino al 70 % nei pazienti fragili). Sono stati quindi messi in atto protocolli di *screening* obbligatori al momento del ricovero, soprattutto nei reparti ad alto rischio, mediante tamponi rettali. Questo approccio consente l'identificazione tempestiva dei portatori di enterobatteri resistenti agli antibiotici carbapenemi e l'attuazione di misure di contenimento, quali l'isolamento, il raggruppamento dei pazienti colonizzati o infetti in aree dedicate e l'assegnazione di personale esclusivamente dedicato, in conformità con le linee guida nazionali.³

L'impiego inappropriato degli antibiotici è uno dei principali fattori che favoriscono la diffusione delle resistenze. Tra le pratiche maggiormente associate a un impiego non appropriato dei carbapenemi rientrano l'inizio di terapie empiriche non supportate da evidenze microbiologiche, la prosecuzione del trattamento in assenza di rivalutazione microbiologica, nonché l'estensione non necessaria della profilassi antimicrobica in ambito chirurgico o ospedaliero oltre le tempistiche raccomandate dalle linee guida.¹

Le strategie di *antimicrobial stewardship* mirate a ridurre tali impieghi inappropriati includono l'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici fondati su dati locali di sensibilità antimicrobica, la revisione sistematica delle terapie antibiotiche in corso (*post-prescription review*), la limitazione dell'uso dei carbapenemi a indicazioni selezionate previa valutazione infettivologica e la promozione di programmi di formazione continua rivolti al personale sanitario sull'uso prudente e razionale degli antibiotici.⁵

Il rafforzamento della *stewardship* e della sorveglianza è pertanto cruciale per limitare la diffusione dei ceppi resistenti.

In conclusione, il rafforzamento della sorveglianza genomica e dei programmi di *antimicrobial stewardship*, con particolare attenzione alla riduzione dell'uso inappropriato dei carbapenemi attraverso protocolli condivisi e revisione delle prescrizioni, rappresenta una strategia essenziale per contenere la diffusione degli enterobatteri resistenti e preservare l'efficacia delle terapie antibiotiche,^{2,9} cui si aggiunge l'importanza di avere un quadro costante della situazione.

In Italia, negli ultimi anni, è stata avviata una riorganizzazione del sistema di sorveglianza delle infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi, gestita attraverso una piattaforma informatica centralizzata coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).¹⁰

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on antimicrobial resistance. WHO Geneva 2015. <http://who.int/publications/i/item/9789241509763> ○○○
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacterales, third update - 3 February 2025. ECDC Stockholm 2025. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacterales-third-update-february-2025_0.pdf ○○○
3. Ministero della Salute. Circolare CRE prot 1479 - 17 gen 2020. <https://cre.iss.it/pagine/Documenti.aspx> ○○○
4. Iacchini S, Fadda G, et al. CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2023. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-4/2024. <https://www.iss.it/-/rapporto-iss-sorveglianza-ris-4/2024> ○○○
5. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. WHO 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259462/1/9789241550178-eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/> ○○○
6. Linkevicius M, Bonnin R, et al. Rapid cross-border emergence of NDM-5-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area, 2012 to June 2022. Euro Surveill 2023; DOI:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.19.2300209. ○○○
7. Bassetti M, Giacobbe D, et al. Meropenem-vaborbactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales: a narrative review of clinical practice evidence. Infect Dis Ther 2025; DOI:10.1007/s40121-025-01146-x. ○○○
8. Satlin M, Lewis J, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Position Statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints. Clin Infect Dis 2020; DOI:10.1093/cid/ciaa121. ○○○
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Manuale antibiotici AWARe (Access, Watch, Reserve) – 2022 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWARe.pdf ○○○
10. Istituto Superiore di Sanità, 2023. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pncar-2022> ○○○

Legenda

- ○ ○ assenza di conflitti di interesse
- ○ ○ presenza di lievi conflitti di interesse
- ● ○ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- ● ● presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- ND conflitti non dichiarati