

SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

**ISOLAMENTI DI LABORATORIO DA
SANGUE E LIQUOR DI ALCUNI
MICRORGANISMI ALERT**

Dati 2021

REGIONE
PIEMONTEDirezione Sanità e Welfare
Settore Prevenzione, Sanità Pubblica Veterinaria e sicurezza Alimentare
Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio-Sanitari

ISOLAMENTI DI LABORATORIO DA SANGUE E LIQUOR DI ALCUNI MICRORGANISMI ALERT

Dati 2021

A cura di

*Lorenza Ferrara**Fabio Zottarelli*

SeREMI – Servizio di riferimento Regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle Malattie Infettive- ASL AL

Carlo di Pietrantonj

SSD Epidemiologia, promozione salute e coordinamento attività di prevenzione -Dipartimento Prevenzione -ASL CN2

*Andrea Rocchetti**Christian Leli*

Laboratorio Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria



Sommario

Introduzione.....	3
Materiali e metodi	4
Il quadro regionale	6
Sintesi 2021.....	6
Confronto 2017-2019 con 2020 e 2021	7
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	8
ESCHERICHIA COLI.....	14
ACINETOBACTER SPP.....	18
PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	20
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	22
ENTEROCOCCUS FAECIUM	24
ENTEROCOCCUS FAECALIS	26
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	30

Introduzione

La sorveglianza delle "antibiotico resistenze" è attiva in Piemonte dal 2015. Per il periodo 2015-2018 sono disponibili le percentuali dei ceppi non sensibili (I/R); dal 2017 disponiamo anche quelle dei ceppi esclusivamente resistenti.

Poiché la raccolta dei dati viene effettuata nei laboratori attraverso una estrazione dagli archivi informatici del LIS o dal gestionale del sistema per Identificazione ed antibiogramma senza risorse dedicate ed automatizzate, l'impegno dei microbiologi in termini di tempo è gravoso. Si è pertanto deciso di raccogliere un numero ristretto di informazioni per ottenere solidi indicatori.

La sorveglianza prevede, al momento, la raccolta e l'invio annuale da parte dei laboratori dei dati qualitativi (S/I/R) relativi ai ceppi testati e alle resistenze antibiotiche rilevate su alcuni microrganismi isolati da emocoltura. La scelta delle molecole e dei microrganismi da sorvegliare segue il modello adottato dal Centro Europeo Controllo Malattie (ECDC).

Osservare un set definito e costante di microrganismi e restringere l'osservazione ai soli isolamenti da siti sterili (cioè sangue e liquor), risponde alla necessità di raccogliere dai laboratori un set minimo e sintetico di dati, ottenuti da processi diagnostici sufficientemente standardizzati.

L'inclusione degli isolamenti da liquor permette di raccogliere un maggior numero di informazioni su *Streptococcus pneumoniae*.

A partire dal 24 Gennaio 2012 i laboratori italiani utilizzano lo standard "EUCAST" (*European Committee on antimicrobial Susceptibility Testing*) per l'interpretazione dei saggi di sensibilità agli agenti antimicrobici [1].

Nel 2019 EUCAST ha modificato le definizioni delle categorie di test di sensibilità S, I e R introducendo una nuova interpretazione dei valori "Intermedi" che apre a nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche.

"I = Sensibile, esposizione incrementata: un microrganismo rientra in questa categoria quando c'è un'elevata probabilità di successo terapeutico a patto di aumentare l'esposizione all'antibiotico agendo sul dosaggio o concentrandolo sul sito d'infezione. L'esposizione è una funzione della via di somministrazione, dose, intervallo di dosaggio, tempo di infusione, distribuzione ed escrezione dell'antibiotico che influenza il microrganismo responsabile nel sito d'infezione" [2].

Si passa da due livelli di resistenza a due livelli di suscettibilità. Infatti, sia "S" che "I" indicano che è possibile instaurare per entrambe una terapia antibiotica di successo.

In questo report vengono presentati i dati regionali 2017-2021 relativi ai ceppi Resistenti, suddivisi per area geografica, e i trend regionali dei ceppi I/R relativi al periodo 2015-2021.

I dati di Resistenza sono stati analizzati ponendo a confronto la media delle percentuali di resistenza nel periodo 2017-2019 con le percentuali di resistenza del 2020 e del 2021, in modo da evidenziare anche la distribuzione rilevata durante il periodo pandemico.

Per ogni ceppo batterico osservato è mostrato il confronto con i dati nazionali provenienti dalla sorveglianza nazionale AR-ISS (AR-ISS: *Rapporto N.1 - I dati 2018*) ed europei provenienti dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) tratti da *Surveillance Atlas* e dal *Report Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. Stockholm: ECDC; 2019, realizzato in collaborazione con la rete EARS-Net.

Lo sviluppo futuro di questa sorveglianza dovrà essere coerente con le indicazioni nazionali (Sorveglianza Nazionale AR-ISS, Piano Nazionale di Contrasto alle Antimicrobico Resistenze, Piano Nazionale e Regionale di Prevenzione) e dovrà prevedere, oltre al mantenimento delle caratteristiche di base indicate, l'inclusione di ulteriori osservazioni specifiche relative a molecole attualmente utilizzate e ad altre di nuova introduzione o ad altri materiali biologici da investigare. Naturalmente è auspicabile che l'evoluzione della rete di Sorveglianza AR-ISS consenta di affiancare ed in certi casi integrare le sorveglianze regionali per aumentare la rappresentatività nazionale. È però necessario implementare quanto prima l'automazione informatica dei flussi dai laboratori della rete per rendere standardizzata e costante la raccolta dati.

Materiali e metodi

Caratteristiche della sorveglianza

1. Sono raccolti i dati degli otto batteri sorvegliati a livello europeo e nazionale:
 - a. tutti gli isolamenti da sangue e liquor, provenienti da pazienti ospedalizzati e no, in forma aggregata.
 - b. i risultati dei test di sensibilità per alcuni antibiotici, aggregati per numero di ceppi risultati Sensibili, Resistenti con resistenza intermedia.
2. I criteri di interpretazione del risultato dei test seguono le indicazioni EUCAST.
3. La rilevazione è annua e sono esclusi i test ripetuti nell'arco di 28 giorni.

Microrganismi osservati	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Classi	Antibiotici osservati	Classi	Antibiotici osservati
Penicilline	Amoxicillina	Macrolidi	Azitromicina
	Amoxicillina/Acido clavulanico		Claritromicina
	Ampicillina		Eritromicina
	Benzilpenicillina	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina
	Cloxacillina		Levofloxacina
	Dicloxacillina		Moxifloxacina
	Flucloxacillina		Norfloxacina
	Meticillina	Aminoglicosidi	Ofloxacina
	Oxacillina		Amikacina
	Piperacillina		Gentamicina
Piperacillina/Tazobactam	Gentamicina alto dosaggio		
	Netilmicina		
Cefalosporine	Cefepime	Glicopeptidi	Tobramicina
	Cefotaxime		Teicoplanina
	Cefoxitina	Vancomicina	
	Ceftazidime	Polimixine	Colistina
	Ceftriaxone		Polimixina B
Carbapenemi	Ertapenem	Altri	Daptomicina
	Imipenem		Linezolid
	Meropenem		Rifampina
			Tigeciclina

Copertura della sorveglianza

I dati raccolti provengono da tutti i laboratori delle strutture pubbliche del Sistema Sanitario Regionale e di alcune strutture convenzionate.

In sede di elaborazione sono stati esclusi, per alcuni periodi, dati provenienti da alcuni laboratori perché difforni dalle specifiche richieste. A seguito di specifica valutazione si è comunque potuto verificare che questa esclusione non modifica la solidità dei risultati complessivi.

Laboratori di microbiologia e strutture ospedaliere che hanno partecipato alla sorveglianza

NORD-OVEST	NORD-EST
AOU SAN LUIGI GONZAGA TO ₃	AOU MAGGIORE DELLA CARITA'
OSPEDALE CIVILE "E. AGNELLI" TO ₃	ISTITUTO S.S. TRINITA' - BORGOMANERO NO
OSPEDALE DEGLI INFERMI TO ₃	ISTITUTO VERUNO NO
OSPEDALE CIVILE DI IVREA TO ₄	P.O. DEGLI INFERMI BI
PRESIDIO OSPED. RIUNITO SEDE DI CIRIE' TO ₄	PPOO ASL VC
OSPEDALE CIVICO CHIVASSO TO ₄	STABILIMENTO OSPEDALIERO CASTELLI VCO
OSPEDALE SAN LORENZO TO ₅	CENTRO ORTOPEDICO DI QUADRANTE VCO
OSPEDALE SANTA CROCE TO ₅	CASA DI CURA L'EREMO DI MIAZZINA
OSPEDALE MAGGIORE TO ₅	
	SUD-EST
TORINO città	ASO ANTONIO E BIAGIO E C. ARRIGO
CENTRO TRUMATOLOGICO ORTOPEDICO	OSPEDALE CIVILE ACQUI AL
OSP KOELLIKER	OSPEDALE CIVILE OVADA AL
OSPEDALE AMEDEO DI SAVOIA	OSPEDALE SAN GIACOMO NOVI AL
OSPEDALE MARIA VITTORIA	OSPEDALE SANTO SPIRITO CASALE AL
OSPEDALE MAURIZIANO UMBERTO I	OSPEDALE SS. ANTONIO E MARGHERITA TORTONA AL
P.O. COTTOLENGO	PPOO ASL AT
P.O. GRADENIGO	
P.O. MAJOR TO	SUD-OVEST
P.O. MARTINI	AZ. OSPEDAL. S. CROCE E CARLE CN ₁
P.O. MOLINETTE	PPOO ASL CN ₁
P.O. OIRM - REGINA MARGHERITA	OSPEDALE SAN LAZZARO - ALBA CN ₂
P.O. S. ANNA	
TORINO NORD EMERGENZA SAN GIOVANNI BOSCO	

Raccolta, flusso e consultazione dei dati

Gli operatori delle Unità di Prevenzione del Rischio Infettivo del SSR coordinano l'attività locale di sorveglianza e trasmettono al SeREMI i dati raccolti dai Laboratori che effettuano indagini microbiologiche.

La trasmissione avviene tramite piattaforma web regionale dedicata ("Gemini") che aggrega i dati secondo i livelli previsti (Presidio/Azienda/Unità territoriali "SIMI"/area territoriale ASL/Regione). I dati sono consultabili a vari livelli di aggregazione dagli addetti, a seconda delle credenziali di accesso possedute. Tutti possono vedere il dato regionale aggregato.

Presentazione dei dati

Sono riportati (a) il numero assoluto dei microrganismi isolati sottoposti a test di sensibilità per i singoli antibiotici considerati e (b) la proporzione di quelli risultati resistenti e la proporzione di quelli risultati non Sensibili (Resistenti o "Intermedi") a quell'antibiotico.

Sono inoltre riportati, gli Intervalli di Confidenza al 95%, cioè la stima statistica dell'intervallo nel quale potrebbe variare il dato se l'insieme dei test considerati fosse ripetuto 100 volte.

Nelle tabelle le %R (resistenza) sono riportate con il loro Intervallo di confidenza al 95% (IC_{95%}) che rappresenta la possibile fluttuazione casuale della percentuale.

Per quanto riguarda i trend annuali delle %I/R (intermedi/Resistenti) è rappresentato l'andamento medio predetto (linea retta). L'intervallo di oscillazione casuale dell'andamento medio è rappresentato da due linee rette che indicano rispettivamente il limite inferiore (LL_{95%}) e il limite superiore (UL_{95%})

Note alla lettura dei dati

1. Il Piemonte ha osservato dal 2015 al 2016 i dati aggregati per microrganismo Resistente o Intermedio. Dal 2017 osserva i dati disaggregati tra Resistenti e Intermedi. Il confronto con i dati europei e nazionali è possibile quindi per gli anni 2017 e 2018. L'aggregazione dei ceppi Resistenti o Intermedi permette inoltre di mostrare il loro trend per il periodo 2015-2018.
2. Gli intervalli di confidenza devono essere interpretati con prudenza. L'ampiezza dell'intervallo e la "solidità" della sua stima sono influenzati da fattori quali l'entità della proporzione osservata (la % di R o di I/R in questo caso) e il numero dei campioni testati.

Il quadro regionale

Sintesi 2021

Gram negativi: i dati piemontesi per il 2021 non si discostano molto dalle medie nazionali, confermando un quadro nella diffusione dell'antibiotico resistenza tra i più gravi a livello europeo.

In generale, tra i Gram negativi osservati per *Klebsiella pneumoniae* la percentuale di ceppi resistenti è inferiore al dato nazionale mentre la resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni (ciprofloxacina) non accenna a diminuire nonostante le raccomandazioni internazionali che ne limitano l'uso esteso. *Escherichia coli* presenta elevate percentuali di resistenza verso le cefalosporine di 3° generazione e *Pseudomonas aeruginosa* mostra una resistenza ai carbapenemi (meropenem) del 16,5%, pertanto più alta di 6 punti percentuali rispetto ai dati nazionali.

Acinetobacter spp è un agente patogeno nosocomiale che presenta alti livelli di resistenza agli antibiotici, e rimane resistente ai processi di pulizia e disinfezione. Data l'entità e i costi associati alle infezioni ospedaliere acquisite e l'aumento degli organismi multiresistenti, occorre rivalutare gli attuali protocolli e cercare alternative per ridurre l'incidenza delle infezioni sostenute da questo microrganismo perché l'80% dei ceppi isolati nel sangue presenta resistenza ai carbapenemi ed alle principali molecole utilizzate in questi casi.

Gram positivi: i dati 2021 per il Piemonte confrontati con quelli nazionali non evidenziano sostanziali differenze.

Per *Staphylococcus aureus* i test effettuati in Piemonte per Oxacillina e/o per Cefoxitina mostrano una resistenza del 34,9% e del 33,4%, molto simile al dato nazionale. Fa eccezione una minor percentuale delle resistenze registrate per *Enterococcus faecalis* ai glicopeptidi (Vancomicina e Teicoplanina) e Aminoglicosidi. L'attenzione della comunità scientifica è focalizzata sull'aumento generalizzato, in tutta Italia e confermato anche in Piemonte degli isolamenti di ceppi multiresistenti di *Enterococcus Faecium* dove si registra una resistenza ai glicopeptidi del 41% circa.

			Piemonte		Italia	
			2021		2021	
			% R	(95% IC)	% R	(95% IC)
Gram negativi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
	Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	44.9	(42.6;47.2)	50.2	(49.1;51.4)
		Ceftazidime	46.5	(44.3;48.7)	51.0	(50.0;52.0)
	Carbapenemi	Meropenem	21.6	(19.9;23.5)	25.2	(24.3;26.2)
	Colistina	Colistina	7.5	(6;9.2)	-	-
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	45.9	(43.7;48.2)	49.6	(48.5;50.6)
	Aminoglicosidi	Gentamicina	19.8	(18.1;21.7)	30.2	(29.3;31.2)
	<i>Escherichia coli</i>					
	Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	23.3	(22.2;24.4)	23.3	(22.7;24.0)
		Ceftazidime	19.5	(18.6;20.6)	19.0	(18.5;19.6)
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	32.7	(31.5;33.9)	32.5	(31.8;33.1)
	Carbapenemi	Meropenem	0.3	(0.2;0.5)	0.3	(0.2;0.4)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
	Carbapenemi	Meropenem	16.5	(14.9;18.3)	10.1	(9.3;11.0)
	<i>Acinetobacter spp</i>					
Carbapenemi	Meropenem	79.4	(76;82.4)	87.1	(85.8;88.4)	

		Piemonte		Italia		
		2021		2021		
		% R	(95% IC)	% R	(95% IC)	
Gram positivi	Enterococcus faecium					
	Glicopeptidi	Teicoplanina	40.9	(37.5;44.3)	28.1	(26.8;29.4)
		Vancomicina	40.8	(37.4;44.3)	28.2	(27.0;29.5)
	Enterococcus faecalis					
	Glicopeptidi	Teicoplanina	0.1	(0;0.2)	1.6	(1.3;2.0)
		Vancomicina	0.6	(0.3;1.2)	1.5	(1.2;1.8)
	Aminoglicosidi	Gentamicina alto dosaggio	31.4	(28.8;34.1)	36.4	(34.7;38.2)
	Staphylococcus aureus					
	Meticillino resistenza (MRSA)	Cefoxitina	33.4	(30.1;36.8)	33.5	(32.6;34.4)
		Oxacillina	34.9	(33;36.8)		
Streptococcus pneumoniae						
Macrolidi	Eritromicina	21.6	(14.7;30.5)	24.1	(20.8;27.6)	

Confronto 2017-2019 con 2020 e 2021

Il confronto sull'andamento della resistenza dei microrganismi osservati tra 2017-2019, 2020 e 2021 permette una valutazione dell'impatto dell'emergenza pandemica da SARS-CoV-2 sulle politiche di monitoraggio e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e sulle attività di *infection control*.

Klebsiella pneumoniae: nel 2021 presenta un trend in miglioramento e questa tendenza si apprezza anche dal confronto con i dati nazionali.

Escherichia coli: nel 2021, rispetto al periodo 2017-2019, la percentuale di ceppi resistenti rimane sostanzialmente invariata mentre si mette in evidenza il permanere di una resistenza preoccupante per i fluorochinoloni che presentano un trend in ascesa rispetto agli anni precedenti.

Mentre per *Pseudomonas aeruginosa* la situazione rimane invariata, per *Acinetobacter baumannii* le resistenze registrate nel 2021 ed il loro confronto con il dato 2018-2019 sono il chiaro segnale dell'impatto negativo della pandemia sulle misure di isolamento. Ad un segnale di incremento delle resistenze rispetto al pregresso registrato nel 2019 (+2% circa) ha fatto seguito nel 2020 un forte incremento (+23,8%) delle resistenze rispetto al periodo 2017-2019. La percentuale dei ceppi resistenti risulta nel 2020 circa il 90% (un valore del 89,5%). Nel 2021, la resistenza di *Acinetobacter* spp diminuisce di poco, arrivando al 79,4%.

Deve essere inoltre evidenziato il grande incremento del numero di ceppi isolati e testati (525 ceppi nel 2020 contro i circa 140 ceppi del 2019 e 140 di media dei due anni precedenti). *Acinetobacter baumannii* che rimane una delle principali minacce per le persone ricoverate causando infezioni del tratto urinario nelle persone con catetere, polmoniti in chi è sotto ventilazione e batteriemie associate catetere vascolare.

A differenza di *Enterococcus faecalis*, dove la percentuale di ceppi resistenti agli antibiotici risulta molto bassa, *Enterococcus faecium* (rispetto all'anno 2020) mostra un andamento in crescita di rilevante importanza in quanto la resistenza ai glicopeptidi reggiunge il 41% circa.

Migliora anche la percentuale di resistenza agli MRSA dello *Staphylococcus aureus* che si aggira intorno al 33-35%.

Resta invariata la resistenza all'eritromicina dello *Streptococcus pneumoniae* (si assesta intorno al 21,6%).

		2017-2019			2020			2021			2020 vs 2017/19		2021 vs 2017/19	
		n ceppi testati	R	%R	n ceppi testati	R	%R	n ceppi testati	R	%R	diff%	IC95%	diff %	IC95%
Klebsiella pneumoniae														
Cefalosporine	Cefotaxime	4018	1979	49.3	2259	1090	48.3	1833	823	44.9	-1	(-3.6;1.6)	-4.4	(-7.1;-1.6)
	Ceftazidime	4405	2147	48.7	2346	1128	48.1	1925	895	46.5	-0.6	(-3.1;1.8)	-2.2	(-4.9;0.4)
Carbapenemi	Meropenem	4466	1093	24.5	2324	646	27.8	1922	416	21.6	3.3	(1.1;5.6)	-2.9	(-5;-0.6)
	Colistina	2083	216	10.4	864	84	9.7	1045	78	7.5	-0.7	(-3;1.9)	-0.8	(-5;-0.8)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	4344	2217	51	2346	1119	47.7	1940	891	45.9	-3.3	(-5.8;-0.8)	-5.1	(-7.8;-2.4)
Aminoglicosidi	Gentamicina	4284	985	23	2346	552	23.5	1910	379	19.8	0.5	(-1.6;2.7)	-3.2	(-5.3;-1)
Escherichia coli														
Cefalosporine	Cefotaxime	11757	2763	23.5	5417	1134	20.9	5531	1287	23.3	-2.6	(-3.9;-1.2)	-0.2	(-1.6;1.2)
	Ceftazidime	12974	2835	21.9	5865	1082	18.4	5942	1161	19.5	-3.5	(-4.6;-2.1)	-2.4	(-3.5;-1)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	12924	5026	38.9	5869	2508	42.7	5929	1938	32.7	3.8	(2.4;5.3)	-6.2	(-7.6;-4.8)
Carbapenemi	Meropenem	13146	20	0.2	5862	14	0.2	5915	20	0.3	0	(-0.1;0.2)	0.1	(0;0.3)
Pseudomonas aeruginosa														
	Meropenem	2053	308	15	1319	175	13.3	1815	300	16.5	-1.7	(-4.1;0.7)	1.5	(-0.8;3.8)
Acinetobacter spp														
	Meropenem	423	278	65.7	525	470	89.5	601	477	79.4	23.8	(18.5;29)	13.7	(8.1;19.2)
Enterococcus faecium														
Glicopeptidi	Teicoplanina	996	200	20.1	493	111	22.5	795	325	40.9	2.4	(-2;7)	20.8	(16.5;25)
	Vancomicina	998	211	21.1	494	110	22.3	794	324	40.8	1.2	(-3.2;5.7)	19.7	(15.4;23.9)
Enterococcus faecalis														
Glicopeptidi	Teicoplanina	2102	60	2.9	1316	37	2.8	7152	7	0.1	-0.1	(-1.2;1.2)	-2.8	(-3.6;-2.1)
	Vancomicina	2111	52	2.5	1315	43	3.3	1355	8	0.6	0.8	(-0.3;2.1)	-1.9	(-2.7;-1.1)
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	1510	493	32.6	905	224	24.8	1180	370	31.4	-7.8	(-11.5;-4.1)	-1.2	(-4.8;2.3)
Staphylococcus aureus														
MRSA	Cefoxitina	869	280	32.2	608	249	41	764	255	33.4	8.8	(3.8;13.7)	1.2	(-3.4;5.7)
	Oxacillina	5012	1937	38.6	2043	690	33.8	2439	851	34.9	-4.8	(-7.2;-2.3)	-3.7	(-6.1;-1.4)
Streptococcus pneumoniae														
Eritromicina	Eritromicina	724	114	15.7	94	18	19.1	102	22	21.6	3.4	(-3.8;12.9)	5.9	(-1.6;15.1)

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Klebsiella pneumoniae è ormai da anni un "sorvegliato speciale" tra i microrganismi presenti nel *panel* dei microrganismi ALERT. KP, oltre ad essere un patogeno opportunisto in grado di causare infezioni dell'apparato respiratorio e batteriemie associate ad un'alta mortalità, può produrre numerosi enzimi capaci di rendere inefficaci la maggior parte degli antibiotici utilizzati in terapia. Alla produzione di β -lattamasi di classe A, che rendono il batterio intrinsecamente resistente alle penicilline, si sono aggiunti negli anni enzimi (come le ESBL) capaci di rendere inefficaci anche le cefalosporine di terza e quarta generazione e l'Aztreonam. L'evoluzione epidemiologica delle ESBL ha determinato la comparsa di varianti come le CTX-M che idrolizzano più o meno efficacemente anche le cefalosporine di quarta generazione raggiungendo prevalenze molto elevate soprattutto nel nostro Paese [3].

Il trattamento empirico delle infezioni con farmaci in grado di resistere all'azione delle ESBL ha aumentato il ricorso ai carbapenemi e quindi favorito la rapida diffusione delle resistenze a quest'ultima classe di antibiotici. La resistenza ai carbapenemi rappresenta oggi un rilevante problema di sanità pubblica e spesso insorge in ceppi già resistenti ad altre classi di antibiotici, quali: altri beta-lattamici, cefalosporine di terza o quarta generazione e fluorochinoloni per cui assistiamo alla comparsa di ceppi MDR (multi drug resistant)

Anche in Piemonte, *Klebsiella pneumoniae*, mostra una notevole resistenza alle Penicilline semisintetiche associate ad inibitore delle beta-lattamasi come amoxicillina/clavulanato e piperacillina/tazobactam (AMC e TZP), a Cefalosporine di III generazione come cefotaxime e ceftazidime (CTX e CAZ) e a Fluorochinoloni come ciprofloxacina (CIP), con valori, per questi ultimi, che si mantengono pur in flessione nel 2020 rispetto agli anni precedenti su valori prossimi al 50%.

La resistenza agli Aminoglicosidi è generalmente più bassa con valori prossimi al 20%.

Il risultato più interessante è quello relativo alla resistenza ai carbapenemi con valori intorno al 21,6%

La resistenza ai carbapenemi ha diverse origini essendo mediata o da una ridotta permeabilità della membrana batterica per la perdita di porine in associazione con aumento delle pompe di efflusso o dalla produzione di specifici enzimi, come le carbapenemasi [4,5].

La produzione di carbapenemasi è legata al trasferimento di materiale genetico da ceppi batterici anche di specie diverse attraverso plasmidi ed elementi mobili trasferibili che possono diffondersi rapidamente tra gli enterobatteri.

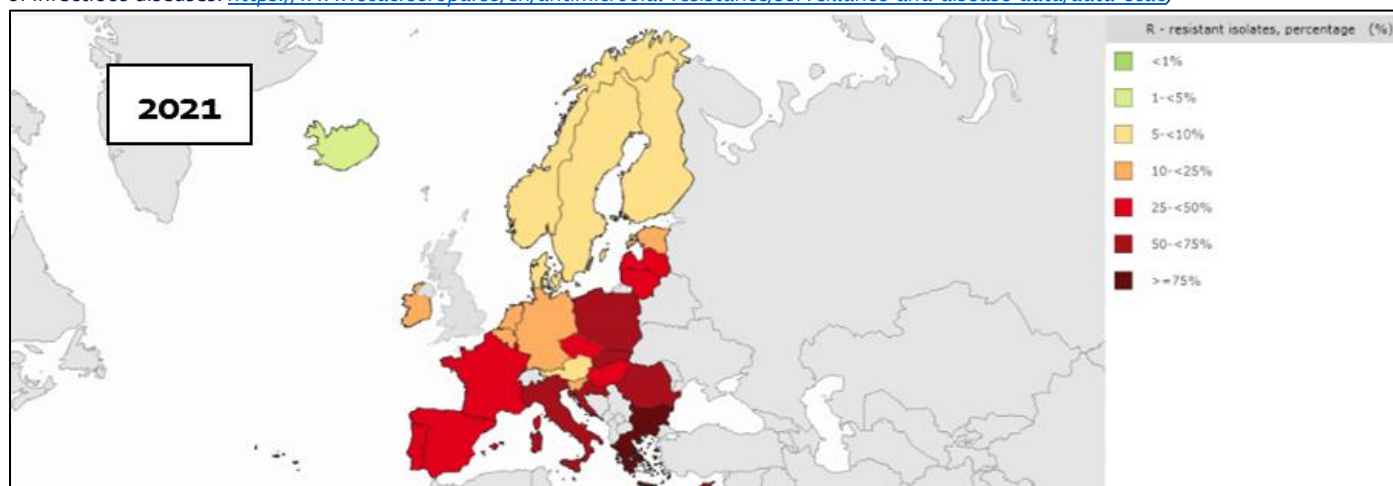
Le principali carbapenemasi presenti in *Klebsiella pneumoniae* sono di tipo KPC (carbapenemasi a serina, di classe molecolare A) che rappresentano più del 90% degli isolamenti, di tipo OXA-48-like (carbapenemasi a serina di classe molecolare D) e più raramente le metallo- β -lattamasi VIM, NDM e IMP (carbapenemasi a zinco, di classe molecolare B) [6].

L'attività idrolizzante delle carbapenemasi si esprime sulle molecole antibiotiche con differente grado di intensità.

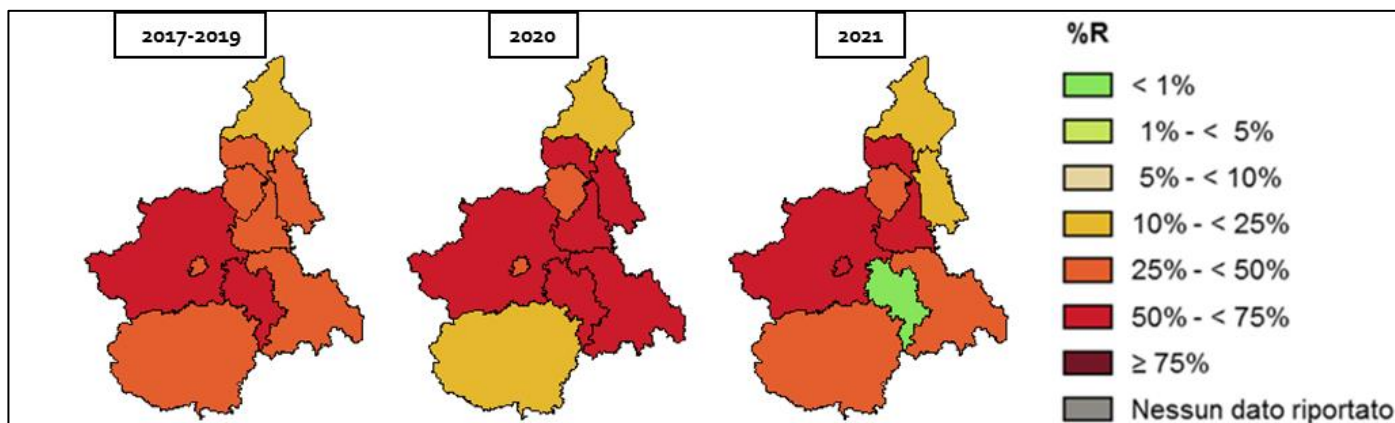
Spesso l'attività si mimetizza all'interno della categoria interpretativa dell'antibiogramma e bisogna ricorrere all' *ECOFF* (*cut-off* epidemiologico) per sospettarne la presenza ed avviare ulteriori accertamenti. A volte si potrà riscontrare una MIC per un antibiotico inferiore al valore del *breakpoint* di sensibilità, ma superiore a quello del *cut-off* epidemiologico. Il microorganismo potrà quindi essere considerato sensibile a quell'antibiotico anche se ha un rischio aumentato di evolvere verso una resistenza.

Nuove molecole antibiotiche come cefiderocol e le diverse combinazioni betalattamico/inibitore come ceftazidime/avibactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam e ceftolozane/tazobactam sono ora disponibili e rendono più efficace il trattamento dei ceppi multiresistenti ma nuovi meccanismi di resistenza sono stati individuati. Da sottolineare la comparsa di ceppi resistenti a ceftazidime/avibactam ma sensibili a meropenem (MIC =2 mg/l); si tratta di una mutazione D179Y nel gene *bla* KPC-2 (*bla* KPC-33). La complessità del problema richiede ai laboratori una particolare attenzione alla refertazione degli antibiogrammi, un aggiornamento dei sistemi interpretativi e l'attivazione di centri di sequenziamento NGS per l'analisi filogenetica dei ceppi ALERT.

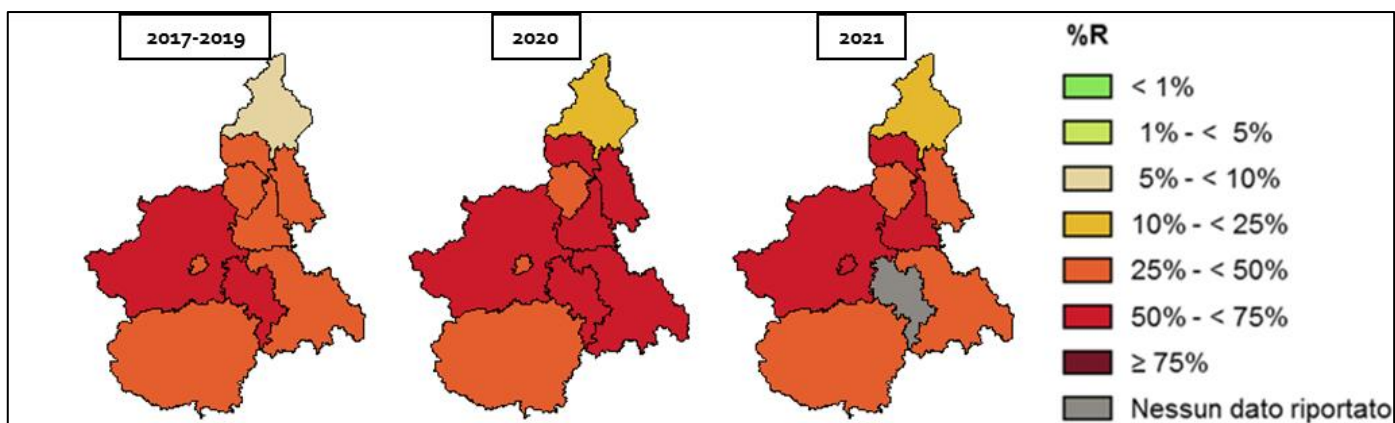
***Klebsiella pneumoniae*. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione.** (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a cefotaxime. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

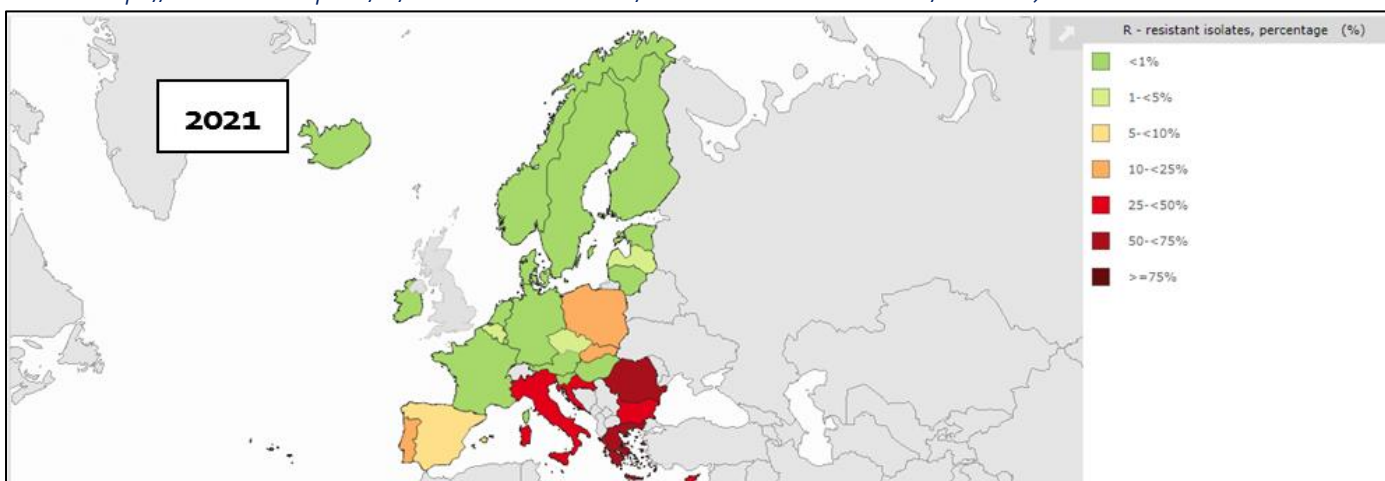


Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ceftazidime. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019, 2020 e 2021.

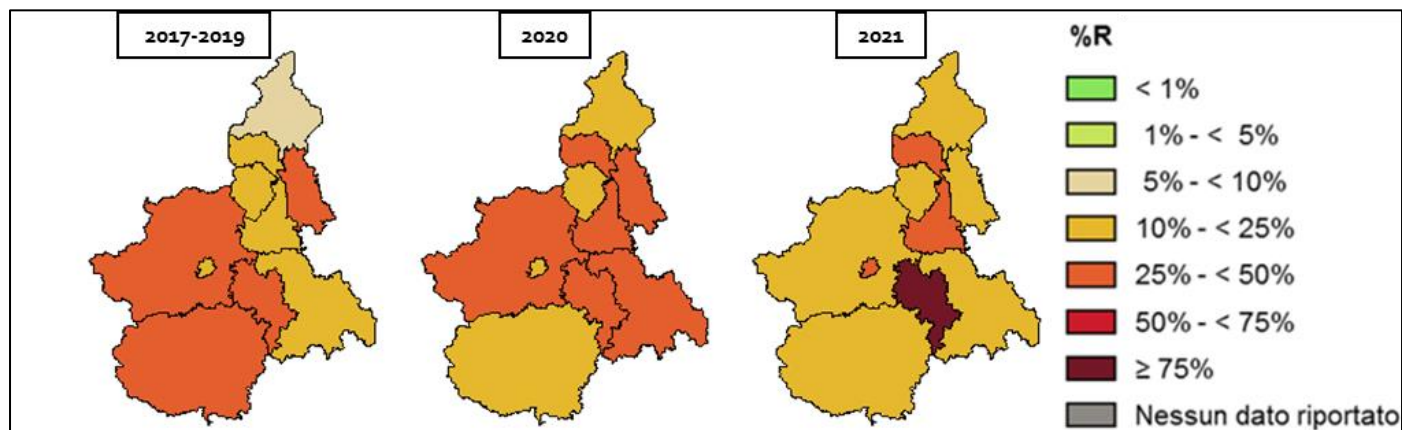


Klebsiella pneumoniae. Resistenza ai carbapenemi

Klebsiella pneumoniae. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

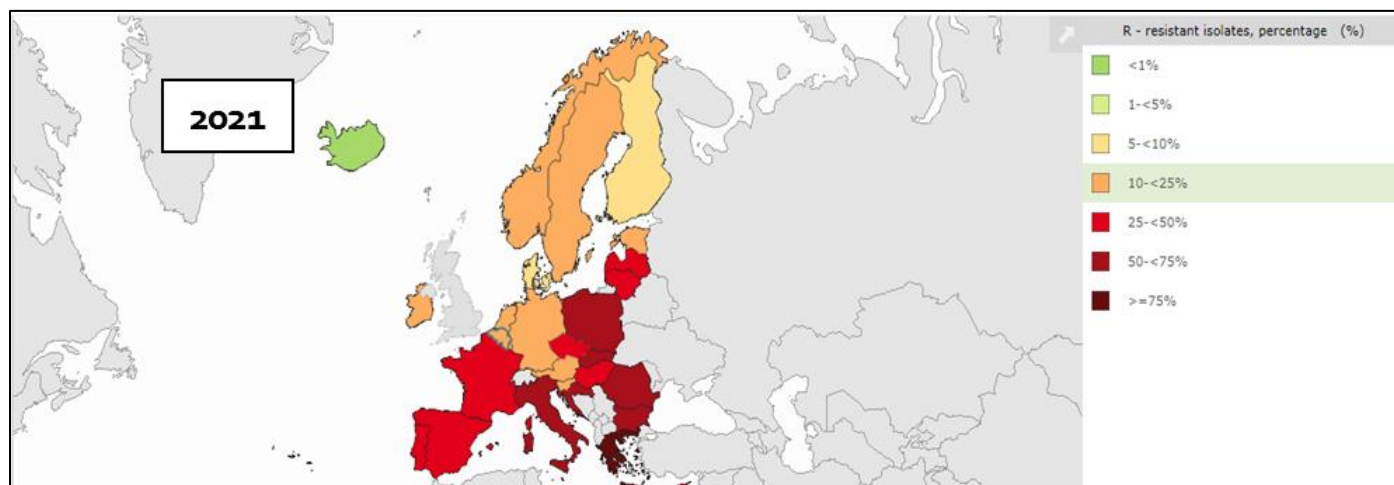


Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a Meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

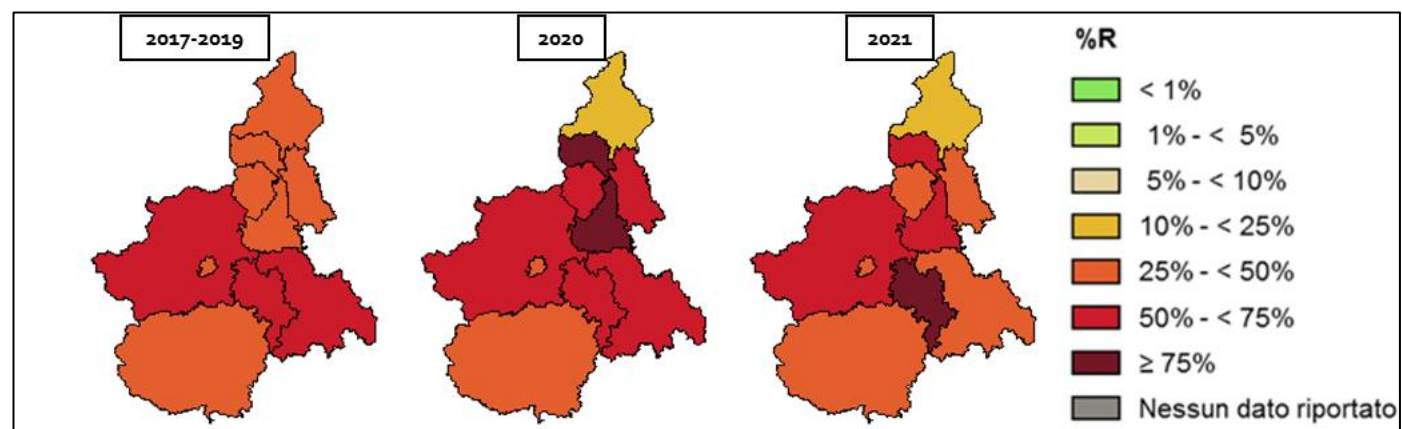


Klebsiella pneumoniae. Resistenza ai fluorochinoloni

Klebsiella pneumoniae. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

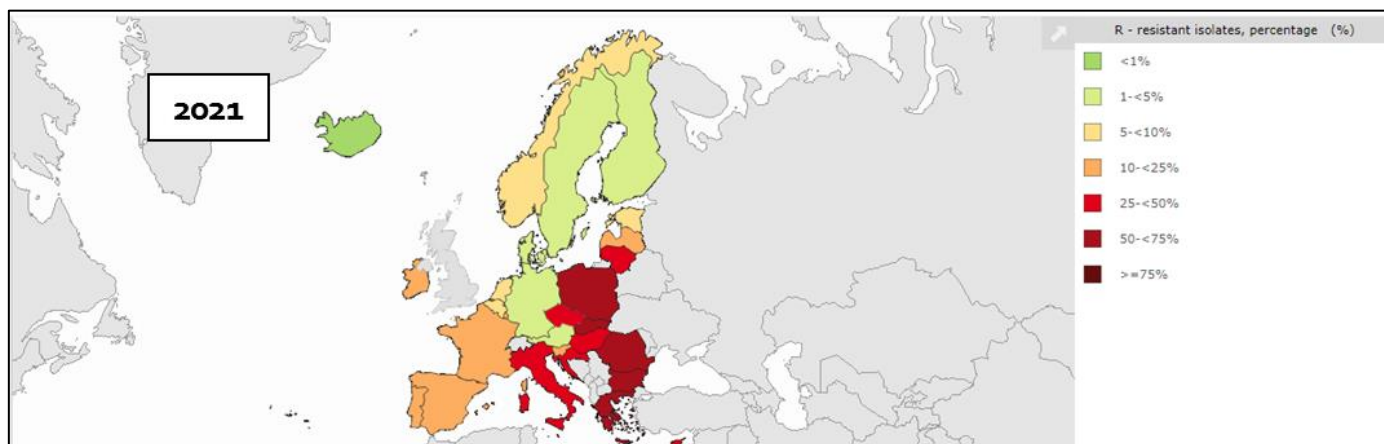


Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ciprofloxacina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

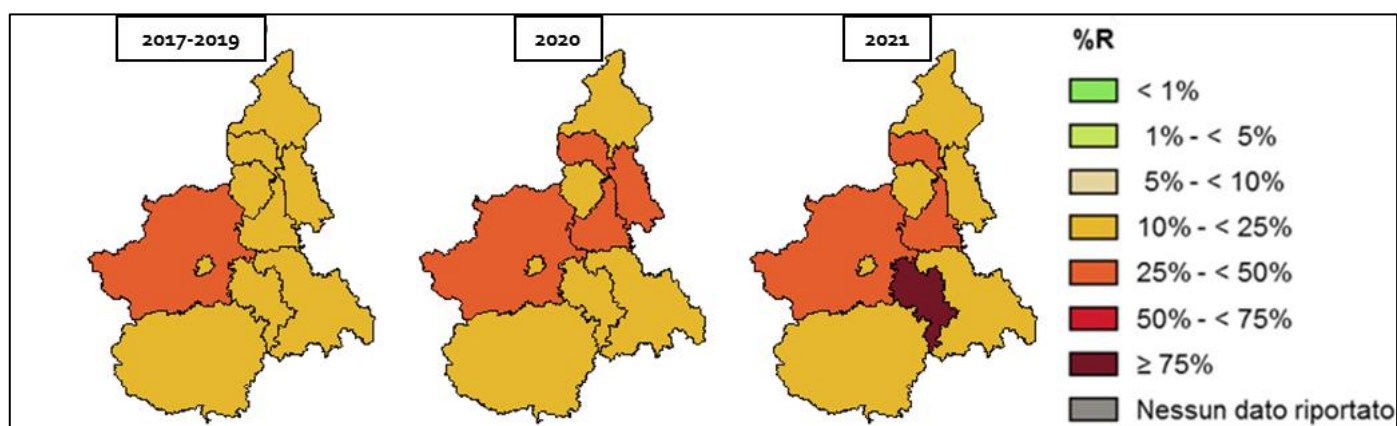


***Klebsiella pneumoniae*. Resistenza agli aminoglicosidi**

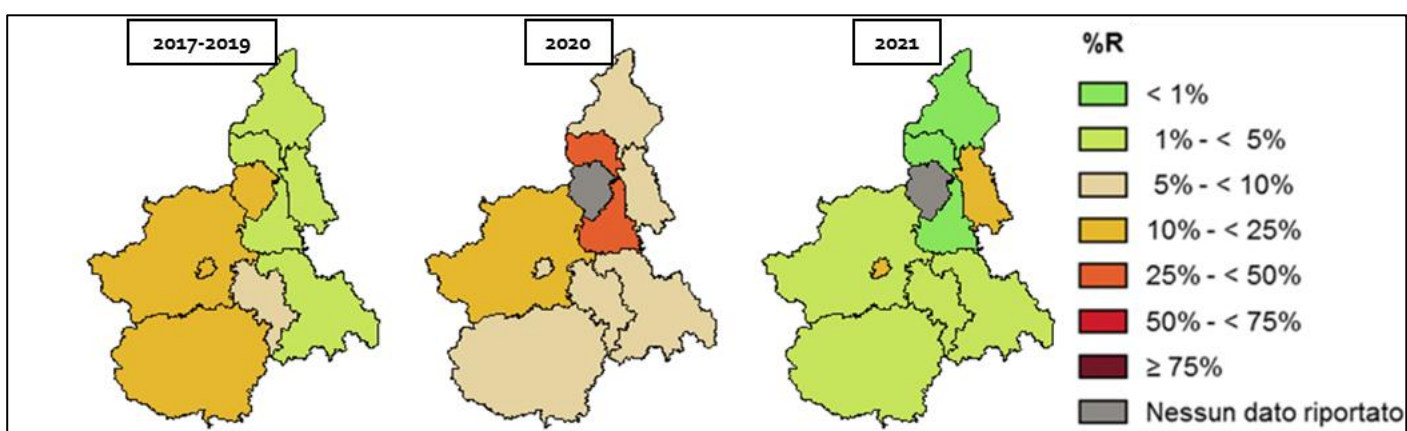
Klebsiella pneumoniae. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti agli aminoglicosidi. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



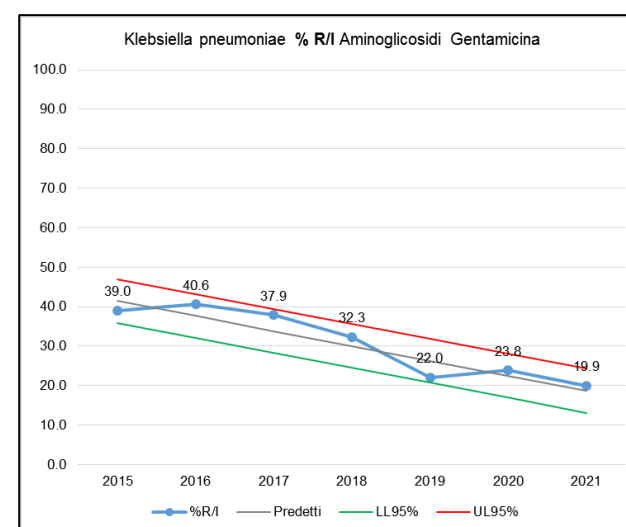
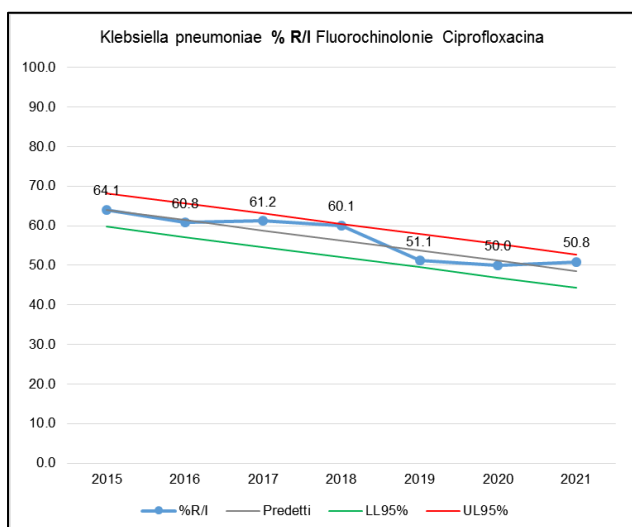
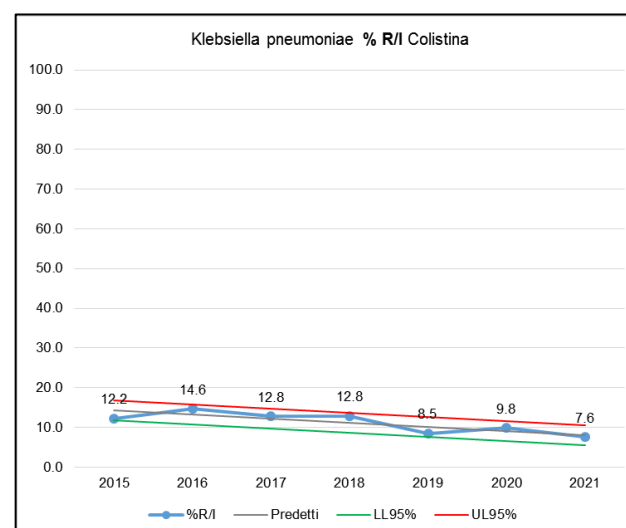
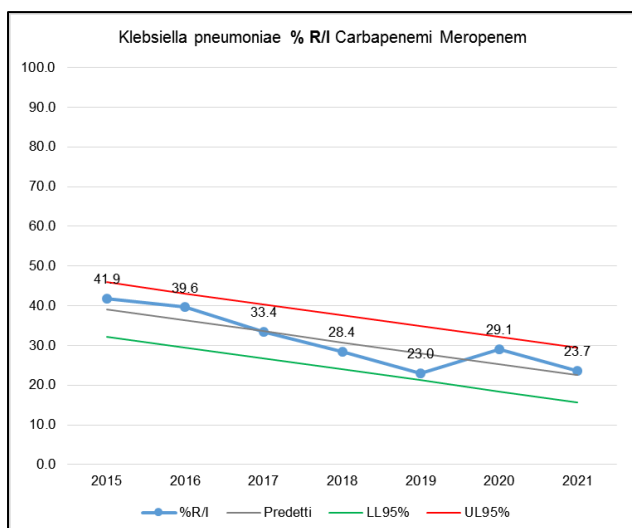
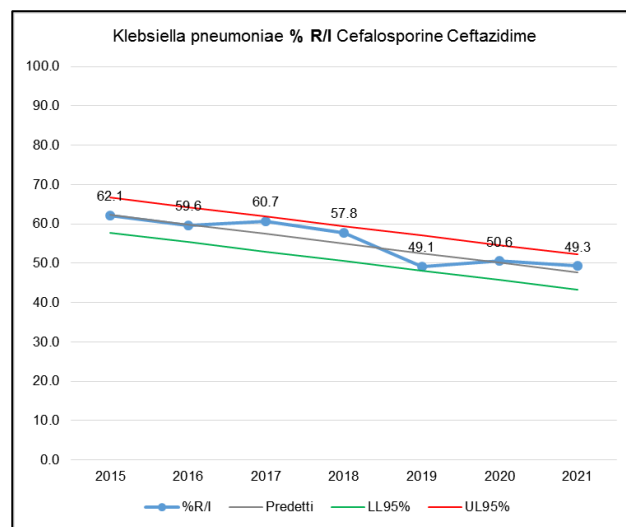
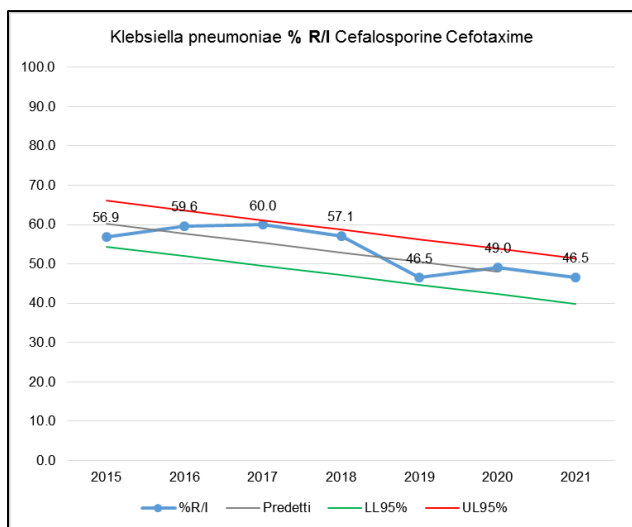
Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a gentamicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021

***Klebsiella pneumoniae*. Resistenza alla colistina**

Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a colistina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021



Klebsiella pneumoniae. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



ESCHERICHIA COLI

Il principale meccanismo attraverso il quale la resistenza ai farmaci si diffonde all'interno e tra specie batteriche differenti è il trasferimento orizzontale dei geni di resistenza. La resistenza in *Escherichia coli* si sviluppa rapidamente attraverso mutazioni o mediante acquisizione di elementi genetici mobili che codificano meccanismi di resistenza, come la produzione di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e carbapenemasi.

È importante quindi identificare questi geni e le vie di trasmissione per mettere a punto strategie per il monitoraggio ed il contenimento di questo fenomeno. In questo ambito le tecnologie di sequenziamento genico NGS (Next Generation Sequencing) potranno contribuire ad analizzare filogeneticamente i ceppi batterici coinvolti in eventi epidemici per studiarne clonalità e diffusibilità.

Le ESBL sono enzimi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, comprese le cefalosporine di terza e quarta generazione e l'aztreonam. Sono spesso riscontrati in combinazione con altri meccanismi di resistenza, con conseguente resistenza a più farmaci. I carbapenemi di solito resistono agli effetti delle ESBL e potrebbero rimanere una delle poche opzioni di trattamento per le infezioni gravi. *Escherichia coli* è il microrganismo più frequentemente isolato nelle batteriemie. Nel 2021, più della metà degli isolati di *Escherichia coli* riportati a EARS-Net e più di un terzo degli isolati di *K. pneumoniae* erano resistenti ad almeno un antimicrobico sotto sorveglianza, ed è stata osservata un'elevata frequenza di resistenza combinata a più classi di antibiotici. In generale, le percentuali di resistenza erano più alte in *Klebsiella pneumoniae* che in *Escherichia coli*. Infatti, la resistenza di *Escherichia coli* ai carbapenemi, rimane rara con valori intorno al 0.5%, mentre in *Klebsiella pneumoniae* continua ad essere elevata.

I dati regionali relativi al fenomeno delle ESBL mostrano nel 2021 un miglioramento rispetto al 2020 e al 2019. Le percentuali di resistenza in Piemonte nel 2021 per le cefalosporine di terza generazione cefotaxime e ceftazidime sono leggermente più alte dei dati nazionali. Anche la distribuzione in ambito territoriale non è omogenea e parrebbe esserci un miglioramento soprattutto per ceftazidime.

Le piccole differenze tra i valori percentuali delle due cefalosporine possono essere dovute a una differente espressione dei geni di resistenza, in quanto, ceftazidime è il migliore indicatore della produzione di β -lattamasi TEM e SHV derivate, mentre la resistenza a cefotaxime (CTX) è il migliore indicatore di CTX-M.

La resistenza ai fluorochinoloni permane alta al 32.7%. La percentuale di resistenza combinata misurata come resistenza a cefalosporine di terza generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni è in diminuzione rispetto agli anni precedenti. Poiché l'uso di antibiotici ad ampio spettro, quali cefalosporine e fluorochinoloni, è un noto fattore di rischio per la colonizzazione e la diffusione di ceppi MDR e di infezioni da *Clostridioides difficile* è necessaria una maggiore attenzione alla gestione di questi farmaci riducendone l'uso soprattutto a livello territoriale.

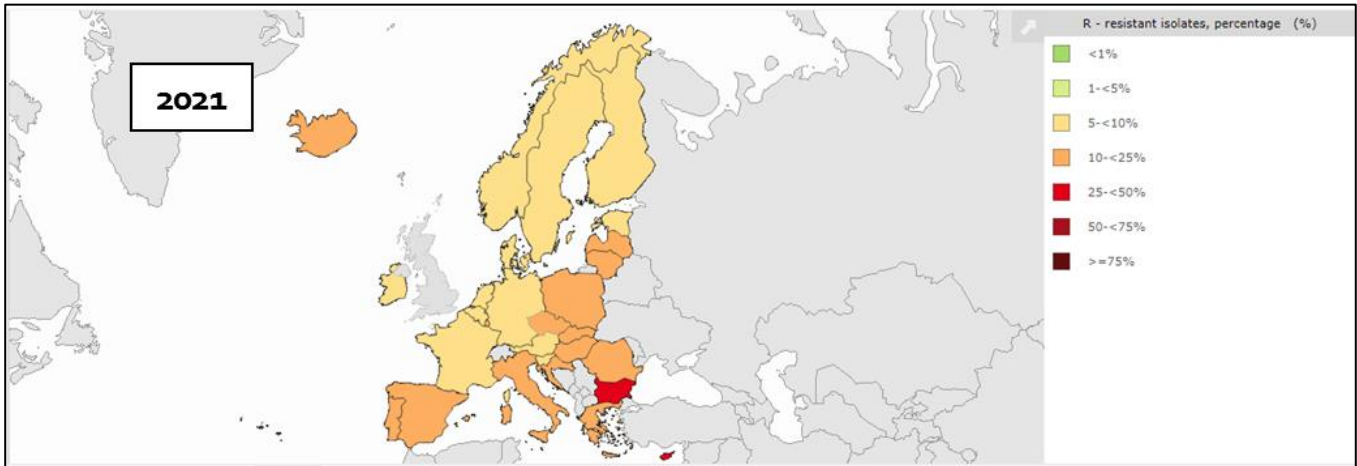
Un ulteriore problema è rappresentato dalle AmpC β -lattamasi che sono delle cefalosporinasi codificate da geni cromosomici presenti in molte Enterobacterales. I ceppi AmpC mediano la resistenza ad aztreonam, ceftaxime e cefalosporine fino alla terza generazione, ma normalmente non idrolizzano quelle di quarta e sono resistenti alla maggior parte delle penicilline combinate o non con inibitori.

In alcuni batteri come *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Serratia spp.*, *Hafnia alvei* gli enzimi AmpC sono cromosomiali ed inducibili e possono essere espressi a livelli elevati a causa della pressione selettiva (la resistenza può quindi insorgere durante la terapia), allargando lo spettro di resistenza a cefotaxime, ceftazidime e ceftriaxone. Altri batteri possono acquisire i geni per gli enzimi AmpC mediante plasmidi Es: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*.

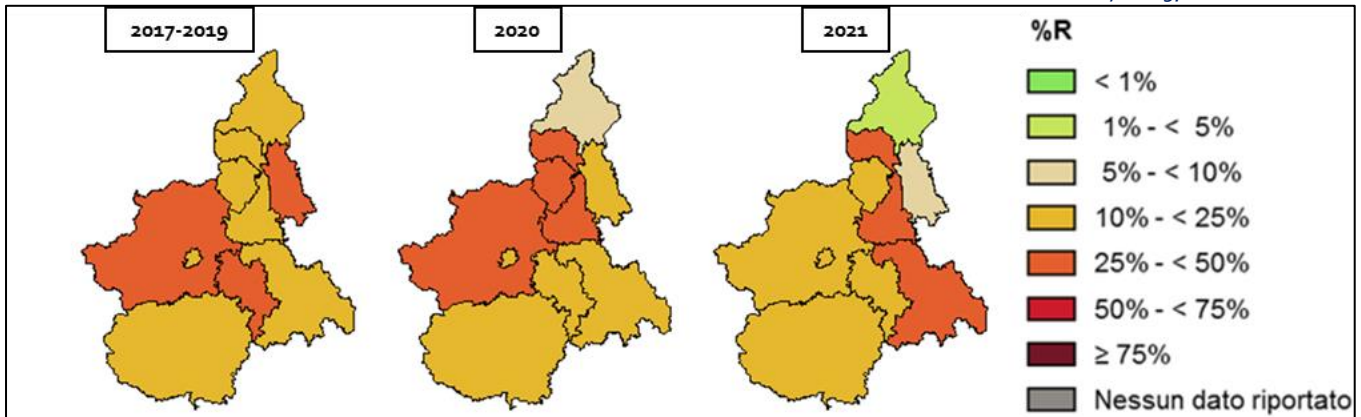
Occorre, dunque, approfondire questi aspetti in ogni laboratorio in quanto refertare resistente o sensibile può non bastare. Gli effetti clinici ed epidemiologici dei singoli meccanismi di resistenza sono importanti e riconoscerli permette strategie terapeutiche differenti. È necessario che i laboratori investighino approfonditamente questi aspetti differenziativi all'interno delle resistenze, anche inviando i ceppi ai laboratori di riferimento per eventuali approfondimenti genotipici ed inseriscano sul referto il tipo di resistenza riscontrato. Anche in questo caso il testo di riferimento è "EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.01 July 2017".

Escherichia coli. Resistenza alle cefalosporine di terza generazione

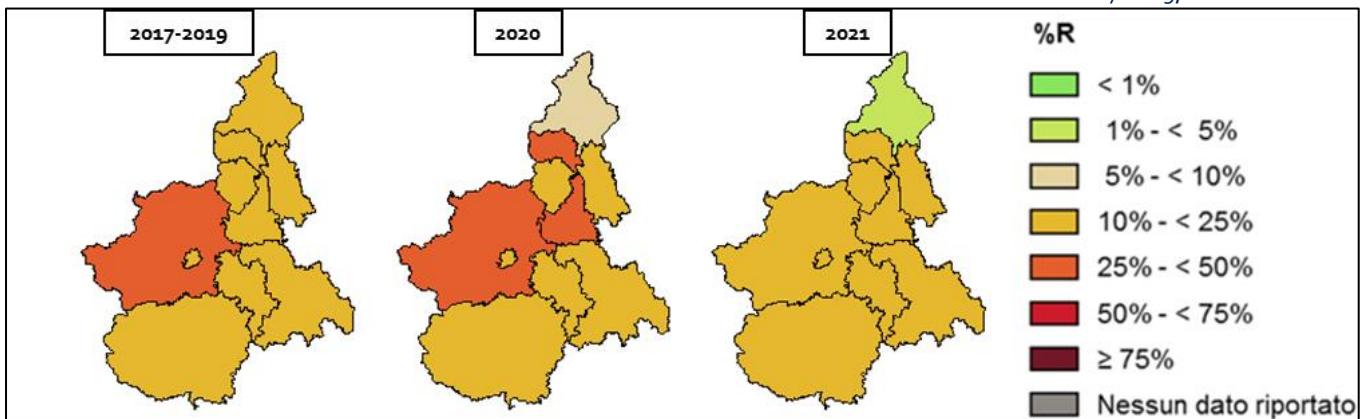
Escherichia coli. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a cefotaxime. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

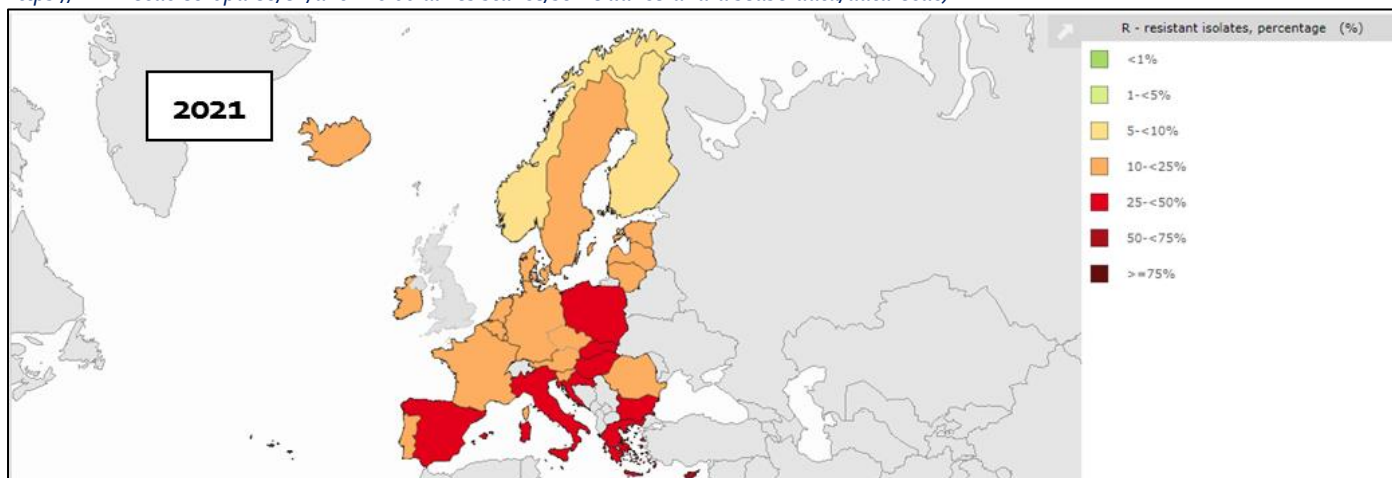


Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ceftazidime. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

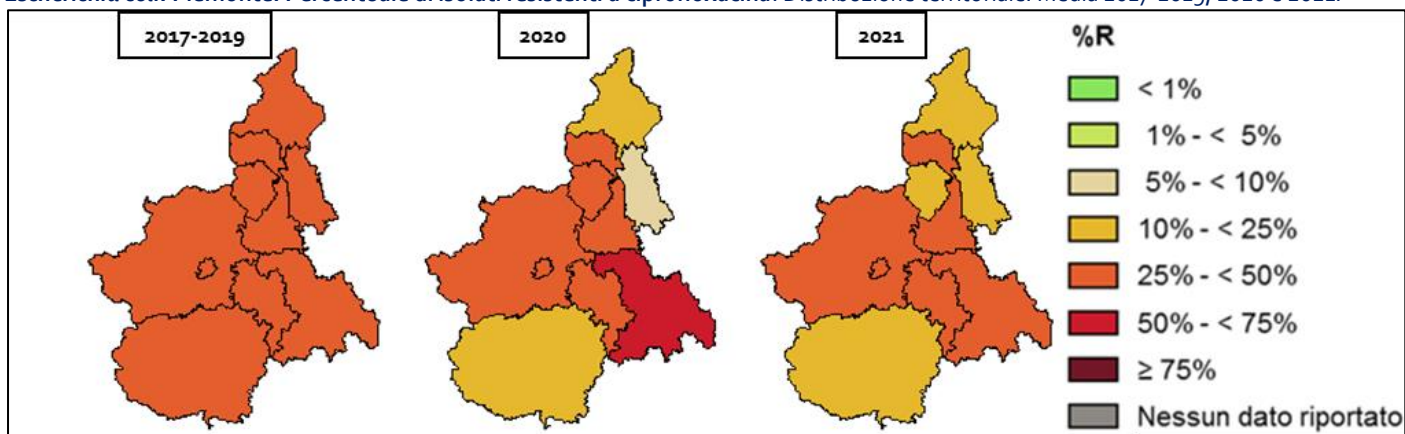


Escherichia coli. Resistenza ai fluorochinoloni

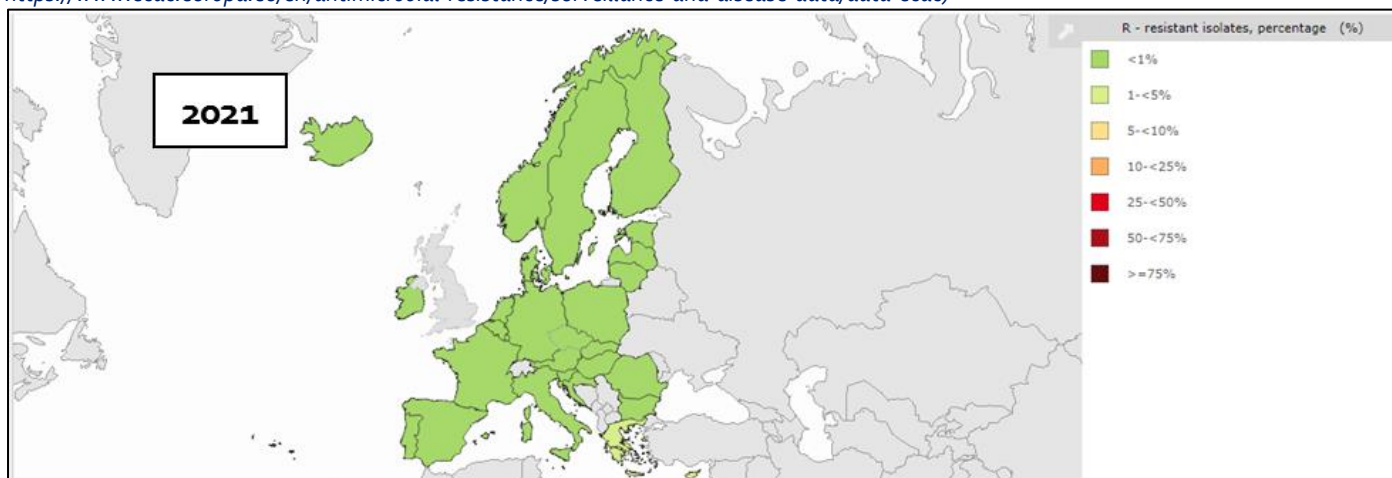
Escherichia coli. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



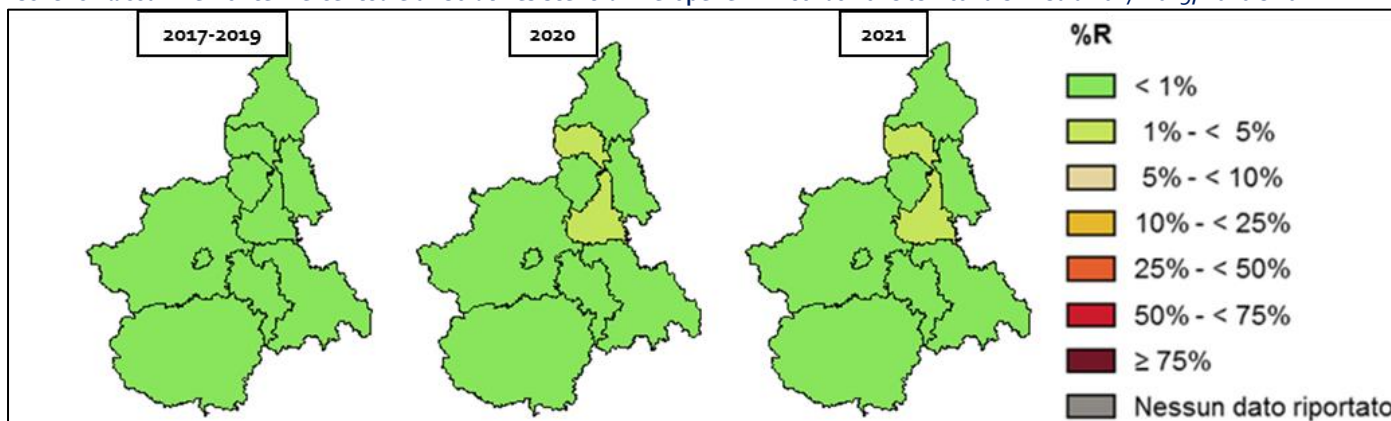
Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ciprofloxacina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

**Escherichia coli. Resistenza ai carbapenemi**

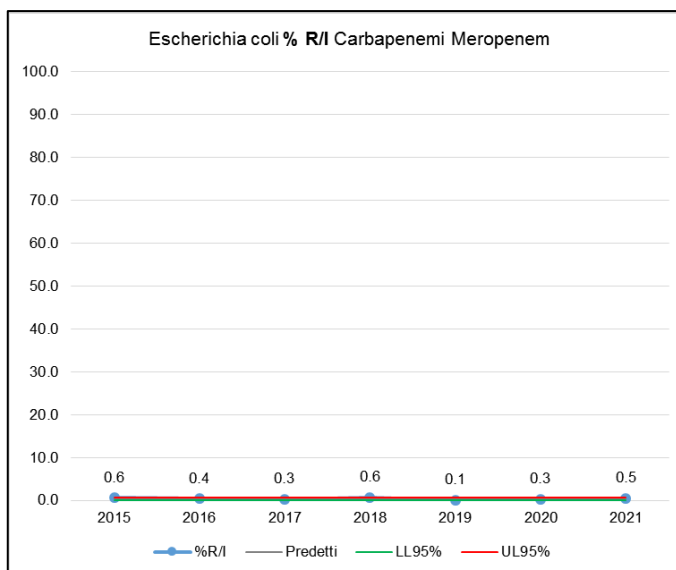
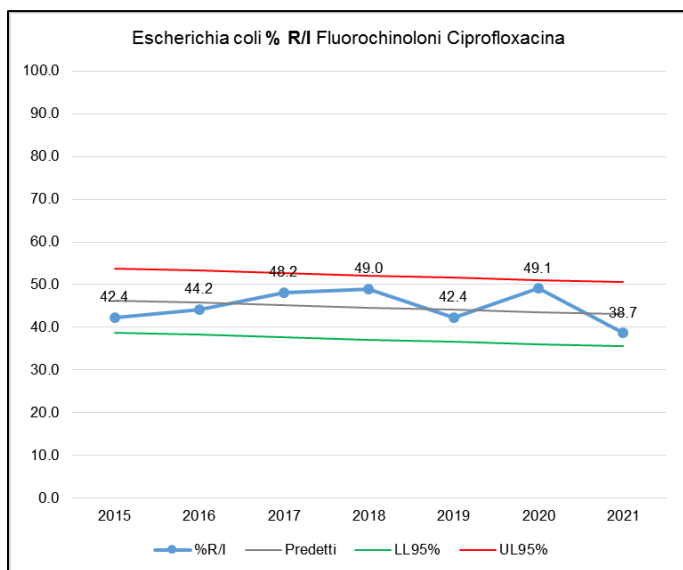
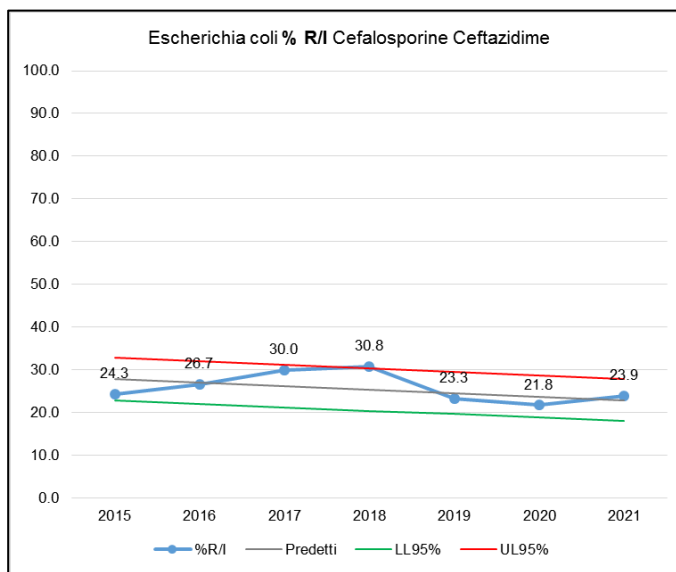
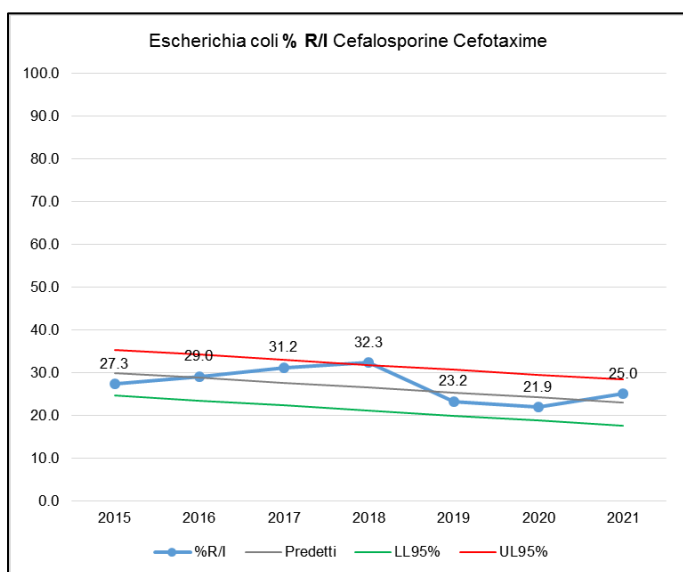
Escherichia coli. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti al meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Escherichia coli. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (%R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



ACINETOBACTER SPP.

Acinetobacter baumannii: patogeno aerobio, catalasi positivo e ossidasi negativo. È in grado di sopravvivere in ambienti ostili grazie alle caratteristiche lipidiche di membrana, alla capacità di formare capsule e biofilm. È un microrganismo opportunisto, capace di proteggere il proprio genoma dal danno provocato dalla reidratazione grazie alla presenza di proteine RecA e di resistere allo stress ossidativo evadendo il sistema immunitario grazie alla catalasi KatG. Riveste da almeno un decennio un ruolo importante sia dal punto di vista clinico che epidemiologico. La pandemia da COVID-19 ha determinato un uso eccessivo di antimicrobici soprattutto nei pazienti critici e nelle terapie intensive. Poiché *Acinetobacter baumannii* causa frequentemente infezioni nosocomiali, in particolare nelle unità di terapia intensiva (ICU), la pandemia ha contribuito ad accentuare le criticità legate all'infezione control. Nel 2020 si sono registrati molti casi di infezioni gravi sostenute da *Acinetobacter baumannii*. I pazienti gravi COVID-19 sono più vulnerabili ad altre infezioni a causa di comorbidità multiple, ospedalizzazione prolungata e disfunzione immunitaria associata alla malattia [7]. Questi pazienti hanno acquisito infezioni batteriche secondarie o superinfezioni, principalmente batteriemia e infezioni del tratto urinario.

Questo patogeno mostra una resistenza intrinseca a diversi tipi di antibiotici, come: aztreonam, ertapenem, fosfomicina, tetraciclina, benzilpenicillina, cefalosporine di prima e seconda generazione, cefotaxime, ceftriaxone, glicopeptidi, lipoglicopeptidi, acido fusidico, macrolidi, lincosamidi, streptogramine, rifampicina ed oxazolidinoni. Inoltre, *A. baumannii* mostra una spiccata attitudine nell'acquisire resistenza agli antibiotici ed ai disinfettanti grazie alla presenza delle pompe Acel. [8].

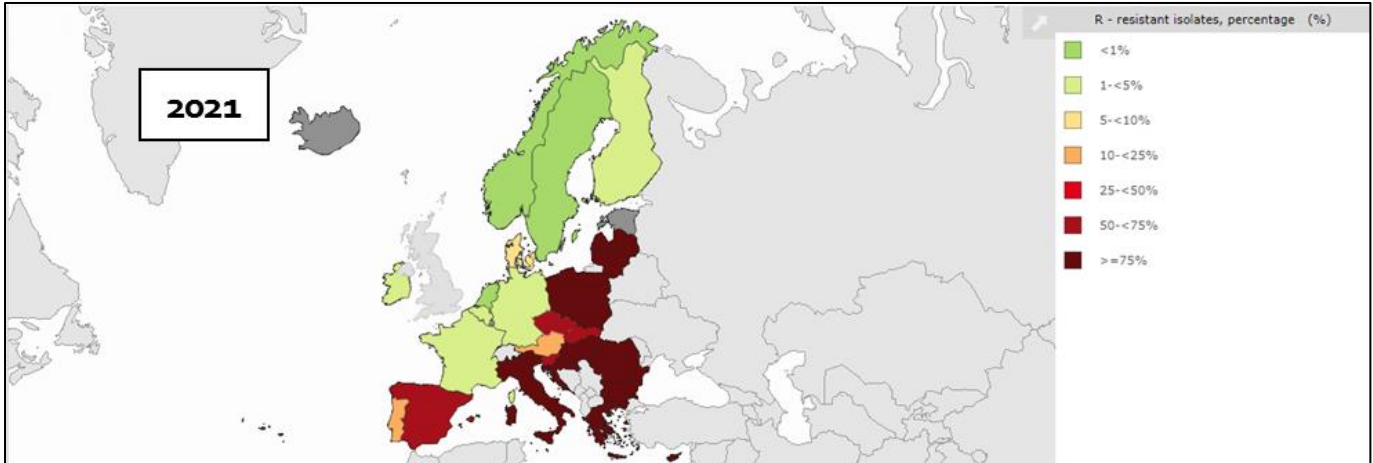
La resistenza ai carbapenemi in *A. baumannii* dovuta alla permeabilità di membrana grazie a delle proteine indotte chiamate CarO, preoccupa perché le infezioni causate da ceppi resistenti ai carbapenemi determinano un'ospedalizzazione più prolungata, esiti negativi e costi maggiori rispetto alle infezioni causate da ceppi sensibili ai carbapenemi [9].

Le β -lattamasi di classe D - chiamate anche oxacillinasi (OXA) - sono le più frequenti in *Acinetobacter baumannii*. Il gene che ne ha determinato la resistenza è: blaOXA-51. Attualmente, i principali gruppi di carbapenemasi di tipo OXA identificati in *Acinetobacter baumannii* sono i gruppi OXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-58-like, OXA-143-like e OXA-235-like, e il gruppo cromosomico intrinseco OXA-51-like. Nei ceppi di *Acinetobacter baumannii* produttori di carbapenemasi è stata descritta una resistenza acquisita agli aminoglicosidi (enzimi modificanti gli aminoglicosidi: metilasi 16S rRNA trasportati dal plasmide) e ai fluorochinoloni (mutazioni in *gyrA* e/o *parC*). A causa della crescente resistenza ai carbapenemi, gli agenti di seconda linea come le polimixine e la tigeciclina sono stati considerati per il trattamento delle infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi. Tuttavia, non solo sono stati descritti casi di resistenza alle polimixine, ma le ultime linee guida EUCAST del 2022 [10,11] indicano di non refertare più come S/I isolati che abbiano valori di MIC al di sotto del breakpoint di suscettibilità usato in precedenti versioni delle linee guida. Ciò per la documentata mancata efficacia dell'utilizzo in monoterapia. Lo stesso si applica alle Enterobacterales ed a *Pseudomonas aeruginosa*.

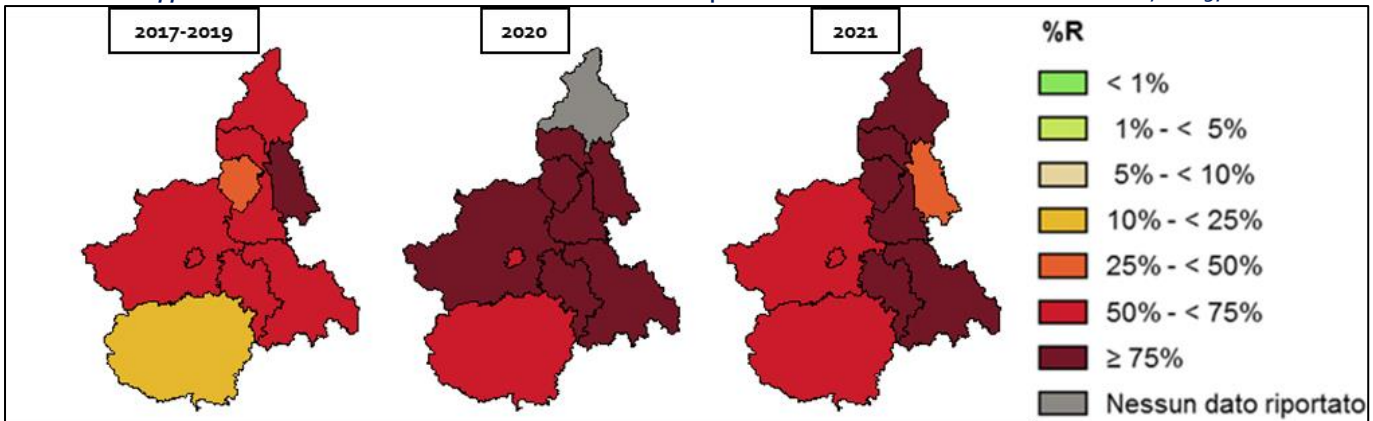
Nel 2021 la percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi in Piemonte è dell'80% circa.

Per i microbiologi diventa quindi indispensabile valutarne la sensibilità, secondo le indicazioni congiunte CLSI-EUCAST pubblicate su www.eucast.org ed estendere i saggi di sensibilità alle nuove molecole preferendo test in microdiluizione in brodo a MIC estesa. Tra gli esempi di nuove molecole si ha il Cefiderocol e la combo therapy con sulbactam e fosfomicina o meropenem. Attualmente non esistono inibitori specifici delle OXA-carbapenemasi di classe D e nessuno dei metodi fenotipici esistenti dà risultati soddisfacenti per il rilevamento/identificazione di queste carbapenemasi in *Acinetobacter baumannii*. *Acinetobacter baumannii* può avere anche carbapenemasi tipo MBL, ed è possibile che i saggi fenotipici possano funzionare meglio con questi enzimi. In ogni caso la resistenza ai carbapenemi necessita di una conferma molecolare.

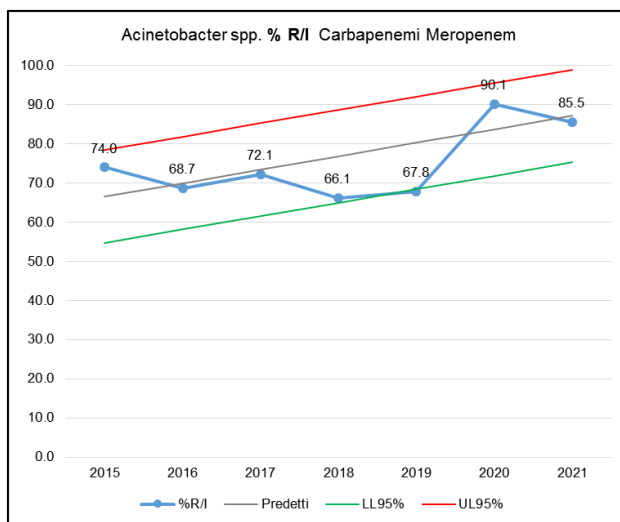
Acinetobacter spp. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Acinetobacter spp. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti al meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Acinetobacter spp. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



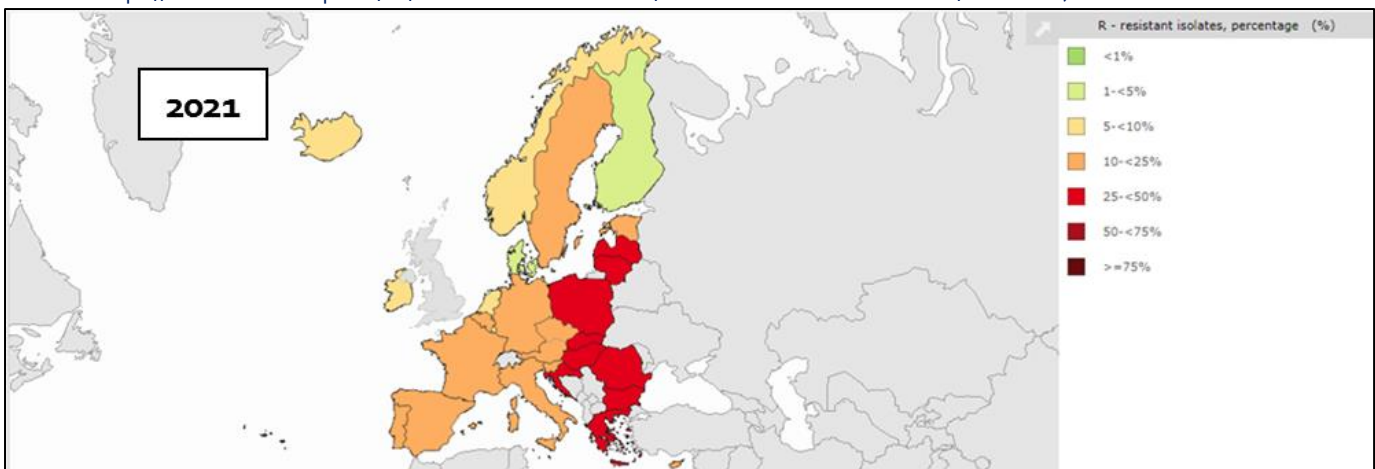
PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Pseudomonas aeruginosa è un batterio ubiquitario presente soprattutto nelle acque e che ha sviluppato multi-resistenza. È un patogeno opportunisto e come tale causa infezioni nei pazienti ospedalizzati immunocompromessi. Provoca comunemente polmonite associata a ventilazione meccanica, infezioni del sangue e del tratto urinario. *Pseudomonas aeruginosa* è intrinsecamente resistente alla maggior parte degli agenti antimicrobici principalmente per impermeabilità di membrana. Uno dei meccanismi principali che fornisce antibiotico-resistenza a *Pseudomonas aeruginosa* è senza dubbio la capacità di mutare i geni che sintetizzano le porine, il meccanismo di resistenza intrinseco è causato dall'impermeabilizzazione di membrana e da una iperproduzione di AmpC intrinseca. Le porine costituiscono i canali presenti nella membrana esterna attraverso i quali gli antibiotici penetrano nella cellula batterica. Se i canali subiscono alterazioni che riducono il flusso afferente nel citoplasma o che comunque creano ingombro sterico, ecco che il microorganismo acquisisce resistenza a svariate classi di antibiotici [12].

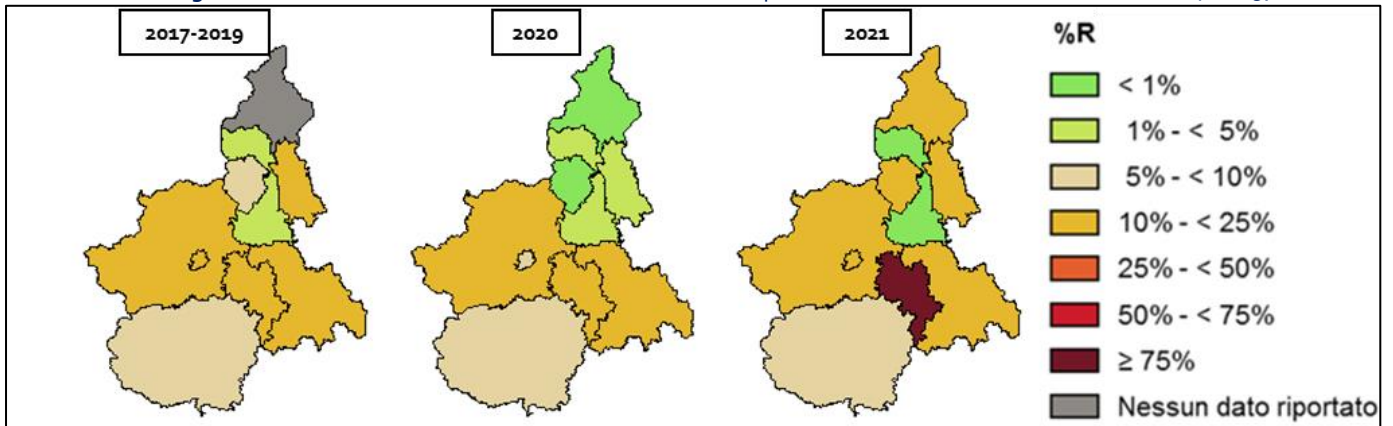
Analoghe difficoltà degli antibiotici di penetrare nel batterio si manifestano, come precedentemente detto, in ceppi costituenti biofilm o che comunque sono incapsulati da uno spesso strato di esopolisaccaride mucoide. *Pseudomonas aeruginosa* è inoltre capace di indurre la produzione di molte β -lattamasi e quindi di idrolizzare altrettanti antibiotici con anello β -lattamico come penicilline, cefalosporine e carbapenemi. Antibiotici potenzialmente efficaci sono i beta-lattamici (come le cefalosporine ceftazidime e cefepime), i carbapenemi e i beta-lattamici associati a inibitori delle beta-lattamasi come piperacillina/tazobactam. Altre classi di antibiotici potenzialmente attivi sono gli aminoglicosidi, alcuni fluorochinoloni e la colistina. Risultano potenzialmente efficaci nei casi di ceppi MDR le terapie con nuove molecole (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam) e il Cefiderocol, poiché l'espressione di AmpC non determina un aumento della MIC verso questo antibiotico e perché non risente delle pompe di efflusso e delle porine.

Occorre sottolineare, come dal punto di vista dei test di sensibilità in vitro, nessun test sembra sufficientemente specifico per essere usato senza conferma molecolare. Sui microrganismi multi-resistenti l'approccio con tecniche di sequenziamento NGS potrà offrire nuove opportunità per le strategie di sorveglianza e controllo della diffusione dei cloni MDR.

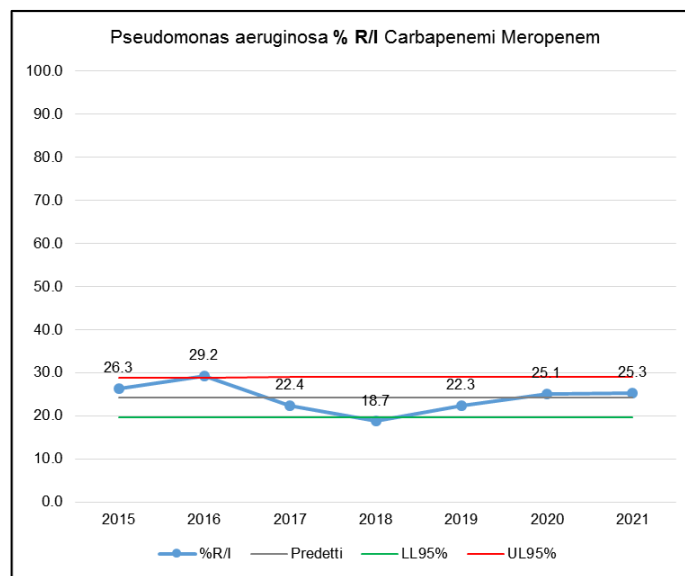
***Pseudomonas aeruginosa*. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi.** (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Pseudomonas aeruginosa. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti al meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Pseudomonas aeruginosa. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) al meropenem, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Staphylococcus aureus è il batterio Gram positivo maggiormente coinvolto sia nelle infezioni lievi della cute che nelle infezioni gravi quali polmoniti, meningiti, endocarditi e osteomieliti. *Staphylococcus aureus* è diffuso sia a livello comunitario che ospedaliero dove rappresenta una delle principali cause di batteriemia e può creare notevoli difficoltà di terapia nel caso manifesti resistenza ai beta-lattamici [13]. Tale resistenza è principalmente imputata alla alterata produzione di proteine leganti la penicillina dette penicillin-binding protein (PBP) dovuta all'espressione dei geni *mecA* o *mecC* [13]. La produzione di PBP2a/PBP2c rende l'isolato resistente a tutti i β -lattamici ad eccezione della nuova classe di cefalosporine specifiche "anti-MRSA", ceftarolina e ceftobiprole.

Il ceftoxitin è un marcatore della resistenza a meticillina da parte di *Staphylococcus aureus* mediata da *mecA/mecC*, più sensibile e specifico di oxacillina, infatti alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* eteroresistenti possono avere MIC di suscettibilità a oxacillina, ma essere identificati mediante resistenza a ceftoxitin [14]. Al contrario, ceppi con MIC di oxacillina >2 mg/l, ma che rimangono suscettibili al ceftoxitin sono molto rari, vengono definiti BORSA (borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* ed il meccanismo di resistenza è dovuto ad iperproduzione di β -lattamasi o mutazioni dei geni di normali PBP preesistenti [15]. Lo screening della meticillino-resistenza degli isolati di *Staphylococcus aureus* mediante ceftoxitin è la metodica consigliata dalle linee guida EUCAST [16].

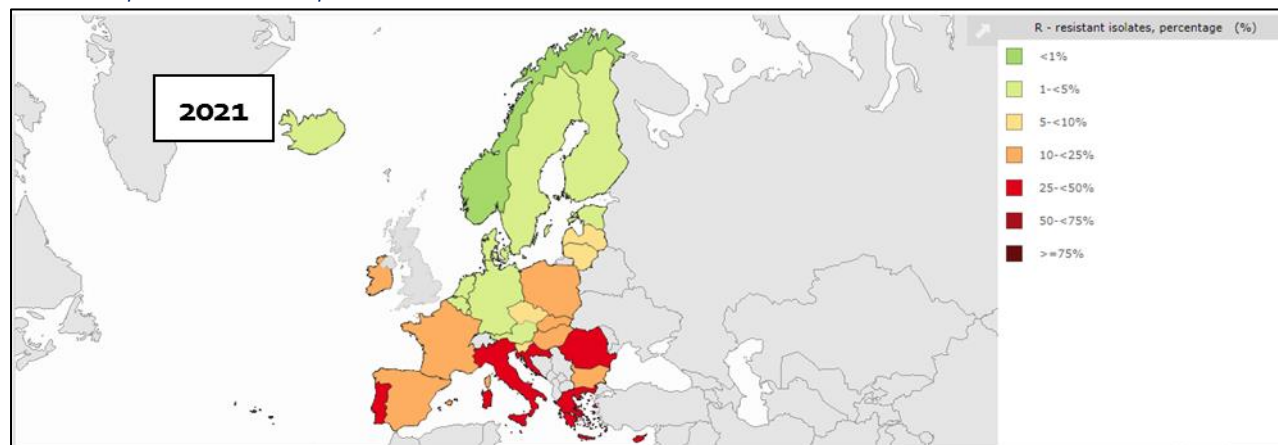
Osservando i dati riportati in tabella a pag 8, nel 2021 (in Piemonte) la resistenza alla Cefoxitina si assesta al 33.4%, mentre quella per l'Oxacilina al 34.9%.

Per molti anni il trattamento di elezione per combattere gli MRSA è stato basato sull'uso dei glicopeptidi, in particolare vancomicina, ma da qualche anno sono stati introdotti nella pratica clinica nuovi antibiotici, quali linezolid, daptomicina, e più recentemente ceftarolina, anche in combinazione con vancomicina e daptomicina, per il trattamento delle infezioni gravi. La metodica in microdiluzione in brodo viene raccomandata da EUCAST (ISO 20776-1) per saggiare la resistenza ai glicopeptidi ma le MIC possono anche essere determinate con metodi a gradiente di concentrazione, agar diluizione o con sistemi automatizzati. Va considerato che i risultati con i metodi gradiente di concentrazione possono avere diluizioni due volte superiori a quelle ottenute con microdiluzione in brodo. I ceppi di *Staphylococcus aureus* con MIC >2 mg/L verso Vancomicina dovrebbero essere inviati a un laboratorio di riferimento.

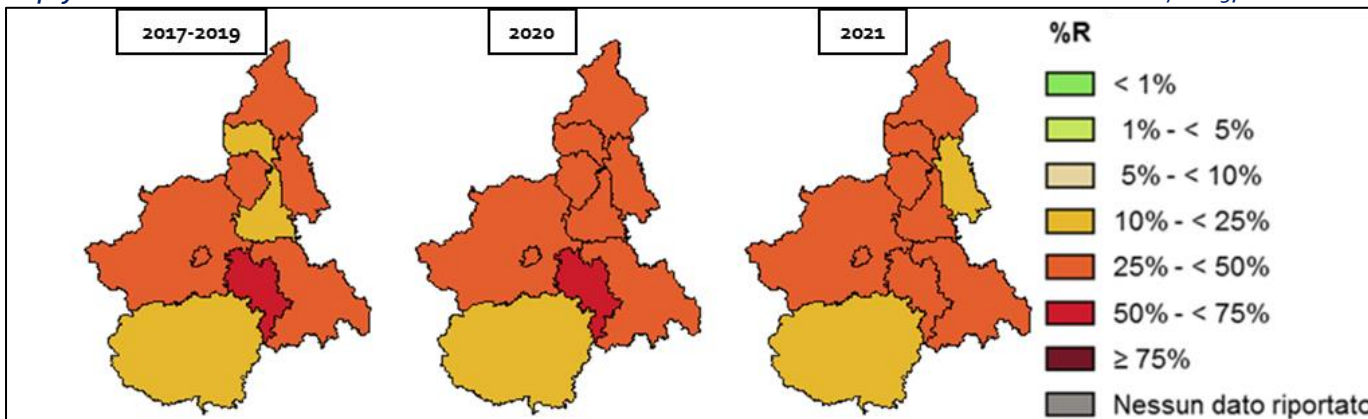
L'andamento delle resistenze per *Staphylococcus aureus* in Piemonte è in lieve e costante miglioramento. Non si registrano variazioni significative nell'ultimo triennio ma il trend è in discesa. Occorre sottolineare come MRSA al 35,2% nel 2020 resti significativamente superiore alla media Europea (inferiore al 20% e con tendenza in lieve riduzione). Italia, Slovacchia, Portogallo, Grecia e alcuni paesi balcanici sono stati gli unici a registrare medie nazionali di MRSA superiori al 25%.

Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA)

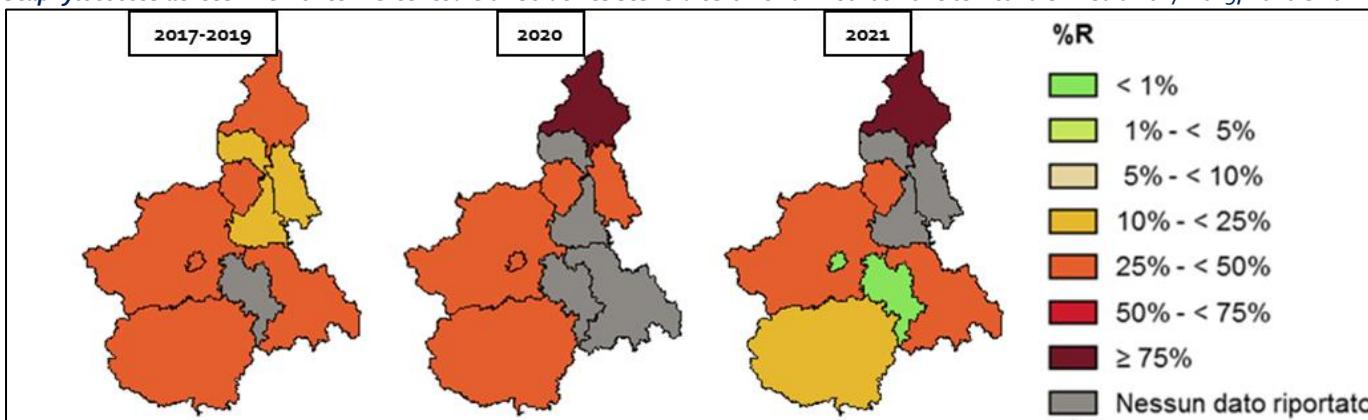
Staphylococcus aureus. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati meticillino resistenti (MRSA). (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



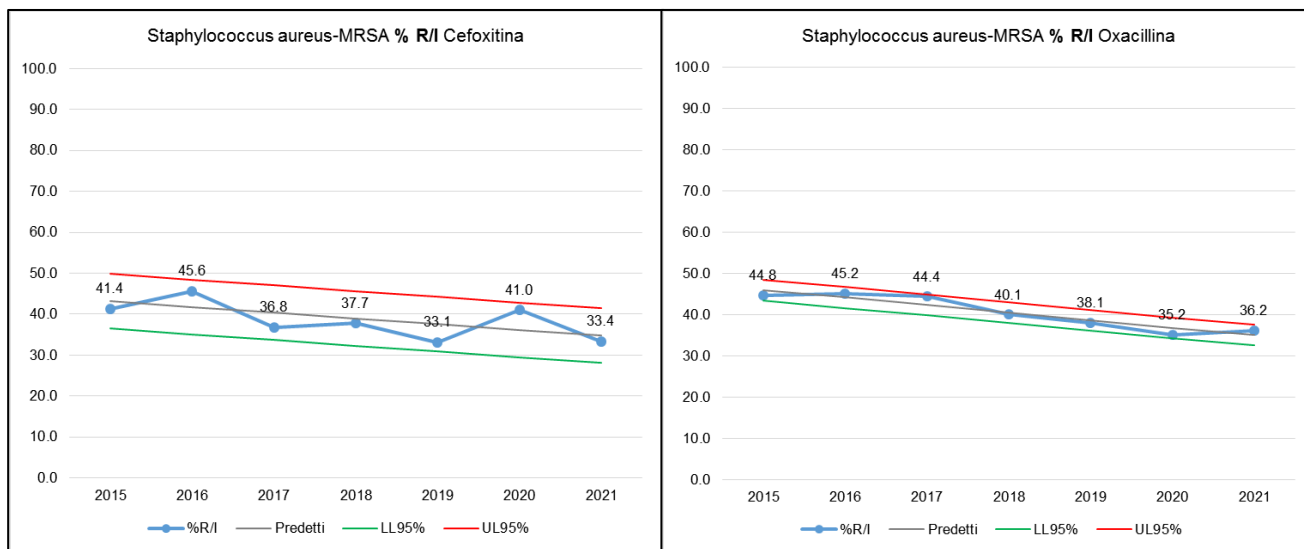
Staphylococcus aureus. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a oxacillina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Staphylococcus aureus. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a cefoxitina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Staphylococcus aureus. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (%R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



ENTEROCOCCUS FAECIUM

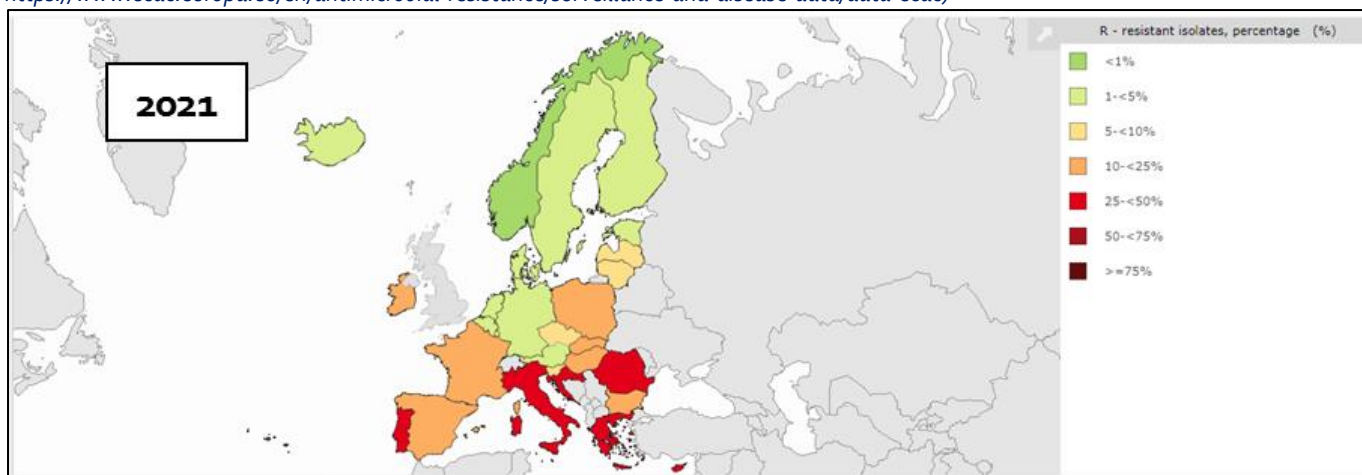
Gli enterococchi appartengono al normale microbiota batterico del tratto gastrointestinale umano. Sono considerati commensali innocui in soggetti sani ma in particolari condizioni possono causare vari quadri clinici come endocarditi, sepsi, infezioni del tratto urinario o essere associati a peritoniti e ascessi intra-addominali [17].

Gli enterococchi, specialmente *Enterococcus faecium*, sono generalmente resistenti alla maggior parte degli agenti antimicrobici. La terapia delle infezioni causate da enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) è difficile e con poche opzioni. I VRE sono noti per il diffondersi in modo efficiente e persistente nell'ambiente ospedaliero colonizzando molti individui di cui solo pochi, fortunatamente, sviluppano successivamente infezioni. La determinazione della MIC può essere eseguita mediante diluizione in agar, microdiluizione in brodo o metodi a gradiente di concentrazione. La resistenza a vancomicina nel 2021 è aumentata fino al 40.8% risultando quasi raddoppiata rispetto al 2020.

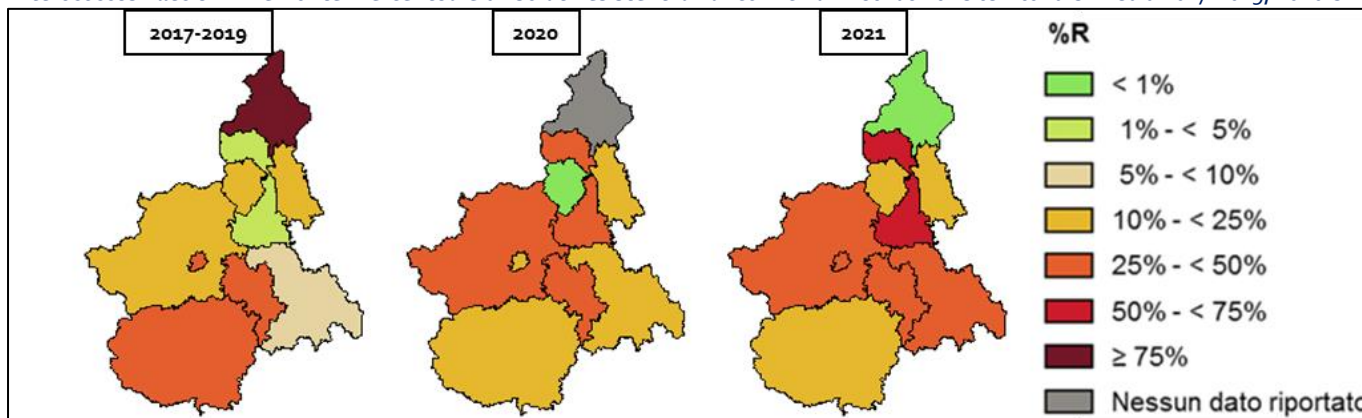
Inoltre *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VREfm) è uno dei più importanti patogeni nosocomiali con limitate alternative terapeutiche. *Enterococcus faecium* causa frequentemente sepsi gravate da un alto tasso mortalità soprattutto nei pazienti critici. La maggior parte dei ceppi isolati in Piemonte risultano sensibili al linezolid ed alla daptomicina. La diffusione di cloni VREfm multiresistenti negli ospedali e negli ambienti sanitari sono motivo di preoccupazione e possono preludere ad un aumento significativo delle batteriemie da essi causate.

Enterococcus Faecium. Resistenza ai glicopeptidi

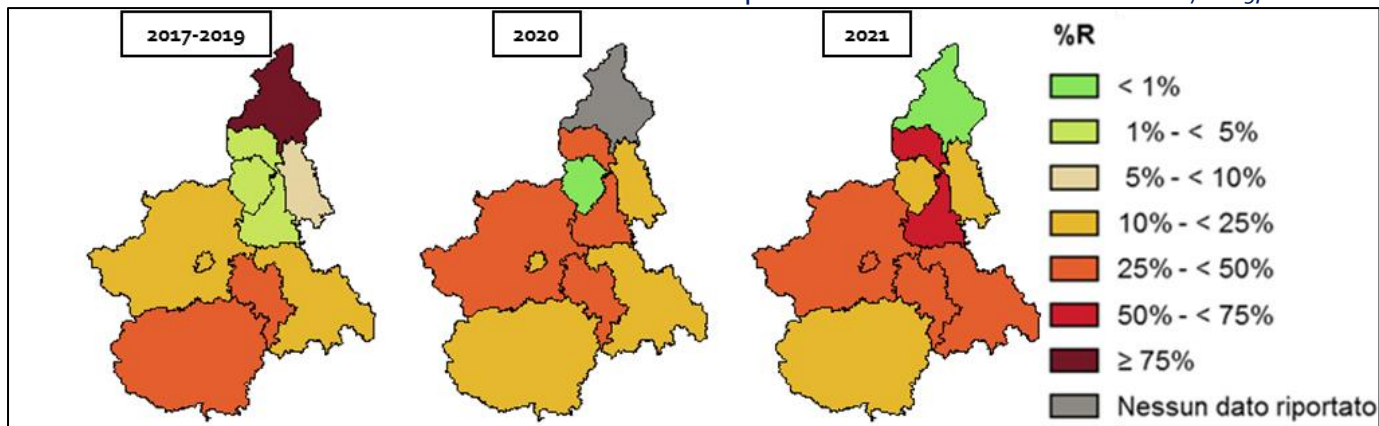
Enterococcus Faecium. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti alla vancomicina (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



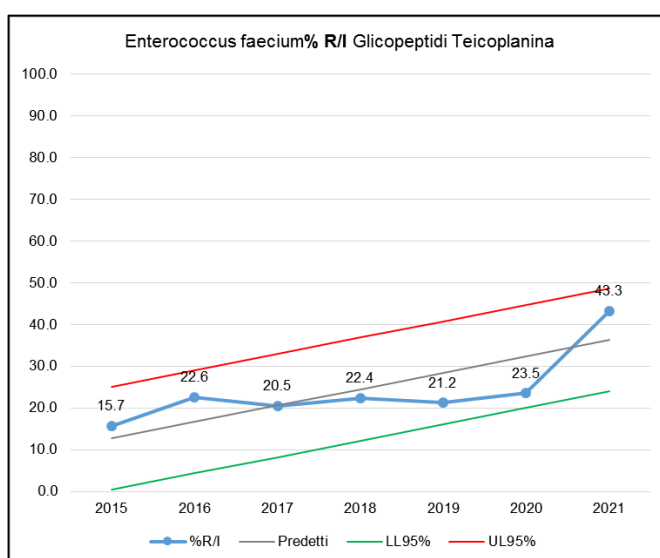
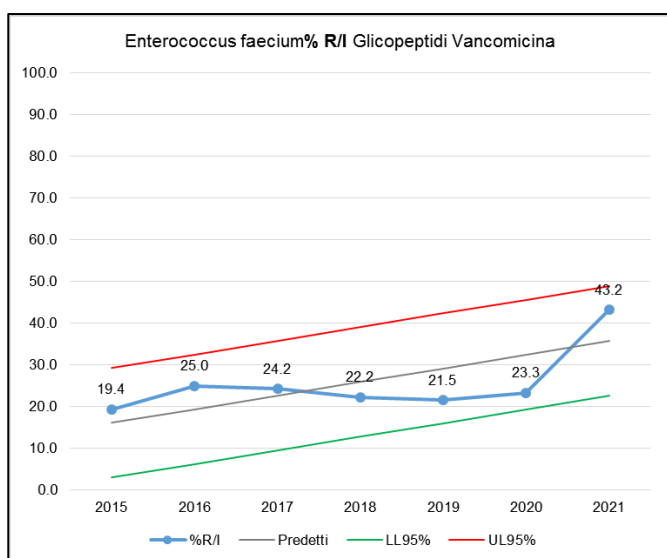
Enterococcus Faecium. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a vancomicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Enterococcus Faecium. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a teicoplanina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Enterococcus Faecium. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (%R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.

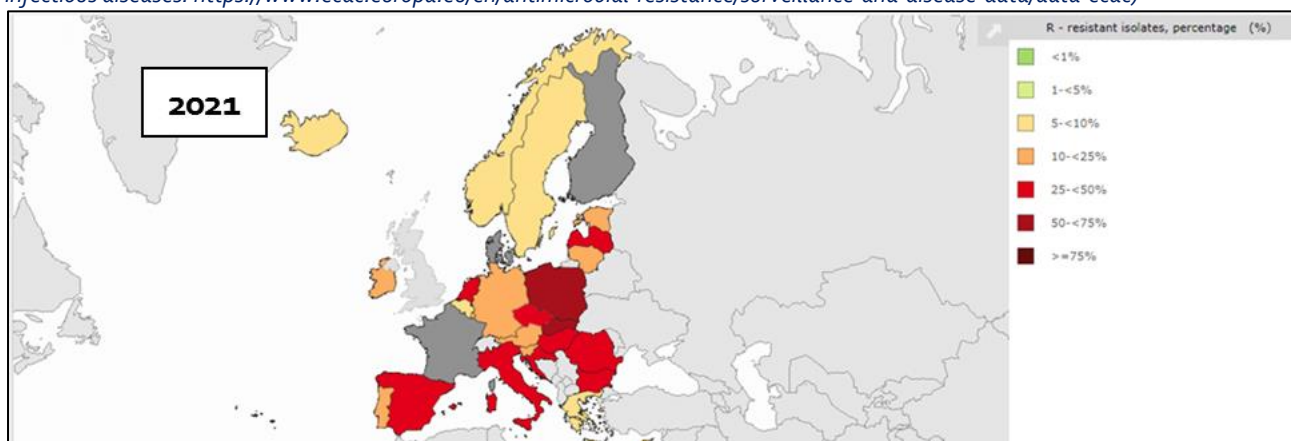


ENTEROCOCCUS FAECALIS

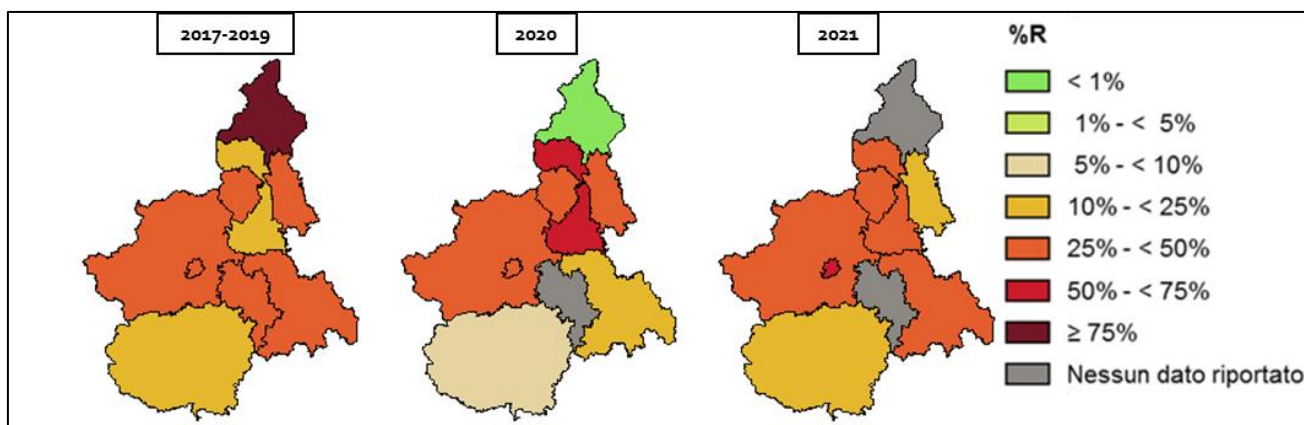
Enterococcus faecalis mantiene un profilo di resistenza migliore rispetto agli altri enterococchi pur restando intrinsecamente resistente a diversi antibiotici, tra cui cefalosporine, sulfonamidi e aminoglicosidi a basse concentrazioni. Gli aminoglicosidi, come gentamicina o streptomina, hanno un effetto sinergico in combinazione con penicilline o glicopeptidi per la terapia delle infezioni da enterococchi. Questo effetto sinergico si perde se i ceppi presentano un alto livello di resistenza agli aminoglicosidi. In Piemonte, nel 2021, la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina, streptomina) in *Enterococcus faecalis* è stata del 31.4%; inoltre, dai dati emerge una resistenza alla vancomicina che si è mantenuta più bassa rispetto alla media italiana (0.6% versus 1,5%). Analoga, anche la resistenza verso teicoplanina.

Enterococcus Faecalis. Resistenza agli aminoglicosidi.

Enterococcus faecalis. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti alla gentamicina ad alto dosaggio (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

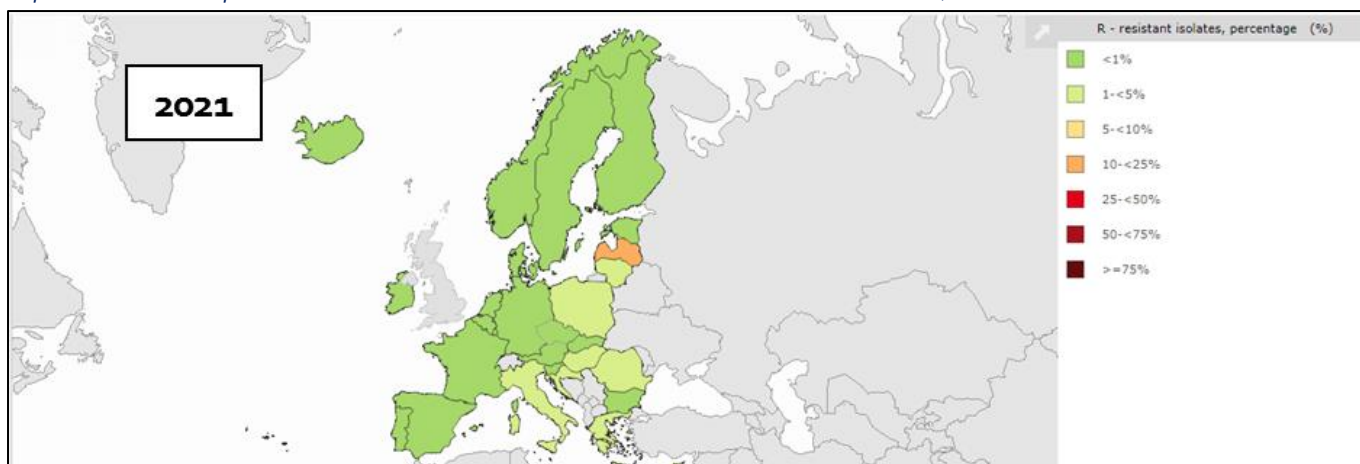


Enterococcus Faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a gentamicina ad alto dosaggio. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

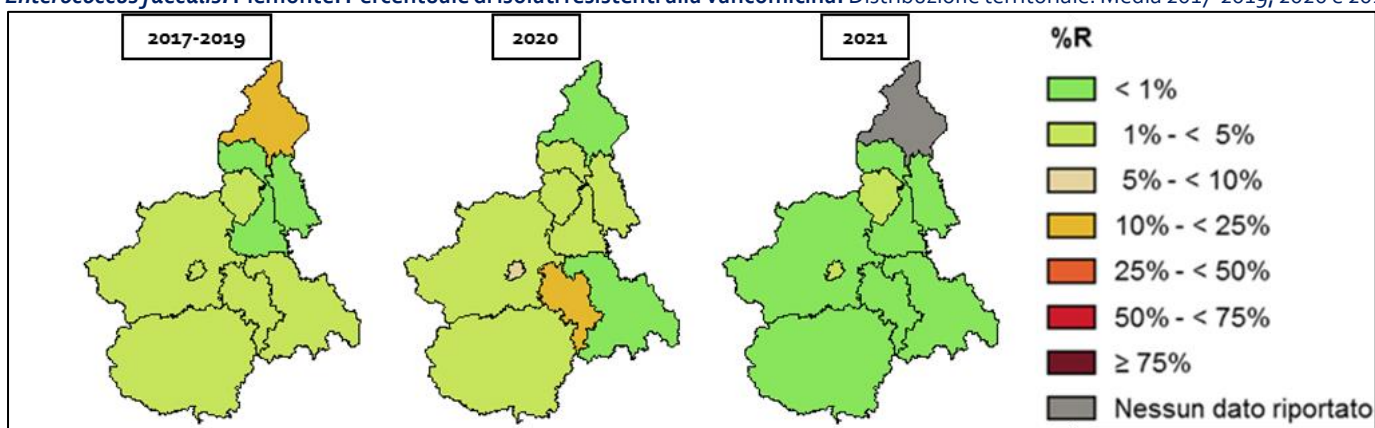


Enterococcus faecalis. Resistenza ai glicopeptidi.

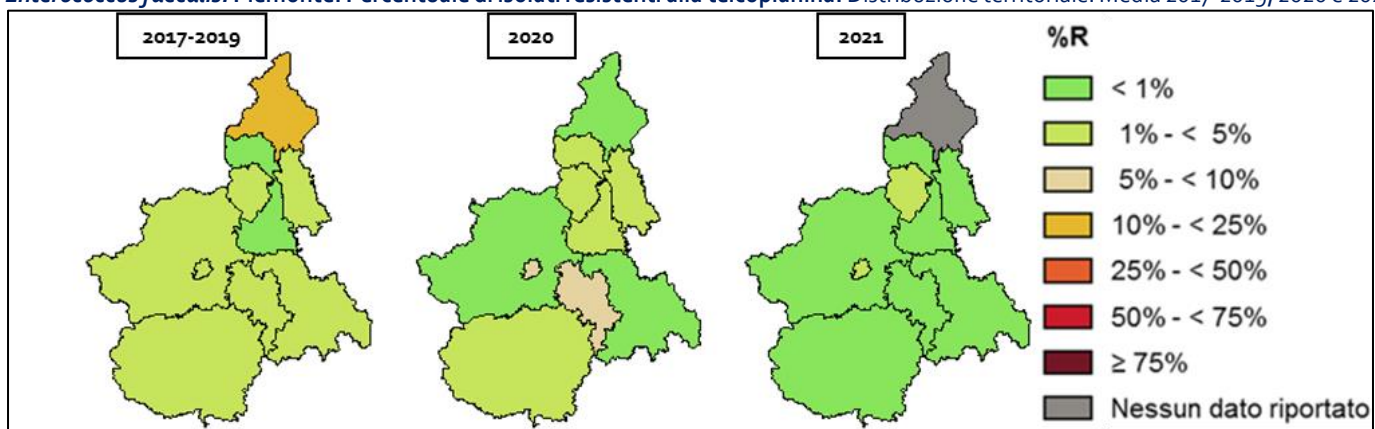
Enterococcus Faecalis. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti alla vancomicina (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Enterococcus faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti alla vancomicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

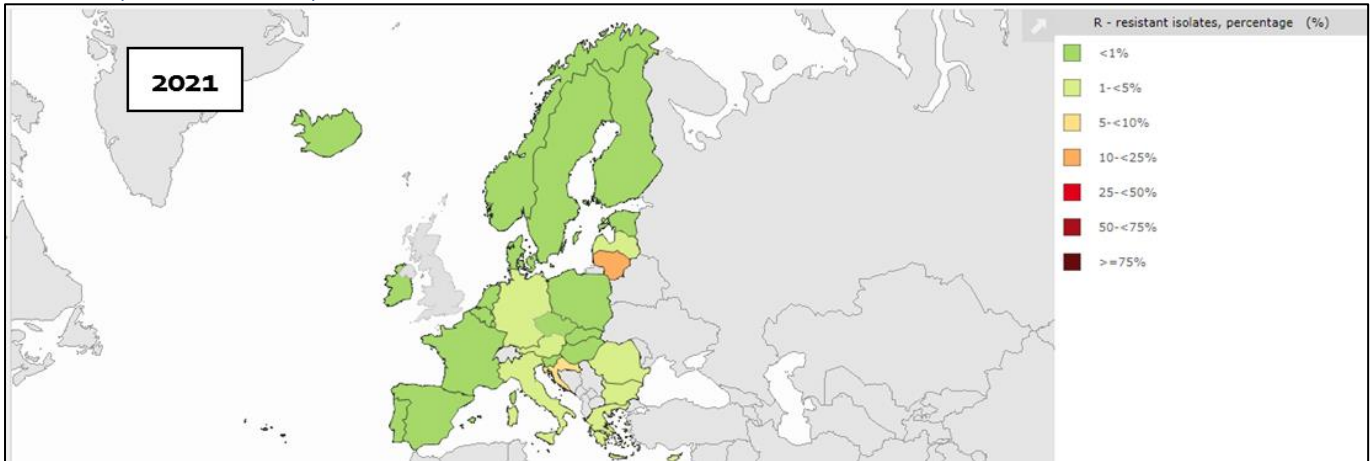


Enterococcus faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti alla teicoplanina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

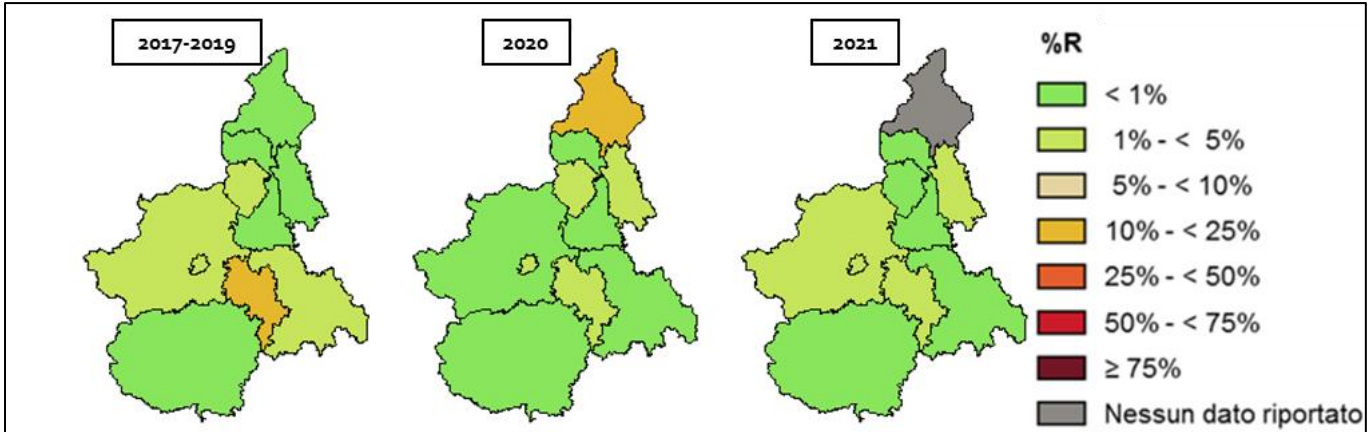


Enterococcus faecalis. Resistenza alle aminopenicilline

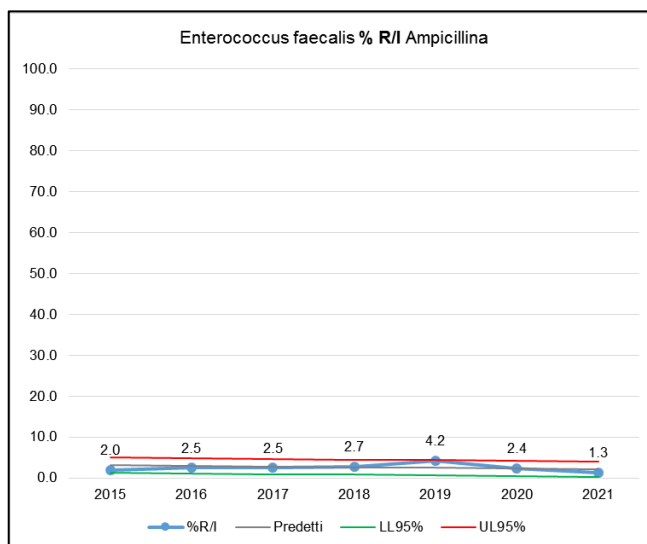
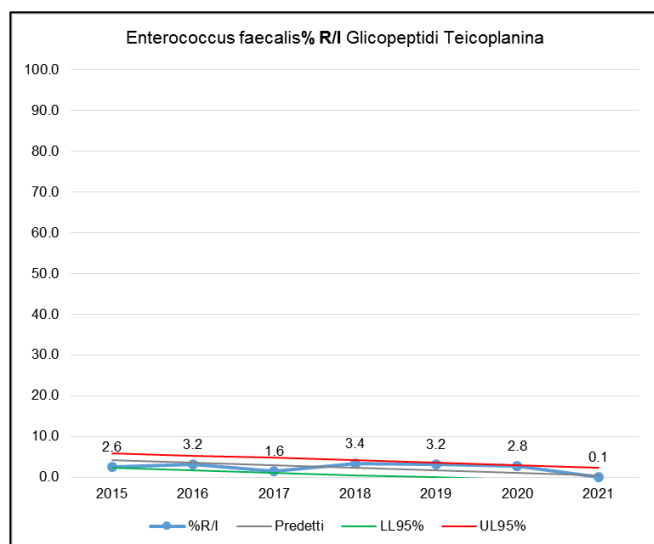
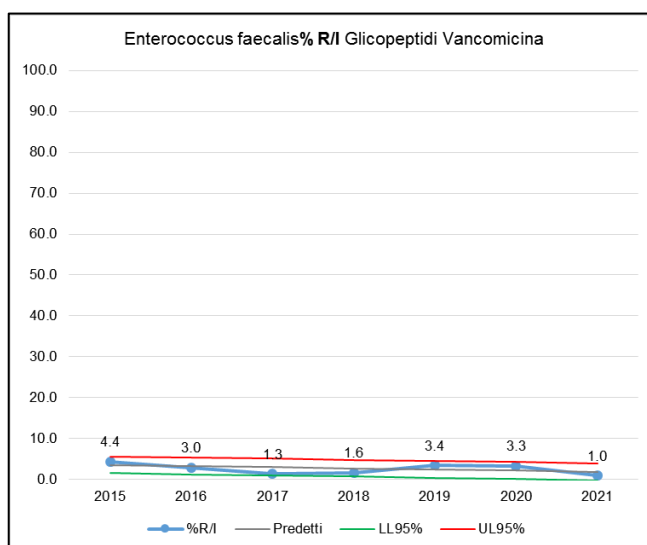
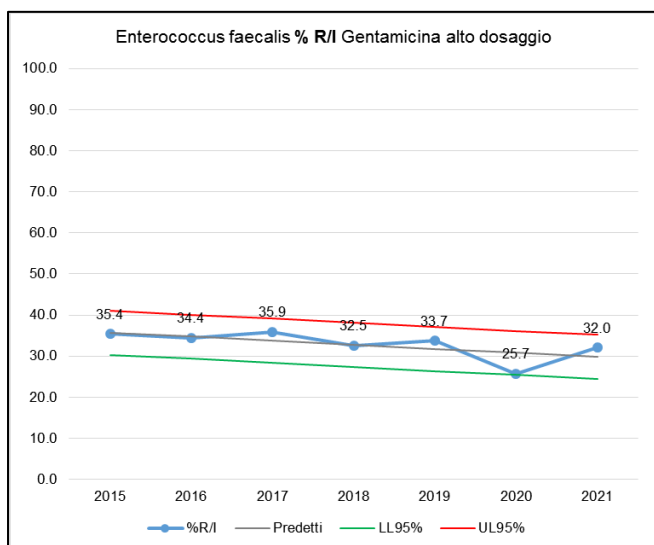
Enterococcus Faecalis. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti alle aminopenicilline (Da *Surveillance Atlas of infectious diseases*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Enterococcus faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti ad ampicillina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Enterococcus faecalis. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (%R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Streptococcus pneumoniae è la causa più comune di polmonite comunitaria (CAP) ed è uno dei microrganismi più isolato nelle meningiti [18]. La resistenza alla penicillina, anche di basso grado, si associa ad un aumento della mortalità quando la meningite è trattata con benzilpenicillina. La vaccinazione contro diversi sierotipi di pneumococco, che negli anni si è ampiamente diffusa, potrebbe influenzare la circolazione di ceppi batterici resistenti non presenti nei sierotipi vaccinali.

Tuttavia, la resistenza alla penicillina rimane un importante problema clinico dal punto di vista della salute pubblica soprattutto per le possibili ripercussioni terapeutiche sulla cura della meningite. Inoltre, la resistenza ad altre classi di antibiotici come i macrolidi, largamente utilizzati nella cura delle polmoniti, è un fenomeno da controllare.

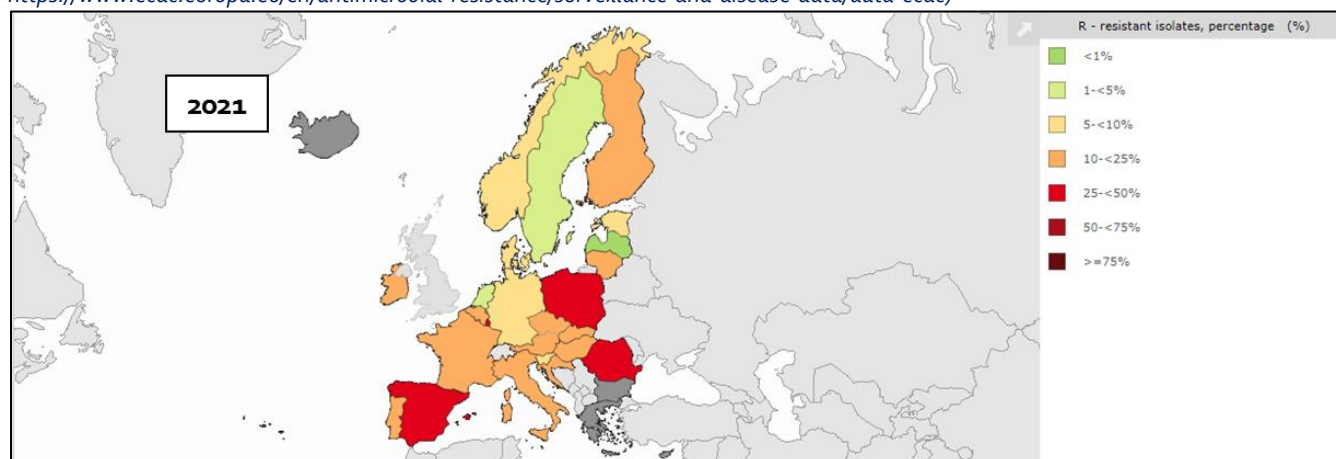
Streptococcus pneumoniae contiene 6 PBP (penicillin binding protein) che sono proteine appartenenti alla classe delle transpeptidasi. Queste svolgono importanti funzioni biosintetiche, partecipando alle ultime fasi della formazione del peptidoglicano, il maggior componente della parete batterica. Il loro nome deriva dalla grande affinità che queste proteine presentano per la penicillina, e quindi per gli antibiotici che interferiscono con la biosintesi della parete batterica.

La presenza di "geni a mosaico" che codificano le PBP a bassa affinità è il risultato di trasferimento genico orizzontale da streptococchi viridanti commensali delle vie aeree superiori. Il livello di resistenza ai beta-lattamici dipende non solo dalle PBP a mosaico a bassa affinità presenti nell'isolato, ma anche dalla modifica delle PBP specifiche che sono essenziali per *Streptococcus pneumoniae*. I ceppi con MIC verso benzilpenicillina nell'intervallo da 0,12 a 2 mg/l sono considerati suscettibili nelle infezioni senza meningite quando si usa una dose più alta di penicillina, mentre per la meningite tali ceppi devono sempre essere segnalati come resistenti.

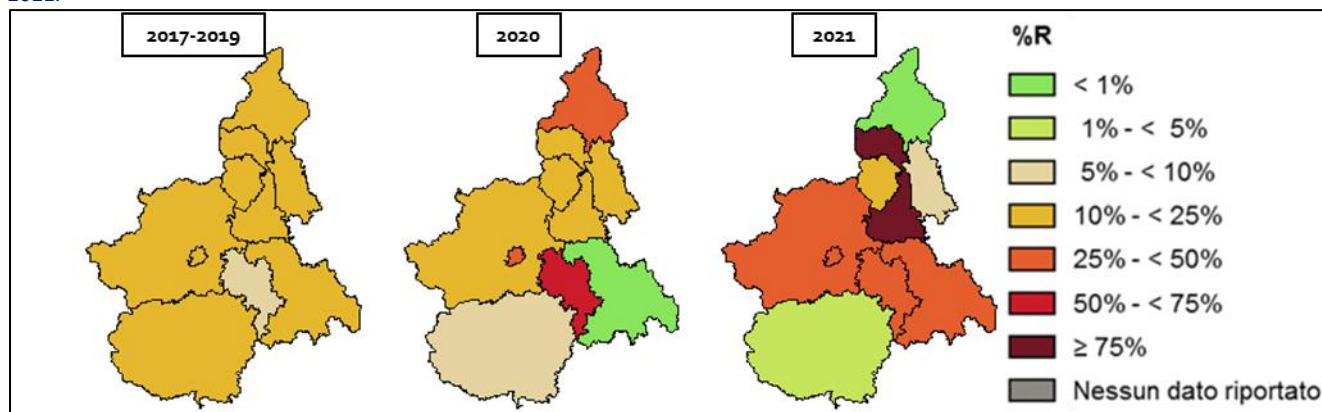
In Piemonte si assiste ad un aumento significativo della resistenza verso i macrolidi: 21,6% nel 2021 vs 15,7%, nel triennio 2017-2019. Va notato che nel 2020, è stata riscontrata una riduzione del numero di isolati segnalati rispetto agli anni precedenti probabilmente per effetto delle misure di contrasto (mascherine, distanziamento fisico, lockdown) adottate nella pandemia da SARS-CoV-2.

Streptococcus pneumoniae. Resistenza ai macrolidi

Streptococcus pneumoniae. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti ai macrolidi (Da *Surveillance Atlas of infectious diseases*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

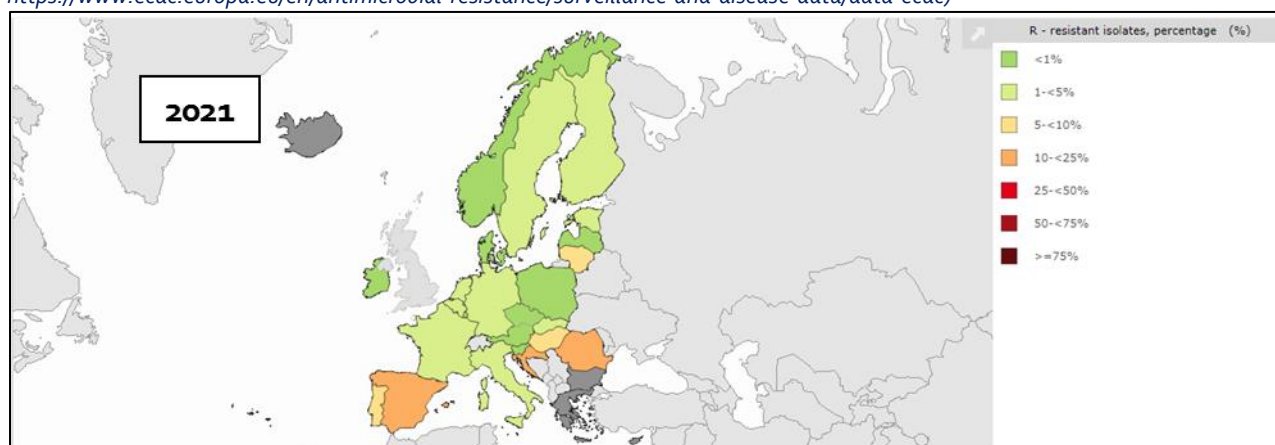


Streptococcus pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti ad eritromicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.

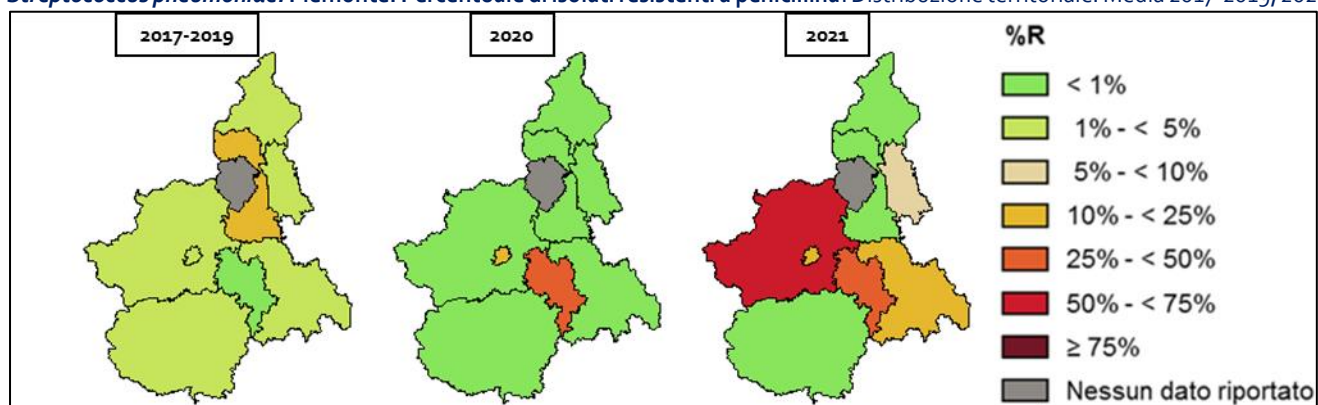


Streptococcus pneumoniae. Resistenza a penicillina

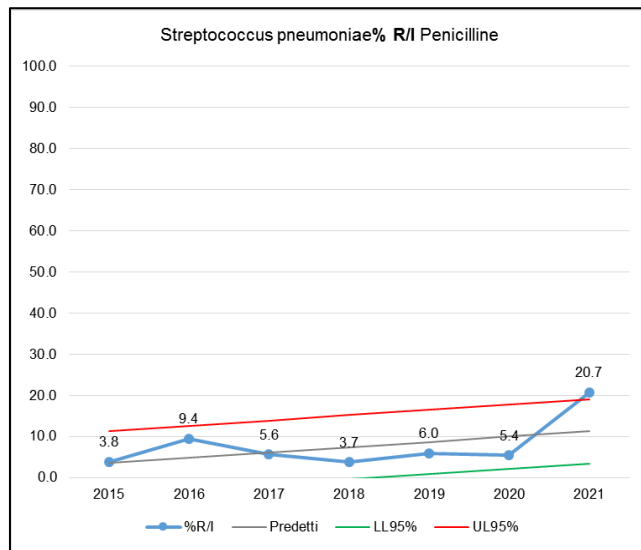
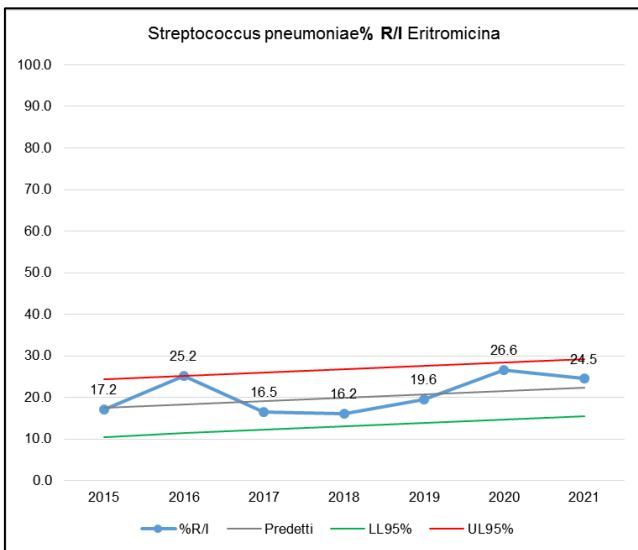
Streptococcus pneumoniae. Regione europea, 2021. Percentuale di isolati resistenti a penicillina (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Streptococcus pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a penicillina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2019; 2020 e 2021.



Streptococcus pneumoniae. Piemonte 2015-2021. Percentuali di isolati non sensibili (%R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



Bibliografia

- 1 https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- 2 <https://www.eucast.org/newsiandr/>
- 3 Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2012;3:110. Published 2012 Apr 2.
- 4 Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(3):122. Published 2019 Aug 19.
- 5 Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel).* 2017;6(1):1. Published 2017 Dec 21.
- 6 Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(4):186. Published 2020 Apr 16.
- 7 Nag VL, Kaur N. Superinfections in COVID-19 Patients: Role of Antimicrobials. *Dubai Medical Journal.* 2021; 81-90. Published 2021 May 4.
- 8 Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (Basel).* 2020 Mar 12; 9(3):119.
- 9 Park SY, Choo JW, Kwon SH, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother.* 2013; 45(3):325-330.
- 10 https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.o_Breakpoint_Tables.pdf
- 11 https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Breakpoints_in_brackets.pdf
- 12 Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7:39. Published 2017 Feb 15.
- 13 Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(3):603-661.
- 14 Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, Suzuki Y, Nagasawa Z, Otsuka Y, Nakae T, Sunakawa K. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA. *J Infect Chemother.* 2007 Apr; 13(2):79-86.
- 15 Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct; 10(4):781-91.
- 16 https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
- 17 García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jan 30; 32(2):e00058-18.
- 18 Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7):a010215. Published 2013 Jul 1.