

# PREVENZIONE DELLA DIFFUSIONE DI INFEZIONI SOSTENUTE DA MICRORGANISMI MULTIRESENTENTI (MDR) IN AMBITO TRAPIANTOLOGICO E ANALISI DEL RISCHIO (SInT)



La sicurezza dei pazienti è una priorità di politica sanitaria a livello europeo e nazionale. Nella donazione e nel trapianto di organi questa tutela è tanto più importante sia per la complessità che per le implicazioni etiche che contraddistinguono queste attività di alta specializzazione. Dal 2010, abbiamo assistito in Italia a un improvviso aumento della diffusione di enterobatteri resistenti ai carbapenemi, attribuibile alla espansione clonale di *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi (KPC) (1).

Le infezioni sostenute da KPC rappresentano un evento di difficile gestione clinica, data la parziale inefficacia dei carbapenemi alle dosi usuali e per il quale è necessario ricorrere ad antibiotici meno efficaci e/o maggiormente tossici e ad associazioni terapeutiche (2).

Negli ultimi due anni sono stati pubblicati solo alcuni case-study: Goldberg (3), Martins (4) e altri studi che hanno quantificato la diffusione di infezioni da gram negativi multiresistenti in pazienti trapiantati (5-6), senza però fare alcuna analisi del rischio di trapiantare organi da donatore colonizzato o di effettuare un trapianto su un ricevente colonizzato con microrganismi multiresistenti.

La trasmissione di patogeni MDR non è peraltro limitata al trapianto di polmone (7, 8). Recentemente, sono stati anche pubblicati i risultati di studi controllati randomizzati sull'efficacia di regimi di decolonizzazione dei pazienti con KPC, che sembrano essere promettenti e che potrebbero essere utilizzati per definire interventi precoci di decolonizzazione dei pazienti trapiantati (9).

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze: per l'analisi del rischio correlato alla colonizzazione/ infezione con microrganismi multi resistenti agli antibiotici, verrà condotto uno studio a livello nazionale, mirato a rilevare: stima della frequenza di donatori colonizzati/infetti con batteri MDR; stima del rischio di colonizzazione/infezione in pazienti che hanno ricevuto organi prelevati da un paziente colonizzato o infetto con microrganismi multiresistenti; stima della prevalenza di colonizzazione e infezione con MDR in pazienti trapiantati.

Il coordinamento da parte dal Centro Nazionale Trapianti e la partecipazione di tutte le regioni, assicurerà una effettiva rappresentatività delle stime del fenomeno a livello nazionale. La rilevazione dei dati mediante programma su web consentirà di ottenere i dati in tempo reale. L'analisi del rischio renderà possibile definire protocolli di gestione basati su una effettiva analisi del rischio-beneficio. Allo scopo di illustrare la dimensione del problema e la sua attualità, nelle seguenti figure (Figure 1 e 2) viene presentata la proporzione di casi KPC in Italia negli ultimi anni.

## FINALITÀ DEL PROGETTO

La principale finalità del progetto è costituita dalla predisposizione di protocolli di gestione basati su una effettiva analisi del rischio-beneficio e quindi all'aggiornamento delle linee guida nazionali sulla sicurezza del donatore d'organi, anche in funzione dello sviluppo di strategie per l'utilizzo di combinazioni di farmaci

antimicrobici per prevenire lo sviluppo di infezioni post-trapianto nei pazienti colonizzati/infetti nella fase pre-trapianto, e l'implementazione di norme di buona pratica clinica per la prevenzione delle infezioni

Popolazione obiettivo: Donatori di fegato o di polmone e riceventi di questi organi (in centri selezionati). Le equipe dei centri partecipanti raccoglieranno i campioni microbiologici dal donatore al momento del prelievo ed effettueranno il follow-up dei pazienti riceventi in accordo al protocollo dello studio. Sulla base dei dati del 2011 si stima che in 1 anno verranno inclusi nello studio 550 trapianti di fegato circa (su un totale di 998 nel 2011) e circa 110 di polmone (su un totale di 118 nel 2011).

#### Obiettivo generale

Rilevare le informazioni necessarie ad effettuare una analisi del rischio clinico correlato alla colonizzazione/infezione con microrganismi multi resistenti agli antibiotici, in pazienti trapiantati di organo solido, con particolare riguardo ai nuovi profili di resistenza.

#### Obiettivi specifici

<b>Obiettivo specifico</b>	<b>Attività</b>
<b>1</b> Quantificare la frequenza di infezioni sostenute da batteri MDR in potenziali donatori di organo solido in Italia	<b>1</b> Preparazione funzione e test per raccolta dati <b>2</b> Raccolta dati prospettica da tutti i CRT <b>3</b> Audit raccolta dati <b>4</b> Elaborazione e restituzione dati Rianimazioni e CRT
<b>2</b> Stimare il rischio di infezione sostenuta da KPC e altri microrganismi MDR in pazienti ai quali sono stati trapiantati organi provenienti da donatori infetti	<b>1</b> Raccolta dati Follow up riceventi da tutti i CRT CR <b>2</b> Audit raccolta dati follow up <b>3</b> Preparazione funzione e test per raccolta dati
<b>3</b> Quantificare la frequenza di colonizzazione con KPC al momento del trapianto e successivamente durante la degenza in riceventi di polmone e fegato	<b>1</b> Definizione del protocollo di studio e studio pilota <b>2</b> Rilevazione dati <b>3</b> Analisi dei dati, presentazione, prep. Rapporto finale
<b>4</b> Dimostrare l'identità dei ceppi isolati dai donatori infetti e dai riceventi eventualmente infettatisi, mediante tecniche di tipizzazione molecolare e descrivere i ceppi circolanti tra donatori e riceventi di organo solido	<b>1</b> Creazione di una ceppoteca <b>2</b> Tipizzazione fenotipica dei ceppi inclusa resistenza agli antibiotici <b>3</b> Tipizzazione molecolare dei ceppi <b>4</b> Ulteriori tipizzazioni (plasmidi e sequenza genomica totale) <b>5</b> Analisi dei dati
<b>5</b> Caratterizzazione feno-tipica anche mediante analisi spettrometrica (Maldi-Tof).	<b>1a</b> Caratterizzazione fenotipica mediante metodiche classiche: raccolta ceppi e analisi fenotipica tradizionale <b>1b</b> Utilizzo di spettrometria di massa e Formazione del personale <b>1c</b> Valutazione finale e analisi dei dati ottenuti. Valutazione della correlazione tra fenotipo e rischio <b>2a</b> Caratterizzazione genotipica dei differenti meccanismi di resistenza mediante analisi molecolare <b>2b</b> Formazione del personale per il sequenziamento dell'intero genoma e inizio analisi genomica <b>2c</b> Sequenziamento dei differenti ceppi MDR che mostrano discrepanza tra dato fenotipico e genotipico <b>2d</b> Valutazione della correlazione tra genotipo e <b>rischio</b>

Figura 1. Andamento della KPC in Italia, anni 2005-2010

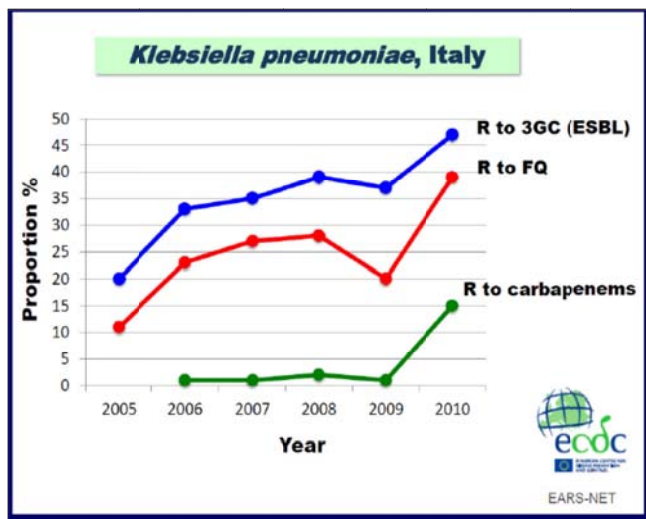
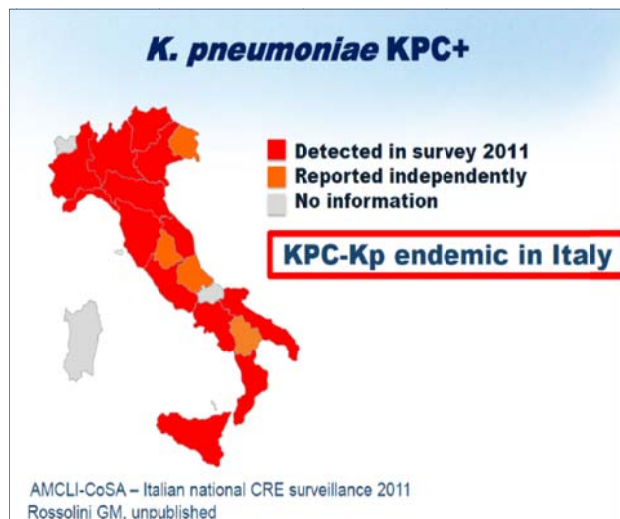


Figura 2. Andamento della KPC in Italia nel 2011, in base ai dati disponibili



#### Bibliografia

1. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), November 2011
2. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect. 2010 Feb; 16(2):102-11
3. Goldberg E, Bishara J, Lev S, Singer P, Cohen J. Organ transplantation from a donor colonized with a multidrug-resistant organism: a case report. Transpl Infect Dis 2011; Dec 18 (epub ahead of print)
4. Martins N, Martins IS, de Freitas WV, et al. Severe infections in a lung transplant recipient caused by donor-transmitted carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Transpl Infect Dis 2011; Dec 14 (epub ahead of print)
5. Zhong L, Men TY, Li H, Peng ZH, Gu Y, Ding X, Xing TH, Fan JW. Multidrug-resistant gramnegative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. J Infect. 2012 Mar;64(3):299-310.
6. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS. Infection with Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)- producing K. pneumoniae in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis. 2011 Oct 28. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x. [Epub ahead of print]
7. Zhong L, Men TY, Li H, Peng ZH, Gu Y, Ding X, Xing TH, Fan JW. Multidrug-resistant gramnegative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. J Infect. 2012 Mar;64(3):299-310.
8. Transmission of multidrug-resistant Escherichia coli through kidney transplantation--California and Texas, 2009. Am J Transplant. 2011;11:628-32.
9. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, Eskira S, Yousef B, Smolykov R, Codish S, Borer A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Jan;33(1):14-9.