



Direzione Sanità
Settore Assistenza Specialistica Ospedaliera



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

SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

ISOLAMENTI DI LABORATORIO DA SANGUE E LIQUOR
DI ALCUNI MICRORGANISMI ALERT

RAPPORTO 2015- 2016

EDIZIONE 2017

A cura di

Roberto Raso, 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

Con la collaborazione del *Gruppo di Lavoro regionale per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle Infezioni ospedaliere nell’ambito delle Infezioni Correlate all’Assistenza*

- *Pier Angelo Argentero*, medico esperto in tema di I.C.A.
- *Silvia Bagnato*, collaboratore professionale sanitario infermiere (CPSI) – Infermiere addetto al Controllo Infezioni – A.O. Ordine Mauriziano di Torino
- *Alberto Biglino*, medico esperto in tema di I.C.A.
- *Francesco Giuseppe De Rosa*, professore associato – Malattie Infettive – Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino
- *Valeria Ghisetti*, direttore della S.C. “Microbiologia e Virologia” – A.S.L. “Città di Torino
- *Sergio Livigni*, direttore S.C. “Anestesia e Rianimazione” – A.S.L. “Città di Torino”
- *Antonio Franco Macor*, responsabile della S.S. per la prevenzione del Rischio Infettivo ex A.S.L. –TO2
- *Ida Marina Raciti*, dirigente medico SC Qualità, Risk Management e Accreditamento A.O.U. “Città della Salute e della Scienza” di Torino
- *Roberto Raso*, dirigente medico del “Servizio di riferimento regionale di epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive – SeREMI” – A.S.L. Alessandria
- *Andrea Rocchetti*, responsabile della S.S. D. Laboratorio Microbiologia e Virologia – A.O. “SS Antonio e Biagio e C. Arrigo” di Alessandria
- *Luca Scaglione*, direttore “Medicina Interna 5” A.O.U. “Città della Salute e della Scienza” di Torino
- *Carlo Silvestre*, dirigente medico della S.C. Direzione Sanitaria Presidio Molinette - “Città della Salute e della Scienza” di Torino
- *Carla M. Zotti*, professore ordinario di Igiene; Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche – Università degli Studi di Torino

Coordinato da

- *Emanuela Zandonà*, dirigente del Settore Assistenza Specialistica Ospedaliera
- *Maria Teresa Simonetti*, funzionario regionale assegnato al Settore Assistenza Specialistica Ospedaliera

Questo documento può essere scaricato dai seguenti indirizzi

SeREMI: <http://www.seremi.it/>

Regione Piemonte: <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/index.php>

INTRODUZIONE.....	4
Materiali e metodi.....	5
QUADRO REGIONALE. ANNI 2015 E 2016.....	8
2016. Sintesi regionale	10
<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	11
Cefalosporine	12
Carbapenemi	13
Fluorochinoloni	14
Aminoglicosidi	15
<i>ESCHERICHIA COLI</i>	16
Cefalosporine	17
Carbapenemi	18
Fluorochinoloni	19
Aminoglicosidi	20
<i>ACINETOBACTER SPP.</i>	21
Carbapenemi	22
<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	23
<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	24
Meticillino resistente (MRSA)	24
Resistenza alla Vancomicina	26
ENTEROCOCCHI	27
<i>Enterococcus faecium</i>	28
Glicopeptidi	28
<i>Enterococcus faecalis</i>	29
Aminoglicosidi, elevata resistenza alla gentamicina	29
<i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	30

Introduzione

La sorveglianza delle “antibiotico resistenze” è attiva, in Piemonte, dal 1 gennaio 2017 (*Direzione Sanità, Assistenza Specialistica Ospedaliera Protocollo n. /A1403A e contestuali comunicazioni operative del SeREMI*) e rappresenta l’evoluzione della precedente raccolta dati prevista nell’ambito delle attività di monitoraggio e controllo degli indicatori regionali coordinate dal Gruppo di Lavoro per il controllo delle Infezioni Correlate all’Assistenza (GLICA).

La sorveglianza prevede, al momento, la raccolta e l’invio annuale da parte dei laboratori dei dati relativi 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).

La scelta di osservare un set definito e costante di microrganismi e di restringere ulteriormente l’osservazione ai soli isolamenti da siti sterili (cioè sangue e liquor), risponde alla necessità di raccogliere dai laboratori dati sintetici, omogenei e ottenuti da processi diagnostici sufficientemente standardizzati.

Anche la relativa complessità della raccolta dati ha condizionato la scelta indirizzando al momento la sorveglianza su di un numero ristretto di solidi indicatori.

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

Si tratta di un “*primo tassello*” nello studio dell’andamento delle resistenze nella nostra regione. Lo sviluppo futuro di questa sorveglianza potrà 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.

In questo report vengono presentati i dati relativi al 2015 e al 2016.

In Piemonte sono attive due ulteriori attività di sorveglianza che osservano più approfonditamente i singoli ceppi di *Enterobacteriaceae* resistenti ai Carbapenemi (CRE) ed in particolare i ceppi produttori di carbapenemasi (CPE), cioè produttori di beta-lattamasi in grado di idrolizzare i carbapenemi.

Nella prima i laboratori raccolgono ed inviano annualmente i dati relativi a ceppi batterici di *Klebsiella pneumoniae* e di *Escherichia coli*, produttori di carbapenemasi (CPE), isolati da materiali provenienti da siti infetti.

Nella seconda gli addetti al rischio infettivo delle direzioni sanitarie segnalano attivamente i casi di batteriemia da CPE alimentando il braccio regionale della “Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi” che raccoglie maggiori informazioni sulla frequenza, sulla distribuzione e sull’impatto di salute delle CPE.

In questo primo report vengono presentati i dati relativi al 2015 e al 2016.

Materiali e metodi

Caratteristiche della sorveglianza

1. Sono raccolti
 - a. tutti gli isolamenti da sangue e liquor di alcuni microrganismi, provenienti da pazienti ospedalizzati e non, in forma aggregata.
 - b. i risultati dei test di sensibilità per alcuni antibiotici, aggregati per numero di ceppi risultati sensibili oppure non suscettibili (resistenti o 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.
4. Sono ulteriormente raccolti alcuni dati sulla provenienza del campione: laboratorio di effettuazione del test e bacino ospedaliero, o presidi ospedalieri, cui sono riferiti i dati.

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>
Acinetobacter spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Classi	Antibiotici osservati
Penicilline	Benzil-Penicillina
	Amoxicillina
	Amoxicillina-acido clavulanico
	Ampicillina
	Piperacillina
	Piperacillina/Tazobactam
	Cloxacillina
	Dicloxacillina
	Flucloxacillina
	Meticillina
Oxacillina	
Cefalosporine	Cefoxitina
	Cefotaxime
	Ceftazidime
	Ceftriaxone
	Cefepime
Carbapenemi	Meropenem
	Imipenem
	Ertapenem

Classi	Antibiotici osservati
Macrolidi	Azitromicina
	Claritromicina
	Eritromicina
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina
	Levofloxacina
	Norfloxacina
	Ofloxacina
	Moxifloxacina
Aminoglicosidi	Amikacina
	Gentamicina
	Gentamicine-High
	Netilmicina
	Tobramicina
Glicopeptidi	Teicoplanina
	Vancomicina
Polimixine	Colistina
	Polymyxina B
Altri	Tigeciclina
	Daptomicina
	Linezolid
	Rifampina

Copertura della sorveglianza

I dati raccolti provengono da tutti i laboratori delle strutture pubbliche del Sistema Sanitario Regionale e di alcune strutture convenzionate; queste ultime partecipano su base volontaria.

I dati relativi al 2016 sono completi mentre non sono pervenuti in tempo utile i dati del 2015 attribuiti ai presidi OIRM-S. Anna della Città della Salute e della Scienza di Torino a causa di problemi informatici.

L'area metropolitana di Torino è stata divisa in (a) Torino città (b) Nord Ovest.

Laboratori di microbiologia che hanno partecipato nel corso alla sorveglianza: localizzazione e distribuzione per quadranti territoriali.

NORD-OVEST	NORD-EST
AOU S LUIGI ORBASSANO	AOU NOVARA
PO CHIVASSO	PO BIELLA
PO CIRIE'	PO BORGOMANERO (NO)
PO IVREA	PO VERBANIA
PO MONCALIERI	PO VERCELLI
PO PINEROLO	PO VERUNO (ICS MAUGERI)
PO RIVOLI	SUD-EST
TORINO città	ASO ALESSANDRIA
AO MAURIZIANO	PO ACQUI TERME
Città della Salute CTO	PO CASALE M.to
Città della Salute MOLINETTE	PO TORTONA
Città della Salute OIRM-S ANNA	PO ASTI
PO SG BOSCO PO	SUD-OVEST
AMEDEO DI SAVOIA	ASO CUNEO
PO COTTOLENGO	PO ALBA
PO GRADENIGO	PO MONDOVI'
PO MARTINI	
PO MAJOR (ICS MAUGERI)	

Aziende e Presidi ospedalieri cui sono riferiti i dati, distribuiti per quadranti territoriali

NORD-OVEST	NORD-EST
AOU S LUIGI ORBASSANO	AOU NOVARA-PO GALLIATE
ASL TO3	ASL BI
PPOO PINEROLO. RIVOLI. GIAVENO. AVIGLIANA. SUSÀ. VENARIA	PO BIELLA
ASL TO4	ASL NO
PO CHIVASSO, CIRIE, LANZO, IVREA, CUORGNE'	PO BORGOMANERO
ASL TO5	ASL VC
PO CARMAGNOLA, CHIERI, MONCALIERI	PO VERCELLI
TORINO città	ASL VCO
CITTA' DELLA SALUTE	PPOO VERBANIA-DOMODOSSOLA
PPOO MOLINETTE CTO OIRM-S. ANNA	CENTRO ORTOPEDICO QUADRANTE
AO MAURIZIANO Umberto I	ICS MAUGERI (PO VERUNO)
ASL TO	SUD-EST
PPOO SG BOSCO AMEDEO DI SAVOIA-M. VITTORIA MARTINI	ASO ALESSANDRIA
HUMANITAS (PO GRADENIGO)	PPOO CIVILE, INFANTILE, BORSALINO
ICS MAUGERI (PO MAJOR)	ASL ALESSANDRIA
OSPEDALE COTTOLENGO	PPOO NOVI LIGURE ACQUI TERME OVADA TORTONA CASALE M.to
SUD-OVEST	ASL ASTI
ASO CUNEO	PO ASTI
ASL CN1	
PPOO MONDOVI' CEVA SAVIGLIANO SALUZZO FOSSANO	
ASL CN2	
PPOO ALBA-BRA	

Raccolta, flusso e consultazione dei dati

La raccolta dei dati provenienti dai laboratori di microbiologia è coordinata dagli operatori delle Unità di Prevenzione del Rischio Infettivo del SSR o dagli addetti al Rischio Infettivo delle Direzioni Sanitarie.

I dati provengono dai sistemi informatici dei laboratori di microbiologia e sono inseriti sulla piattaforma web regionale dedicata alla sorveglianza delle malattie e infezioni trasmissibili (“Gemini”) dagli operatori addetti al rischio infettivo o direttamente dai laboratori.

“Gemini” aggrega automaticamente 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.

E’ stata creata una specifica area di consultazione sulla piattaforma Gemini al fine di rendere disponibili i protocolli operativi e il materiale di carattere tecnico scientifico di supporto all’attività di sorveglianza.

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 con sensibilità intermedia o resistenti a quell’antibiotico.

Sono inoltre riportati, in alcuni casi, 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.

I dati sono presentati per aggregazione in quadranti definiti su base territoriale.

Pur se disponibili non vengono presentate in questo report ulteriori disaggregazioni territoriali o per Azienda/Presidi ospedalieri perché il confronto tra realtà anche molto differenti per caratteristiche assistenziali e di popolazione deve essere oggetto di specifici approfondimenti; l’andamento nel tempo delle resistenze sarà reso disponibile quando le serie annuali saranno in numero adeguato.

Note alla lettura dei dati

1. I dati relativi ai quadranti possono essere messi a confronto solo tenendo presente che le variabili in gioco possono modificarne il significato: (a) tipologia degli ospedali che insistono sui territori considerati e loro distribuzione territoriale (b) caratteristiche e modalità della diffusione delle AMR e delle infezioni, che sono a loro volta in funzione della mobilità dei pazienti, dei fenotipi e cloni dei microrganismi, delle caratteristiche dei pazienti e loro patologie concomitanti.
Il dato del singolo territorio è invece indicativo “di per sé”, per una valutazione del peso e dell’impatto delle antibiotico resistenze per quell’area e della conseguente valutazione sulle misure di prevenzione necessarie per il controllo del loro sviluppo, della loro diffusione e delle infezioni correlate.
2. Il Piemonte osserva ceppi che risultano non sensibili (Intermedi + Resistenti) mentre l’ECDC riporta la proporzione dei soli ceppi Resistenti sul totale degli isolati.
3. I dati europei del 2015 vengono riportati per consentire un paragone e valutazioni di massima.
4. 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 I/R in questo caso) e il numero dei campioni testati. Ad esempio, devono essere sempre interpretati con molta prudenza quando la proporzione è bassa (es. < al 10%) o il denominatore (il numero degli isolati) è esiguo.

Quadro regionale. Anni 2015 e 2016

PIEMONTE Infezioni invasive (sangue e liquor) da batteri Gram - Numero di isolati testati (N) e % di non sensibilità (% I/R)		<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Escherichia coli</i>				<i>Acinetobacter spp.</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
		2015		2016		2015		2016		2015		2016		2015		2016	
		N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R
Penicilline	Amoxicillina					729	47,3	299	55,9								
	Amoxicillina-acido clavulanico	759	63,6	773	63,8	2239	37,6	2284	39,1								
	Ampicillina					1488	56,9	1743	65,2								
	Piperacillina													235	28,1	217	27,6
	Piperacillina/Tazobactam	799	60,6	861	58,9	2485	11,8	2592	11,0					418	26,1	391	24,6
Cefalosporine	Cefotaxime	772	56,5	835	59,3	2338	26,9	2448	28,4								
	Ceftazidime	795	61,4	872	59,5	2480	24,1	2632	26,2					420	24,3	401	25,7
	Ceftriaxone	98	49,0	71	52,1	302	21,2	229	29,7								
	Cefepime	794	54,3	871	52,1	2471	23,4	2562	24,9					420	19,3	397	21,7
Carbapenemi	Meropenem	798	41,4	867	39,2	2494	0,6	2620	0,3	129	75,2	136	69,1	422	26,8	395	28,9
	Imipenem	795	42,1	877	39,3	2482	0,6	2604	0,3	130	77,7	122	74,6	419	28,6	399	29,1
	Ertapenem	685	40,6	795	38,1	2249	0,8	2459	0,5								
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	796	63,4	873	60,9	2498	42,5	2625	43,7	138	77,5	135	70,4	419	30,3	397	29,5
	Levofloxacina	562	63,2	577	62,7	1679	41,3	1709	42,7	93	71,0	88	69,3	273	33,0	260	32,3
	Norfloxacina	45	73,3	47	74,5	143	67,1	114	78,1								
	Ofloxacina	12	0	5	0	43	0	15	0								
	Moxifloxacina	194	60,8	221	63,8	598	40,6	565	42,8								
Aminoglicosidi	Amikacina	794	39,7	879	39,2	2505	6,9	2632	11,3	94	61,7	95	64,2	421	20,9	397	24,4
	Gentamicina	756	38,0	888	40,1	2293	19,4	2627	19,0	140	70,7	136	64,0	420	20,0	397	20,7
	Netilmicina	13	0	6	0	50	6,0	17	0	0	--	0	--	5	0	1	0
	Tobramicina	485	57,7	538	58,2	1372	25,2	1496	25,3	63	52,4	80	52,5	200	17,0	214	18,2
Altri	Colistina	761	11,8	860	14,9	2288	1,3	2482	1,6	130	2,3	121	3,3	384	2,1	374	1,6
	Tigeciclina	718	39,1	805	35,0	2231	1,0	2414	0,5								

PIEMONTE Infezioni invasive (sangue e liquor) da batteri Gram + Numero di isolati testati (N) e % di non sensibilità (% I/R)		<i>Enterococcus faecalis</i>				<i>Enterococcus faecium</i>				<i>Staphylococcus aureus</i>				<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
		2015		2016		2015		2016		2015		2016		2015		2016	
		N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R	N	% I/R
Penicilline	Amoxicillina	145	2,1	87	1,1	88	87,50	44	79,5								
	Ampicillina	394	1,8	485	2,3	193	88,60	302	85,8								
	Benzil Penicillina												182	4,4	183	9,3	
	Meticillina									287	46,7	212	47,6				
	Oxacillina									1462	46,0	1426	45,0	12	0	8	0
Cefalosporine	Cefoxitina									426	46,5	520	45,2				
	Cefotaxime												167	1,8	155	4,5	
	Ceftriaxone												148	11,5	130	3,1	
Macrolidi	Azitromicina												62	16,1	56	28,6	
	Claritromicina												31	9,7	21	23,8	
	Eritromicina												210	18,1	193	22,8	
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina									908	50,2	902	47,6				
	Levofloxacina									975	47,8	935	46,6	213	8,9	197	2,0
	Norfloxacina									32	0	23	0	7	0	1	0
	Ofloxacina									32	0	23	0				
	Moxifloxacina													86	7,0	76	1,3
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	452	35,8	474	35,0	223	57,40	284	56,3								
Glicopeptidi	Teicoplanina	469	3,2	484	3,5	244	15,16	294	21,8								
	Vancomicina	472	4,9	480	3,3	238	18,49	304	24,0	1455	0,7	1426	0,6				
Altri	Daptomicina									1067	4,4	1209	2,4				
	Linezolid	428	0	465	0,9	232	0,43	283	2,8	1366	1,2	1204	0,9				
	Rifampina									810	7,5	915	9,5				

2016. Sintesi regionale

		N	% I/R	(95% IC)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	non sensibile (I/R) alle cefalosporine III generazione	Cefotaxime	835	59,3	55,9 - 62,6
		Ceftazidime	872	59,5	56,2 - 62,7
	non sensibile (I/R) a carbapenemici	Meropenem	867	39,2	35,9 - 42,4
	non sensibile (I/R) a Colistina	Colistina	860	14,9	12,5 - 17,2
	non sensibile (I/R) a fluorochinoloni	Ciprofloxacina	873	60,9	57,6 - 64,1
	non sensibile (I/R) a aminoglicosidi	Gentamicina	888	40,1	36,8 - 43,3
<i>Escherichia coli</i>	non sensibile (I/R) cefalosporine III generazione	Cefotaxime	2448	28,4	26,6 - 30,1
		Ceftazidime	2632	26,2	24,5 - 27,8
	non sensibile (I/R) a fluorochinoloni	Ciprofloxacina	2625	43,7	41,8 - 45,5
	non sensibile (I/R) a carbapenemici	Meropenem	2620	0,3	---
<i>Acinetobacter ssp</i>	non sensibile (I/R) a carbapenemici	Meropenem	136	69,1	61,3 - 76,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	non sensibile (I/R) a carbapenemici	Meropenem	395	28,9	24,4 - 33,3
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)	non sensibile (I/R)	Cefoxitina	520	45,2	40,9 - 49,4
		Oxacillina	1426	45	42,4 - 47,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	non sensibile (I/R) ai glicopeptidi	Vancomicina	1426	0,6	---
<i>Enterococcus faecium</i>	non sensibile (I/R) ai glicopeptidi	Vancomicina	304	24	19,1 - 28,8
		Teicoplanina	294	21,8	17 - 26,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	non sensibile (I/R) ai glicopeptidi	Vancomicina	480	3,3	---
		Teicoplanina	484	3,5	---
	non sensibile (I/R) gentamicina high level		474	35	30,7 - 39,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	non sensibile (I/R) a eritromicina	Eritromicina	193	22,8	16,8 - 28,7
	non sensibile (I/R) a penicillina	Penicillina	183	9,3	---

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae è da alcuni anni un “sorvegliato speciale” tra i microrganismi presenti nel *panel* dei microrganismi ALERT.

Dieci anni fa avremmo commentato i dati sulla resistenza di *Klebsiella pneumoniae* dicendo che non sussistono particolari problemi di resistenza alle diverse molecole antibiotiche testate e che la produzione di ESBL non rappresenta un fenomeno particolarmente preoccupante.

Oggi siamo di fronte al problema della resistenza ai carbapenemi ed in alcuni casi anche alla pan resistenza (*resistenza estesa a tutti gli antibiotici disponibili*). Le nuove molecole antibiotiche rappresentano oggi le uniche opzioni terapeutiche spendibili insieme allo studio in vitro delle sinergie tra antibiotici.

Le carbapenemasi sono β -lattamasi che idrolizzano le penicilline, in molti casi le cefalosporine ed in vario grado i carbapenemi ed i monobattami.

Le carbapenemasi possono conferire resistenza a tutti i β -lattamici ed i ceppi produttori spesso esprimono resistenze ad ampio raggio coinvolgendo altri meccanismi di resistenza.

La stragrande maggioranza delle carbapenemasi viene codificata da geni trasportati da elementi genici mobili. Le carbapenemasi non sono tutte uguali e vengono espresse con differenti meccanismi a diversi livelli differendo in modo significativo sia nelle caratteristiche strutturali che nell'attività.

Il livello di espressione e le caratteristiche della β -lattamasi associato alla contemporanea presenza di altri meccanismi di resistenza (altre β -lattamasi, pompe ad efflusso e/o alterata permeabilità) rendono il lavoro di identificazione fenotipica complessa.

Nonostante questa palese difficoltà il microbiologo è tenuto a rilevare e comunicare al clinico il tipo di carbapenemasi responsabile della resistenza (KPC, OXA, VIM, IMP etc...).

Eseguire i test fenotipici di resistenza è fondamentale e non basta limitarsi ad eseguire il test di Hodge, che ci permette solamente di confermare la presenza di una carbapenemasi, ma occorre definire il fenotipo di resistenza tramite test aggiuntivi e seguendo le indicazioni suggerite da “EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 1.0 December 2013”.

- Tutti i ceppi provenienti da siti infetti dovrebbero essere sottoposti a test fenotipici.
- Gli isolati provenienti da pazienti critici e potenzialmente candidabili a terapie di associazione o con nuovi farmaci dovrebbero tutti essere sottoposti a un test in biologia molecolare per la ricerca genotipica dei determinanti di resistenza.

Sicuramente KPC rappresenta il fenotipo maggiormente espresso dai ceppi isolati in Piemonte ma OXA incomincia a circolare.

La resistenza al meropenem, che rappresenta il marker di resistenza ai carbapenemi, supera in Piemonte, ad esclusione del quadrante NORD –EST, il 40% degli isolati.

L'antibiogramma tipico di *Klebsiella pneumoniae* KPC mostra una sensibilità mantenuta verso gentamicina e tigeciclina. Le performance diagnostiche degli strumenti automatizzati nei confronti di queste due molecole non sono equivalenti e occorre approfondire questo aspetto in ciascun laboratorio al fine di refertare solo le resistenze confermate con test aggiuntivi (microdiluizione in brodo).

Cefalosporine

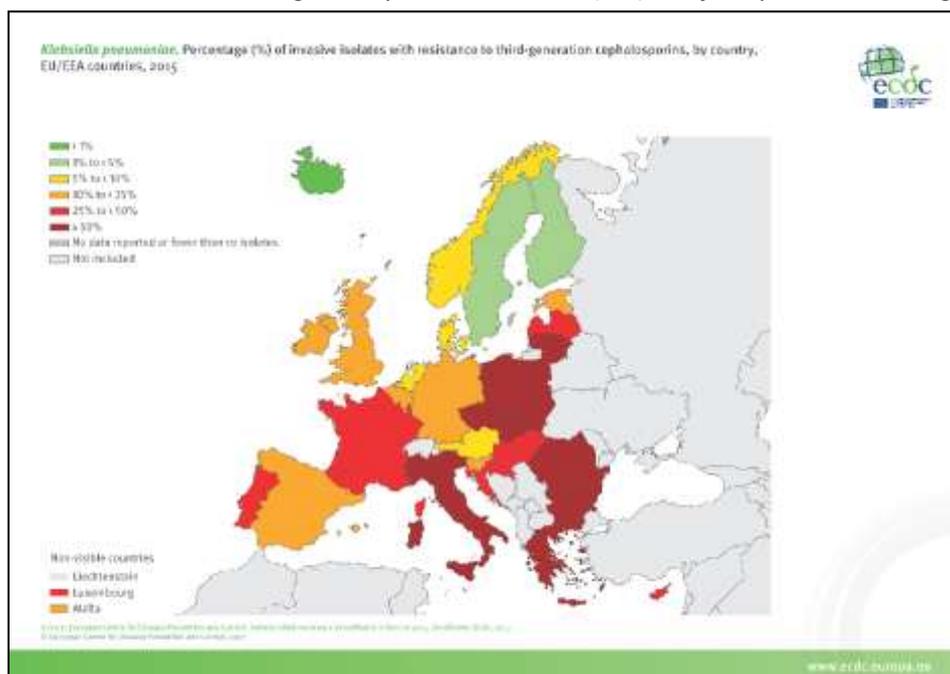
PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Cefotaxime	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	151	62,3	54,5 - 69,9	171	46,8	39,3 - 54,2
NORD-OVEST	114	63,2	54,3 - 72	118	69,5	61,1 - 77,7
SUD-EST	132	62,1	53,8 - 70,3	147	53,1	44,9 - 61,1
SUD-OVEST	140	34,3	26,4 - 42,1	121	61,2	52,4 - 69,8
TORINO città	235	59,6	53,2 - 65,8	278	65,1	59,5 - 70,7
PIEMONTE	772	56,5	52,9 - 59,9	835	59,3	55,9 - 62,6

Ceftazidime	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	150	62,7	54,9 - 70,4	175	48,0	40,5 - 55,4
NORD-OVEST	137	65,0	56,9 - 72,9	151	63,6	55,9 - 71,2
SUD-EST	132	59,8	51,4 - 68,2	147	53,1	44,9 - 61,1
SUD-OVEST	140	57,9	49,6 - 66	121	63,6	55 - 72,2
TORINO città	236	61,4	55,2 - 67,6	278	66,2	60,6 - 71,7
PIEMONTE	795	61,4	57,9 - 64,7	872	59,5	56,2 - 62,7

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) a cefalosporine di terza generazione.



Klebsiella pneumoniae. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a cefalosporine di terza generazione (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015* (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	16708	25,8 (25-26)	18333	30,1 (29-31)	20190	29,3 (29-30)	22452	30,3 (30-31)
Italy	852	47,9 (44-51)	1441	55,1 (52-58)	1319	56,5 (54-59)	1999	55,9 (54-58)

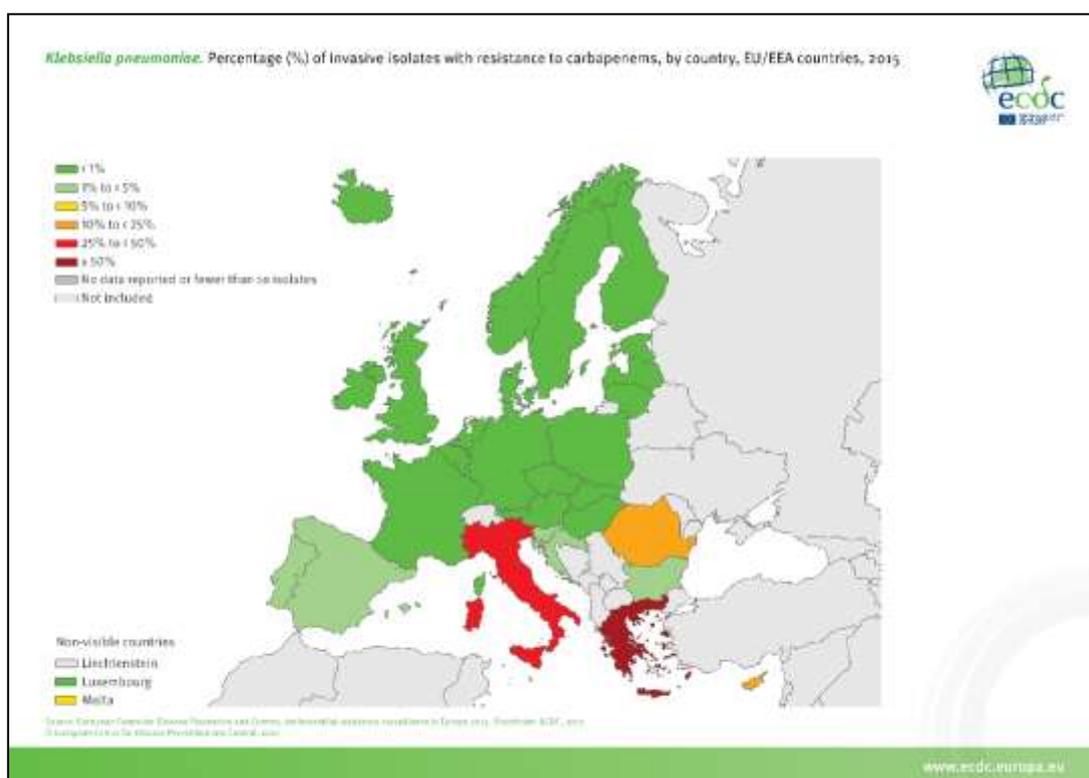
Carbapenemi

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Meropenem	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	150	45,3	37,3 - 53,3	175	26,9	20,2 - 33,4
NORD-OVEST	140	33,6	25,7 - 41,3	143	41,3	33,1 - 49,3
SUD-EST	132	47,0	38,4 - 55,4	147	39,5	31,5 - 47,3
SUD-OVEST	140	42,9	34,6 - 51	121	47,1	38,2 - 56
TORINO città	236	39,4	33,1 - 45,6	281	42,3	36,5 - 48,1
PIEMONTE	798	41,4	37,9 - 44,7	867	39,2	35,9 - 42,4

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) ai carbapenemi.



Klebsiella pneumoniae . Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a carbapenemi (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	16287	6,2 (6-7)	17932	8,2 (8-9)	19619	7,1 (7-7)	21749	8,1 (8-8)
Italy	845	29,1 (26-32)	1453	34,3 (32-37)	1315	32,9 (30-36)	1999	33,5 (31-36)

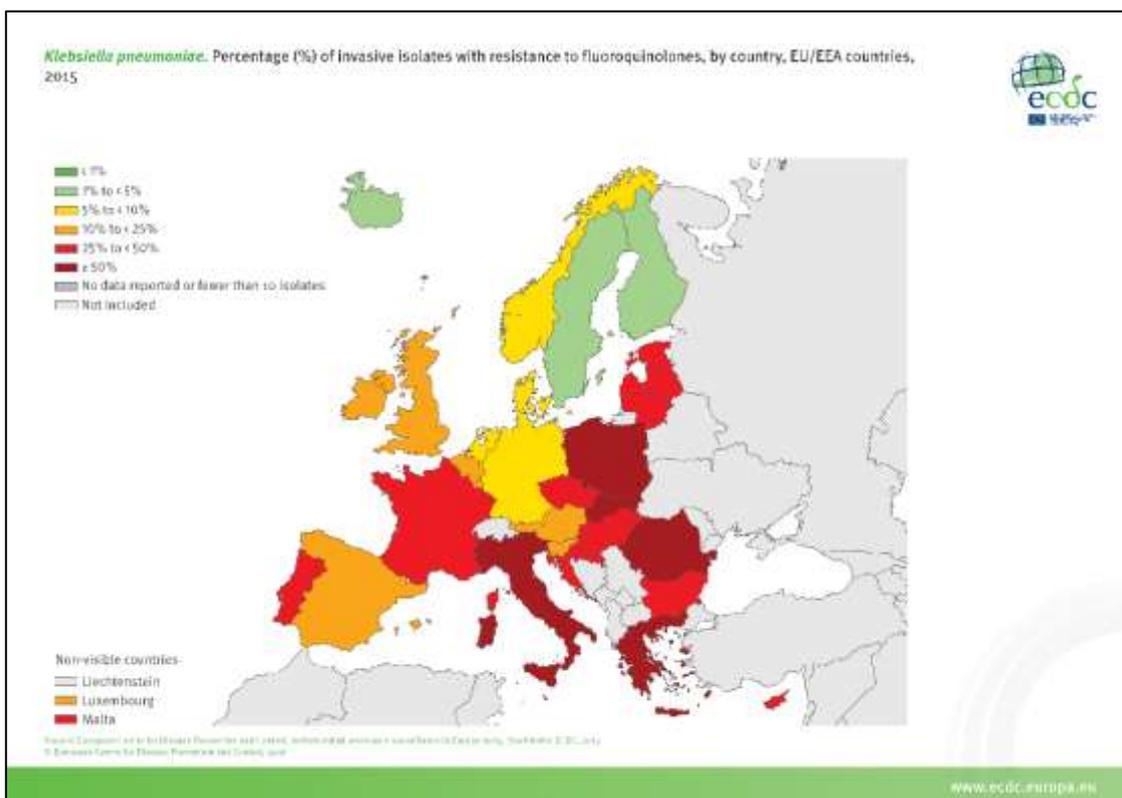
Fluorochinoloni

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza. Piemonte 2016. Distribuzione per aree territoriali.

Ciprofloxacina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	150	64,0	56,3 - 71,6	175	49,1	41,7 - 56,5
NORD-OVEST	140	65,7	57,8 - 73,5	151	63,6	55,9 - 71,2
SUD-EST	132	65,2	57 - 73,2	147	56,5	48,4 - 64,4
SUD-OVEST	140	60,0	51,8 - 68,1	121	66,9	58,5 - 75,3
TORINO città	234	62,8	56,6 - 69	279	66,7	61,1 - 72,1
PIEMONTE	796	63,4	60 - 66,7	873	60,9	57,7 - 64,1

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) ai fluorochinoloni.



Klebsiella pneumoniae . Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti ai fluorochinoloni (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	16965	25,3 (25-26)	18612	29,3 (29-30)	19992	28,6 (28-29)	22358	29,7 (29-30)
Italy	835	49,9 (46-53)	1428	54,4 (52-57)	1295	55,7 (53-58)	2000	53,7 (51-56)

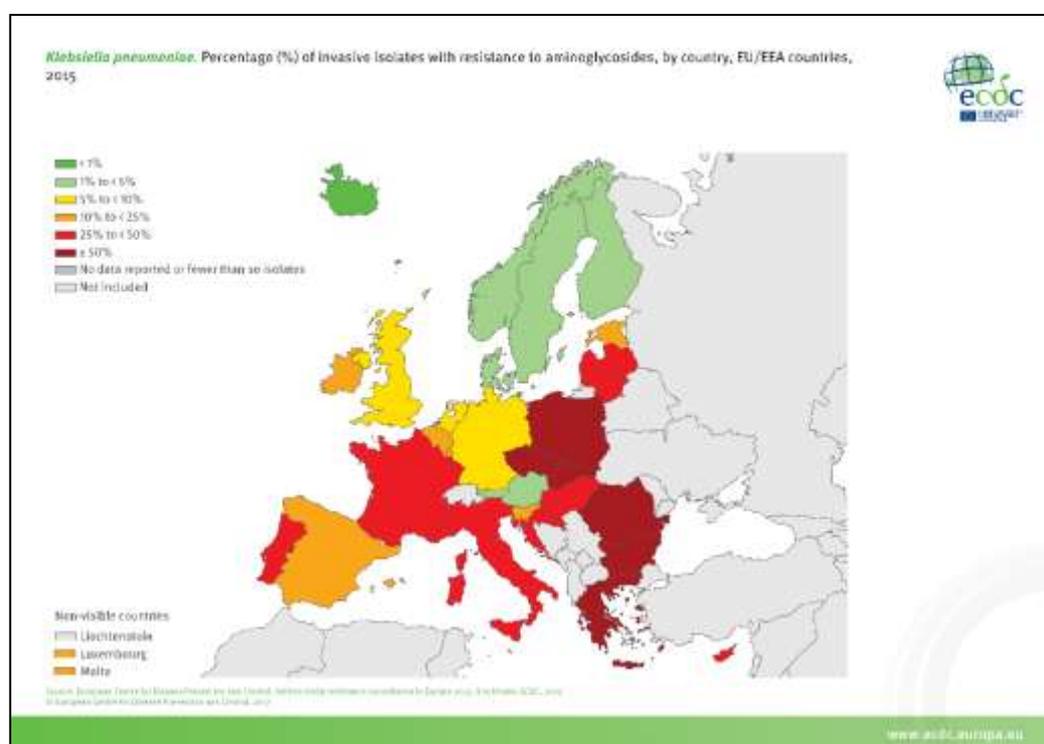
Aminoglicosidi

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Gentamicina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	150	28,0	20,8 - 35,1	175	32,6	25,6 - 39,5
NORD-OVEST	140	45,7	37,4 - 53,9	151	41,7	33,8 - 49,5
SUD-EST	85	52,9	42,3 - 63,5	144	40,3	32,2 - 48,2
SUD-OVEST	140	34,3	26,4 - 42,1	121	32,2	23,9 - 40,5
TORINO città	241	36,5	30,4 - 42,5	297	46,8	41,1 - 52,4
PIEMONTE	756	38,0	34,5 - 41,4	888	40,1	36,8 - 43,3

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) agli aminoglicosidi.



Klebsiella pneumoniae. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a aminoglicosidi (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015* (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	16331	21,5 (21-22)	18362	22,5 (22-23)	19830	22,4 (22-23)	22301	22,5 (22-23)
Italy	830	37,0 (34-40)	1383	32,5 (30-35)	1190	36,2 (33-39)	1956	34,0 (32-36)

Escherichia coli

Escherichia coli è il microrganismo più frequentemente isolato nelle batteriemie. L'uso esteso sul territorio dei β -lattamici associati agli inibitori delle β -lattamasi come amoxicillina/acido clavulanico ha contribuito a portare progressivamente negli anni il livello di resistenza alle penicilline protette prossime al 40 %.

I dati relativi al fenomeno delle β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) mostrano un andamento in crescita. Le percentuali di resistenza a cefotaxime e ceftazidime sono in media intorno al 27% e 24% rispettivamente. Le piccole differenze tra i valori percentuali delle due cefalosporine può essere dovuta 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 è il migliore indicatore di CTX-M.

Un ulteriore problema è rappresentato dalle AmpC β -lactamasi che sono delle cefalosporinasi codificate da geni cromosomici presenti in molte Enterobacteriaceae. I ceppi AmpC mediano la resistenza a cefalotina, cefazolina, cefoxitina e alla maggior parte delle penicilline combinate o non con inibitori.

In alcuni batteri come *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae* gli enzimi di AmpC sono indotti e possono essere espressi a livelli elevati attraverso mutazioni insorte a causa della pressione selettiva (la resistenza può quindi insorgere durante la terapia), allargando lo spettro di resistenza a cefotaxime, ceftazidime e ceftriaxone. I plasmidi che hanno acquisito i geni per gli enzimi di AmpC possono essere trasmessi a *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 *hub* 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 1.0 December 2013*"

La resistenza ai carbapenemi dei ceppi di *Escherichia coli* è sottoposta a meccanismi molto simili a quelli descritti nel paragrafo dedicato a *Klebsiella pneumoniae*, cui si rimanda.

Cefalosporine

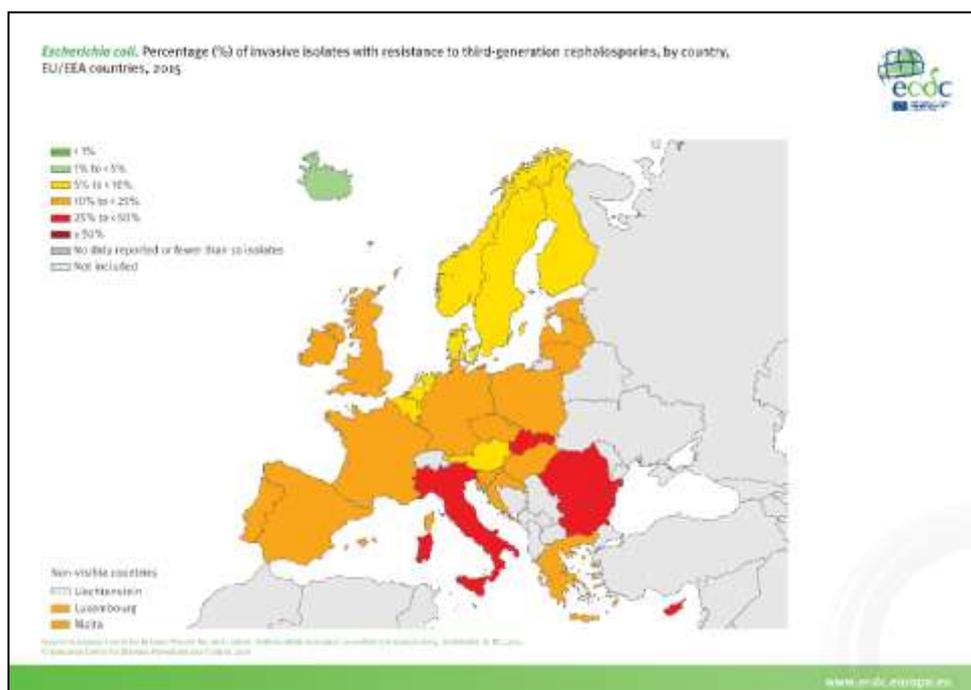
PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Cefotaxime	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	551	27,2	23,5 - 30,9	559	28,3	24,5 - 31,9
NORD-OVEST	413	25,7	21,4 - 29,8	485	33,0	28,8 - 37,1
SUD-EST	419	27,2	22,9 - 31,4	427	26,7	22,5 - 30,8
SUD-OVEST	404	22,5	18,4 - 26,5	391	22,5	18,3 - 26,6
TORINO città	551	30,7	26,8 - 34,5	586	30,0	26,3 - 33,7
PIEMONTE	2338	26,9	25,1 - 28,7	2448	28,4	26,6 - 30,2

Ceftazidime	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	546	23,6	20 - 27,1	594	27,1	23,5 - 30,6
NORD-OVEST	556	24,3	20,7 - 27,8	636	27,7	24,1 - 31,1
SUD-EST	419	23,6	19,5 - 27,6	427	25,5	21,3 - 29,6
SUD-OVEST	404	20,8	16,8 - 24,7	391	21,2	17,1 - 25,2
TORINO città	555	27,2	23,5 - 30,9	584	27,4	23,7 - 31
PIEMONTE	2480	24,1	22,4 - 25,7	2632	26,2	24,4 - 27,8

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) alle cefalosporine di terza generazione.



Escherichia coli. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a cefalosporine di terza generazione (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	70888	11,9 (12-12)	79082	12,6 (12-13)	85103	12,0 (12-12)	89839	13,1 (13-13)
Italy	2997	26,3 (25-28)	3990	26,2 (25-28)	3694	28,7 (27-30)	5592	30,1 (29-31)

Carbapenemi

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Meropenem	2015		2016	
	N	% I/R	N	% I/R
NORD-EST	550	0,2	585	0,0
NORD-OVEST	571	0,2	635	0,8
SUD-EST	419	1,4	427	0,0
SUD-OVEST	403	0,2	391	0,3
TORINO città	551	0,9	582	0,5
PIEMONTE	2494	0,6	2620	0,3

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) ai carbapenemi.



Escherichia coli. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a carbapenemi (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012			2013			2014			2015		
	N	%R (95% CI)		N	%R (95% CI)		N	%R (95% CI)		N	%R (95% CI)	
EU/EEA (population-weighted mean)	68516	0,1	(0-0)	76715	0,2	(0-0)	81787	0,1	(0-0)	86200	0,1	(0-0)
Italy	3021	0,3	(0-1)	3989	0,6	(0-1)	3696	0,2	(0-0)	5592	0,2	(0-0)

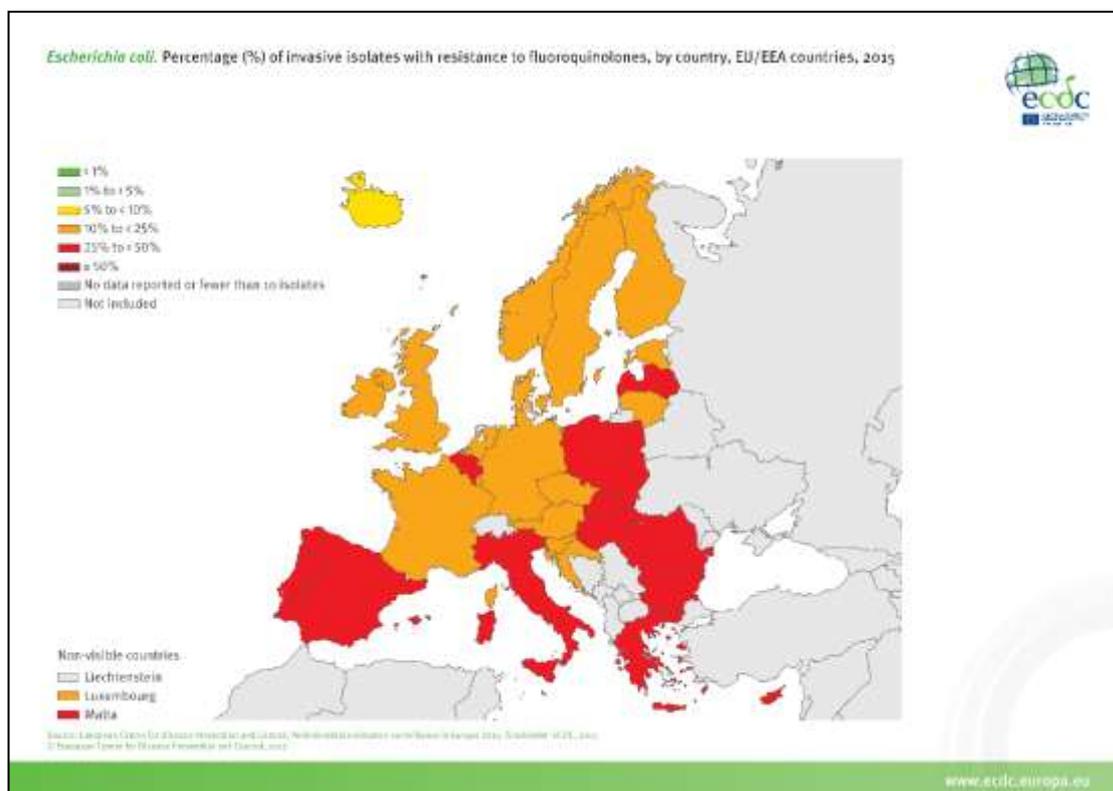
Fluorochinoloni

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Ciprofloxacin	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	552	45,8	41,6 - 49,9	588	43,9	39,8 - 47,8
NORD-OVEST	572	39,7	35,6 - 43,6	636	44,7	40,7 - 48,5
SUD-EST	419	44,4	39,6 - 49,1	427	43,1	38,3 - 47,7
SUD-OVEST	405	38,3	33,5 - 43	391	40,2	35,2 - 45
TORINO città	550	43,6	39,4 - 47,7	583	45,1	41 - 49,1
PIEMONTE	2498	42,5	40,5 - 44,4	2625	43,7	41,7 - 45,5

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) ai fluorochinoloni.



Escherichia coli. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a fluorochinoloni (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015* (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	71841	22,3 (22-23)	80345	22,5 (22-23)	83874	22,5 (22-23)	89850	22,8 (23-23)
Italy	2920	42,1 (40-44)	3928	42,2 (41-44)	3647	43,9 (42-46)	5590	44,4 (43-46)

Acinetobacter spp.

Acinetobacter baumannii, microrganismo opportunisto, riveste da almeno un decennio un ruolo importante sia dal punto di vista clinico che epidemiologico.

I meccanismi di resistenza rientrano in tre categorie: (1) produzione di enzimi, (2) ridotta permeabilità agli antibiotici, (3) mutazioni che modificano target e funzioni cellulari.

Acinetobacter possiede una vasta gamma di β -lattamasi che idrolizzano e conferiscono resistenza a penicilline, cefalosporine e carbapenemi.

Le cefalosporinasi di AmpC sono codificate in modo cromosomico e conferiscono resistenza alle cefalosporine ad ampio spettro.

Gli enzimi che conferiscono resistenza ai carbapenemi sono prevalentemente di tipo OXA.

Alcuni ceppi di *Acinetobacter* esprimono metallo- β -lattamasi di classe B (MBL), quali VIM e IMP, che idrolizzano una vasta gamma di agenti antimicrobici. MBL rappresentano una minaccia significativa perché spesso si trovano su elementi genetici mobili (plasmidi) facilmente trasferiti tra i batteri. Esistono molte varianti di metallo- β -lattamasi sia IMP che VIM e sono state trovate in tutto il mondo in una vasta gamma di specie batteriche, incluse le specie di *Acinetobacter*.

Il gene plasmidico *mdr-1* in *Acinetobacter* conferisce resistenza a colistina ed è oggetto di preoccupazione per le autorità internazionali per la trasmissibilità tra specie diverse.

Dall'analisi dei dati elaborati, infatti, tutti gli antibiotici rappresentati mostrano a livello regionale sensibilità inferiori al 50%, coinvolgendo anche i carbapenemi.

In questa situazione la sola terapia attualmente disponibile è la colistina, sempre in associazione con altre molecole.

Per i microbiologi diventa indispensabile valutare la sensibilità della colistina, secondo le indicazioni congiunte CLSI-EUCAST pubblicate su www.eucast.org che indicano il metodo della microdiluzione in brodo come l'unico eseguibile per colistina.

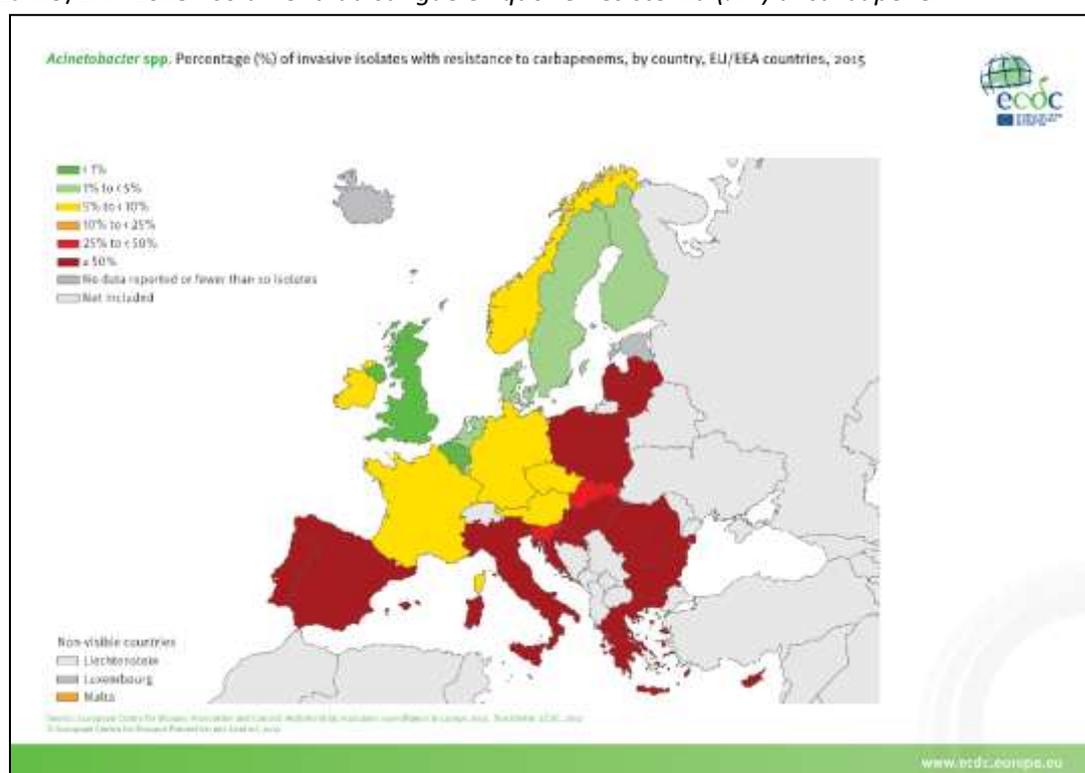
Carbapenemi

PIEMONTE 2015-2016

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Meropenem	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	19	73,7	53,8 - 93,4	25	60,0	40,7 - 79,2
NORD-OVEST	18	61,1	38,5 - 83,6	16	43,8	19,4 - 68
SUD-EST	27	85,2	71,7 - 98,5	31	71,0	54,9 - 86,9
SUD-OVEST	19	73,7	53,8 - 93,4	18	100,0	100 - 100
TORINO città	46	76,1	63,7 - 88,4	46	69,6	56,2 - 82,8
PIEMONTE	129	75,2	67,7 - 82,6	136	69,1	61,3 - 76,8

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) ai carbapenemi.



Acinetobacter spp. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a carbapenemi (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015* (ed. 2017)

Country	2012			2013			2014			2015		
	N	%R (95% CI)		N	%R (95% CI)		N	%R (95% CI)		N	%R (95% CI)	
Italy	231	83,1 (78-88)		468	79,5 (76-83)		477	89,9 (87-92)		664	78,3 (75-81)	

Staphylococcus aureus

Meticillino resistente (MRSA)

MRSA identifica *Staphylococcus aureus* resistente alla oxacillina e alla meticillina.

Meticillina e oxacillina sono penicilline semisintetiche stabili alle β -lattamasi anti-stafilococciche in virtù del posizionamento strategico di alcune catene laterali sulla molecola antibiotica.

La resistenza è dovuta a una PBP (*penicillin binding protein*) a bassa affinità per i β -lattamici (PBP2a) codificata dai geni *mecA* e *mecC*.

MRSA è resistente a tutti i beta-lattamici, con o senza inibitori (acido clavulanico, sulbactam etc), ad eccezione di una nuova classe di cefalosporine anti- MRSA (ceftarolina e ceftobiprole).

MRSA è di solito resistente a più classi di antibiotici, inclusi macrolidi, lincosamidi e tetracicline. Essi possono anche essere resistenti ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi.

La meticillina/oxacillina resistenza viene nella maggioranza dei laboratori evidenziata attraverso la determinazione della MIC alla oxacillina.

Entra in gioco però anche la Cefoxitina una cefalosporina di seconda generazione.

La MIC della cefoxitina è un marker sensibile e specifico della meticillino resistenza mediata da *mecA/mecC* ma anche dei ceppi *mecA/mecC* negativi ma iperproduttori di β -lattamasi; in questo caso la MIC della cefoxitina è alta mentre MIC della oxacillina potrebbe essere bassa ed interpretata come sensibile.

Viceversa il profilo oxacillina S-cefoxitina R restituita da alcuni analizzatori automatici identifica gli isolati MRSA *mecC* con alta sensibilità (89%) e specificità (99%). Nei casi sopradescritti è utile verificare, con un test in biologia molecolare, la presenza dei geni correlati all'espressione della resistenza.

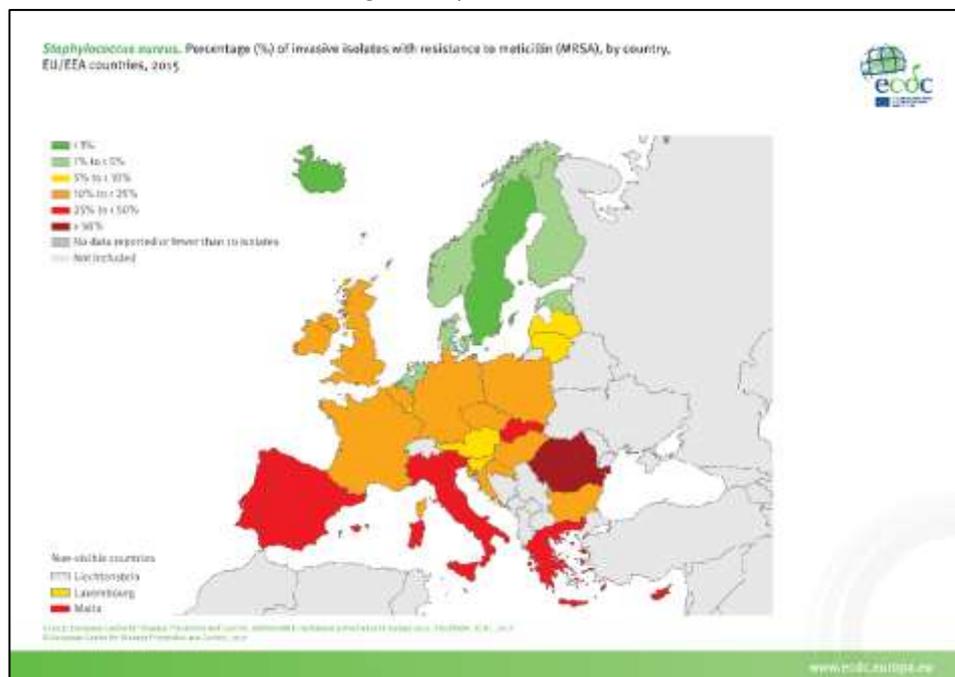
PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Cefoxitina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	71	42,3	30,7 - 53,7	104	47,1	37,5 - 56,7
NORD-OVEST	97	36,1	26,5 - 45,6	119	49,6	40,5 - 58,5
SUD-EST	98	43,9	34 - 53,7	133	42,9	34,4 - 51,2
SUD-OVEST	132	57,6	49,1 - 66	110	43,6	34,3 - 52,9
TORINO città	28	50,0	31,4 - 68,5	54	40,7	27,6 - 53,8
<i>PIEMONTE</i>	426	46,5	41,7 - 51,2	520	45,2	40,9 - 49,4

Oxacillina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	284	31,3	25,9 - 36,7	340	42,6	37,3 - 47,9
NORD-OVEST	391	47,8	42,8 - 52,7	320	50,0	44,5 - 55,4
SUD-EST	197	50,8	43,7 - 57,7	221	43,0	36,4 - 49,5
SUD-OVEST	249	53,4	47,2 - 59,6	219	41,6	35 - 48
TORINO città	341	47,8	42,4 - 53,1	326	46,0	40,6 - 51,4
<i>PIEMONTE</i>	1462	46,0	43,4 - 48,5	1426	45,0	42,3 - 47,5

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) alla meticillina(MRSA)



Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti alla meticillina (%R) - MRSA - e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)						
EU/EEA (population-weighted mean)	36989	18,8 (18-19)	40976	18,1 (18-18)	40910	17,5 (17-18)	45364	16,8 (17-17)
Italy	1636	35,2 (33-38)	2394	35,8 (34-38)	2134	33,6 (32-36)	3000	34,1 (32-36)

Resistenza alla Vancomicina

Vancomicina e Teicoplanina sono antibiotici glicopeptidi utilizzati sugli MRSA e rappresentano una importante risorsa terapeutica,

Quando la MIC di Vancomicina e di Teicoplanina è > 2 mg/L ci troviamo di fronte ad un ceppo di *Staphylococcus aureus* resistente alla Vancomicina e/o alla Teicoplanina.

Relativamente alla Vancomicina si individuano tre diverse categorie di resistenza:

VRSA (Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*) identifica il meccanismo di resistenza VanA ad alto livello MIC >8 mg/l (Estremamente rari nel Mondo e non isolati in Europa).

VISA (Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*) identifica il meccanismo di resistenza di basso livello MIC 4-8 mg/L (Prevalenza stimata da EUCAST = 0,1% degli MRSA)

hVISA (heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*) meccanismo di resistenza presente solo in una piccola parte (1 cellula su 10⁶) della popolazione cellulare della colonia batterica isolata (prevalenza stimata da EUCAST ≤ 2% degli MRSA).

Per testare la sensibilità alla Vancomicina i laboratori devono utilizzare la microdiluzione in brodo in quanto la metodica con strip in gradiente di antibiotico (E test) può risultare più alta di due concentrazioni rispetto al gold standard e sovrastimare la resistenza. I test in disco diffusione non devono essere utilizzati.

Può essere utile sottoporre sia per ragioni cliniche che epidemiologiche i ceppi con MIC prossimi al breackpoint clinico a test di screening (es. GRD E-test) per la valutazione dell'eteroresistenza.

Tutti i ceppi con MIC >2mg/l alla Vancomicina dovrebbero essere confermate da un centro di riferimento.

In base a queste considerazioni possiamo riflettere sui i dati regionali.

La percentuale di ceppi vancomicina resistenti nel 0,7% 2015 e 0,6% nel 2016 indica la necessità di porre attenzione alla refertazione dei ceppi resistenti ricorrendo, nei casi dubbi e nei casi accertati, all'invio del ceppo al laboratorio di riferimento.

Vancomicina	2015		2016	
	N	% I/R	N	% I/R
NORD-EST	281	0,4	340	0,9
NORD-OVEST	389	1,3	321	0,0
SUD-EST	197	0,0	221	0,5
SUD-OVEST	249	0,0	219	0,0
TORINO città	339	1,2	325	1,5
PIEMONTE	1455	0,7	1426	0,6

Enterococchi

Le infezioni da enterococco sono sostenute principalmente dalle due specie *E. faecalis* ed *E. faecium*.

Questi due specie mostrano resistenza naturale a trimetoprim-sulfametossazolo, cefalosporine e clindamicina coinvolgendo anche gli aminoglicosidi, per la loro incapacità di penetrare la parete batterica, e le beta-lattamine, a causa della loro bassa affinità per le proteine leganti le penicilline (PBP5, presenti soprattutto in *E. faecium*).

Oltre alle resistenze intrinseche, gli enterococchi hanno nel tempo acquisito differenti determinanti genetici che conferiscono non solo ulteriori meccanismi di resistenza nei confronti dei β -lattamici e degli aminoglicosidi, ma anche ad altre classi di antibiotici quali macrolidi, tetracicline, glicopeptidi e, chinoloni.

La sensibilità *in vitro* ad ampicillina predice normalmente anche quella di imipenem anche se *Enterococcus faecium* può presentare sensibilità ad ampicillina e resistenza ad imipenem.

Eucast indica come siano molto rari i ceppi di *Enterococcus faecalis* resistenti all'ampicillina per cui si suggerisce di ricontrollare il ceppo ampicillina I/R in presenza di sensibilità all'imipenem

La resistenza ai glicopeptidi (principalmente ceppi VanA) o alla sola vancomicina (VanB), che la letteratura indica intorno al 20%, in Italia, per *E. faecium*, non appare essere distribuita omogeneamente in Piemonte.

La variabilità del dato relativo alla resistenza ai glicopeptidi è evidente anche nei dati piemontesi.

Tenendo in considerazione l'importanza dei glicopeptidi nella terapia delle infezioni gravi da batteri Gram positivi si suggerisce di porre attenzione alla refertazione dei ceppi resistenti ricorrendo, nei casi dubbi ai test di conferma.

Enterococcus faecium

Glicopeptidi

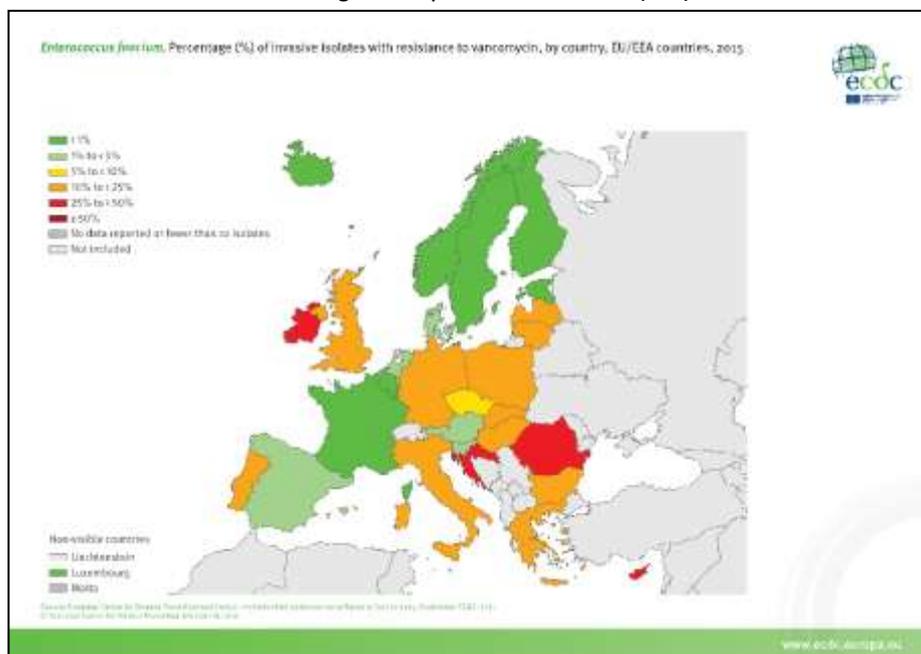
PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Vancomicina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	37	8,1	----	48	10,4	1,7 - 19
NORD-OVEST	48	22,9	11 - 34,8	62	33,9	22 - 45,6
SUD-EST	22	27,3	8,6 - 45,8	33	15,2	2,9 - 27,3
SUD-OVEST	41	19,5	7,3 - 31,6	35	20,0	6,7 - 33,2
TORINO città	90	17,8	9,8 - 25,6	126	27,8	19,9 - 35,5
PIEMONTE	238	18,5	13,5 - 23,4	304	24,0	19,2 - 28,8

Teicoplanina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	39	10,3	0,7 - 19,7	48	8,3	----
NORD-OVEST	48	16,7	6,1 - 27,2	47	36,2	22,4 - 49,9
SUD-EST	26	23,1	6,8 - 39,2	38	10,5	0,7 - 20,2
SUD-OVEST	41	17,1	5,5 - 28,5	35	20,0	6,7 - 33,2
TORINO città	90	13,3	6,3 - 20,3	126	25,4	17,7 - 32,9
PIEMONTE	244	15,2	10,6 - 19,6	294	21,8	17 - 26,4

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) a vancomicina.



Enterococcus faecium. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di resistenti a vancomicina (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)
EU/EEA (population-weighted mean)	7203	8,1 (7-9)	8307	9 (8-10)	8324	8,2 (8-9)	9123	8,3 (8-9)
Italy	435	6,0 (4-9)	563	4,4 (3-6)	472	8,5 (6-11)	756	11,2 (9-14)

Enterococcus faecalis

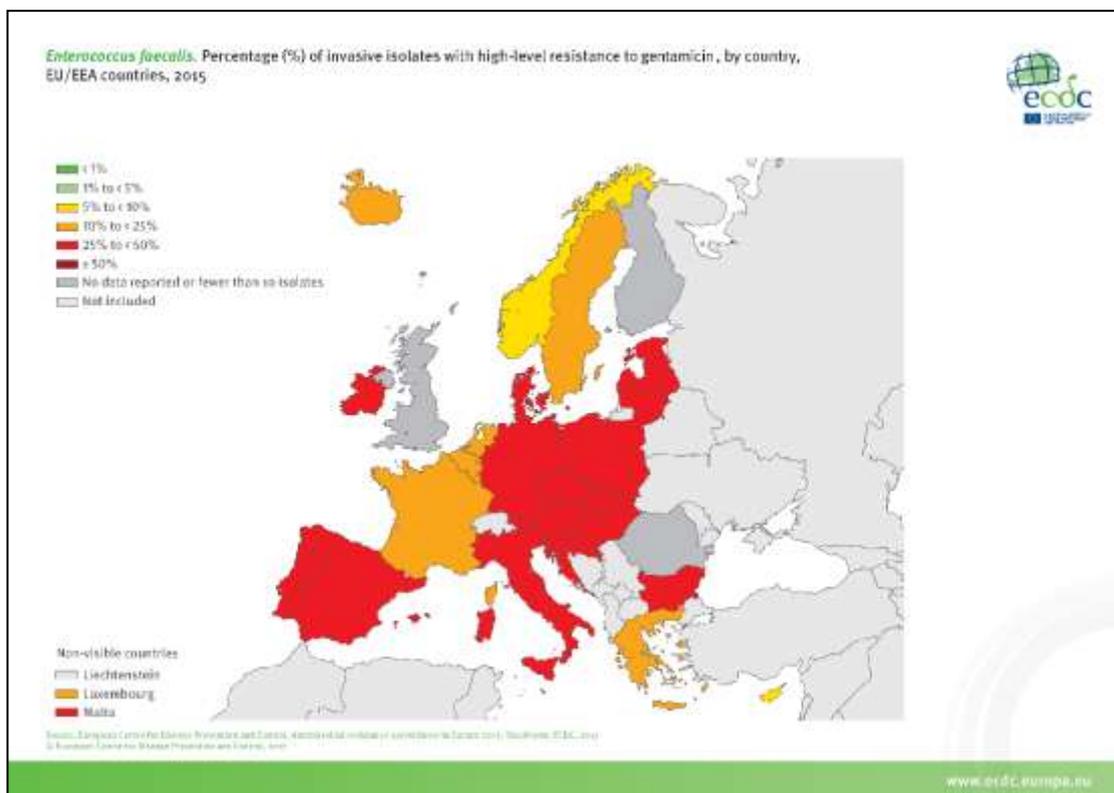
Aminoglicosidi, elevata resistenza alla gentamicina

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Gentamicina High	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	99	32,3	23,1 - 41,5	97	33,0	23,6 - 42,3
NORD-OVEST	77	36,4	25,6 - 47,1	78	34,6	24 - 45,1
SUD-EST	50	42,0	28,3 - 55,6	86	40,7	30,3 - 51
SUD-OVEST	88	36,4	26,3 - 46,4	82	40,2	29,6 - 50,8
TORINO città	138	35,5	27,5 - 43,4	131	29,8	21,9 - 37,6
PIEMONTE	452	35,8	31,4 - 40,2	474	35,0	30,7 - 39,3

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Resistenza (%R) di alto livello alla gentamicina.



Enterococcus faecalis. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale resistenza di alto livello alla gentamicina (%R) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)

Country	2012		2013		2014		2015	
	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)	N	%R (95% CI)
EU/EEA (population-weighted mean)	8989	29,6 (29-31)	9815	31,2 (30-32)	9737	29,2 (28-30)	10665	31,3 (30-33)
Italy	301	50,8 (45-57)	584	46,2 (42-50)	516	55,2 (51-60)	1249	47,8 (45-51)

Streptococcus pneumoniae

Per quanto riguarda *S. pneumoniae* si osserva un'elevata resistenza a macrolidi, attorno al 20%, accompagnata da una prevalenza di resistenza alla penicillina raddoppiata dal 2015 al 2016.

Questo dato, sebbene influenzato localmente dalla scarsa numerosità del campione, evidenzia comunque la necessità di riservare la prescrizione empirica dei macrolidi solo nei casi in cui essa rappresenta una prima scelta (es. polmonite acquisita in comunità, CAP, in paziente in buone condizioni di salute senza ospedalizzazioni nei mesi precedenti) e dall'altro di mantenere aminopenicilline e cefalosporine ad attività anti-pneumococcica (ceftriaxone e cefotaxime) come scelte terapeutiche prioritarie nelle forme invasive, evitando il più possibile l'uso di glicopeptidi.

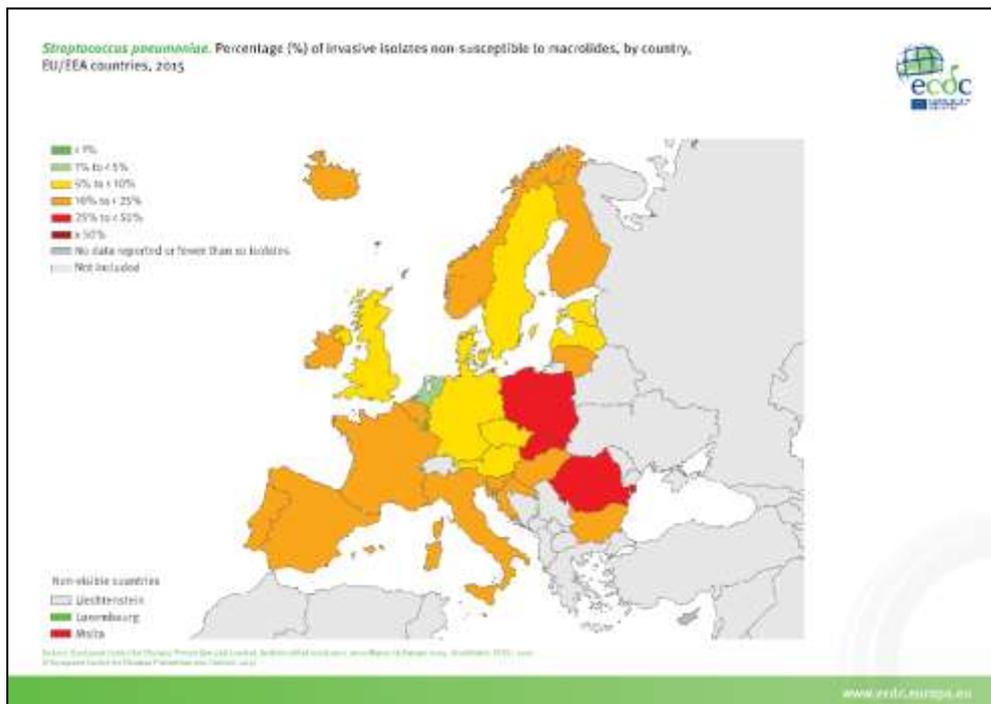
Occorre inoltre monitorare l'andamento delle resistenze ai chinoloni che in alcuni quadri clinici vengono considerati tra le possibili opzioni terapeutiche.

PIEMONTE 2015-2016.

Numero di isolati da sangue e liquor testati (N), % di non sensibili (%I/R) e intervalli di confidenza.

Eritromicina	2015			2016		
	N	% I/R	IC 95%	N	% I/R	IC 95%
NORD-EST	51	21,6	10,2 - 32,8	44	29,5	16 - 43
NORD-OVEST	43	9,3	0,6 - 17,9	47	21,3	9,5 - 32,9
SUD-EST	28	25,0	8,9 - 41	25	44,0	24,5 - 63,4
SUD-OVEST	42	21,4	9 - 33,8	54	7,4	----
TORINO città	46	15,2	4,8 - 25,5	23	26,1	8,1 - 44
PIEMONTE	210	18,1	12,8 - 23,3	193	22,8	16,8 - 28,7

PAESI EU/EAA 2015. Isolamenti da sangue e liquor e Non Suscettibilità (I/R) ai macrolidi.



Streptococcus pneumoniae. Numero totale di isolati invasivi testati (N), percentuale di non suscettibilità (% I/R) ai macrolidi e intervalli di confidenza al 95% (95% CI). ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 (ed. 2017)												
Country	2012			2013			2014			2015		
	N	%IR	(95 % CI)									
Italy	243	34.2	(28–40)	394	24.6	(20–29)	252	28.6	(23–35)	428	24.5	(21–29)

