

**SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE  
DA ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI  
CARBAPENEMASI (CPE):**

***KLEBSIELLA PNEUMONIAE  
ESCHERICHIA COLI***

**Rapporto 2014-2017  
edizione 2018**

**SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (CPE):  
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI*  
2014-2017  
edizione giugno 2018**

**A cura di**

***Roberto Raso, Pierangela Ferrero***

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

***Andrea Rocchetti***

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

# Sommario

|  |    |
|--|----|
| Introduzione .....   | 4  |
| Sintesi delle osservazioni e considerazioni.....                 | 5  |
| I dati piemontesi.....   | 5  |
| Considerazioni .....   | 7  |
| Materiali e metodi.....  | 8  |
| Il sistema di sorveglianza.....                                  | 8  |
| L'obiettivo.....   | 8  |
| La definizione di caso e i dati raccolti.....                    | 8  |
| Organizzazione e copertura regionale.....                        | 8  |
| I dati analizzati.....   | 9  |
| La qualità dei dati .....  | 10 |
| L'analisi dei dati .....   | 11 |
| La ricerca dello stato in vita e la mortalità .....              | 11 |
| Descrizione dei risultati .....                                  | 13 |
| I casi segnalati.....  | 13 |
| Caratteristiche microbiologiche .....                            | 14 |
| La popolazione coinvolta.....                                    | 18 |
| Distribuzione sul territorio e nelle strutture di ricovero ..... | 20 |
| Distribuzione per area geografica .....                          | 20 |
| Distribuzione per luogo di inizio sintomi.....                   | 21 |
| Incidenza nelle strutture di ricovero .....                      | 22 |
| Reparto di ricovero.....   | 24 |
| L'infezione .....  | 25 |
| Stato in vita alle dimissioni .....                              | 27 |
| Risultati della ricerca dello stato in vita.....                 | 27 |
| La mortalità.....  | 28 |

## Introduzione

L'ampia e crescente diffusione delle resistenze batteriche agli antibiotici e le difficoltà nella ricerca di nuove classi di antibatterici determinano gravi preoccupazioni, nella comunità scientifica, per l'attuale e il futuro impatto sulle cure e sull'organizzazione dei sistemi sanitari.

La progressiva inefficacia di molti antibatterici costringe a ricorrere all'uso di molecole con profili di sicurezza inferiori o – quando disponibili – all'uso di antibatterici di "ultima linea", con l'ulteriore rischio di creare resistenze anche nei confronti di queste ultime risorse.

A fronte di una difficile situazione internazionale, la diffusione delle antibiotico resistenze in Italia è tra le maggiori dell'Unione Europea e dei Paesi limitrofi raggiungendo per alcune tipologie di resistenza un livello di diffusione endemica sia intra che extra ospedaliera.

È questo il caso della resistenza degli enterobatteri ai carbapenemi, antibiotici che rappresentano una delle ultime risorse terapeutiche nelle infezioni causate da batteri Gram-negativi multi-resistenti.

Gli enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) possono rendere inefficace l'azione di questi antibiotici attraverso differenti meccanismi spesso associati, quali la riduzione della permeabilità della parete batterica, l'aumento dell'efflusso del farmaco, la produzione di  $\beta$ -lattamasi di tipo ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) o AmpC.

La produzione di specifici enzimi, le carbapenemasi, in grado di degradare l'antibiotico carbapenemico rappresenta il meccanismo di resistenza più temibile in quanto trasmissibile tramite plasmidi ad altri batteri anche di specie differenti.

Tra gli enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE, Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae) le specie batteriche attualmente più diffuse e quindi osservate sono *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*.

I dati della sorveglianza europea EARSNet, coordinata dall'ECDC<sup>1</sup>, indicano che nel 2016 in Italia i ceppi di *Escherichia coli* resistenti ai carbapenemi, isolati da sangue, continuano ad avere una diffusione ancora contenuta, sebbene raggiungano lo 0,3% contro una media europea dello 0,1%.

La diffusione di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi ha invece raggiunto, già dal 2013, il livello di endemia<sup>2</sup>. Dal 2006 al 2016, tra i ceppi di *Klebsiella pneumoniae* isolati da sangue, la proporzione di quelli resistenti ai carbapenemi è cresciuta dal 1,3% al 33,9%, seconda solo alla Grecia (66,9% nel 2016) e molto superiore alla media europea (6,1%<sup>3</sup>).

Relativamente alla proporzione dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi sul totale di quelli non suscettibili ai carbapenemi (resistenti o con resistenza intermedia), uno studio campionario promosso da ECDC in 36 Paesi europei ha rilevato nel 2014 una media del 71% di ceppi produttori; i dati

<sup>1</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017

<sup>2</sup> Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić A, Canton R, Carmeli Y, Friedrich AW, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Nordmann P, Poirel L, Rossolini GM, Seifert H, Vatopoulos A, Walsh T, Woodford N, Donker T, Monnet DL, Grundmann and the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28):pii=20525

<sup>3</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017

provenienti dall'Italia evidenziavano una quota che raggiungeva il 98,5%, nella quasi totalità produttori dell'enzima KPC (96%)<sup>4</sup>.

Come riportato dal Rapporto ISTISAN 17/18<sup>5</sup> *“da numerosi studi condotti in Italia, si evidenzia che la resistenza ai carbapenemi in K. pneumoniae è dovuta prevalentemente al meccanismo della produzione di carbapenemasi, e in particolare alla produzione dell'enzima Klebsiella pneumoniae Carbapenemasi (KPC), un serina-enzima, mentre più rari sono i ceppi che producono metalloenzimi quali Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase (VIM) e New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM) (12, 13). La diffusione di K. pneumoniae-KPC è dovuta principalmente alla circolazione di ceppi con caratteristiche genotipiche simili, definiti come appartenenti al gruppo o complesso clonale CG258<sup>6</sup>”*

Al fine di monitorare l'epidemiologia dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* e di *Escherichia coli* produttori di carbapenemasi, il Ministero della Salute ha emanato nel 2013 una lettera circolare per l'attivazione di una sorveglianza di tutti i casi di batteriemie causate da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* resistenti ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi.

## Sintesi delle osservazioni e considerazioni

### I dati piemontesi

I quattro anni di osservazione confermano l'ampia diffusione delle batteriemie da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi e la presenza di un numero esiguo di infezioni da *E. coli* con questo tipo di antibiotico resistenza.

L'incidenza nella popolazione è pressoché stabile, attorno ai 5 casi ogni 100.000 abitanti; maggiore nelle fasce di età superiori ai 64 anni e nel genere maschile. La distribuzione territoriale evidenzia la maggior concentrazione nell'area della città di Torino e nelle aree meridionali della regione.

In particolare, si nota nel 2016 un picco di casi concentrato nella città di Torino, in alcune strutture ospedaliere con DEA di II livello, che da solo contribuisce con un caso su tre (35%) al totale dei casi di quell'anno.

La mortalità a 28 giorni è nel periodo considerato (2014-2016) del 44% con un trend in diminuzione; 40% nel 2016, 42% nel 2015 e 51% nel 2014.

I dati relativi alla presunta origine dei sintomi evidenziano come una quota importante, quasi un caso su cinque nel 2017, debba riferirsi al territorio (domicilio, RSA, lungodegenze) confermando il carattere endemico della diffusione di questo tipo di antibiotico resistenza. La presunta sede di origine dell'infezione è attribuita in modo univoco alle infezioni delle vie urinarie nel 53% dei casi.

Tra i casi con presunta origine dei sintomi in ospedale, nel 2017 quasi la metà dei casi (45%) risulta in quelle con DEA di II livello; un ulteriore 28% è presso ospedali con DEA di I livello.

I reparti più coinvolti risultano quelli di Terapia Intensiva e Medicina Generale, ai quali è riferito il 40% dei casi con presunta origine dei sintomi nei quattro anni considerati. L'andamento negli anni di quei casi

<sup>4</sup> Hajo Grundmann et. al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 153–63

<sup>5</sup> Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016. Michela Sabbatucci, Simone Iacchini, Stefania Iannazzo, Chiara Farfusola, Anna Maria Marella, Veronica Bizzotti, Fortunato D'Ancona, Patrizio Pezzotti, Annalisa Pantosti. 2017, 39 p. Rapporti ISTISAN 17/18

<sup>6</sup> Conte V, Monaco M, Giani T, D'Ancona F, Moro ML, Arena F, D'Andrea MM, Rossolini GM, Pantosti A; AR-ISS Study Group on Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* from invasive infections in Italy: increasing diversity with predominance of the ST512 clade II sublineage. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3386-91.

mostra per le Terapie Intensive una riduzione nel 2017 (21%) nei confronti degli anni precedenti, rispettivamente il 30% nel 2016, il 27% nel 2015 e il 26% nel 2014.

Sempre per i casi con presunta origine ospedaliera dei sintomi, la sede di origine dell'infezione è attribuibile in modo univoco al catetere venoso centrale o periferico nel 39% dei casi e all'infezione delle vie urinarie nel 25% dei casi.

L'incidenza dei casi ospedalieri nel periodo 2014-2016 è di 0,55 casi ogni 1000 ricoveri e di 6,4 casi ogni 100.000 giornate di degenza.

Nelle strutture con DEA di II livello l'incidenza 2014-2016 raggiunge 0,75 casi ogni 1000 ricoveri e 9 casi ogni 100.000 giornate di degenza; in pratica più di un caso ogni 1300 ricoveri e più di un caso ogni 11.000 giornate di degenza.

I dati confermano come in passato il fenomeno della resistenza estesa ai  $\beta$ -lattamici nelle Enterobatteriacee rappresentasse, prevalentemente, un problema ospedaliero. Oggi assistiamo ad un pericoloso cambio dell'assetto epidemiologico con un aumento della prevalenza nella medicina ambulatoriale ed in particolare in *Escherichia coli* con la beta-lattamasi del sottotipo CTX-M, (resistente al Cefotaxime). *Escherichia coli* rappresenta l'agente eziologico prevalente nelle infezioni urinarie e nelle sepsi acquisite in comunità.

La diffusione di tale fenomeno è probabilmente multifattoriale ed è anche favorita dall'uso degli antibiotici in ambito veterinario e nell'industria alimentare. Molti studi hanno dimostrato una contaminazione della carne di pollo e delle verdure con Enterobatteriacee ESBL, a indicare la possibile trasmissione di questi isolati all'uomo attraverso la catena alimentare. Anche i viaggi sembrano avere un ruolo importante; ad esempio pazienti di ritorno da paesi ad alta endemia mostrano, sulla base dello stato di colonizzazione rettale, prima della partenza e dopo il ritorno, un aumento significativo della colonizzazione intestinale da *Escherichia coli* ESBL+.

Un altro problema preoccupa la comunità scientifica: la resistenza alla colistina

Sino a pochi anni fa, la resistenza a questo composto era relativa a modificazioni di parete cellulare per mutazioni nei complessi genici coinvolti nella sua sintesi; tale tipo di resistenza, più frequente in *Klebsiella pneumoniae*, era dovuta a modificazioni cromosomiche o ad attivazione di particolari geni, quindi diffusibile solo attraverso diffusione del ceppo resistente. La resistenza plasmidica alla colistina era ritenuta pressoché impossibile. Nel 2015 è stata pubblicata la prima segnalazione di ceppi di *Escherichia coli* con un plasmide di resistenza che codificava per una ridotta sensibilità alla colistina denominato *mcr-1* (4), di cui oggi sono già note undici varianti alleliche.

Fatte queste premesse, uno dei problemi che maggiormente incidono sulla valutazione della diffusione di questa problematica emergente è la difficoltà dell'accertamento diagnostico: da luglio 2016 EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test) ha sottolineato in diversi warnings che la valutazione della sensibilità fenotipica alla colistina ha diverse criticità. I test in agar diffusione (Kirby-Bauer e a gradiente) non sono affidabili e non dovrebbero essere utilizzati; gli strumenti automatici hanno problemi che si sostanziano in una significativa percentuale di *very major errors* (ceppi resistenti identificati come sensibili). Di fatto, i laboratori di microbiologia clinica dovrebbero, prima di refertare con certezza la sensibilità alla molecola, effettuare test reflex con secondo metodo basato sulla microdiluizione in brodo.

## Considerazioni

Questa sorveglianza conferma, al pari di altre, la diffusione endemica delle antibiotico resistenze anche sul nostro territorio e la conseguente necessità di interventi coordinati stabili e costanti nel tempo per contrastare il fenomeno. La prevalenza di ceppi di tipo KPC e di isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* evidenzia ulteriormente questa necessità, anche per prevenire o contenere la diffusione degli altri tipi di carbapenemasi.

La diffusione e la distribuzione delle batteriemie resistenti ai carbapenemi e delle caratteristiche dell'infezione sono sostanzialmente in linea con i dati nazionali.

L'incidenza regionale tra la popolazione si mostra sostanzialmente stabile negli anni indagati ma si osserva contemporaneamente tra il 2014 e il 2016 un aumento dell'incidenza sui ricoveri e sulle giornate di degenza dei casi di possibile origine ospedaliera. Ulteriormente, si evidenzia una maggiore concentrazione dei casi negli ospedali con DEA di II livello. Questo comporta la necessità di approfondire e potenziare gli interventi in quest'area del settore ospedaliero, in particolare nei reparti di terapia intensiva e medicina generale, che si confermano essere quelli con il maggior numero di casi.

La rilevazione di una significativa e stabile quota di infezioni con origine dei sintomi extra ospedaliera (circa un caso su cinque nel 2017) richiede inoltre di potenziare la sorveglianza e sviluppare interventi specifici in ambito territoriale.

La ricerca attiva dello stato in vita alle dimissioni evidenzia per il periodo 2014-2016 una tendenza alla diminuzione della quota di decessi sul totale delle segnalazioni. Per essere confermato questo dato positivo richiede la riproposizione su un numero maggiore di anni e ulteriori approfondimenti.

Per quanto riguarda i laboratori la capacità di **intercettare** i batteri «Alert» e di **riconoscere** i meccanismi di resistenza, **rapidamente**, per ottimizzare le strategie terapeutiche e di «infection control», rappresenta una sfida organizzativa non più eludibile; si tratta di passaggi essenziali per interrompere il circolo vizioso dell'antibiotico resistenza.

Diventa indispensabile per la Microbiologia dotarsi di test fenotipici e genotipici per tipizzare i ceppi isolati dagli screening dei pazienti colonizzati e dallo studio dei pazienti infetti. Non è più sufficiente una rilevazione generica della resistenza ma occorre capire quali meccanismi entrino in gioco.

La scrupolosa osservanza delle indicazioni EUCAST rappresenta, inoltre, una garanzia della qualità dei dati (vedi l'applicazione dei test in microdiluzione per i saggi di sensibilità per Tigeciclina e Colistina).

Il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 e la DGR n° 20-6769 del 20 Aprile 2018 sulla "Riorganizzazione e Razionalizzazione dei Laboratori di Microbiologia e Virologia della Regione Piemonte" evidenziano la necessità di rivedere le attività diagnostiche in una logica di rete dei presidi sanitari ottimizzando risorse e standardizzando i processi.

Occorre che i laboratori della rete, in prossimo futuro, possano soddisfare alcune richieste ritenute strategiche nella lotta all'antibiotico-resistenza:

- Stratificazione del rischio con utilizzo di specifici *biomarkers*.
- Diagnostica rapida su pazienti selezionati.
- Dati epidemiologici di reparto.
- Dosaggio degli antibiotici per migliorarne l'efficacia.
- Test di sinergia.
- Condivisione del percorso con il clinico.
- Fornire informazioni di ritorno sull'epidemiologia locale e per le azioni di *infection control*.
- Alimentare costantemente la sorveglianza epidemiologica regionale e nazionale delle principali resistenze.
- Segnalare tempestivamente eventi epidemici e tratti di resistenza inusuali.
- Avviare studi di caratterizzazione fenotipica e genotipica degli eventi epidemici al fine di caratterizzare i ceppi ed aumentare il livello delle informazioni epidemiologiche.

## Materiali e metodi

### Il sistema di sorveglianza

#### L'obiettivo

La Sorveglianza nazionale delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* e da *Escherichia coli* produttori di carbapenemasi è stata istituita con Circolare del Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione, il 26-02-2013.

L'obiettivo generale è la misurazione della diffusione e impatto nella popolazione delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi e la caratterizzazione dei tipi di carbapenemasi circolanti, al fine di valutare la necessità e l'individuazione di interventi specifici.

Gli obiettivi specifici sono

1. Valutare la diffusione delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* e da *Escherichia coli* resistenti ai carbapenemi
2. Caratterizzare il fenotipo e genotipo di resistenza circolante
3. Valutare la diffusione geografica, nelle strutture di ricovero e tra la popolazione
4. Identificare criticità e azioni di miglioramento della sorveglianza stessa

#### La definizione di caso e i dati raccolti

La sorveglianza prevede l'integrazione di dati raccolti dal laboratorio di microbiologia e dagli addetti al rischio infettivo delle strutture sanitarie.

La definizione di caso si centra sui risultati delle indagini di laboratorio che segnalano la prima emocoltura positiva per *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* in singolo paziente nell'arco di 28 giorni, che risponda ad uno o entrambi i seguenti criteri:

- Non sensibilità a imipenem e/o meropenem (categoria interpretativa R o I nell'antibiogramma);
- Produzione di carbapenemasi dimostrata mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica.

I dati relativi all'isolamento ed ai risultati della fenotipizzazione sono completati con ulteriori informazioni relative al paziente, al luogo di origine dei sintomi e a quello di ricovero, all'episodio infettivo.

L'integrazione dei dati provenienti dai laboratori di microbiologia e dalla struttura di ricovero permettono così di osservare:

- Il microrganismo isolato, i risultati dei test di sensibilità ai carbapenemi, l'eventuale fenotipo o genotipo individuato.
- Alcune caratteristiche anagrafiche dei pazienti coinvolti
- Alcune caratteristiche dell'episodio infettivo, quali la presunta origine, data e luogo del presunto inizio sintomi della batteriemia, data di isolamento ed esito del ricovero che ha originato la segnalazione.
- La struttura e il reparto di cura del paziente al momento della segnalazione.

#### Organizzazione e copertura regionale

La segnalazione è trasmessa al Dipartimento di Prevenzione delle ASL che inviano alla Regione che, a sua volta, trasmette al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità.

In Piemonte la sorveglianza si avvale di un sistema di segnalazione via web attivo dal gennaio 2014 che rispetto al protocollo nazionale raccoglie ulteriori informazioni sulla resistenza ad alcuni altri antibiotici.

Le Unità di Prevenzione del Rischio Infettivo degli ospedali o, in alcuni casi, i laboratori inseriscono i dati sulla piattaforma web regionale dedicata alle sorveglianze delle infezioni e malattie trasmissibili. La piattaforma gestisce automaticamente alcune operazioni di compilazione e i successivi flussi informativi.

Il sistema trasmette le schede ai Servizi di Igiene e Sanità Pubblica delle ASL (che a loro volta hanno la possibilità di inserire sul web eventuali schede giunte in forma cartacea). Il flusso informativo prosegue quindi dalle ASL al SeREMI. Le schede sono quindi inviate automaticamente, secondo le tempistiche e modalità previste, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità che coordina la sorveglianza. I dati sono consultabili ed esportabili dagli operatori accreditati alla piattaforma web, a seconda del proprio livello di competenza. Sono inoltre rese disponibili in tempo reale tabelle riassuntive del dato grezzo regionale, cioè non sottoposto a revisione per l'individuazione dei doppi o identificazione di incongruità o incompletezze.

La sorveglianza è attiva presso tutti gli ospedali delle Aziende Sanitarie piemontesi. Partecipa inoltre ICS Maugeri che rappresenta negli anni il 31-35% dei ricoveri ordinari e il 45-48% delle giornate di degenza svolti negli IRCSS o ICS piemontesi. Tra le case di cura accreditate, partecipa la Casa di Cura Koelliker con il 2% dei ricoveri ordinari e il 4% delle giornate di degenza svolte complessivamente in queste strutture.

## I dati analizzati

In questo rapporto sono descritti i casi per i quali l'isolamento del microrganismo è stato effettuato tra il 2014 e il 2017.

Il database delle segnalazioni è stato sottoposto ad una preliminare valutazione della corrispondenza dei dati ai criteri del protocollo e della loro qualità. Si è provveduto quindi alla "pulizia" dei dati e ad una integrazione dei dati mancanti tramite la collaborazione degli operatori che hanno effettuato le segnalazioni e i laboratori di microbiologia coinvolti.

In particolare

1. Sono state individuate e rimosse le ridondanze, cioè schede ripetute che riguardavano lo stesso caso segnalato nell'arco dei 28 giorni, essenzialmente causate dalla segnalazione da parte di strutture differenti, dovuta al trasferimento del paziente. *Delle 60 schede doppie individuate è stata conservata la sola scheda relativa al primo isolamento, in alcuni casi integrata con informazioni presenti nella seconda scheda ma assenti nella prima (es. follow-up o informazioni sui test di sensibilità).*
2. Relativamente alla qualità dei dati inviati, sono state identificate alcune informazioni mancanti o incomplete, prevalentemente riferite alla definizione microbiologica di caso e alla tipizzazione del ceppo. *È stata quindi effettuata una ricerca attiva per il loro recupero e l'integrazione dei dati delle segnalazioni.*
3. I dati di esito dell'episodio infettivo presenti nelle schede sono risultati complessivamente non valutabili perché spesso i tempi di segnalazione, la durata dell'episodio infettivo o il trasferimento del paziente impediscono l'aggiornamento della scheda. *Si è provveduto quindi a svolgere una ricerca attiva dello stato in vita, tramite un confronto con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e l'Anagrafe Unica Regionale degli Assistiti. (AURA) della Regione Piemonte.*

E' utile evidenziare che a seguito di tali operazioni di verifica ed integrazione del database i dati piemontesi mostrati in questo rapporto non corrispondono esattamente a quelli presenti nel database nazionale:

- nel numero,
- in alcune informazioni provenienti dal laboratorio che sono state integrate, come detto precedentemente
- nelle informazioni relative agli esiti del ricovero

## La qualità dei dati

La qualità dei dati registrati risulta complessivamente migliorata nel corso degli anni.

Relativamente alle tempistiche di segnalazione, in un ospedale sono emersi problemi organizzativi che hanno causato l'interruzione della raccolta dati che sono stati recuperati successivamente (casi riferiti anche a 12 mesi precedenti). Senza questo specifico ritardo di notifica e considerando le % di notifica a 7 gg., dalla data di isolamento, si evidenzia un lieve miglioramento dei tempi di notifica (75% del 2017 contro il 65% degli anni precedenti).

Si rileva un buon livello di completezza e le incongruenze risultano molto poche (4 record che riportano compilazione anteriore alla data del prelievo).

Qualche problema permane nella qualità della dei dati inviati, talvolta legati ad alcune difficoltà interpretative degli operatori. Il box sottostante riporta alcune osservazioni in merito ad alcuni di essi.

- Data inizio sintomi e luogo di inizio sintomi: il campo è quasi sempre compilato. Il dato è riferito alla data di inizio sintomi della batteriemia. Il significato principale è quello di ricercare l'origine intra ospedaliera od extra ospedaliera dell'infezione resistente.
- Reparto inizio sintomi e Reparto di ricovero: alcuni casi osservati sporadicamente nel corso dell'attività non fanno escludere che talvolta in luogo del reparto di inizio sintomi possa essere indicato il reparto di ricovero al momento del prelievo. Il significato è simile a quello del punto precedente
- Esito e trasferimento: l'informazione è spesso mancante a causa delle tempistiche richieste alla segnalazione e alla mobilità dei pazienti. La valutazione degli esiti deve essere fatta a livello regionale separatamente, tramite una ricerca attiva. La comunicazione dell'esito "deceduto" può comunque essere utile per supportare al ricerca attiva.

La criticità maggiore è invece nella qualità dei dati riferita agli aspetti microbiologici. La loro importanza è tale da richiedere la massima attenzione al suo miglioramento.

Un primo aspetto riguarda la necessità di migliorare e rendere omogenea l'attività di identificazione dei fenotipi e/o dei genotipi da parte dei laboratori di microbiologia. Per questo aspetto si rimanda ai commenti riportati nell'introduzione e nel testo che illustra i risultati dell'analisi dei dati.

Un secondo aspetto riguarda la necessità di migliorare la compilazione della scheda. La scheda nazionale presenta alcune criticità che richiedono una avvertenza:

- ▶ La scheda non prevede la possibilità di indicare che la ricerca del fenotipo o genotipo non è stata effettuata.

L'assenza di compilazione di quei campo può quindi significare che il fenotipo è stati ricercato ma il campo non compilato oppure che il fenotipo o genotipo non è stato effettivamente ricercato. Con evidenti difficoltà interpretative e perdita di informazione. L'indicazione è quindi quella di indicare "test di Hodge" nel campo "Altro" della ricerca fenotipica quando il fenotipo o genotipo non è stato effettivamente ricercato. Cioè che i test di laboratorio si sono fermati alla ricerca della presenza di una carbapenemasi, senza ulteriori indagini. Questa indicazione non è ovviamente necessaria se si compilano gli altri campi relativi alla fenotipizzazione e genotipizzazione.

## L'analisi dei dati

L'analisi dei dati è stata sempre effettuata per anno di isolamento del micro organismo.

Sono generalmente illustrati separatamente i dati degli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* e quelli di *Escherichia coli*.

Per il calcolo dell'incidenza di popolazione è stata utilizzata la popolazione piemontese relativa al 2015 presente nella Banca Dati Demografica Evolutiva del Piemonte (BDDE).

Per il calcolo dell'incidenza ogni 1000 ricoveri e ogni 100.000 giornate di degenza sono stati utilizzati i dati presenti nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dei rispettivi anni. Al fine di una più precisa valutazione dell'incidenza sono state utilizzate solo le SDO relative alle strutture di ricovero che partecipano alla sorveglianza.

## La ricerca dello stato in vita e la mortalità

Per la valutazione degli esiti dei casi segnalati, i dati presenti nelle schede sono stati integrati con quelli presenti Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che riportano l'eventuale decesso e sua data.

Per i casi non identificati tramite SDO è stata inoltre svolta una ulteriore verifica dello stato in vita tramite consultazione dell'Anagrafe unica Regionale degli Assistiti (AURA).

Sono state utilizzate le SDO 2014, 2015, 2016 disponibili al momento dell'elaborazione, selezionando quelle che riportavano il decesso del paziente e confrontate con le 778 segnalazioni dello stesso periodo. Per confronto con il dato anonimo delle SDO è stata utilizzata la chiave: sesso, data nascita, luogo di nascita (campi presenti in entrambi i database e l'anno del ricovero (SDO) e anno di isolamento del microorganismo (sorveglianza CPE). Per i casi per i quali non risultava quella corrispondenza, è stata svolta una ulteriore ricerca tramite la sola chiave sesso, data luogo di nascita e individuata attivamente la corrispondenza tra i campi residenza, ospedale di ricovero.

Il confronto tra i dati SDO e delle schede di segnalazione ha comportato l'esclusione di 9 schede di residenti piemontesi per le quali i dati risultavano incoerenti con quelli SDO. Sono state escluse inoltre 21 schede riferite a residenti extra piemontesi per le quali mancavano sufficienti elementi di confronto.

Il confronto ha identificato inoltre 18 casi segnalati nelle schede di sorveglianza come deceduti ma senza riscontro nelle SDO. Questi casi sono stati verificati tramite consultazione di AURA, che ha confermato il decesso: per 17 entro i 28 gg dall'isolamento e uno a 66 giorni. Questi casi sono stati inclusi nell'analisi.

Il confronto con AURA, oltre a confermare i 18 casi citati sopra, ha permesso di identificare 21 casi con decesso extra ospedaliero entro i 28 giorni dalla data dell'isolamento. Non risultando segnalati come decessi nelle schede di sorveglianza e in mancanza di informazioni sulle cause di morte, questi casi sono stati inclusi nell'analisi tra quelli "in vita" alle dimissioni.

L'analisi dello stato in vita e della mortalità ha quindi riguardato 757 casi pari al 97% delle segnalazioni 2014-2016. Tra questi, sono risultati 333 decessi.

Il confronto della data di decesso con quella di isolamento presente nella scheda di segnalazione ha permesso di identificare (a) i decessi avvenuti nel ricovero che ha originato la segnalazione, tramite il confronto tra data di ammissione, data di isolamento e data di decesso (b) i decessi avvenuti in altro ricovero entro i 28 giorni dalla data dell'isolamento, nelle rimanenti schede tramite il confronto tra data di isolamento e data di decesso (c) i decessi avvenuti in altro ricovero oltre i 28 giorni dalla data di isolamento.

Al fine dell'analisi, sono stati classificati tra i decessi alle dimissioni (a) i decessi avvenuti nel ricovero che ha originato la segnalazione, indipendentemente dal periodo trascorso tra isolamento e decesso (b) i decessi avvenuti in altro ricovero entro 28 giorni dall'isolamento, in considerazione dei criteri della sorveglianza che prevede la segnalazione del primo isolamento nell'arco dei 28 gg.

Per la descrizione dei reparti di decesso sono state utilizzate le 315 schede con SDO (95% dei decessi), ed escluse le 18 schede con decesso segnalato nelle schede di sorveglianza e verificato tramite AURA, per mancanza delle informazioni necessarie.

## Descrizione dei risultati

### I casi segnalati

Nei quattro anni osservati sono stati segnalati in Piemonte 1011 casi di batteriemie rispondenti ai criteri di caso. Tra questi un numero esiguo (18) è riferito ad isolamenti di *Escherichia coli*. (Tabella 1)

Gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* mostrano a livello regionale un netto incremento nel 2016 e la diminuzione l'anno seguente.

La suddivisione dei casi segnalati per area geografica di presunta origine dei sintomi indica che l'aumento è concentrato nell'area della città di Torino. Nell'area Nord-Est si osserva una diminuzione nello stesso anno e in quello successivo. (Tabella 2)

Tabella 1: *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Numero assoluto delle segnalazioni di isolamento da sangue, per anno di isolamento e area geografica dell'origine presunta dei sintomi. Piemonte 2014-2017

| <b><i>Escherichia coli</i></b> | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Totale |
|--------------------------------|------|------|------|------|--------|
| NORD-EST                       | 2    | 1    | 1    |      | 4      |
| NORD-OVEST                     |      | 1    | 1    | 1    | 3      |
| TORINO città                   | 2    | 5    | 2    | 2    | 11     |
| Totale                         | 4    | 7    | 4    | 3    | 18     |

Tabella 2: *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Numero assoluto delle segnalazioni di isolamento da sangue, per anno di isolamento e area geografica dell'origine presunta dei sintomi. Piemonte 2014-2017.

| <b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b> | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Totale |
|-------------------------------------|------|------|------|------|--------|
| NORD-EST                            | 26   | 46   | 24   | 16   | 112    |
| NORD-OVEST                          | 53   | 38   | 45   | 40   | 176    |
| SUD-EST                             | 47   | 43   | 52   | 48   | 190    |
| SUD-OVEST                           | 28   | 53   | 49   | 39   | 169    |
| TORINO città                        | 78   | 64   | 113  | 86   | 341    |
| VAL D'AOSTA                         |      |      |      | 1    | 1      |
| LIGURIA                             | 2    | 1    |      |      | 3      |
| LOMBARDIA                           |      |      |      | 1    | 1      |
| Totale                              | 234  | 245  | 283  | 231  | 993    |

## Caratteristiche microbiologiche

La Sorveglianza nazionale delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*, produttori di carbapenemasi indica la seguente **definizione di caso**:

pazienti con 1 o più emo-colture positive per *K. pneumoniae* e *E. coli*, in cui il micro-organismo isolato presenti una o entrambe le seguenti caratteristiche:

- non sensibilità a imipenem e/o meropenem (R o I nell'antibiogramma).
- produzione di carbapenemasi dimostrata da test di conferma fenotipica e/o genotipica.

I principali test di conferma utilizzati nei laboratori di microbiologia clinica sono:

### Test Fenotipici

- Biochimici
  - Cromogenici
  - Colorimetrici
- Immunologici
- Applicati alla spettrometria di massa Maldi-tof
- Test di sinergia con inibitori

### Test Genotipici

- DNA target approccio PCR
- RNA target approccio molecolare\*
- PCR electrospray ionizzazione\*
- Sequenziamento\*

\*(Applicazioni in centri ad alta specializzazione)

Il documento EUCAST "Guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. (Versione 2.0 Luglio 2017) definisce limiti ed indicazioni sui test da utilizzare come conferma.

**Il test di Hodge** non viene attualmente consigliato in quanto difficoltoso da interpretare, poco specifico ed in alcuni casi poco sensibile.

I terreni cromogeni o non cromogeni (agar MacConkey e agar Drigalski con dischetto di meropenem) vengono utilizzati per lo screening dei pazienti colonizzati ma non possono essere considerati test di conferma.

I dati presentati mostrano come la conferma della presenza di resistenza ai carbapenemici venga esplicitata solo nel 50-60% dei casi (Tabella 3 e Figura 1).

Malgrado questa grave limitazione le batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* e da *Escherichia coli*, produttori di carbapenemasi indicano la prevalenza, nel nostro territorio, dei ceppi di tipo KPC con una modesta quota di ceppi produttori di metallo beta lattamasi e di oxacillinasi (

Tabella 4, Tabella 5). Questa informazione epidemiologica è estremamente interessante in quanto permette di optare per soluzioni diagnostiche molecolari commerciali che risultano utili in situazioni stabili dal punto di vista della circolazione dei genotipi di resistenza.

Anche dal punto di vista terapeutico la prevalenza di ceppi KPC consente di utilizzare le nuove molecole antibiotiche che combinano cefalosporine ed inibitori (Avibactam) che non inibiscono gli enzimi di classe B di Ambler (metallo beta lattamasi) e non sono in grado di inibire molti enzimi di classe D.

Tabella 3: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Indicazione dei criteri microbiologici utilizzati per la tipizzazione dei ceppi. Numero e proporzione annua, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017.

|                              | 2014       |             | 2015       |             | 2016       |             | 2017       |             |
|------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                              | N          | %           | N          | %           | N          | %           | N          | %           |
| <b>Escherichia coli</b>      |            |             |            |             |            |             |            |             |
| Non indicato                 | 1          | 0,4%        | 4          | 2%          | 1          | 0,3%        |            |             |
| Hodge+                       |            |             |            |             |            |             | 1          | 0,4%        |
| T. Fenotipico                | 2          | 1%          | 2          | 1%          | 3          | 1%          | 2          | 1%          |
| T. Genotipico                |            |             | 1          | 0,4%        |            |             |            |             |
| T. Fenotipico + Genotipico   | 1          | 0,4%        |            |             |            |             |            |             |
| <b>Klebsiella pneumoniae</b> |            |             |            |             |            |             |            |             |
| Non indicato                 | 47         | 20%         | 33         | 13%         | 4          | 1%          | 29         | 12%         |
| Hodge+                       | 56         | 24%         | 55         | 22%         | 124        | 43%         | 72         | 31%         |
| T. cromogeno                 |            |             |            |             | 3          | 1%          | 3          | 1%          |
| T. Fenotipico                | 98         | 41%         | 94         | 37%         | 116        | 40%         | 81         | 35%         |
| T. Genotipico                | 5          | 2%          | 22         | 9%          | 20         | 7%          | 13         | 6%          |
| T. Fenotipico + Genotipico   | 28         | 12%         | 41         | 16%         | 16         | 6%          | 33         | 14%         |
| <b>Totale isolamenti</b>     | <b>238</b> | <b>100%</b> | <b>252</b> | <b>100%</b> | <b>287</b> | <b>100%</b> | <b>234</b> | <b>100%</b> |

Da quanto evidenziato nella tabella 3 si palesa chiaramente la necessità di migliorare sia la rappresentatività territoriale della sorveglianza che la qualità dei dati microbiologici.

La rete dei laboratori ospedalieri di microbiologia che effettuano routinariamente i test di sensibilità agli antibiotici, per gli isolati ottenuti dai pazienti afferenti agli ospedali o alle altre strutture sanitarie che si riferiscono al laboratorio stesso, deve migliorare la capacità tecnica graduando la tipologia degli accertamenti diagnostici in base alle caratteristiche assistenziali della struttura di appartenenza ed individuando laboratori di riferimento zonale per le conferme diagnostiche e gli approfondimenti epidemiologici.

Figura 1: *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi isolati da sangue. Proporzioni dei ceppi tipizzati, non tipizzati e assenza di indicazione, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017

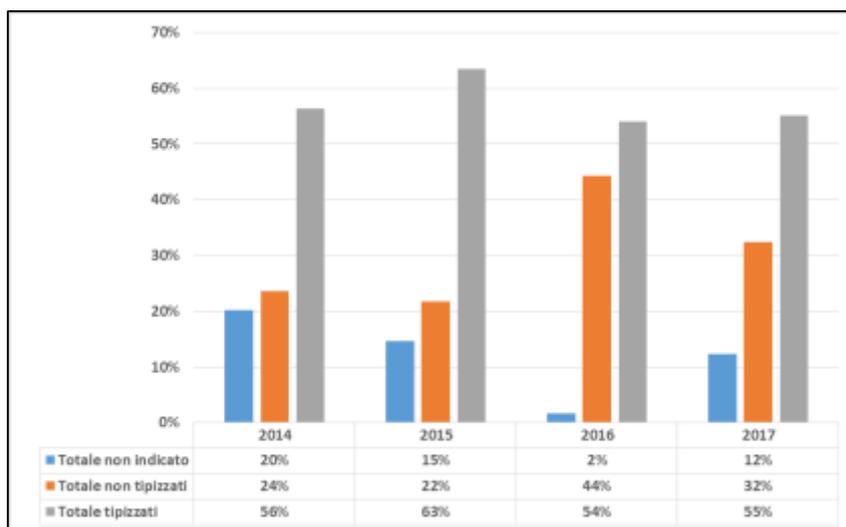


Tabella 4: Batteriemie da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Numero di isolati e fenotipi individuati, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017.

| <b>Escherichia coli</b> | 2014     | 2015     | 2016     | 2017     | Totale    |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| KPC                     | 3        | 3        | 3        | 1        | 10        |
| Metallo-enzima          |          |          |          | 1        | 1         |
| Hodge+                  |          |          |          | 1        | 1         |
| non indicata            | 1        | 4        | 1        |          | 6         |
| <b>Totale</b>           | <b>4</b> | <b>7</b> | <b>4</b> | <b>3</b> | <b>18</b> |

Tabella 5: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Numero assoluto e fenotipi individuati, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017.

| <b>Klebsiella pneumoniae</b> | 2014       | 2015       | 2016       | 2017       | Totale     |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| KPC                          | 128        | 152        | 147        | 126        | 553        |
| KPC   Metallo-enzima         | 1          | 4          | 4          | 1          | 10         |
| Metallo-enzima               | 2          | 1          |            |            | 3          |
| OXA-48   NDM                 |            |            | 1          |            | 1          |
| Hodge+                       | 56         | 55         | 124        | 72         | 307        |
| <i>T. cromogeno</i>          |            |            | 3          | 3          | 6          |
| non indicata                 | 47         | 33         | 4          | 29         | 113        |
| <b>Totale</b>                | <b>234</b> | <b>245</b> | <b>283</b> | <b>231</b> | <b>993</b> |

Tabella 6: Batteriemie da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Ceppi resistenti o non sensibili ad altri antibiotici, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017.

| <b>Escherichia coli</b>               | 2014     | 2015     | 2016     | 2017     |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                       | N        | N        | N        | N        |
| Colistina                             |          | 1        |          |          |
| Gentamicina                           | 1        | 1        | 1        | 1        |
| Gentamicina   Colistina               |          |          | 1        |          |
| Tigeciclina                           |          |          | 1        |          |
| Tigeciclina   Gentamicina   Colistina |          |          |          | 1        |
| non compilato                         | 3        | 5        | 1        | 1        |
| <b>Totale</b>                         | <b>4</b> | <b>7</b> | <b>4</b> | <b>3</b> |

L'*Escherichia coli* è una delle cause più frequenti di batteriemia negli ospedali e di infezioni del tratto urinario nel territorio.

Per questa ragione il fenomeno della resistenza batterica in questo microrganismo preoccupa la comunità scientifica internazionale.

Più della metà degli isolati segnalati a EARS-Net nel 2016 risultano essere resistenti ad almeno uno dei gruppi di antibiotici sotto sorveglianza (aminopeniciline, fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione, aminoglicosidi e carbapenemici). (Tabella 6)

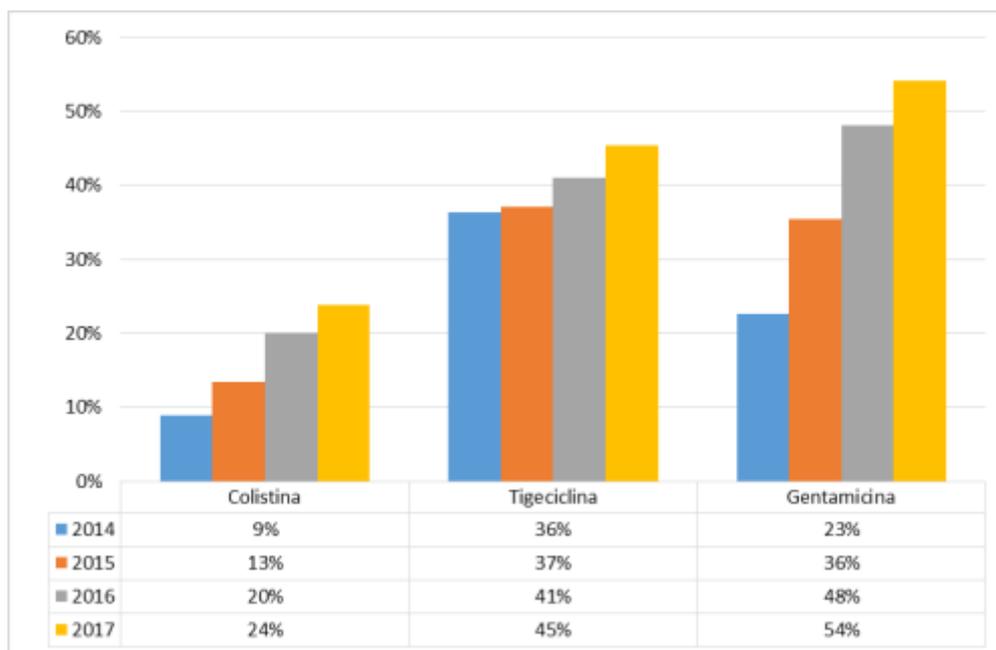
Tabella 7: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Ceppi resistenti o non sensibili a Colistina e/o Tigeciclina e/o Gentamicina, per anno di isolamento. Percentuale sul totale degli isolamenti nell'anno. Piemonte 2014-2017.

| <b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>   | 2014       |     | 2015       |     | 2016       |     | 2017       |     |
|---------------------------------------|------------|-----|------------|-----|------------|-----|------------|-----|
|                                       | N          | %   | N          | %   | N          | %   | N          | %   |
| Colistina                             | 4          | 2%  | 3          | 1%  | 4          | 1%  | 5          | 2%  |
| Gentamicina                           | 12         | 5%  | 14         | 6%  | 44         | 16% | 47         | 20% |
| Gentamicina   Colistina               | 0          | 0%  | 6          | 2%  | 11         | 4%  | 9          | 4%  |
| Tigeciclina                           | 38         | 16% | 18         | 7%  | 27         | 10% | 25         | 11% |
| Tigeciclina   Colistina               | 6          | 3%  | 6          | 2%  | 8          | 3%  | 11         | 5%  |
| Tigeciclina   Gentamicina             | 30         | 13% | 49         | 20% | 47         | 17% | 39         | 17% |
| Tigeciclina   Gentamicina   Colistina | 11         | 5%  | 18         | 7%  | 34         | 12% | 30         | 13% |
| non compilato                         | 133        | 57% | 131        | 53% | 108        | 38% | 65         | 28% |
| <b>Totale</b>                         | <b>234</b> |     | <b>245</b> |     | <b>283</b> |     | <b>231</b> |     |

Per *Klebsiella pneumoniae*, più di un terzo degli isolati segnalati a EARS-Net sono resistenti ad almeno uno dei gruppi antibiotici sotto sorveglianza e la resistenza combinata a tre o più gruppi antimicrobici rappresenta il fenotipo di resistenza più comune. (Tabella 7)

L'incremento temporale dei dati di resistenza a molecole salvavita è osservabile nella Figura 2.

Figura 2: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Ceppi resistenti o non sensibili a Colistina, Tigeciclina e Gentamicina, per anno di isolamento. Percentuale sul totale dei ceppi isolati nell'anno Piemonte 2014-2017.



## La popolazione coinvolta

Il numero di casi ogni 100.000 abitanti è maggiore tra i maschi in tutti gli anni osservati (Tabella 8 e Figura 3) e per entrambi i sessi la fascia di età con la maggiore incidenza è quella compresa tra i 75 e gli 84 anni. (Tabella 9)

Tabella 8: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Incidenza regionale per 100.000 abitanti, per sesso e anno di isolamento Piemonte 2014-2017.

|                           | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---------------------------|------|------|------|------|
| F                         | 4,1  | 3,6  | 4,4  | 3,7  |
| M                         | 6,6  | 7,6  | 8,6  | 6,8  |
| Incidenza regionale (F+M) | 5,3  | 5,6  | 6,4  | 5,2  |

Figura 3: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Incidenza regionale per 100.000 abitanti, per sesso e anno di isolamento. Piemonte 2014-2017.

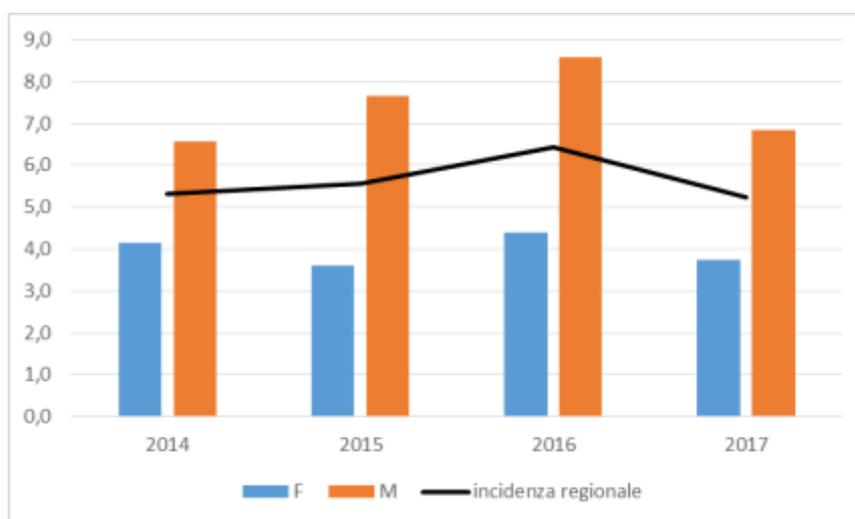


Tabella 9: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Incidenza regionale per 100.000 abitanti, per sesso, fasce di età e anno di isolamento. Piemonte 2014-2017

|                 | 2014       |            | 2015       |            | 2016       |            | 2017       |            |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                 | F          | M          | F          | M          | F          | M          | F          | M          |
| 0-14            | 0,4        |            |            |            |            |            |            | 0,3        |
| 15-24           | 1,1        | 0,5        | 0,5        | 1,5        | 0,0        | 1,0        | 1,1        | 2,0        |
| 25-34           | 0,5        | 0,4        | 0,9        | 0,9        | 1,4        | 1,3        | 0,9        | 0,4        |
| 35-44           | 0,6        | 0,3        | 1,0        | 2,6        | 0,6        | 1,6        | 1,0        | 1,9        |
| 45-54           | 2,0        | 5,7        | 2,0        | 4,0        | 3,4        | 6,3        | 1,7        | 4,8        |
| 55-64           | 4,3        | 7,7        | 4,7        | 7,7        | 6,3        | 11,6       | 4,0        | 6,3        |
| 65-74           | 8,0        | 17,1       | 7,7        | 17,6       | 12,4       | 21,6       | 6,6        | 15,9       |
| 75-84           | 13,7       | 24,1       | 11,1       | 33,3       | 12,4       | 29,3       | 12,9       | 25,9       |
| 85-94           | 13,2       | 20,3       | 7,5        | 24,4       | 0,9        | 24,4       | 11,3       | 30,5       |
| >95             | 0,0        | 52,9       | 0,0        | 52,9       | 0,0        | 105,8      | 0,0        | 0,0        |
| <b>Piemonte</b> | <b>4,1</b> | <b>6,6</b> | <b>3,6</b> | <b>7,6</b> | <b>4,4</b> | <b>8,6</b> | <b>3,7</b> | <b>6,8</b> |

Osservando i numeri assoluti, si evidenzia che tra i 1011 casi totali i maschi sono il 63,5%, con un'età media di 68 anni, mentre l'età media delle femmine è 69 anni.

Tra le 993 segnalazioni di batteriemia da *Klebsiella pneumoniae*, l'85% dei casi si riscontra nelle fasce di età comprese tra i 45 e gli 84 anni, con una ulteriore concentrazione (59% dei casi) tra le fasce di età comprese tra i 65 e gli 84 anni.

In Tabella 10, Tabella 11 e Figura 4 sono mostrate le distribuzioni del numero di segnalazioni di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* per anno, fasce di età e sesso

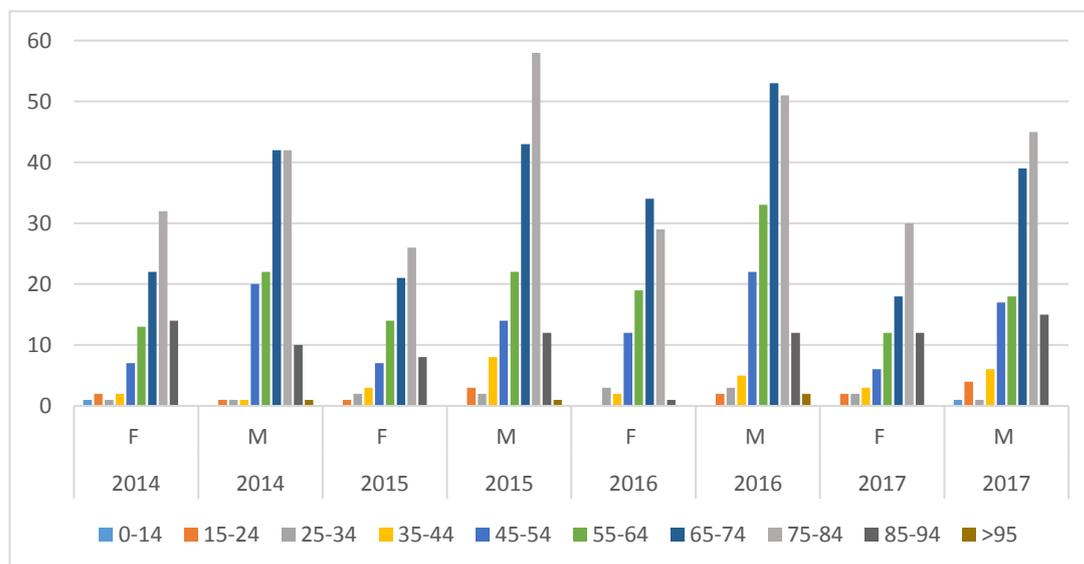
Tabella 10: Batteriemie da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi. Numero degli isolamenti per fasce di età, sesso e anno di isolamento. Piemonte 2014-2017.

|               | 2014     |   | 2015     |          | 2016     |          | 2017     |
|---------------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|
|               | F        | M | F        | M        | F        | M        | M        |
| 0-14          | 1        |   |          |          |          |          |          |
| 25-34         |          |   |          | 2        |          |          |          |
| 45-54         | 1        |   |          | 1        |          |          | 1        |
| 55-64         | 1        |   |          |          |          |          |          |
| 65-74         | 1        |   | 1        |          |          | 2        | 1        |
| 75-84         |          |   | 1        | 2        | 2        |          |          |
| 85-94         |          |   |          |          |          |          | 1        |
| <b>Totale</b> | <b>4</b> |   | <b>2</b> | <b>5</b> | <b>2</b> | <b>2</b> | <b>3</b> |

Tabella 11: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi Numero degli isolamenti per fasce di età, sesso e anno di isolamento Piemonte 2014-2017

|               | 2014      |            | 2015      |            | 2016       |            | 2017      |            |
|---------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|------------|
|               | F         | M          | F         | M          | F          | M          | F         | M          |
| 0-14          | 1         |            |           |            |            |            |           | 1          |
| 15-24         | 2         | 1          | 1         | 3          |            | 2          | 2         | 4          |
| 25-34         | 1         | 1          | 2         | 2          | 3          | 3          | 2         | 1          |
| 35-44         | 2         | 1          | 3         | 8          | 2          | 5          | 3         | 6          |
| 45-54         | 7         | 20         | 7         | 14         | 12         | 22         | 6         | 17         |
| 55-64         | 13        | 22         | 14        | 22         | 19         | 33         | 12        | 18         |
| 65-74         | 22        | 42         | 21        | 43         | 34         | 53         | 18        | 39         |
| 75-84         | 32        | 42         | 26        | 58         | 29         | 51         | 30        | 45         |
| 85-94         | 14        | 10         | 8         | 12         | 1          | 12         | 12        | 15         |
| >95           |           | 1          |           | 1          |            | 2          |           |            |
| <b>Totale</b> | <b>94</b> | <b>140</b> | <b>82</b> | <b>163</b> | <b>100</b> | <b>183</b> | <b>85</b> | <b>146</b> |

Figura 4: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttore di carbapenemasi Distribuzione complessiva dei casi per fasce di età, sesso e anno di isolamento Piemonte 2014-2017



## Distribuzione sul territorio e nelle strutture di ricovero

### Distribuzione per area geografica

Per la valutazione dell'incidenza sono stati esclusi i casi con isolamento di *Escherichia coli* ( $n=18$ ), comunque rari e ininfluenti, e sono stati esclusi i casi con segnalazione dell'origine dei sintomi extra-piemontese ( $n=5$ ). Sono quindi considerate 988 segnalazioni per *Klebsiella pneumoniae*.

In Piemonte l'incidenza nella popolazione delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi e/o produttrice di carbapenemasi varia negli anni considerati tra i 5,2 casi ogni 100.000 abitanti del 2017 e i 6,4 del 2016.

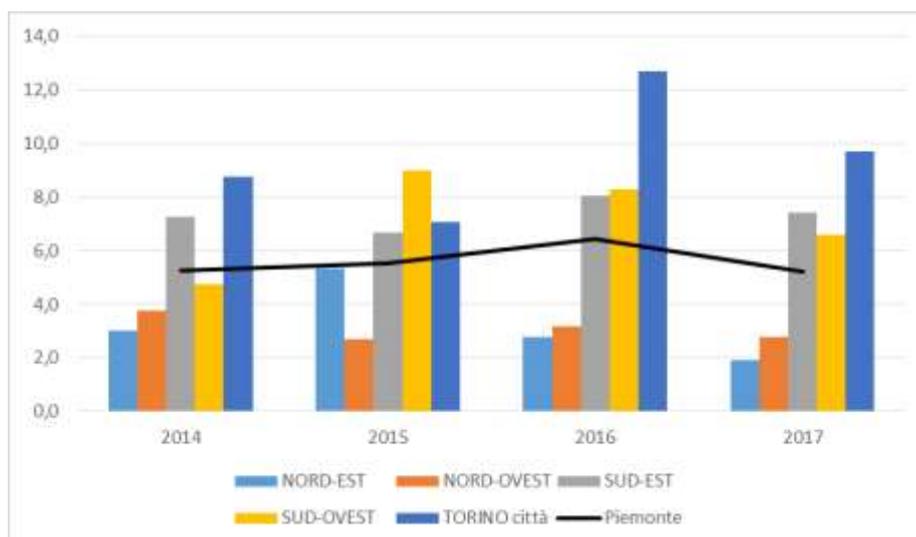
L'incidenza varia, anche sensibilmente, tra le diverse aree territoriali. L'area con l'incidenza maggiore è quella della città di Torino. Il confronto tra le altre aree geografiche evidenzia in tutti gli anni una maggiore incidenza nei territori meridionali.

La distribuzione negli anni degli isolamenti per area territoriale mostra inoltre un picco dell'incidenza nel territorio di Torino nel 2016. (Tabella 12 e Figura 5)

Tabella 12: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Casi con presunta origine dei sintomi in Piemonte. Incidenza per 100.000 abitanti, per area geografica e anno di isolamento. Piemonte 2014-2016

| Area territoriale | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|-------------------|------|------|------|------|
| NORD-EST          | 3,0  | 5,3  | 2,8  | 1,9  |
| NORD-OVEST        | 3,7  | 2,7  | 3,2  | 2,8  |
| SUD-EST           | 7,3  | 6,7  | 8,0  | 7,4  |
| SUD-OVEST         | 4,7  | 9,0  | 8,3  | 6,6  |
| TORINO città      | 8,8  | 7,1  | 12,7 | 9,7  |
| Piemonte          | 5,3  | 5,5  | 6,4  | 5,2  |

Figura 5: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Casi con presunta origine dei sintomi in Piemonte. Incidenza per 100.000 abitanti, per area geografica e anno di isolamento. Piemonte 2014-2016



## Distribuzione per luogo di inizio sintomi

Stratificando i dati relativi al supposto luogo di origine dei sintomi della batteriemia in base alla caratteristica della struttura ospedaliera (con o senza DEA, di I o II livello) o extra ospedaliera (domicilio o RSA) e, ulteriormente, per area territoriale si evidenzia – come atteso – un maggior numero di segnalazioni provenienti dalle strutture di ricovero con DEA di II livello.

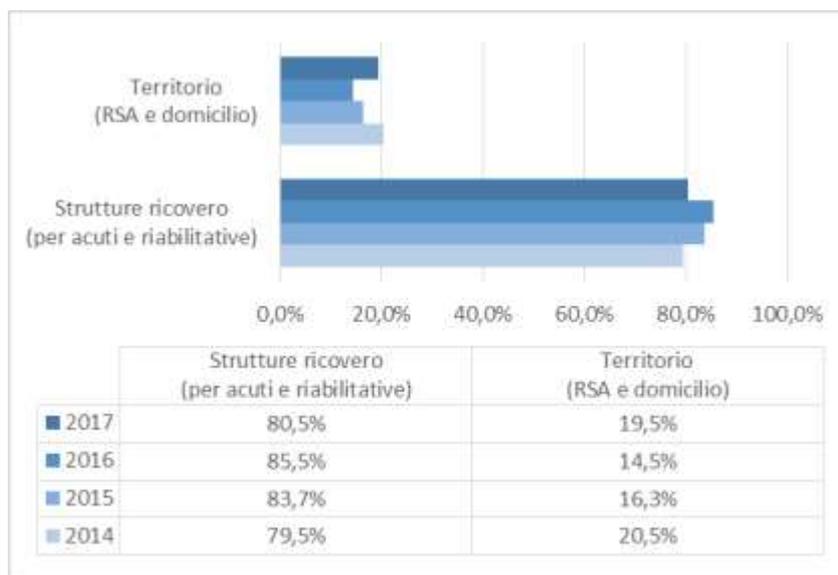
La distribuzione nel tempo è sostanzialmente stabile; fa eccezione l'aumento di casi già evidenziato per il 2016 nell'area "Torino città", che qui è possibile individuare come concentrato nelle strutture con DEA di II livello di quell'area. (Tabella 13)

Si osserva inoltre una quota significativa di casi segnalati con presunta origine dei sintomi extra ospedaliera, che nel 2017 risulta essere di un caso su 5 (19,5%). (Figura 6).

Tabella 13: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Numero di segnalazioni per luogo di presunta origine dei sintomi, struttura di ricovero per acuti o riabilitativa], per area geografica e anno di isolamento.

| Etichette di riga                  | 2014       | 2015       | 2016       | 2017       |
|------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>DEA II livello</b>              | <b>98</b>  | <b>93</b>  | <b>148</b> | <b>103</b> |
| NORD-EST                           | 5          | 11         | 6          | 3          |
| SUD-EST                            | 26         | 10         | 16         | 10         |
| SUD-OVEST                          | 12         | 24         | 25         | 13         |
| TORINO città                       | 55         | 48         | 101        | 77         |
| <b>DEA I livello</b>               | <b>78</b>  | <b>87</b>  | <b>70</b>  | <b>64</b>  |
| NORD-EST                           | 17         | 22         | 6          | 2          |
| NORD-OVEST                         | 39         | 25         | 32         | 29         |
| SUD-EST                            | 9          | 22         | 21         | 16         |
| SUD-OVEST                          | 4          | 10         | 5          | 11         |
| TORINO città                       | 9          | 8          | 6          | 6          |
| <b>altra struttura ospedaliera</b> | <b>7</b>   | <b>17</b>  | <b>14</b>  | <b>10</b>  |
| NORD-EST                           |            | 2          |            |            |
| NORD-OVEST                         | 1          | 1          | 2          | 2          |
| SUD-EST                            | 2          | 1          |            | 3          |
| SUD-OVEST                          | 2          | 9          | 10         | 5          |
| TORINO città                       | 2          | 4          | 2          |            |
| <b>struttura riabilitativa</b>     | <b>3</b>   | <b>8</b>   | <b>10</b>  | <b>9</b>   |
| NORD-EST                           | 2          | 5          | 6          | 6          |
| SUD-EST                            | 1          | 3          | 4          | 3          |
| <b>extra ospedalieri</b>           | <b>46</b>  | <b>39</b>  | <b>41</b>  | <b>43</b>  |
| NORD-EST                           | 2          | 6          | 6          | 5          |
| NORD-OVEST                         | 13         | 12         | 11         | 9          |
| SUD-EST                            | 9          | 7          | 11         | 16         |
| SUD-OVEST                          | 10         | 10         | 9          | 10         |
| TORINO città                       | 12         | 4          | 4          | 3          |
| <b>extra regione</b>               | <b>2</b>   | <b>1</b>   |            | <b>2</b>   |
| LIGURIA                            | 2          | 1          |            |            |
| LOMBARDIA                          |            |            |            | 1          |
| VAL DAOSTA                         |            |            |            | 1          |
| <b>Totale complessivo</b>          | <b>234</b> | <b>245</b> | <b>283</b> | <b>231</b> |

Figura 6: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta origine dei sintomi. Proporzione tra strutture di ricovero e territorio, per anno di isolamento Piemonte 2014-2017



È comunque necessario richiamare l'attenzione su due aspetti che limitano e devono consigliare prudenza nella lettura di questi dati disaggregati.

In primo luogo, il confronto tra le differenti tipologie ospedaliere utilizzate, o all'interno della stessa tipologia, è profondamente influenzato dalla variabilità tra ospedali in relazione alla tipologia delle cure, intensità assistenziale e bacini di utenza.

In secondo luogo, il confronto nel tempo deve essere ugualmente fatto con prudenza perché influenzato dalla riorganizzazione della rete dell'assistenza ospedaliera avviata negli anni considerati e tuttora in corso, che ha modificato in molti casi tipologia delle cure, intensità assistenziale e bacini di utenza.

## Incidenza nelle strutture di ricovero

Sempre riferendoci ai casi di batteriemia da *Klebsiella pneumoniae* con l'inizio dei sintomi in Piemonte, la Tabella 14 riporta i numeri assoluti dei casi segnalati con presunta origine dei sintomi in ospedale, per tipologia di struttura ospedaliera.

Le tabelle successive riportano i casi ai numeri di ricoveri (Tabella 15) e alle giornate di degenza (Tabella 16) effettuate nelle strutture che partecipano alla sorveglianza, suddivise per tipologia di struttura di ricovero. (Le Schede di Dimissione Ospedaliera 2017 non sono al momento disponibili).

Negli anni 2014-2016 l'incidenza delle batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* risulta di 0,55 casi ogni 1000 ricoveri, cioè circa un caso ogni 2000 ricoveri, e di 6,4 casi ogni 100.000 giornate di degenza.

Il trend regionale nei tre anni considerati mostra un aumento che si concentra nelle strutture con DEA di II livello, in particolare nel 2016 quando in quel tipo di struttura l'incidenza raggiunge circa 1 caso ogni 1000 ricoveri e 12 ogni 100.000 giornate di degenza.

Relativamente alla variabilità del dato nelle strutture riabilitative si evidenzia come una oscillazione anche minima nel numero di casi influisca su un numero ridotto di ricoveri; si riporta comunque il dato per completezza.

Tabella 14: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta origine dei sintomi in strutture per acuti e riabilitazione. Numero di casi per tipologia della struttura, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017

| Classificazione delle strutture di ricovero | 2014       | 2015       | 2016       | 2017       |
|---|------------|------------|------------|------------|
| DEA II livello                              | 98         | 93         | 148        | 103        |
| DEA I livello                               | 78         | 87         | 70         | 64         |
| Altra struttura ospedaliera                 | 7          | 17         | 14         | 10         |
| Struttura riabilitativa                     | 3          | 8          | 10         | 9          |
| <b>Totale</b>                               | <b>186</b> | <b>205</b> | <b>242</b> | <b>186</b> |

Tabella 15: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta origine dei sintomi in strutture per acuti e riabilitazione. Numero di casi ogni 1000 dimissioni nelle strutture di ricovero dei casi segnalati, per tipologia della struttura e anno di isolamento. Piemonte 2014-2016

| Classificazione delle strutture di ricovero | 2014        | 2015        | 2016        | Totale      |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| DEA II livello                              | 0,65        | 0,62        | 0,98        | 0,75        |
| DEA I livello                               | 0,43        | 0,48        | 0,39        | 0,44        |
| altra struttura ospedaliera                 | 0,14        | 0,35        | 0,31        | 0,26        |
| Struttura riabilitativa                     | 0,60        | 1,77        | 2,19        | 1,49        |
| <b>Totale</b>                               | <b>0,48</b> | <b>0,53</b> | <b>0,64</b> | <b>0,55</b> |

Tabella 16: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta origine dei sintomi in strutture per acuti e riabilitazione. Numero di casi ogni 100.000 giornate di degenza nelle strutture di ricovero dei casi segnalati, per tipologia di struttura e anno di isolamento. Piemonte 2014-2016

| Classificazione delle strutture di ricovero | 2014       | 2015       | 2016       | Totale     |
|---|------------|------------|------------|------------|
| DEA II livello                              | 7,8        | 7,3        | 11,9       | 9,0        |
| DEA I livello                               | 5,5        | 6,1        | 5,0        | 5,5        |
| altra struttura ospedaliera                 | 1,4        | 3,6        | 3,1        | 2,7        |
| Struttura riabilitativa                     | 2,1        | 5,9        | 7,6        | 5,1        |
| <b>Totale</b>                               | <b>5,6</b> | <b>6,2</b> | <b>7,5</b> | <b>6,4</b> |

## Reparto di ricovero

La Tabella 17 riporta, sempre per *Klebsiella pneumoniae*, la proporzione della presunta origine dei sintomi territoriale ed ospedaliera e per quest'ultima i reparti di segnalazione.

Complessivamente, tra il 2014 e il 2017, l'inizio sintomi della batteriemia è riferito alle strutture ospedaliere per quattro casi ogni cinque segnalati. La metà del totale dei casi segnalati è attribuita o proviene dai reparti di Terapia Intensiva, Medicina e Chirurgia Generali, Ematologia.

Più di 1 caso su 4 è complessivamente riferito ai reparti di Terapia Intensiva (26%), che mostrano nel 2017 una riduzione dei casi: 21% contro il 30% del 2016 e il 27-26% degli anni precedenti.

Tabella 17: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta origine dei sintomi territoriale e ospedaliera e reparti di segnalazione dei casi ospedalieri. Percentuale sul totale delle segnalazioni per anno di isolamento. Piemonte 2014-2017

| Presunta origine dei sintomi e reparti di segnalazione dei casi ospedalieri | 2014<br>% | 2015<br>% | 2016<br>% | 2017<br>% | 2014-2017<br>% |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| <b>A domicilio</b>  | <b>15</b> | <b>11</b> | <b>12</b> | <b>16</b> | <b>13</b>      |
| <b>In struttura residenziale territoriale</b>                               | <b>6</b>  | <b>6</b>  | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>       |
| <b>In ospedale</b>  | <b>79</b> | <b>84</b> | <b>86</b> | <b>81</b> | <b>82</b>      |
| Terapia Intensiva   | 26        | 27        | 30        | 21        | 26             |
| Medicina Generale   | 15        | 16        | 10        | 14        | 14             |
| Chirurgia Generale  | 9         | 4         | 6         | 6         | 6              |
| Ematologia  | 4         | 7         | 4         | 2         | 4              |
| Recupero e riabilitazione   | 3         | 5         | 6         | 3         | 4              |
| Urologia  | 3         | 3         | 4         | 5         | 3              |
| Lungodegenti  | 2         | 4         | 3         | 3         | 3              |
| Neurologia  | 3         | 1         | 1         | 4         | 2              |
| Geriatria   | 3         | 1         | 1         | 3         | 2              |
| Cardiochirurgia   | 2         | 2         | 3         | 1         | 2              |
| Malattie infettive e tropicali  | 3         | 2         | 1         | 1         | 2              |
| Nefrologia  | 1         | 2         | 1         | 3         | 2              |
| Gastroenterologia   | 2         | -         | 3         | -         | 1              |
| Altri reparti   | 4         | 7         | 9         | 10        | 8              |
| n.d.  | 2         | 4         | 4         | 7         | 4              |

## L'infezione

La sorveglianza raccoglie la presunta o le possibili sedi di origine dell'infezione. Le schede quindi possono riportare una oppure più sedi di possibile infezione. Nell'arco degli anni considerati, tra le batteriemie da *Klebsiella pneumoniae*, le schede che indicano un'unica origine presunta dell'infezione in ospedale sono 466, mentre sono 113 quelle con presunta origine territoriale; rispettivamente il 57% e il 65% del totale delle segnalazioni con origine in ospedale o sul territorio. (Tabella 18)

Tra questi casi con unica attribuzione dell'origine dell'infezione, risulta che 2 casi su 3 riportano come origine dell'infezione il catetere venoso centrale/periferico o l'infezione alle vie urinarie, rispettivamente nel 35% e 31% dei casi. (Tabella 18, Figura 7)

Tra i casi con presunta origine dell'infezione in ospedale, il catetere venoso centrale/periferico è indicato in più di 1 caso su 3 (39%) mentre l'infezione alle vie urinarie è indicata e in 1 caso su 4 (25%). (Tabella 18, Figura 8)

Tra i casi con presunta origine dell'infezione extra ospedaliera, più della metà dei casi (53%) è attribuita all'Infezione delle vie urinarie. (Tabella 18 e Figura 9)

Tabella 18: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I ai carbapenemi e/o produttrici di carbapenemasi. Numero di casi con attribuzione ad una unica sede di origine dell'infezione o attribuzione plurima, suddivisi per presunta origine ospedaliera o territoriale. Piemonte 2014-2017

| Attribuzione univoca della presunta origine dell'infezione | in ospedale |            | sul territorio (RSA+domicilio) |            | totale     |            |
|--|-------------|------------|--------------------------------|------------|------------|------------|
|  | N           | %          | N                              | %          | N          | %          |
| Catetere venoso centrale/periferico                        | 183         | 39         | 20                             | 18         | 203        | 35         |
| Infezione alle vie urinarie                                | 117         | 25         | 60                             | 53         | 177        | 31         |
| Infezione addominale                                       | 56          | 12         | 10                             | 9          | 66         | 11         |
| Polmonite  | 56          | 12         | 16                             | 14         | 72         | 12         |
| Polmonite associata a ventilazione                         | 28          | 6          | 0                              | -          | 28         | 5          |
| Infezione della cute e dei tessuti molli                   | 13          | 3          | 5                              | 4          | 18         | 3          |
| Infezione della ferita chirurgica (ISC)                    | 13          | 3          | 2                              | 2          | 15         | 3          |
| <b>Tot attribuzioni univoche</b>                           | <b>466</b>  | <b>100</b> | <b>113</b>                     | <b>100</b> | <b>579</b> | <b>100</b> |

Figura 7: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I ai carbapenemi e/o produttrici di carbapenemasi. Proporzione dei casi con attribuzione ad una unica sede di origine dell'infezione, per presunta origine dell'infezione. Piemonte 2014-2017

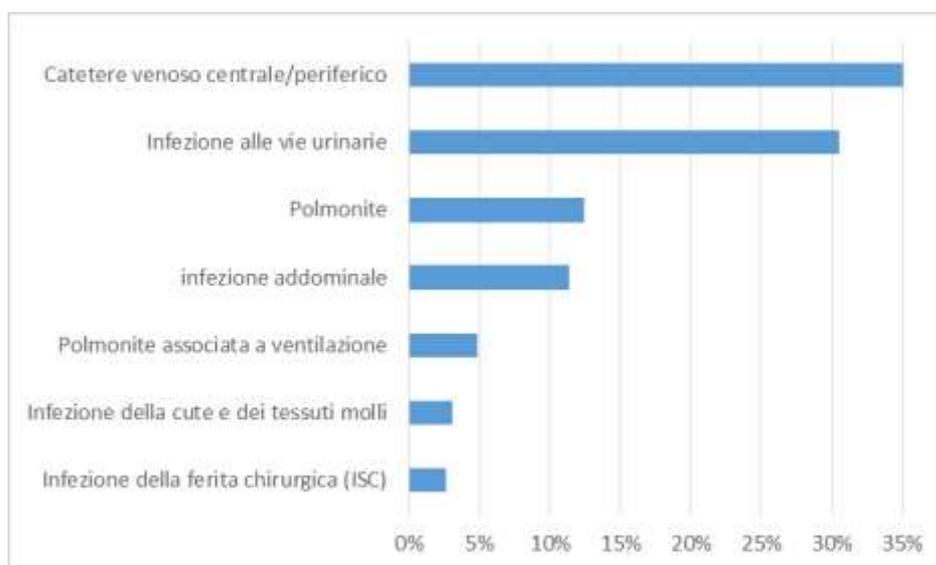


Figura 8: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I ai carbapenemi e/o produttrici di carbapenemasi. Presunta origine ospedaliera dell'infezione. Proporzioni dei casi con attribuzione ad una unica sede di origine dell'infezione. Piemonte 2014-2017.

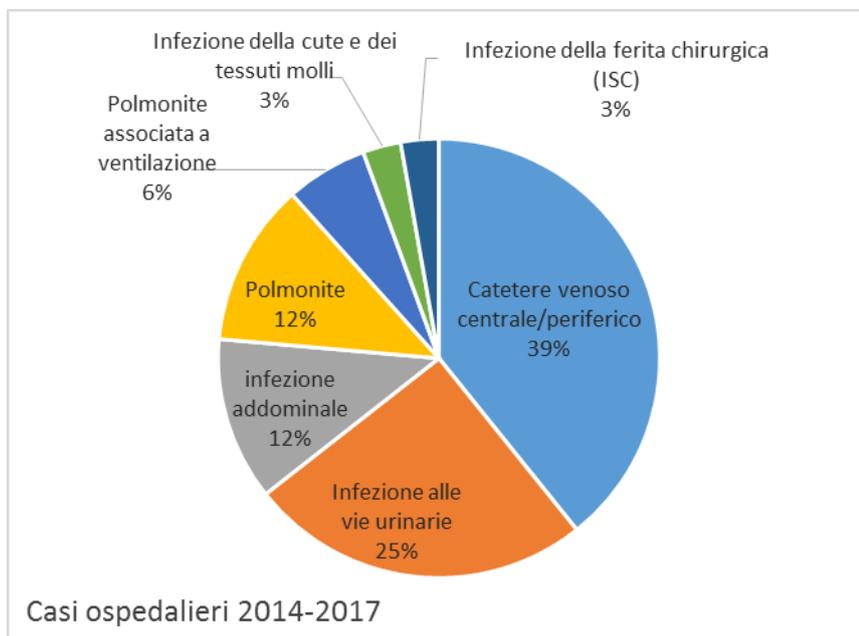
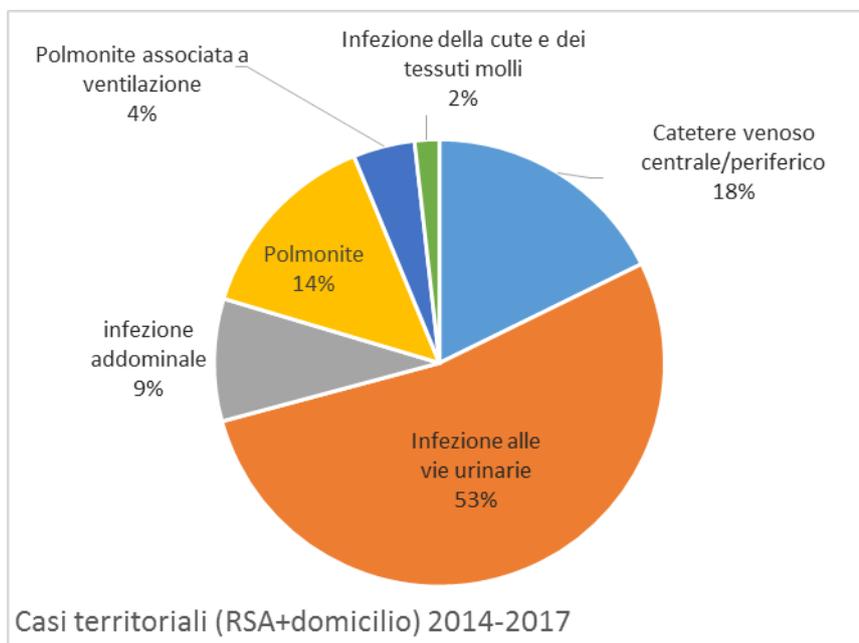


Figura 9: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* R/I ai carbapenemi e/o produttrici di carbapenemasi. Presunta origine extra ospedaliera dell'infezione. Proporzioni dei casi con attribuzione ad una unica sede di origine dell'infezione. Piemonte 2014-2017.



## Stato in vita alle dimissioni

### Risultati della ricerca dello stato in vita

La sorveglianza osserva anche l'esito del ricovero. Come accennato nell'introduzione questa informazione risulta inadeguata per una valutazione dello stato in vita alle dimissioni. È infatti spesso indicato "ancora in cura" o "trasferito" a causa delle tempistiche e flussi della sorveglianza, non sempre adeguate alla durata dei ricoveri, e della mobilità dei pazienti per trasferimenti intra ed inter ospedale.

È stato quindi svolta una ricerca tramite consultazione delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), possibile solo per gli anni 2014, 2015, 2016 e della Anagrafe Unica Regionale degli Assistiti (AURA). Ciò ha consentito di verificare lo stato in vita alle dimissioni per il 97% delle schede, cioè 757 su un totale di 778; 14 relative a batteriemie da *Escherichia coli* e 764 relative a batteriemie da *Klebsiella pneumoniae*. Si rimanda al paragrafo Materiali e Metodi per i criteri adottati per l'individuazione dello stato in vita alle dimissioni.

Dei 757 casi segnalati i decessi sono 333 di cui 292 riferibili al ricovero che ha originato la segnalazione e 41 avvenuti in un successivo ricovero ospedaliero, entro 28 giorni dall'isolamento, (Tabella 19).

I casi che al confronto SDO o AURA risultano viventi al momento della dimissione, quindi compresi i decessi extra ospedalieri avvenuti entro i 28 gg dall'isolamento, sono 423; complessivamente il 56% per i tre anni osservati.

La distribuzione nei tre anni mostra che nel 2016 il 60% dei casi segnalati risultavano in vita alle dimissioni, contro il 58% del 2015 e il 49% del 2014 (Figura 10)

Tabella 19: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Stato in vita alle dimissioni e ulteriori decessi in altro ricovero o extra-ospedalieri entro 28 gg dall'isolamento, per anno di isolamento. Piemonte 2014-2016

| Stato in vita alle dimissioni ed entro 28 gg dall'isolamento          | 2014 |    | 2015 |    | 2016 |    | Totale |    |
|---|------|----|------|----|------|----|--------|----|
|   | N    | %  | N    | %  | N    | %  | N      | %  |
| Decesso nel ricovero di che ha originato la segnalazione              | 107  | 46 | 84   | 34 | 101  | 36 | 292    | 39 |
| Decesso in altro ricovero < 28 gg dall'isolamento                     | 11   | 5  | 19   | 8  | 11   | 4  | 41     | 5  |
| Decesso extra ospedaliero < 28 gg dall'isolamento;                    | 9    | 4  | 4    | 2  | 8    | 3  | 21     | 3  |
| Vivente o decesso extra ospedaliero >28 gg dalla data dell'isolamento | 104  | 45 | 140  | 57 | 159  | 57 | 403    | 53 |

## La mortalità

L'ECDC ha diffuso recentemente *un Rapid Risk Assessment* sulla diffusione degli Enterobatteri produttori di carbapenemasi<sup>7</sup>. Relativamente alla mortalità, gli studi citati riportano una mortalità di circa il 50%<sup>8</sup>, tra i pazienti con batteriemia severa da Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi. La mortalità attribuibile a polmoniti e batteriemie da CPE riportata è del 27%<sup>9</sup>.

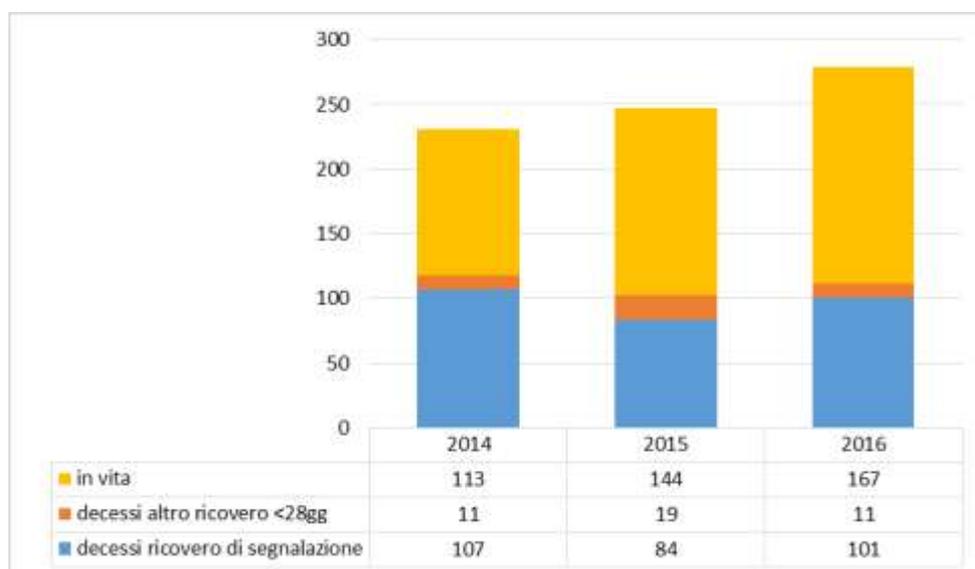
Ulteriormente, un studio condotto in Italia su pazienti con polmonite o batteriemia da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi rileva una mortalità del 24% a sei giorni dall'isolamento e del 61% a 30 giorni. Il confronto con la mortalità osservata in pazienti simili con infezione da ceppi sensibili (rispettivamente 8% a 6 giorni e 20% a 30 giorni) mostra che tra i pazienti con infezione da *K. pneumoniae* resistente la mortalità è il triplo, con una mortalità attribuibile del 16% a 6 giorni e del 41% a 30 giorni dall'isolamento<sup>10</sup>.

La mortalità osservata dalla sorveglianza tra i casi di batteriemia da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi risulta sostanzialmente coerente con quella rilevata negli studi citati.

Sul totale delle segnalazioni, i decessi per qualunque causa avvenuti nel ricovero che ha originato la segnalazione sono 292, ulteriori 41 decessi sono avvenuti in altro ricovero entro 28 giorni dalla data dell'isolamento. La distribuzione dei decessi per anno di isolamento evidenzia una distribuzione sostanzialmente simile nel 2016 e 2014, e minore nel 2015 (Figura 10).

La mortalità media è del 44% nei tre anni. Nel corso degli anni si riduce passando dal 51% del 2014 al 40% del 2016 (Figura 11)

Figura 10: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Stato in vita alle dimissioni. Distribuzione per anno di isolamento. Piemonte 2014-2016



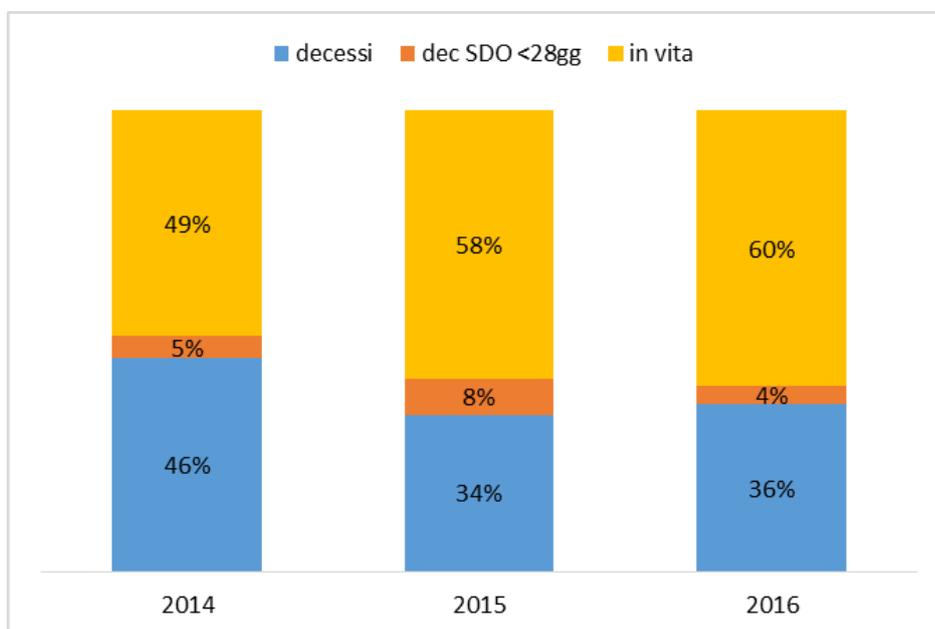
<sup>7</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018

<sup>8</sup> Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Apr;69(4):357-62.

<sup>9</sup> Hauck C, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. Epub 2016 Feb 3.

<sup>10</sup> Hoxha A, Kärki T, Giambi C, Montano C, Sisto A, Bella A, D'Ancona F, the Study Working Group, Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012–2013, *Journal of Hospital Infection* (2015)

Figura 11: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Mortalità nel ricovero di segnalazione e in altro ricovero entro 28 gg dall'isolamento; per anno di isolamento. Piemonte 2014-2016



La distribuzione dell'incidenza dei decessi per fasce di età e genere mostra come questa si concentri nelle età superiori ai 64 anni, in misura maggiore tra il genere maschile (

Tabella 20) per il quale si osserva anche un numero assoluto maggiore di segnalazioni.

Tabella 20: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Incidenza dei decessi per fasce di età e genere, per 100.000 abitanti. Piemonte 2014-2016

| Fasce di età  | 2014       |            |            | 2015       |            |            | 2016       |            |            |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|               | F          | M          | M+F        | F          | M          | M+F        | F          | M          | M+F        |
| 0-14          | 0,4        | 0,0        | 0,2        | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,0        |
| 15-24         | 0,5        | 0,5        | 0,5        | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,0        |
| 25-34         | 0,0        | 0,0        | 0,0        | 0,5        | 0,4        | 0,4        | 0,0        | 0,9        | 0,4        |
| 35-44         | 0,3        | 0,0        | 0,2        | 0,3        | 0,6        | 0,5        | 0,0        | 0,3        | 0,2        |
| 45-54         | 1,4        | 3,1        | 2,3        | 0,3        | 2,0        | 1,1        | 1,7        | 2,6        | 2,1        |
| 55-64         | 2,0        | 3,9        | 2,9        | 2,0        | 2,1        | 2,1        | 2,0        | 2,8        | 2,4        |
| 65-74         | 4,0        | 6,1        | 5,0        | 4,0        | 6,1        | 5,0        | 5,8        | 9,0        | 7,3        |
| 75-84         | 7,3        | 12,6       | 9,6        | 5,6        | 16,1       | 10,1       | 6,0        | 13,2       | 9,1        |
| >85           | 7,9        | 13,7       | 9,7        | 4,4        | 11,8       | 6,7        | 0,0        | 9,8        | 3,0        |
| <b>Totale</b> | <b>2,2</b> | <b>3,1</b> | <b>2,7</b> | <b>1,7</b> | <b>3,0</b> | <b>2,3</b> | <b>1,8</b> | <b>3,3</b> | <b>2,5</b> |

Osservando il tempo intercorso tra la data dell'isolamento e la data del decesso si evidenzia, per il totale dei tre anni, che in quattro casi su cinque la morte avviene entro le quattro settimane. Nell'arco di questo tempo, la proporzione decresce progressivamente tra la prima settimana (39%) e la quarta (6%). (Tabella 21 e Figura 12).

Questa distribuzione è presente anche nei singoli anni ma osservando gli andamenti si nota una progressiva diminuzione dei decessi nella seconda settimana (8-14gg) (Tabella 21 e Figura 13)

Tabella 21: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Periodo tra isolamento del m.o. e decesso. Piemonte 2014-2016

| Giorni tra isolamento e decesso | 2014       |            | 2015       |            | 2016       |            | Totale     |            |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                 | N          | %          | N          | %          | N          | %          | N          | %          |
| 0-7                             | 43         | 36,4       | 37         | 36         | 50         | 45         | 130        | 39,0       |
| 8-14                            | 32         | 27,1       | 22         | 21         | 14         | 13         | 68         | 20,4       |
| 15-21                           | 21         | 17,8       | 13         | 13         | 20         | 18         | 54         | 16,2       |
| 22-28                           | 4          | 3,4        | 9          | 9          | 8          | 7          | 21         | 6,3        |
| >29                             | 18         | 15,3       | 22         | 21         | 20         | 18         | 60         | 18,0       |
| <b>Totale</b>                   | <b>118</b> | <b>100</b> | <b>103</b> | <b>100</b> | <b>112</b> | <b>100</b> | <b>333</b> | <b>100</b> |

Figura 12: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Periodo tra isolamento del m.o. e decesso; proporzione sul totale dei decessi. Piemonte 2014-2016.

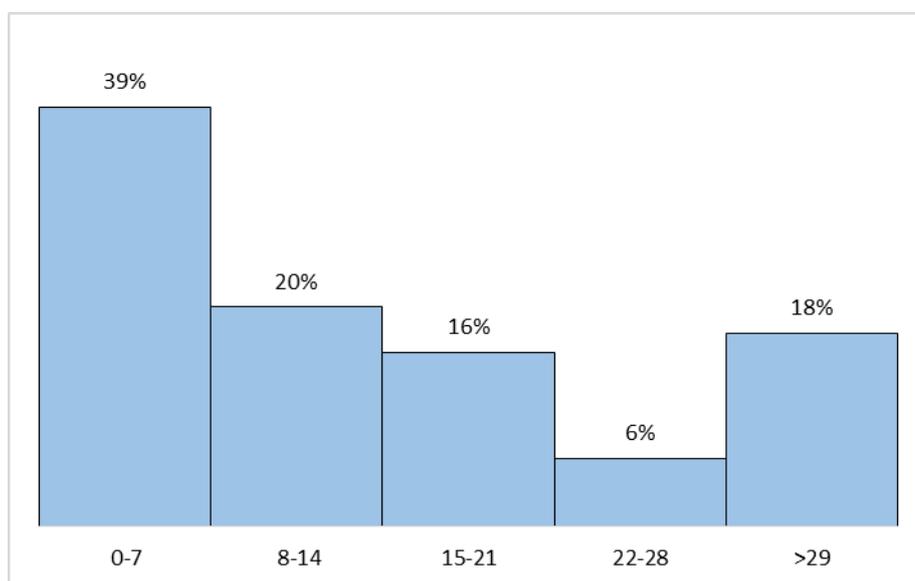
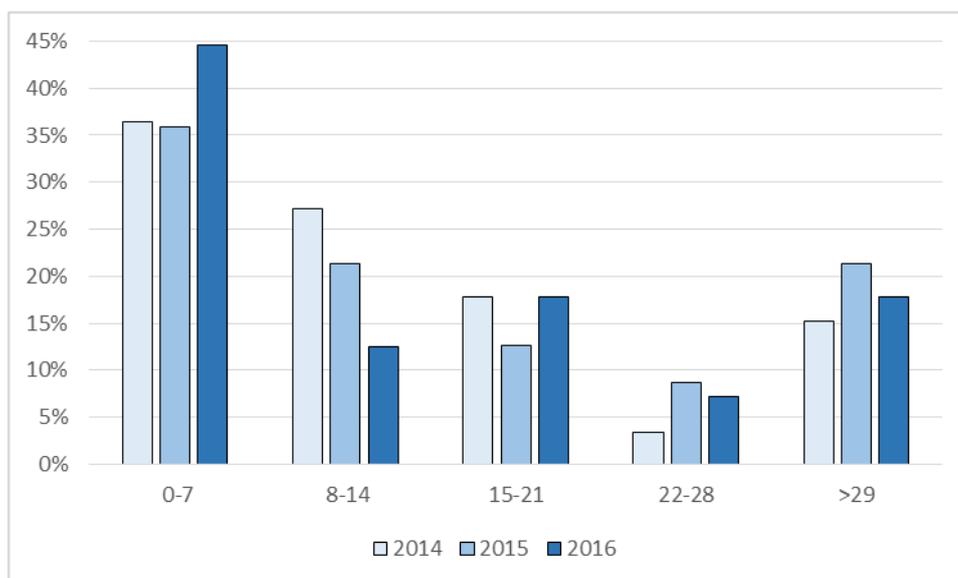
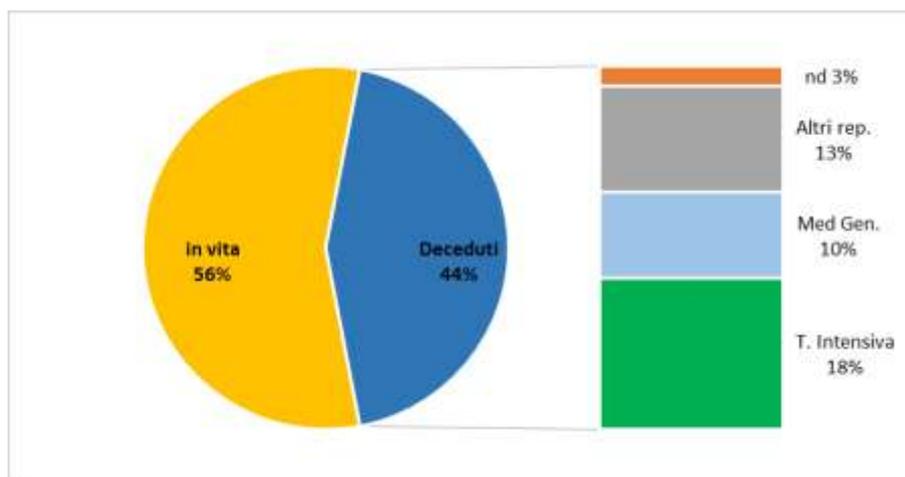


Figura 13: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Periodo tra isolamento del m.o. e decesso; proporzione sul totale dei decessi per anno di isolamento. Piemonte 2014-2016



Nei tre anni considerati i casi che si concludono con il decesso risultano il 44% del totale delle segnalazioni. La quota maggiore è nel reparto di Terapia Intensiva (18% del totale delle segnalazioni), seguita dal reparto di Medicina Generale (10% del totale delle segnalazioni) mentre agli altri reparti complessivamente raggiungono il 13%. [Per 18 casi il decesso non è avvenuto durante il ricovero]. (Figura 14)

Figura 14: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Stato in vita e distribuzione dei decessi per reparto. Proporzioni sul totale delle segnalazioni. Piemonte 2014-2016



Restringendo l'osservazione ai soli decessi, in quei due reparti si concentra il 65% dei decessi: rispettivamente il 42% per le Terapie Intensive e il 23% per le Medicine Generali (Tabella 22)

Tabella 22: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Distribuzione dei decessi tra reparti ospedalieri; proporzioni sul totale dei decessi. Piemonte 2014-2016

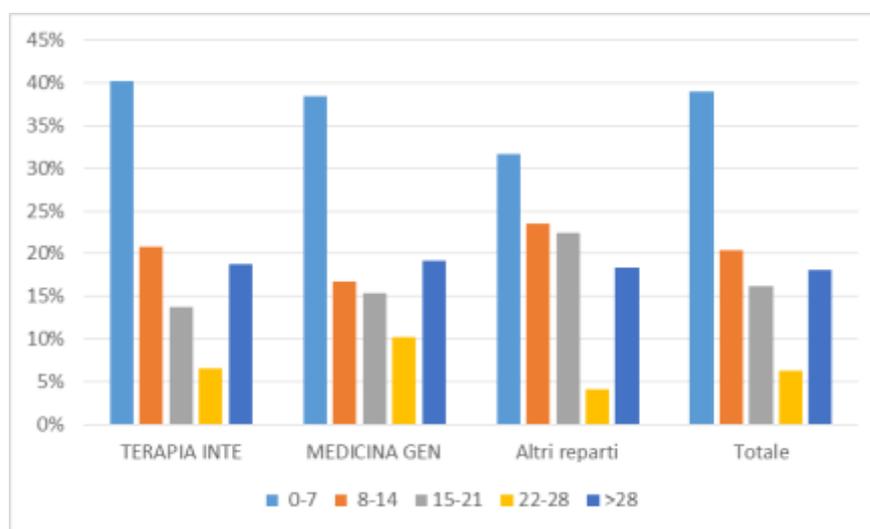
| Reparti           | N   | %   |
|-------------------|-----|-----|
| Terapia Intensiva | 139 | 42  |
| Medicina Generale | 78  | 23  |
| Altri reparti     | 98  | 29  |
| nd                | 18  | 5   |
| Totale            | 333 | 100 |

Relativamente al tempo intercorso tra la data di isolamento del microorganismo e quella del decesso, si conferma che la maggior quota di decessi è concentrata nei primi 7 giorni in tutti i reparti. (Tabella 23 e Figura 15)

Tabella 23: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Distribuzione dei decessi per reparto e periodo tra isolamento e decesso; proporzione sul totale dei decessi nel reparto. Piemonte 2014-2016

| Reparti           | 0-7 gg (%) | 8-14 gg (%) | 15-21 gg (%) | 22-28 gg (%) | >28 gg (%) | Totale (%) |
|-------------------|------------|-------------|--------------|--------------|------------|------------|
| Terapia Intensiva | 40         | 21          | 14           | 6            | 19         | 100        |
| Medicina Generale | 38         | 17          | 15           | 10           | 19         | 100        |
| Altri reparti     | 32         | 23          | 22           | 4            | 18         | 100        |
| nd                | 72         | 17          | 6            | 0            | 6          | 100        |
| <b>Totale</b>     | <b>39</b>  | <b>20</b>   | <b>16</b>    | <b>6</b>     | <b>18</b>  | <b>100</b> |

Figura 15: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Distribuzione dei decessi per reparto e periodo tra isolamento e decesso; proporzione sul totale dei decessi nel reparto. Piemonte 2014-2016

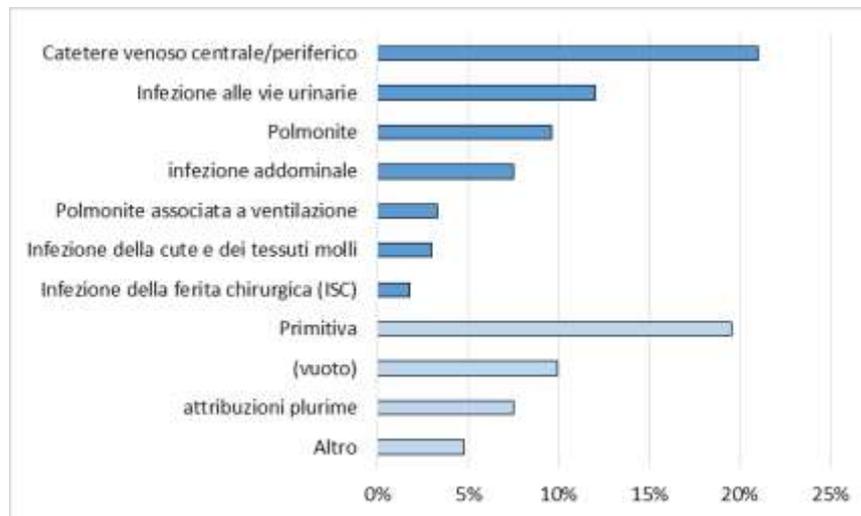


In relazione alla presunta sede di origine della batteriemia, tra i 333 decessi osservati più di un 1 caso di batteriemia su 5 (21%) è attribuita univocamente alla presenza di catetere venoso centrale/periferico, seguito dall'infezione alle vie urinarie (12%); le attribuzioni plurime, non definite o non indicate sono complessivamente il 38%. (Tabella 24, Figura 16)

Tabella 24: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta sede di origine dell'infezione. Proporzioni delle attribuzioni univoche e plurime sul totale dei decessi. Piemonte 2014-2016

| Attribuzione sede di origine della batteriemia | N  | %   |
|--|----|-----|
| Catetere venoso centrale/periferico            | 70 | 21% |
| Infezione alle vie urinarie                    | 40 | 12% |
| Polmonite                                      | 32 | 10% |
| Infezione addominale                           | 25 | 8%  |
| Polmonite associata a ventilazione             | 11 | 3%  |
| Infezione della cute e dei tessuti molli       | 10 | 3%  |
| Infezione della ferita chirurgica (ISC)        | 6  | 2%  |
| Primitiva                                      | 65 | 20% |
| (vuoto)  | 33 | 10% |
| Attribuzioni plurime                           | 25 | 8%  |
| Altro  | 16 | 5%  |

Figura 16: Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* o da *Escherichia coli* R/I al Meropenem e/o produttori di carbapenemasi. Presunta sede di origine dell'infezione. Proporzione delle attribuzioni univoche e plurime sul totale dei decessi. Piemonte 2014-2016



Sulla base dei dati osservati, si conferma che gli elementi decisivi per una prognosi favorevole sono la tempestività della diagnosi e la personalizzazione della terapia. Le nuove tecnologie ed un corretto approccio metodologico clinico e microbiologico sono strumenti di contrasto alla diffusione di questo tipo di resistenza ma è necessario che esse si traducano in un'opportunità concreta per i clinici degli ospedali del Piemonte.