

SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

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

Rapporto 2015 – 2020

SEREMI



Direzione Sanità e Welfare

Settore Prevenzione, Sanità Pubblica Veterinaria e sicurezza Alimentare

Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio-Sanitari

ISOLAMENTI DI LABORATORIO DA SANGUE E LIQUOR DI ALCUNI MICRORGANISMI ALERT

Rapporto 2015 – 2020

Edizione 2022

A cura di

Roberto Raso

Carlo di Pietrantonj

Fabio Zottarelli

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

Andrea Rocchetti

Christian Leli

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



Sommario

Introduzione	1
Materiali e metodi	2
Il quadro regionale	5
Sintesi 2020	5
Confronto 2017-2018 con 2019 e 2020	6
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	7
ESCHERICHIA COLI	13
ACINETOBACTER SPP.	17
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	19
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	21
ENTEROCOCCUS FAECIUM	24
ENTEROCOCCUS FAECALIS	26
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	31

Introduzione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In questo report vengono presentati i dati regionali 2017-2020 relativi ai ceppi Resistenti, suddivisi per area geografica, e i trend regionali dei ceppi I/R relativi al periodo 2015-2018.

I dati di Resistenza sono stati analizzati ponendo a confronto la media delle percentuali di resistenza nel periodo 2017-2018 con le percentuali di resistenza del 2019 e del 2020, in modo da evidenziare anche la distribuzione rilevata durante il periodo pandemico.

Lo sviluppo futuro di questa sorveglianza dovrà essere coerente con le indicazioni nazionali (Sorveglianza Nazionale ARISS, Piano Nazionale di Contrasto alle Antimicrobiche Resistenze, Piano Nazionale e Regionale di Prevenzione) e dovrà prevedere, oltre al mantenimento delle caratteristiche di base indicate, l'inclusione di ulteriori osservazioni specifiche relative a molecole attualmente utilizzate e ad altre di nuova introduzione, conseguibili solo tramite un processo di raccolta automatizzata delle informazioni.

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

Materiali e metodi

Caratteristiche della sorveglianza

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

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

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

Copertura della sorveglianza

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

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

Laboratori di microbiologia e strutture ospedaliere che hanno partecipato alla sorveglianza

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

Raccolta, flusso e consultazione dei dati

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

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

Presentazione dei dati

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

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

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

Per quanto riguarda i trend annuali delle %I/R (intermedi/Resistenti) è rappresentato l'andamento medio predetto (linea retta).

L'intervallo di oscillazione casuale dell'andamento medio è rappresentato da due linee rette che indicano rispettivamente il limite inferiore (LL_{95%}) e il limite superiore (UL_{95%})

Note alla lettura dei dati

1. Il Piemonte ha osservato dal 2015 al 2016 i dati aggregati per microrganismo Resistente o Intermedio. Dal 2017 osserva i dati disaggregati tra Resistenti e Intermedi.

Il confronto con i dati europei e nazionali è possibile quindi per gli anni 2017 e 2018. L'aggregazione dei ceppi Resistenti o Intermedi permette inoltre di mostrare il loro trend per il periodo 2015-2018.

2. Gli intervalli di confidenza devono essere interpretati con prudenza. L'ampiezza dell'intervallo e la "solidità" della sua stima sono influenzati da fattori quali l'entità della proporzione osservata (la % di R o di I/R in questo caso) e il numero dei campioni testati.

Il quadro regionale

Sintesi 2020

Gram negativi: i dati piemontesi per il 2020 non si discostano molto dalle medie nazionali, confermando un quadro nella diffusione delle antibiotico resistenze tra i più gravi a livello europeo.

In generale, tra i Gram negativi osservati, la percentuale di ceppi resistenti è lievemente ma significativamente inferiore, al dato nazionale ad eccezione della resistenza di *E. coli* ai fluorochinoloni (ciprofloxacina) e di *Pseudomonas aeruginosa* ai carbapenemi (meropenem).

Una eccezione molto importante è invece l'alto tasso piemontese di ceppi di *Acinetobacter spp.* resistenti ai carbapenemi.

Gram positivi: anche in questo caso i dati 2020 per il Piemonte confrontati con quelli nazionali evidenziano un quadro simile nella diffusione delle resistenze. Questo si osserva anche per i ceppi MRSA (complessivamente i test effettuati in Piemonte per Oxacillina e/o per Cefoxitina riportano una resistenza del 35,4%), simile a quella nazionale)

Fa eccezione una maggior quota delle resistenze registrate per *Enterococcus faecalis* ai glicopeptidi (Vancomicina e Teicoplanina)

				Piemonte		Italia	
				2020		2020	
				% R	(95% IC)	% R	(95% IC)
Gram negativi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>						
	Cefalosporine III generazione	Cefotaxime		48,3	(46,2 - 50,3)	53,1	51,9-54,3
		Ceftazidime		48,1	(46,1 - 50,1)	52,5	51,4-53,6
	Carbapenemi	Meropenem		27,8	(26 - 29,7)	28,7	27,7-29,7
	Colistina	Colistina		9,7	(7,9 - 11,9)	---	---
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina		47,7	(45,7 - 49,7)	52,3	51,2-53,4
	Aminoglicosidi	Gentamicina		23,5	(21,9 - 25,3)	31,6	30,6-32,6
	<i>Escherichia coli</i>						
	Cefalosporine III generazione	Cefotaxime		20,9	(19,9 - 22)	26,2	25,5-26,9
		Ceftazidime		18,4	(17,5 - 19,5)	22,3	21,7-22,9
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina		42,7	(41,5 - 44)	37,5	36,9-38,2
	Carbapenemi	Meropenem		0,2	(0,1 - 0,4)	0,4	0,3-0,5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
	Carbapenemi	Meropenem		13,3	(11,5 - 15,2)	10,1	9,3-11,0
	<i>Acinetobacter spp</i>						
	Carbapenemi	Meropenem		89,5	(86,6 - 91,9)	80,6	79,0-82,1

				Piemonte		Italia	
				2020		2020	
				% R	(95% IC)	% R	(95% IC)
Gram positivi	<i>Enterococcus faecium</i>						
	Glicopeptidi	Vancomicina		22,3	(18,8 - 26,1)	23,6	22,3-24,9
		Teicoplanina		22,5	(19 - 26,4)	22,8	21,5-24,1
	<i>Enterococcus faecalis</i>						
	Glicopeptidi	Vancomicina		3,3	(2,4 - 4,4)	1,5	1,2-1,9
		Teicoplanina		2,8	(2 - 3,9)	1,6	1,3-2,0
	Aminoglicosidi	Gentamicina alto dosaggio		24,8	(22,1 - 27,7)	37,3	35,6-39,1
	<i>Staphylococcus aureus</i>						
	Meticillino resistenza (MRSA)	Cefoxitina		41	(37,1 - 44,9)	33,5	32,6-34,4
		Oxacillina		33,8	(31,8 - 35,9)		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>						
	Macrolidi	Eritromicina		19,1	(12,5 - 28,3)	24,5	21,3-28,0

Confronto 2017-2018 con 2019 e 2020

Il confronto delle resistenze tra il periodo 2017-2018 con quelle rilevate nel 2019 e nel 2020 permette di valutare al meglio le modificazioni nella distribuzione delle resistenze intervenute anche a seguito dell'emergenza pandemica da SARS-CoV-2 e il suo impatto negativo sulle attività del Sistema Sanitario e su quelle dedicate *all'Infection Control*.

In particolare, devono essere evidenziati i dati preoccupanti relativi alla resistenza ai carbapenemi di *Acinetobacter spp* e, in misura minore, di *Pseudomonas aeruginosa*. Entrambi, come già detto, superiori alla media nazionale.

Acinetobacter spp.: La percentuale delle resistenze e il loro confronto con il dato 2018-2019 è molto preoccupante. Ad un segnale di incremento delle resistenze già registrato nel 2019 (+2% circa) si evidenzia nel 2020 un forte incremento (+24,5%) rispetto allo stesso periodo 2017-2018. La percentuale dei ceppi resistenti risulta nel 2020 quasi il 90% (un valore del 89,5% con una probabilità del 95% di essere compreso tra 86,6% e 91,9%)

Deve essere inoltre evidenziato il grande incremento del numero di ceppi isolati e testati (525 ceppi nel 2020 contro i circa 140 ceppi del 2019 e 140 di media dei due anni precedenti).

Pseudomonas aeruginosa: anche in questo caso si registra nel 2019 un significativo incremento della percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi rispetto al periodo 2017-2018 (+ 2,4 %). Nel 2020 la percentuale ritorna ai livelli del 2017-2018, rimanendo comunque maggiore del dato medio nazionale. Deve comunque essere evidenziato il forte incremento del numero dei ceppi isolati da sangue (circa 400 in media nel biennio 2017-2018, più di 1200 nel 2019 e più di 1300 nel 2020)

Più in generale, si osservano percentuali di resistenze in diminuzione sino al 2019 e in risalita nel 2020, anche se nella maggior parte dei casi non si ritorna ai livelli del 2017-2018. Fanno eccezione le resistenze di *Enterococcus faecium* ai glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) che superano o ritornano ai livelli del 2017-2018.

		2017-2018			2019			2020			2019 vs 2017/18		2020 vs 2017/18	
		n ceppi testati	R	%R	n ceppi testati	R	%R	n ceppi testati	R	%R	diff %	IC95%	diff %	IC95%
Klebsiella pneumoniae														
Cefalosporine	Cefotaxime	1597	867	54,3	2421	1112	45,9	2259	1090	48,3	-8,4	(-11.5;-5.2)	-6	(-9.2;-2.8)
	Ceftazidime	1790	948	53	2615	1199	45,9	2346	1128	48,1	-7,1	(-10.1;-4)	-4,9	(-7.9;-1.8)
Carbapenemi	Meropenem	1847	514	27,8	2619	579	22,1	2324	646	27,8	-5,7	(-8.3;-3.1)	0	(-2.8;2.8)
Colistina	Colistina	1297	150	11,6	786	66	8,4	864	84	9,7	-3,2	(-5.7;-0.5)	-1,9	(-4.4;0.9)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	1732	963	55,6	2612	1254	48	2346	1119	47,7	-7,6	(-10.6;-4.6)	-7,9	(-10.9;-4.9)
Aminoglicosidi	Gentamicina	1665	452	27,1	2619	533	20,4	2346	552	23,5	-6,7	(-9.4;-4.2)	-3,6	(-6.3;-0.9)
Escherichia coli														
Cefalosporine	Cefotaxime	4695	1334	28,4	7062	1429	20,2	5417	1134	20,9	-8,2	(-9.8;-6.6)	-7,5	(-9.1;-5.8)
	Ceftazidime	5354	1223	22,8	7620	1612	21,2	5865	1082	18,4	-1,6	(-3.1;-0.2)	-4,4	(-5.9;-2.8)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	5288	2278	43,1	7636	2748	36	5869	2508	42,7	-7,1	(-8.8;-5.3)	-0,4	(-2.2;1.5)
Carbapenemi	Meropenem	5518	12	0,2	7628	8	0,1	5862	14	0,2	-0,1	(-0.3;0)	0	(-0.2;0.2)
Pseudomonas aeruginosa														
Carbapenemi	Meropenem	818	111	13,6	1235	197	16	1319	175	13,3	2,4	(-0.8;5.4)	-0,3	(-3.4;2.6)
Acinetobacter spp														
Carbapenemi	Meropenem	280	182	65	143	96	67,1	525	470	89,5	2,1	(-7.5;11.3)	24,5	(18.5;30.8)
Enterococcus faecium														
Glicopeptidi	Teicoplanina	610	125	20,5	386	75	19,4	493	111	22,5	-1,1	(-6.1;4.1)	2	(-2.9;6.9)
	Vancomicina	612	135	22,1	386	76	19,7	494	110	22,3	-2,4	(-7.4;2.8)	0,2	(-4.7;5.1)
Enterococcus faecalis														
Glicopeptidi	Teicoplanina	1003	26	2,6	1099	34	3,1	1316	37	2,8	0,5	(-1;1.9)	0,2	(-1.2;1.6)
	Vancomicina	1009	15	1,5	1102	37	3,4	1315	43	3,3	1,9	(0.6;3.2)	1,8	(0.5;3.1)
Aminoglicosidi	Gentamicina alto dosaggio	815	267	32,8	695	226	32,5	905	224	24,8	-0,3	(-5;4.5)	-8	(-12.3;-3.7)
Staphylococcus aureus														
MRSA	Cefoxitina	437	137	31,4	432	143	33,1	608	249	41	1,7	(-4.5;7.9)	9,6	(3.7;15.3)
	Oxacillina	2895	1158	40	2117	779	36,8	2043	690	33,8	-3,2	(-5.9;-0.4)	-6,2	(-8.9;-3.4)
Streptococcus pneumoniae														
Eritromicina	Eritromicina	489	70	14,3	235	44	18,7	94	18	19,1	4,4	(-1.2;10.6)	4,8	(-2.6;14.4)

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Klebsiella pneumoniae (KP) è ormai da anni un "sorvegliato speciale" tra i microrganismi presenti nel *panel* dei microrganismi ALERT.

KP oltre ad essere un patogeno opportunisto in grado causare infezioni dell'apparato respiratorio e batteriemie associate ad un'alta mortalità può produrre numerosi enzimi capaci di rendere inefficaci la maggior parte degli antibiotici utilizzati in terapia. Alla produzione di β -lattamasi di classe A, che rendono il batterio intrinsecamente resistente alle penicilline, si sono aggiunti negli anni enzimi, come le ESBL, capaci di rendere inefficaci i beta-lattamici ad ampio spettro, incluse le cefalosporine di terza generazione. L'evoluzione epidemiologica delle ESBL ha determinato la comparsa di varianti come le CTX-M che idrolizzano più o meno efficacemente anche le cefalosporine di quarta generazione raggiungendo prevalenze molto elevate soprattutto nel nostro Paese [3].

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

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

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

Il risultato più interessante è quello relativo alla resistenza ai carbapenemi.

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

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

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

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

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

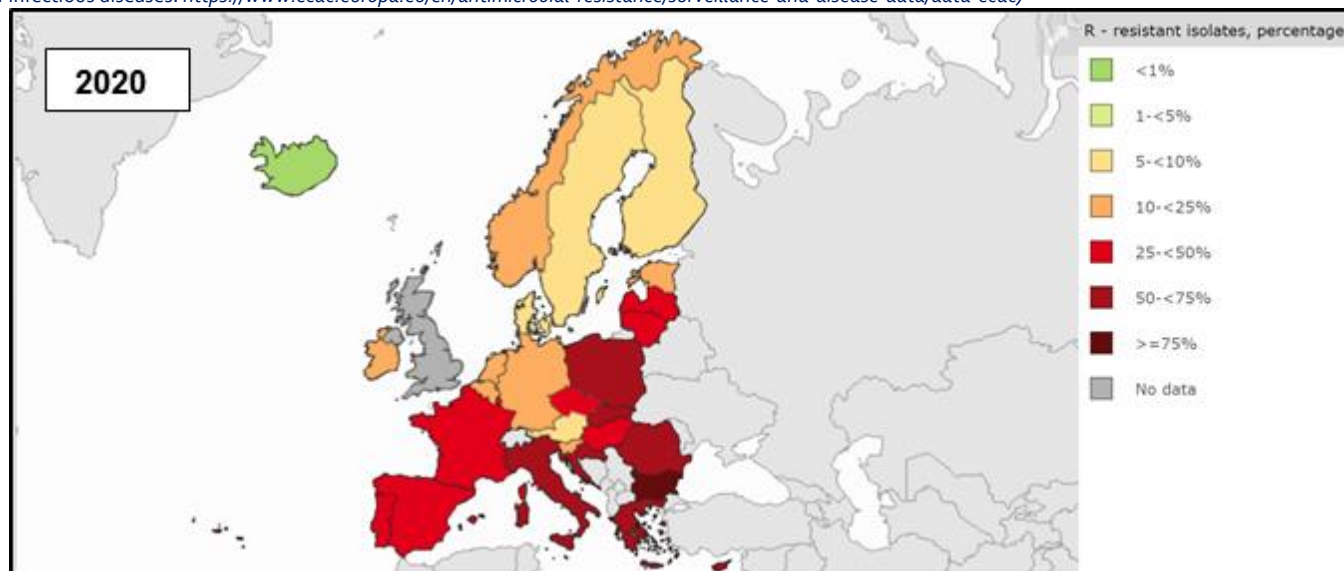
Dal 2021 hanno iniziato ad essere utilizzate sui ceppi MDR nuove molecole antibiotiche come ceftazidime/avibactam e ceftolozane/tazobactam ed altre sono di recente e prossima introduzione sul mercato. La diagnostica molecolare rappresenta un'opzione aggiuntiva molto importante nei percorsi diagnostici per le infezioni e le colonizzazioni da enterobatteri multiresistenti permettendo di fornire rapidamente informazioni sull'identificazione e sui profili di resistenza. L'identificazione rapida dei meccanismi di resistenza diventa indispensabile per iniziare precocemente una terapia appropriata con le nuove molecole antibiotiche in quanto la loro attività dipende dall'attività enzimatica espressa dai geni di resistenza.

Drug	Drug Class	Activity		
		KPC	MBL	OXA-48-like
Ceftazidime-avibactam	β -lactam/ β -lactamase inhibitor	+	-	+
Ceftolozane-tazobactam	β -lactam/ β -lactamase inhibitor	-	-	-
Meropenem-vaborbactam	Carbapenem/ β -lactamase inhibitor	+	-	-
Eravacycline	Tetracycline	+	+	+
Plazomicin	Aminoglycoside	+	-	+
Cefiderocol	Siderophore β -lactam	+	+	+
Imipenem-relebactam	Carbapenem/ β -lactamase inhibitor	+	-	+
Aztreonam-avibactam	β -lactam/ β -lactamase inhibitor	+	+	+

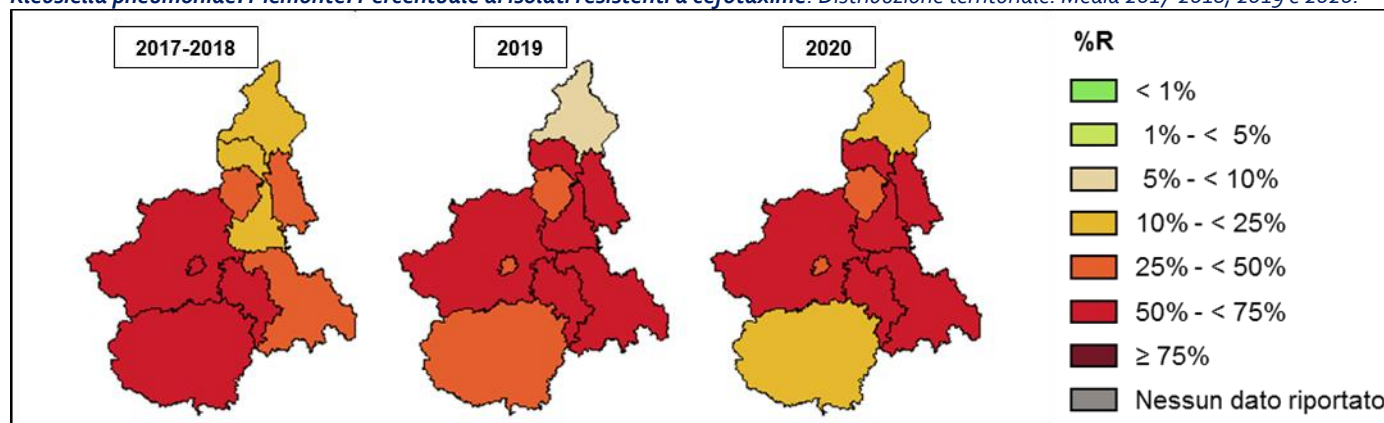
Nonostante *KP* sia ubiquitaria, in anni recenti l'infezione da *KP* si è particolarmente diffusa negli ambienti ospedalieri e le prolungate ospedalizzazioni causate dalla pandemia di SARS-CoV-2 nel 2020 possono avere rappresentato un fattore critico per l'aumento dei casi; in effetti la resistenza a MEM nel 2020 torna ai valori del 27,8% registrato nel biennio 2017-2018 dopo una calo al 22% registrato nel 2019. La media nazionale del 28,7% è risultata comunque superiore a quella Europea durante l'arco degli ultimi cinque anni.

L'Italia, insieme ad alcuni paesi balcanici ed alla Grecia, è l'unica nazione a mostrare valori di resistenza ai carbapenemi superiori al 25%.

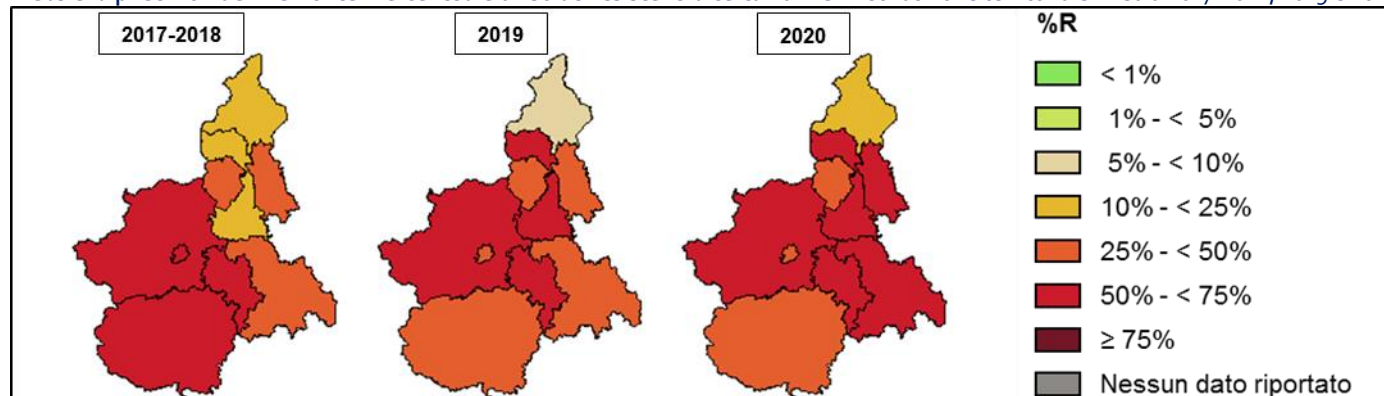
***Klebsiella pneumoniae*. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione.** (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



***Klebsiella pneumoniae*. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a cefotaxime.** Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

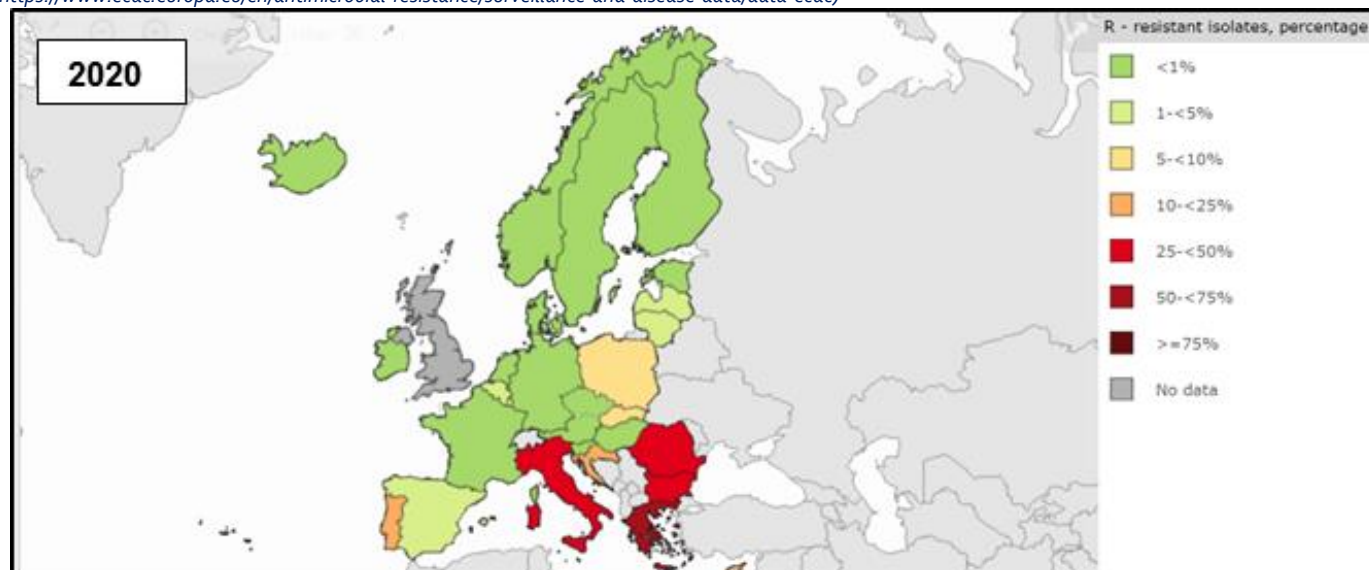


***Klebsiella pneumoniae*. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ceftazidime.** Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

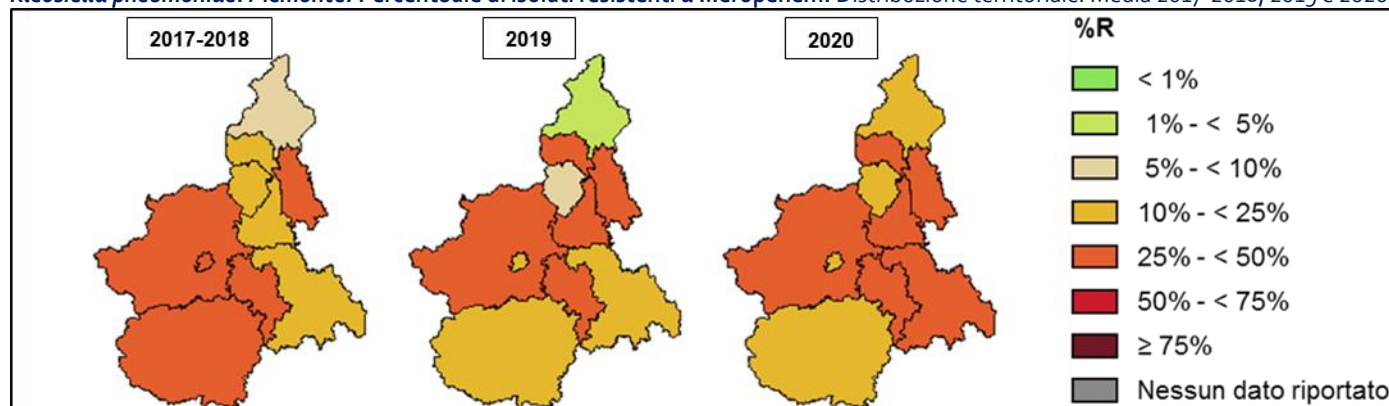


***Klebsiella pneumoniae*. Resistenza ai carbapenemi**

Klebsiella pneumoniae. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

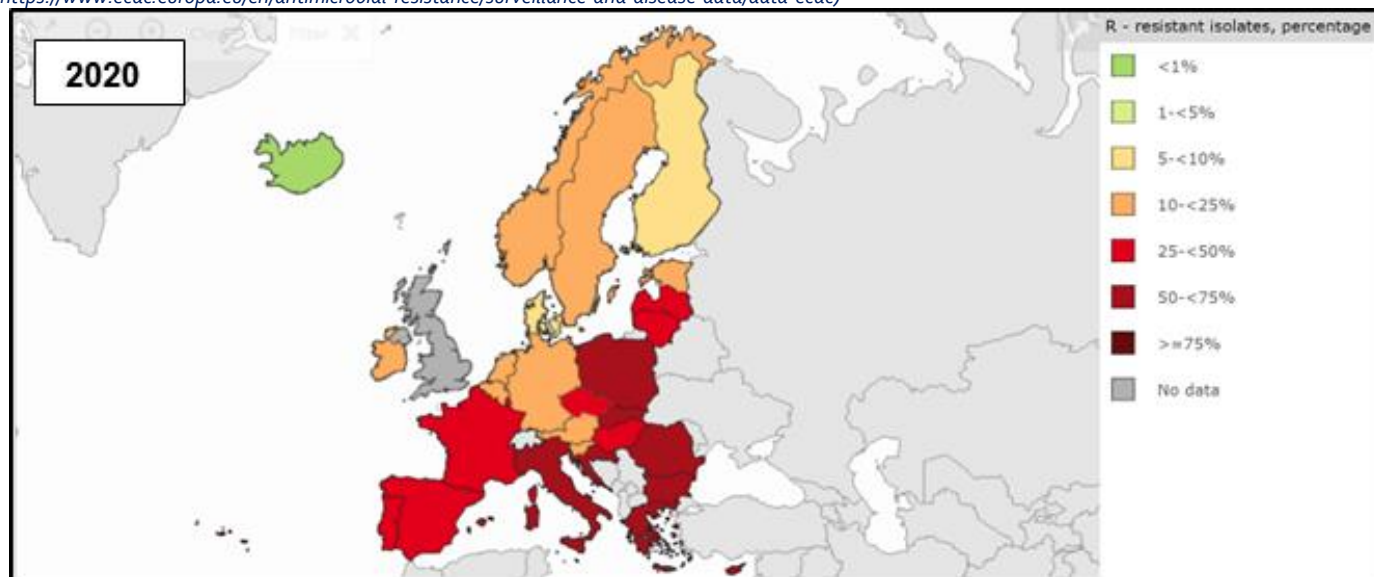


Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a Meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

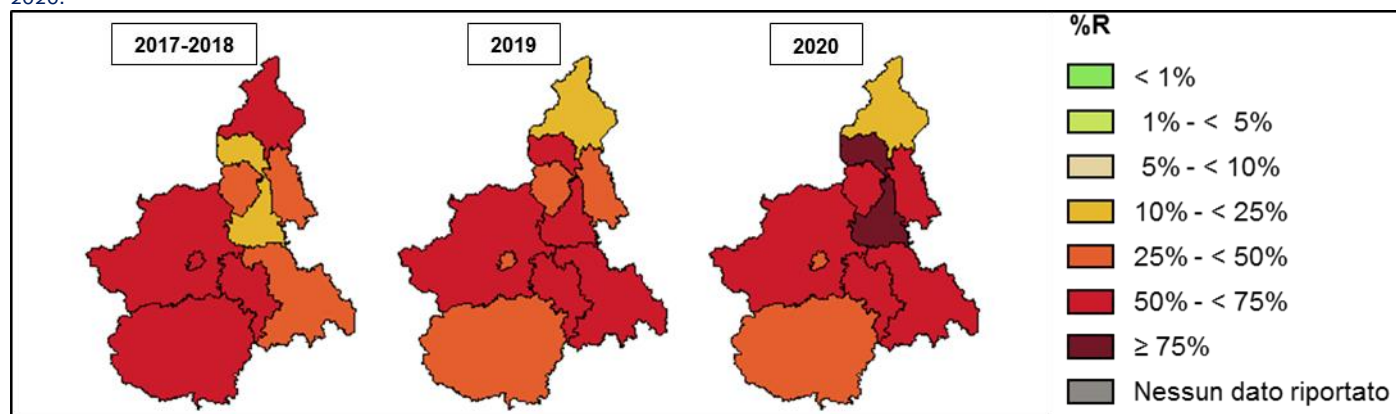


***Klebsiella pneumoniae*. Resistenza ai fluorochinoloni**

Klebsiella pneumoniae. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

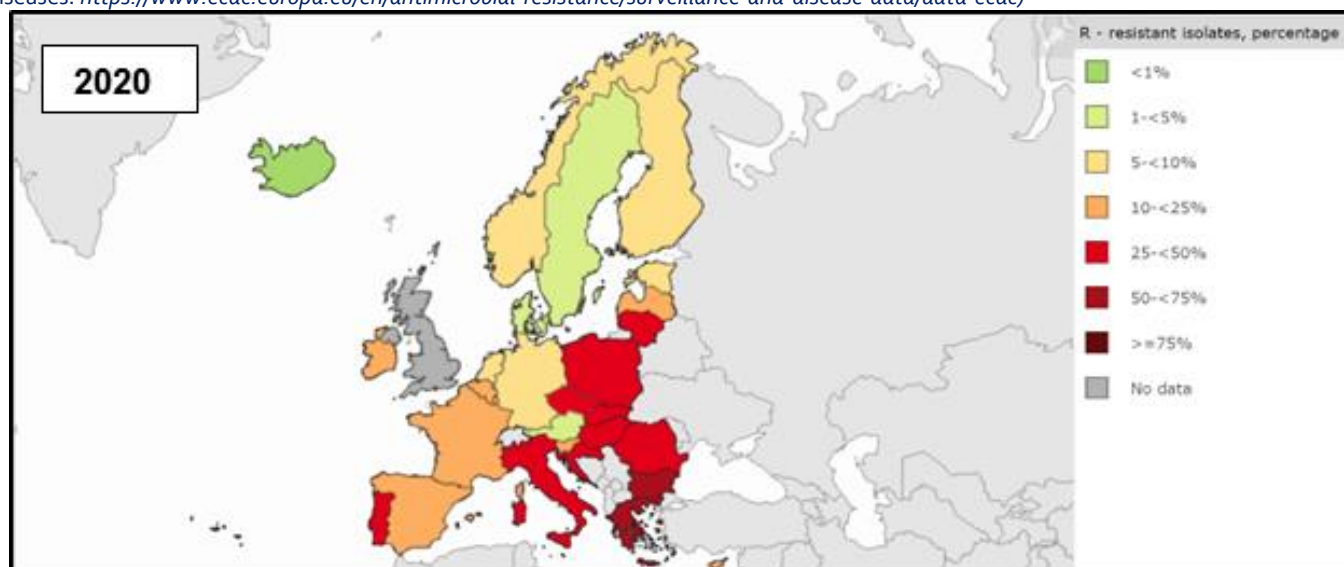


Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ciprofloxacina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

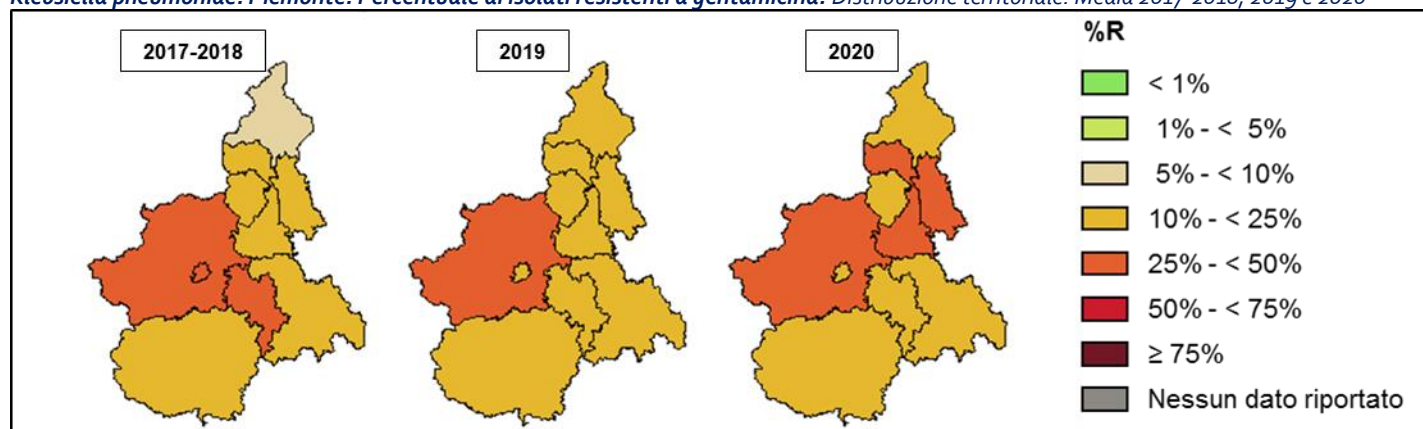


***Klebsiella pneumoniae*. Resistenza agli aminoglicosidi**

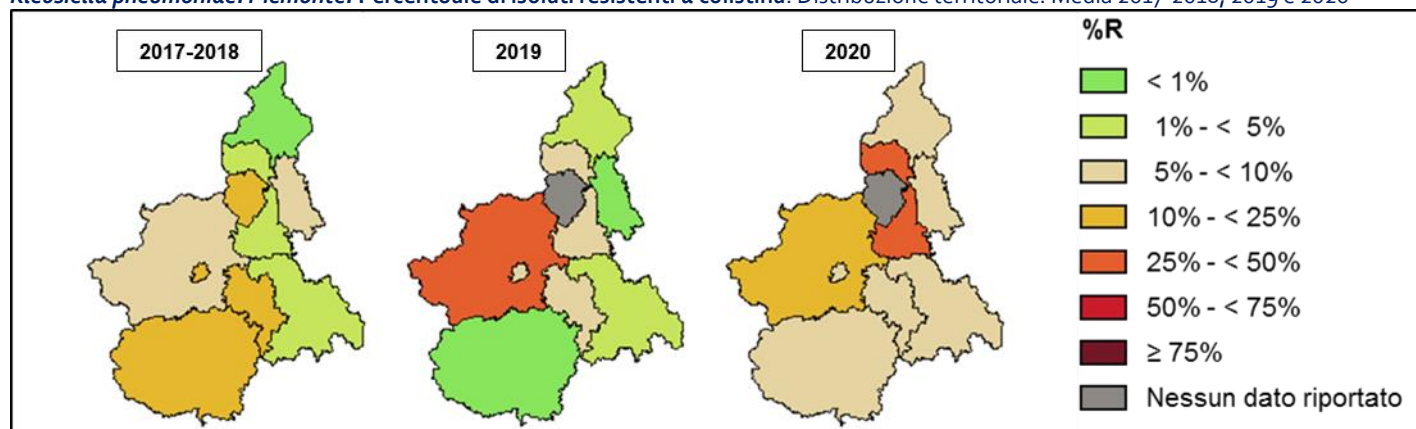
Klebsiella pneumoniae. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti agli aminoglicosidi. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



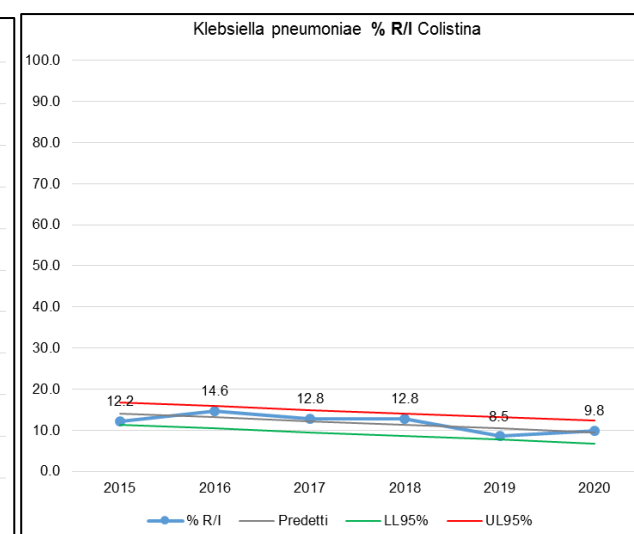
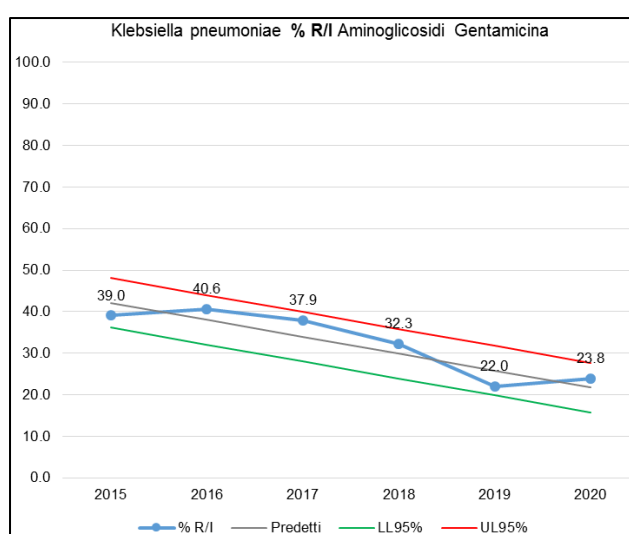
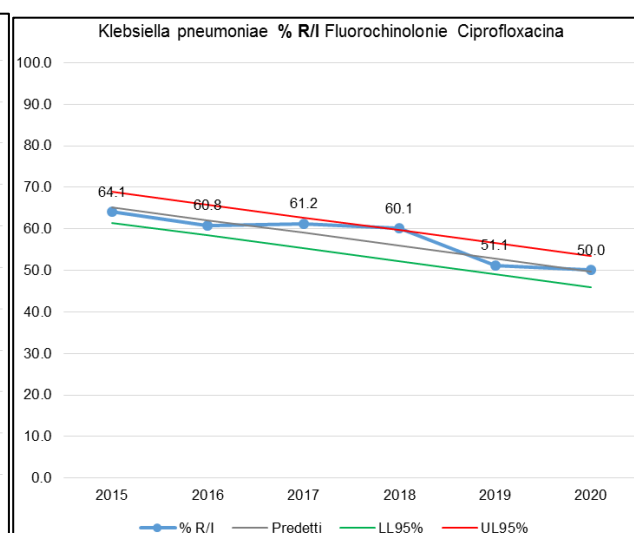
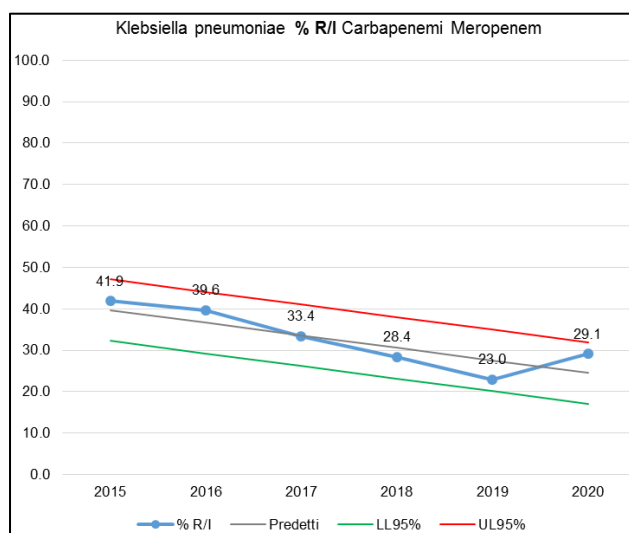
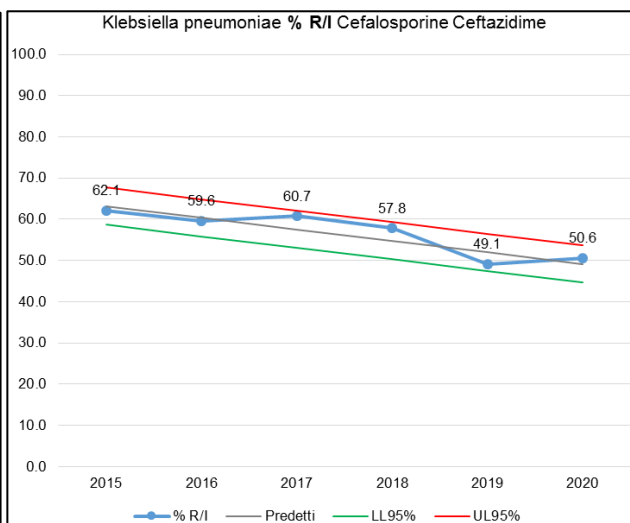
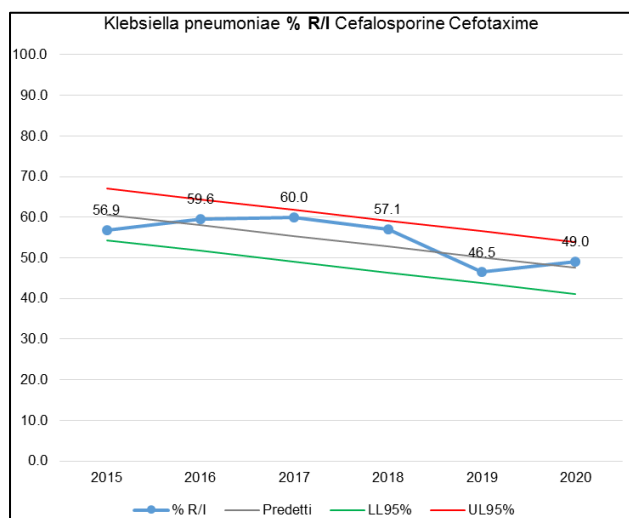
Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a gentamicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020

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

Klebsiella pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a colistina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020



Klebsiella pneumoniae. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



ESCHERICHIA COLI

Gli ambienti dove vengono utilizzati massivamente gli antibiotici rappresentano un "pabulum" favorevole per l'insorgenza di geni di resistenza batterica e per la loro rapida diffusione. Per esempio, l'uso esteso sul territorio dei β -lattamici associati agli inibitori delle β -lattamasi come amoxicillina/acido clavulanico (AMC) ha contribuito al progressivo incremento di resistenza alle penicilline protette. I dati AR-ISS del 2020 mostrano valori di resistenza in *Escherichia coli* all'ampicillina (AMP) del 64,5% ed all'amoxicillina-acido clavulanico (AMC) del 42,9%.

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

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

Le ESBL sono enzimi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, comprese le cefalosporine di terza e quarta generazione e l'aztreonam. Sono spesso riscontrati in combinazione con altri meccanismi di resistenza, con conseguente resistenza a più farmaci. I carbapenemi di solito resistono agli effetti delle ESBL e potrebbero rimanere una delle poche opzioni di trattamento per le infezioni gravi. *Escherichia coli* è il microrganismo più frequentemente isolato nelle batteriemie. Nel 2020, più della metà degli isolati di *E. coli* riportati a EARS-Net e più di un terzo degli isolati di *K. pneumoniae* erano resistenti ad almeno un antimicrobico sotto sorveglianza, ed è stata osservata un'elevata frequenza di resistenza combinata a più classi di antibiotici. In generale, le percentuali di resistenza erano più alte in *K. pneumoniae* che in *E. coli*. Infatti, la resistenza di *E. Coli* ai carbapenemi, rimane rara, mentre in *K. Pneumoniae* continua ad essere elevata.

I dati relativi al fenomeno delle ESBL mostrano un andamento in crescita. Le percentuali di resistenza in Piemonte nel 2020 per le cefalosporine di terza generazione cefotaxime e ceftazidime sono prossime al 22% in decrescita rispetto agli anni precedenti. I dati AR-ISS mostrano una resistenza del 26,2% e del 22,3% rispettivamente.

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

La resistenza ai fluorochinoloni permane alta e prossima al 50%. La percentuale di resistenza combinata, misurata come resistenza a cefalosporine di terza generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni è in Piemonte > 10%, in diminuzione rispetto agli anni precedenti. Poiché l'uso di antibiotici ad ampio spettro, quali cefalosporine e fluorochinoloni, è un noto fattore di rischio per la colonizzazione e la diffusione per *E. coli* MDR, è necessaria una maggiore attenzione alla gestione del trattamento e a una riduzione d'uso di questi antibiotici.

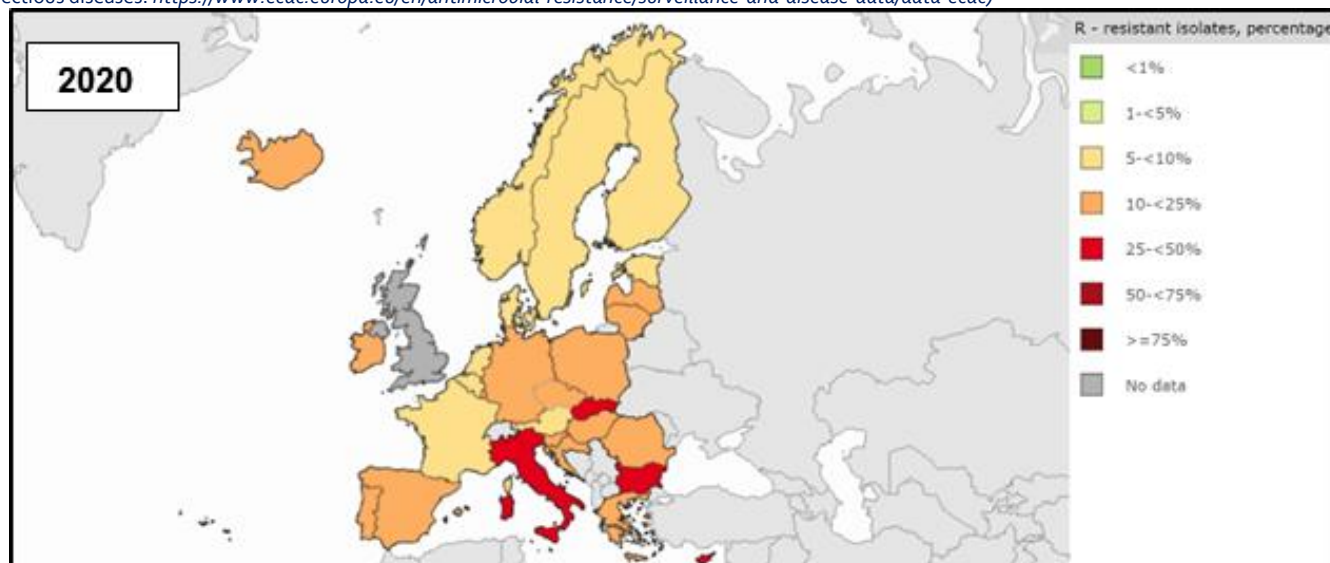
Un ulteriore problema è rappresentato dalle AmpC β -lattamasi che sono delle cefalosporinasi codificate da geni cromosomici presenti in molte Enterobacterales. I ceppi AmpC mediano la resistenza ad aztreonam, cefoxitin e cefalosporine fino alla terza generazione, ma normalmente non idrolizzano quelle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

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

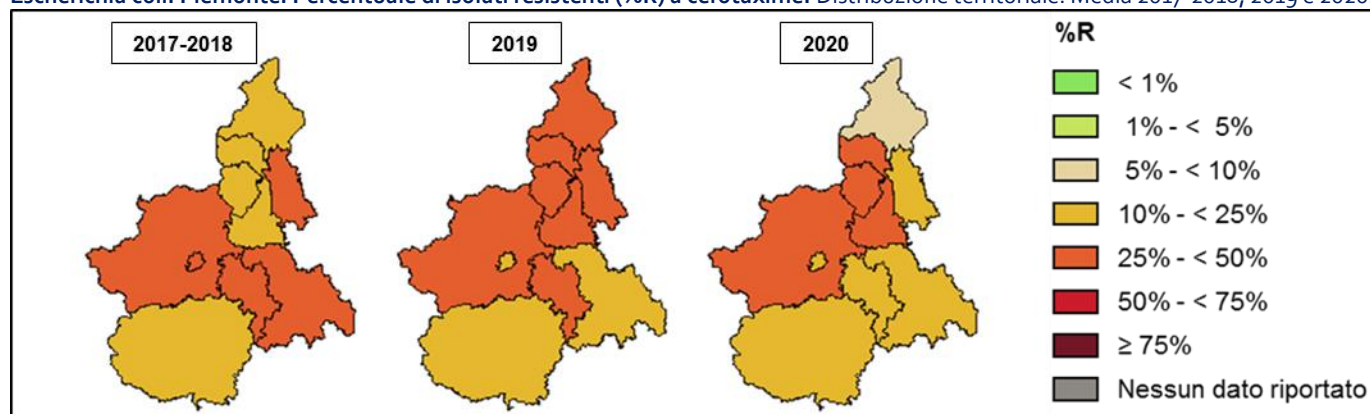
Occorre, dunque, approfondire questi aspetti in ogni laboratorio in quanto refertare resistente o sensibile può non bastare. Gli effetti clinici ed epidemiologici dei singoli meccanismi di resistenza sono importanti e riconoscerli permette strategie terapeutiche differenti. È necessario che i laboratori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

Escherichia coli. Resistenza alle cefalosporine di terza generazione

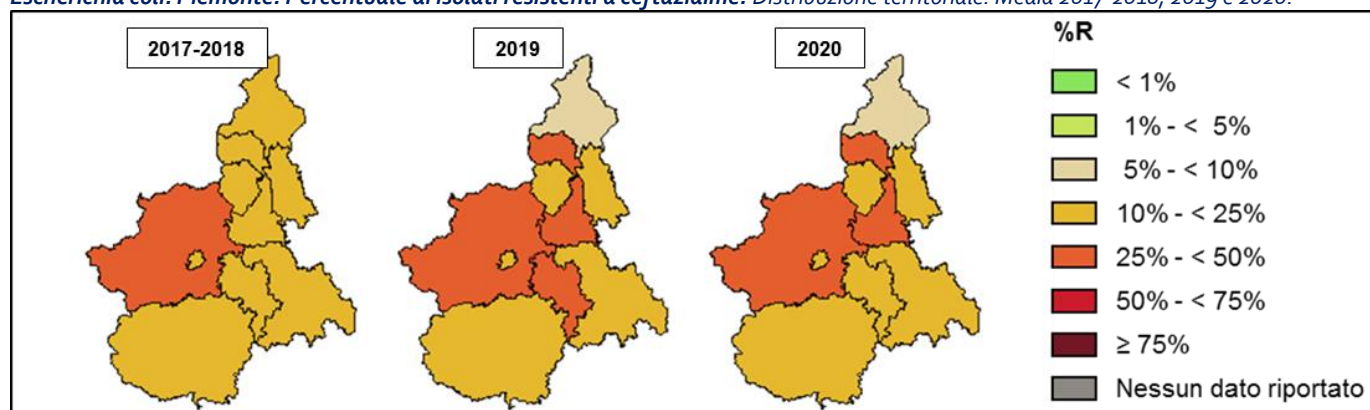
Escherichia coli. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti (%R) a cefotaxime. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

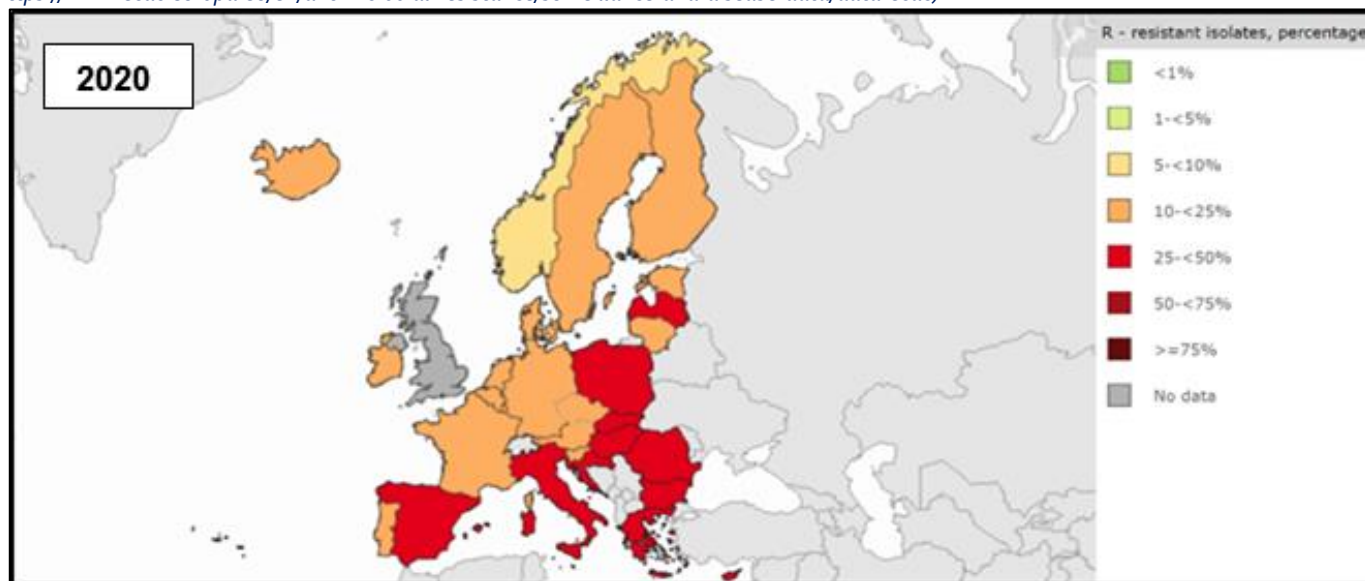


Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ceftazidime. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

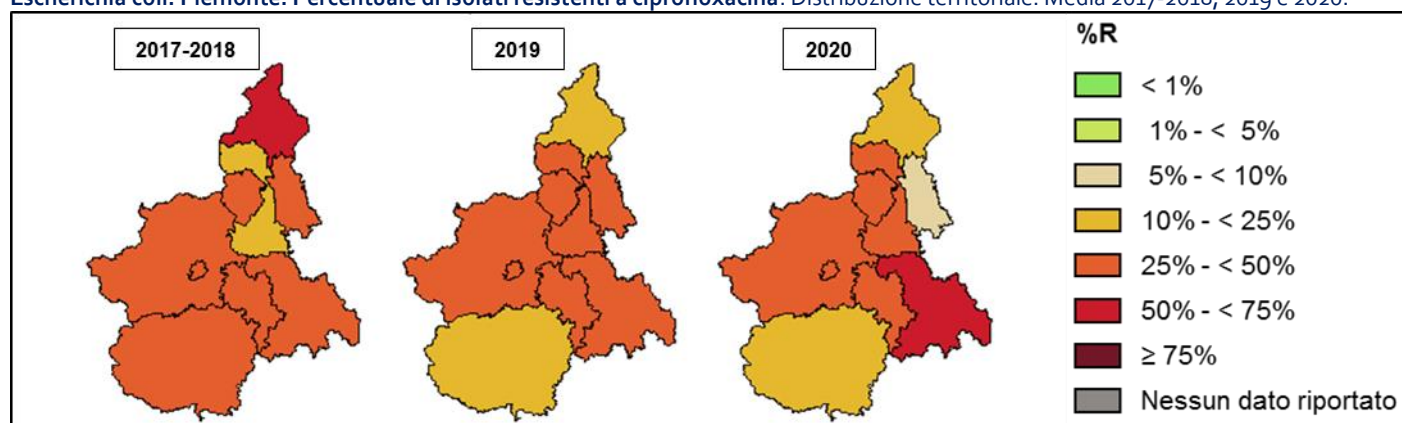


Escherichia coli. Resistenza ai fluorochinoloni

Escherichia coli. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)

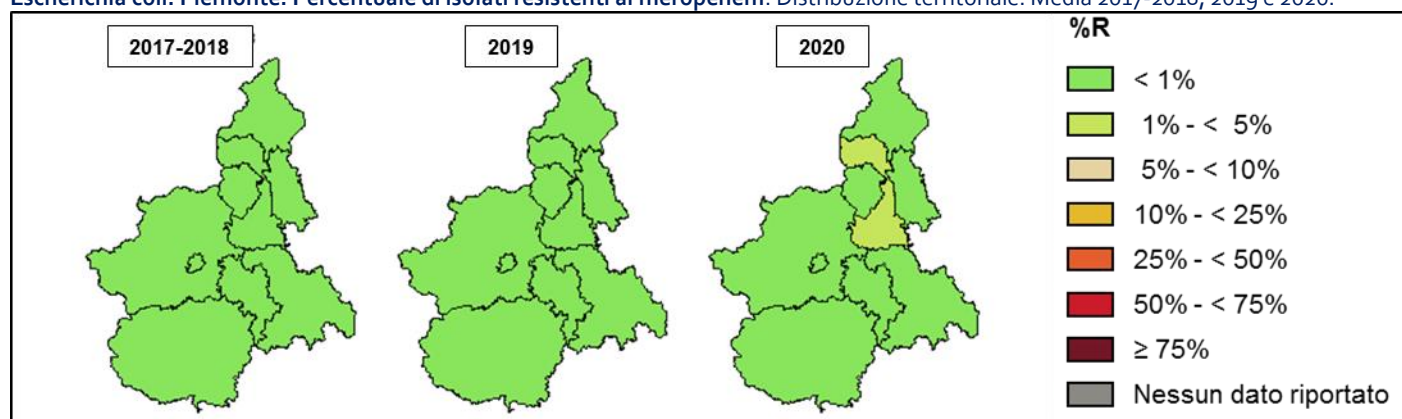


Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a ciprofloxacina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

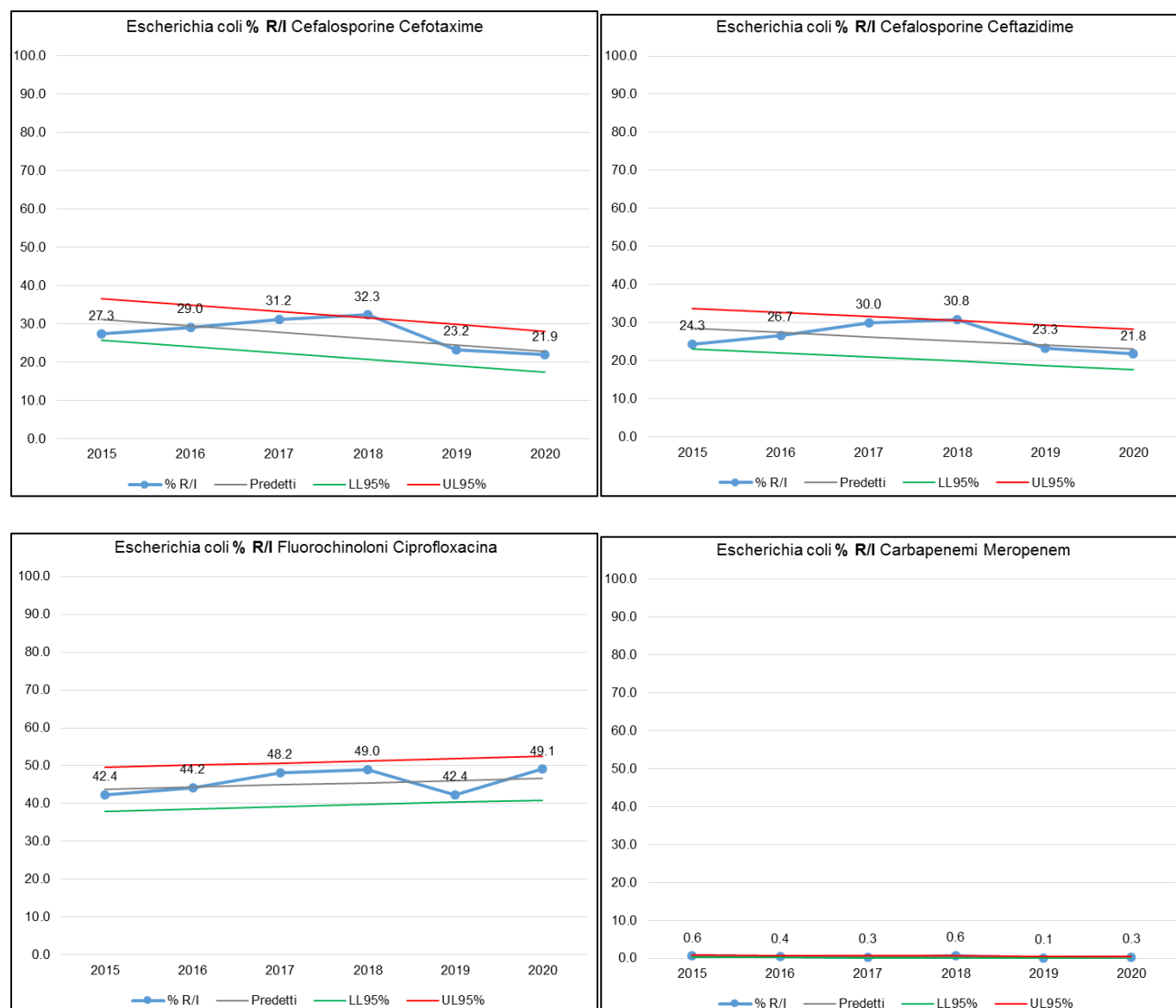


Escherichia coli. Resistenza ai carbapenemi

Escherichia coli. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti al meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Escherichia coli. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (%R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



ACINETOBACTER SPP.

Acinetobacter baumannii, microrganismo opportunisto, riveste da almeno un decennio un ruolo importante sia dal punto di vista clinico che epidemiologico. La pandemia da COVID-19 ha determinato un uso eccessivo di antimicrobici soprattutto nei pazienti critici e nelle terapie intensive. Poiché *Acinetobacter baumannii* causa frequentemente infezioni nosocomiali, in particolare nelle unità di terapia intensiva (ICU), la pandemia ha contribuito ad accentuare le criticità legate all'*infection control*. Nel 2020 si sono registrati molti casi di infezioni gravi sostenute da *Acinetobacter baumannii*. I pazienti gravi COVID-19 sono più vulnerabili ad altre infezioni a causa di comorbidità multiple, ospedalizzazione prolungata e disfunzione immunitaria associata alla malattia [7]. Questi pazienti hanno acquisito infezioni batteriche secondarie o superinfezioni, principalmente batteriemia e infezioni del tratto urinario.

Questo patogeno mostra una resistenza intrinseca a diversi tipi di antibiotici, come aztreonam, ertapenem, benzilpenicillina, cefalosporine di prima e seconda generazione, cefotaxime, ceftriaxone, glicopeptidi, lipoglicopeptidi, acido fusidico, macrolidi, lincosamidi, streptogramine, rifampicine ed oxazolidinoni. Inoltre, *A. baumannii* mostra una spiccata attitudine nell'acquisire resistenza agli antibiotici ed ai disinfettanti. La letteratura degli ultimi anni riporta resistenza a cefalosporine a spettro esteso, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni nei ceppi di *A. baumannii* [8].

La resistenza ai carbapenemi in *A. baumannii* preoccupa perché le infezioni causate da ceppi resistenti ai carbapenemi determinano un'ospedalizzazione più prolungata, esiti negativi e costi maggiori rispetto alle infezioni causate da ceppi sensibili ai carbapenemi [9].

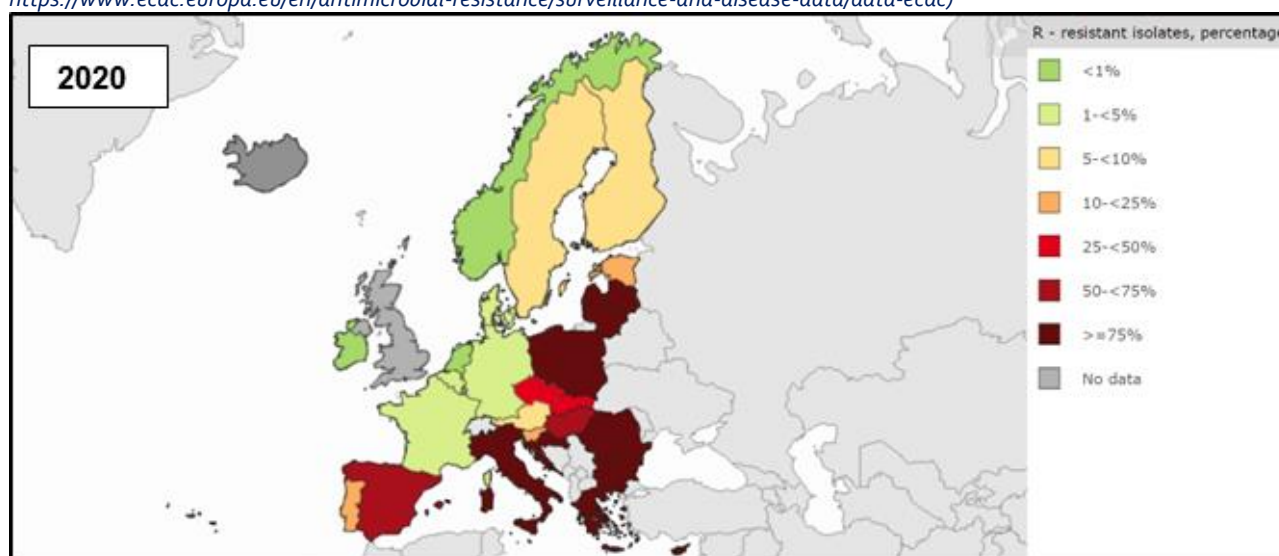
Le β -lattamasi di classe D - chiamate anche oxacillinasi (OXA) - sono le più frequenti in *A. baumannii*. Attualmente, i principali gruppi di carbapenemasi di tipo OXA identificati in *A. baumannii* sono i gruppi OXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-58-like, OXA-143-like e OXA-235-like, e il gruppo cromosomico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

Nel 2020 la percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi in Piemonte è del 90%.

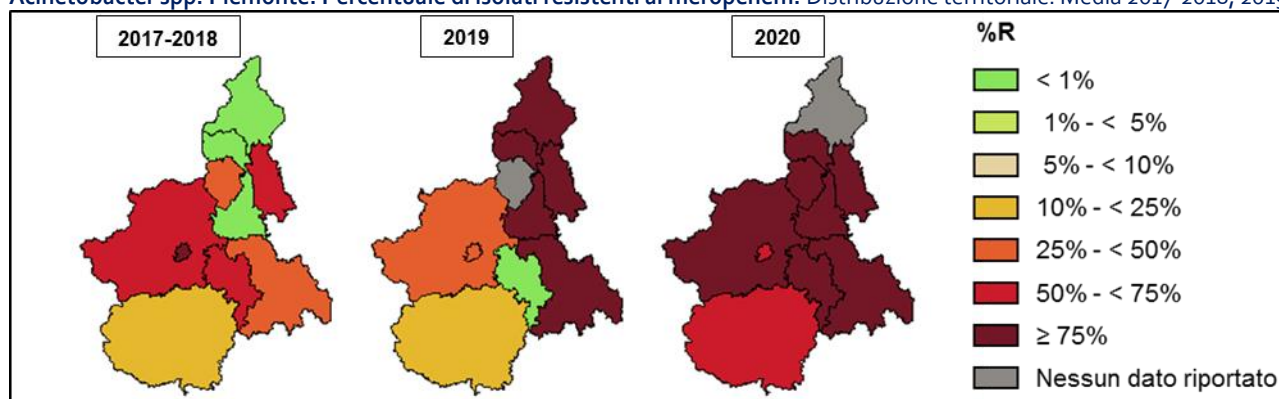
Per i microbiologi diventa quindi indispensabile valutarne la sensibilità, secondo le indicazioni congiunte CLSI-EUCAST pubblicate su www.eucast.org ed estendere i saggi di sensibilità alle nuove molecole preferendo test in microdiluizione in brodo a MIC estesa.

Attualmente non esistono inibitori specifici delle OXA-carbapenemasi di classe D e nessuno dei metodi fenotipici esistenti dà risultati soddisfacenti per il rilevamento/identificazione di queste carbapenemasi in *A. baumannii*. *Acinetobacter* può avere anche carbapenemasi di tipo MBL, ed è possibile che i saggi fenotipici possano funzionare meglio con questi enzimi. In ogni caso la resistenza ai carbapenemi necessita di una conferma molecolare

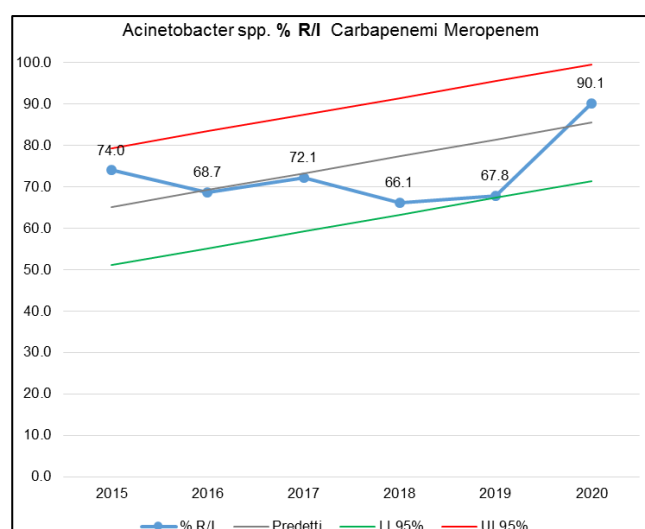
Acinetobacter spp. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi. (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Acinetobacter spp. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti al meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Acinetobacter spp. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I), stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



PSEUDOMONAS AERUGINOSA

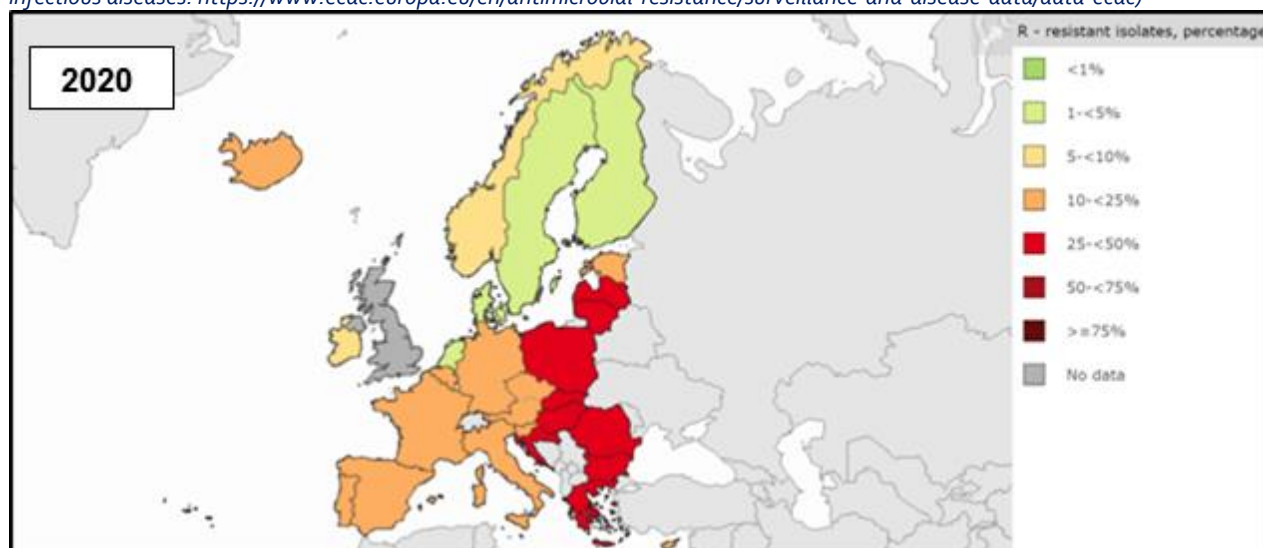
Pseudomonas aeruginosa è un batterio ubiquitario presente soprattutto nelle acque. È un patogeno opportunisto e come tale causa infezioni nei pazienti ospedalizzati immunocompromessi. Provoca comunemente polmonite associata a ventilazione meccanica infezioni del sangue e del tratto urinario. *Pseudomonas aeruginosa* è intrinsecamente resistente alla maggior parte degli agenti antimicrobici a causa della sua capacità selettiva di impedire a varie molecole antibiotiche di penetrare nella sua membrana esterna. Uno dei meccanismi principali che fornisce antibiotico-resistenza a *P. aeruginosa* è senza dubbio la capacità di mutare i geni che sintetizzano le porine. Queste particolari proteine costituiscono i canali presenti nella membrana esterna attraverso i quali gli antibiotici penetrano nella cellula batterica. Se i canali subiscono alterazioni che riducono il flusso afferente nel citoplasma o che comunque creano ingombro sterico, ecco che il microrganismo acquisisce resistenza a svariate classi di antibiotici [12].

Analoghe difficoltà degli antibiotici di penetrare nel batterio si manifestano, come precedentemente detto, in ceppi costituenti biofilm o che comunque sono incapsulati da uno spesso strato di esopolisaccaride mucoide.

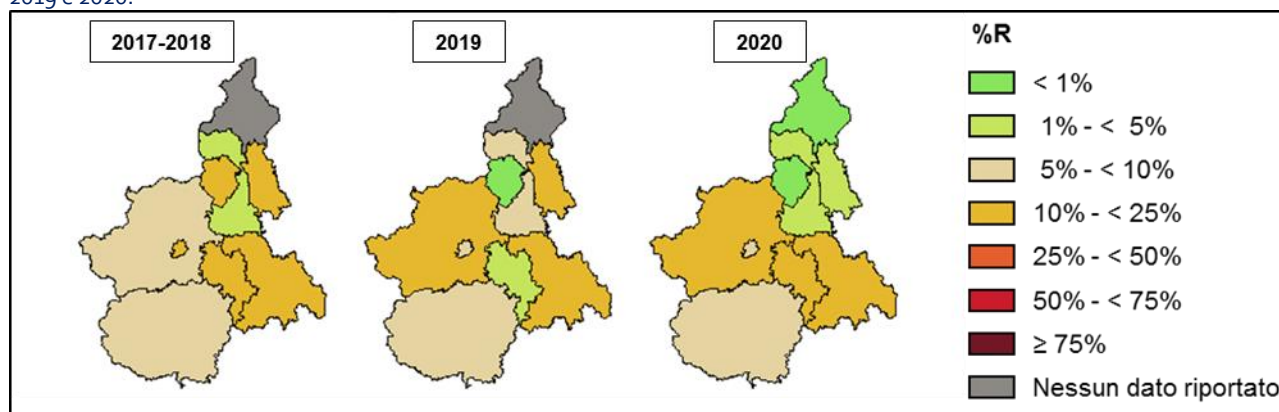
Pseudomonas aeruginosa è inoltre capace di indurre la produzione di molte β -lattamasi e quindi di idrolizzare altrettanti antibiotici con anello β -lattamico come penicilline, cefalosporine e carbapenemi. Antibiotici potenzialmente efficaci sono i beta-lattamici (come le cefalosporine ceftazidime e cefepime), i carbapenemi e i beta-lattamici associati a inibitori delle beta-lattamasi come piperacillina/tazobactam. Altre classi di antibiotici potenzialmente attivi sono gli aminoglicosidi, alcuni fluorochinoloni e la colistina.

Per *P. aeruginosa*, l'MBL Etest® e i test su disco sono stati utilizzati per diversi decenni, ma sono poco specifici. Recentemente, diversi autori hanno anche suggerito varie modifiche dei test combinati su disco (di imipenem o meropenem in combinazione con vari composti inibitori di classe B (EDTA o DPA), ma mancano dati di robustezza dei singoli studi. I test colorimetrici hanno funzionato meglio in *P. aeruginosa* che in *A. baumannii* e sono, al momento, i test più specifici. Tuttavia, nessun test sembra sufficientemente specifico per essere usato come test a sé stante senza conferma molecolare.

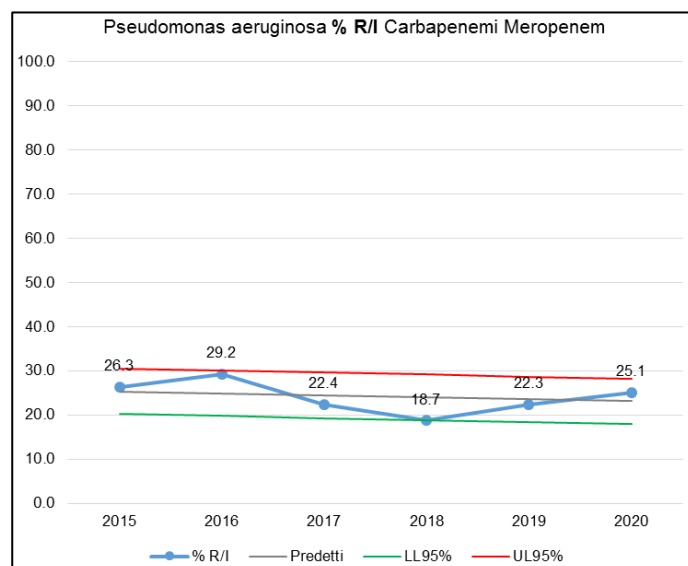
***Pseudomonas aeruginosa*. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi.** (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Pseudomonas aeruginosa. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti al meropenem. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Pseudomonas aeruginosa. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) al meropenem, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

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

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

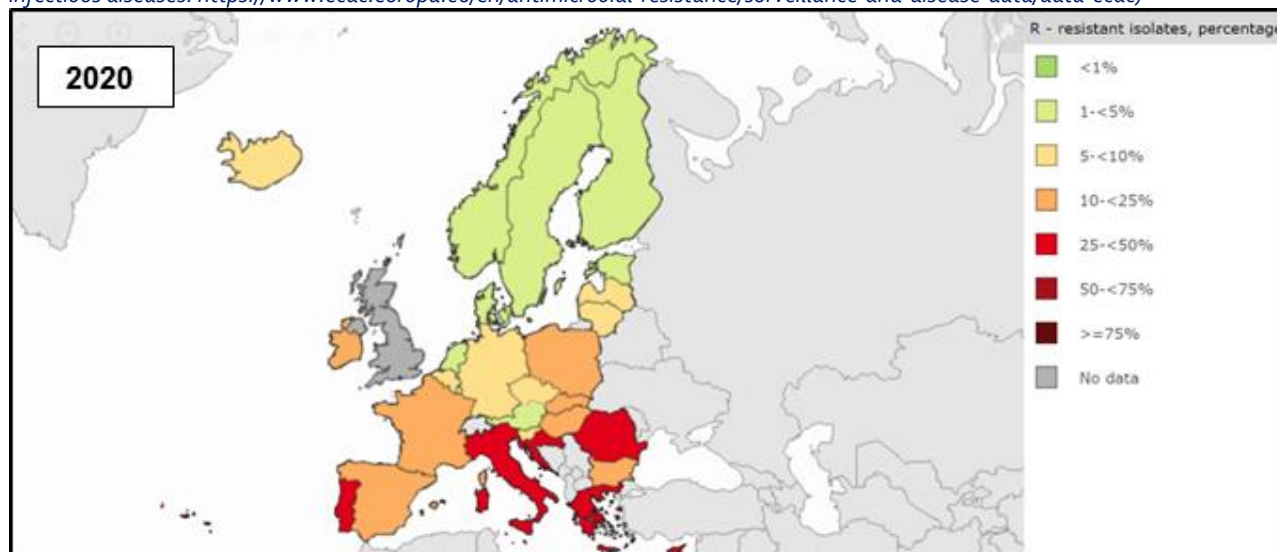
Osservando i dati riportati in tabella a pg 9, si nota una discrepanza tra le percentuali di resistenza verso cefoxitin e verso oxacillina ed inoltre, il numero di ceppi testati verso oxacillina è da 3 a 6 volte maggiore rispetto a quello dei ceppi testati verso cefoxitin. In particolare, infatti, la percentuale di ceppi resistenti a cefoxitin è andata aumentando negli anni dal 2017 al 2020, mentre quella verso oxacillina è andata riducendosi. Ciò può trovare una spiegazione da un lato nella sopradescritta maggiore sensibilità del cefoxitin nell'identificare la meticillino-resistenza, ma dall'altro è anche possibile che in alcuni sistemi semiautomatici per la produzione di antibiogrammi, lo screening verso cefoxitin non venga rilasciato automaticamente al momento della validazione dell'antibiogramma e ciò potrebbe aver portato a sottostimare la reale prevalenza della meticillino-resistenza sul territorio.

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

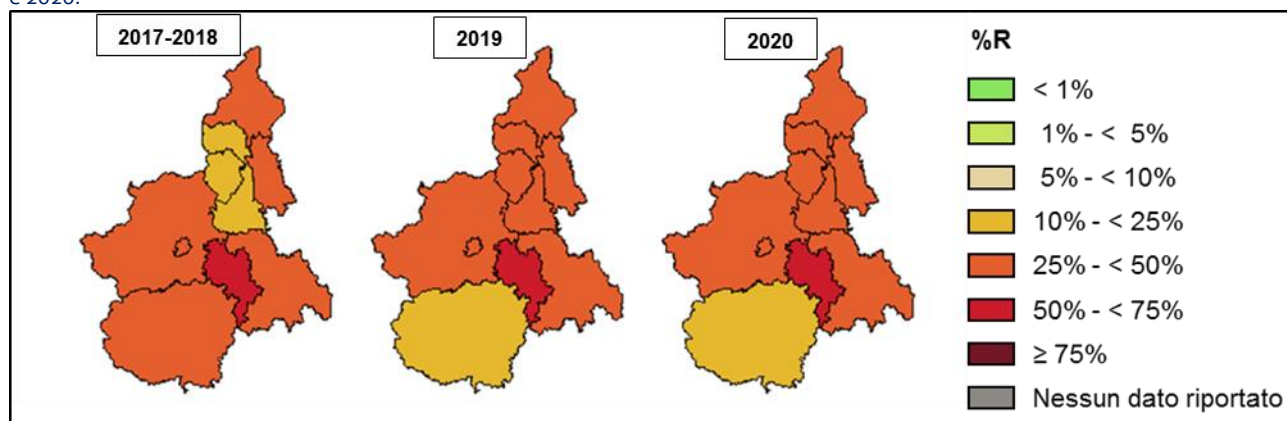
L'andamento delle resistenze per *S. aureus* in Piemonte è in lieve e costante miglioramento. Non si registrano variazioni significative nell'ultimo triennio ma il trend è in discesa. Occorre sottolineare come MRSA al 35,2% nel 2020 resti significativamente superiore alla media Europea (inferiore al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

***Staphylococcus aureus* meticillino resistente (MRSA)**

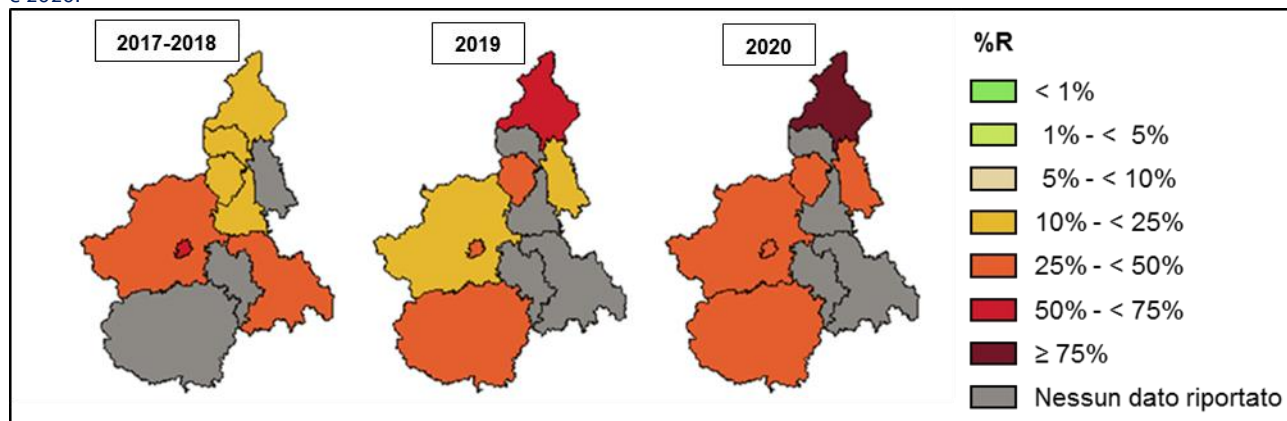
Staphylococcus aureus. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati meticillino resistenti (MRSA). (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



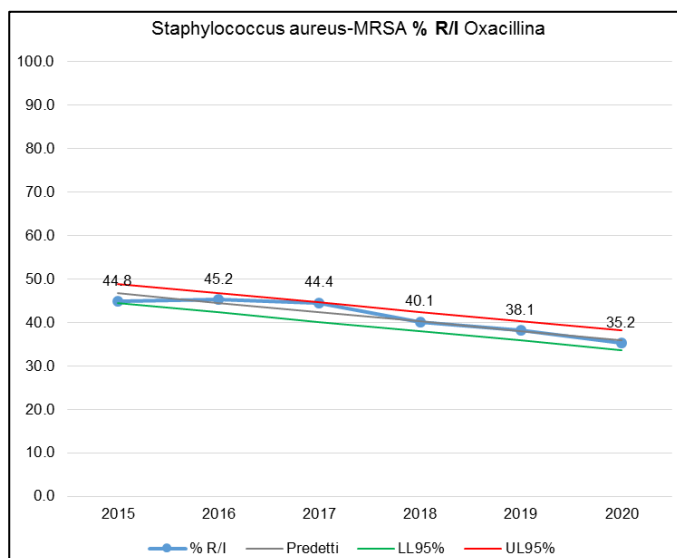
Staphylococcus aureus. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a oxacillina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



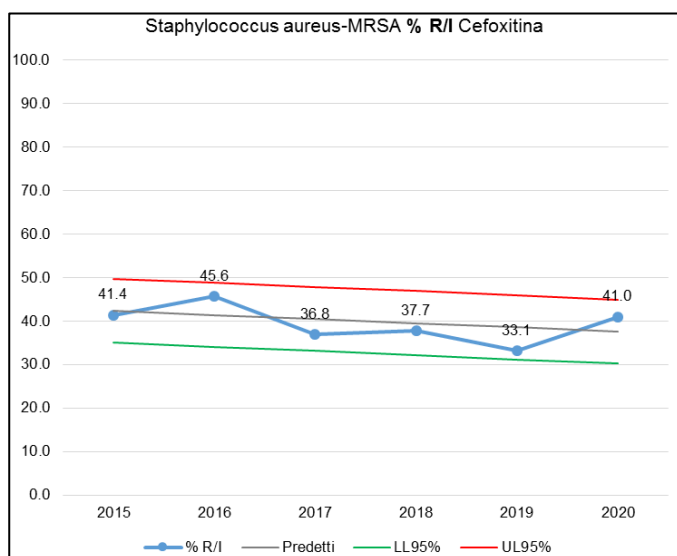
Staphylococcus aureus. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a cefoxitina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Staphylococcus aureus. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a oxacillina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



Staphylococcus aureus. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a cefoxitina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



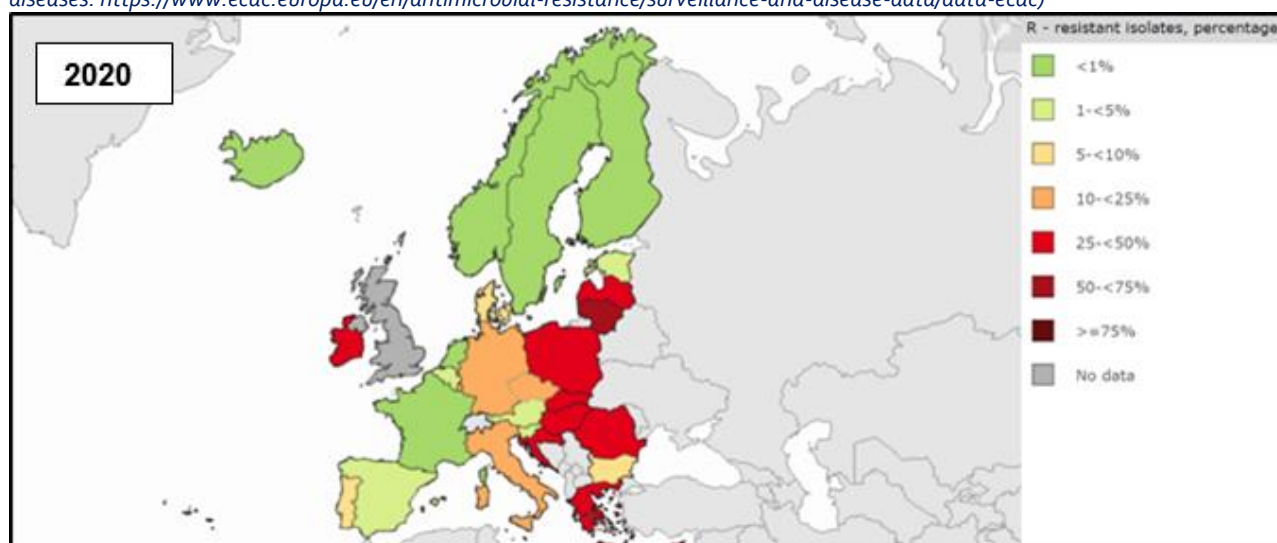
ENTEROCOCCUS FAECIUM

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

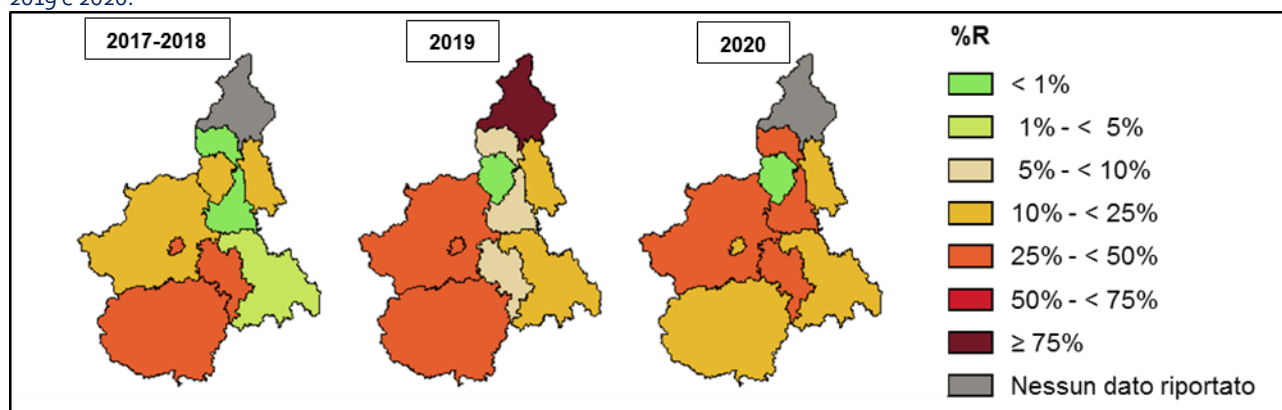
Gli enterococchi, specialmente *E. faecium*, sono generalmente resistenti alla maggior parte degli agenti antimicrobici. La terapia delle infezioni causate da enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) è difficile e con poche opzioni. I VRE sono noti per il diffondersi in modo efficiente e persistente nell'ambiente ospedaliero colonizzando molti individui di cui solo pochi, fortunatamente, sviluppano successivamente infezioni. La determinazione della MIC può essere eseguita mediante diluizione in agar, microdiluizione in brodo o metodi a gradiente di concentrazione. La resistenza a vancomicina si mantiene su valori stabili intorno al 20% con una lieve tendenza ad incrementare nel 2020.

Enterococcus Faecium. Resistenza ai glicopeptidi

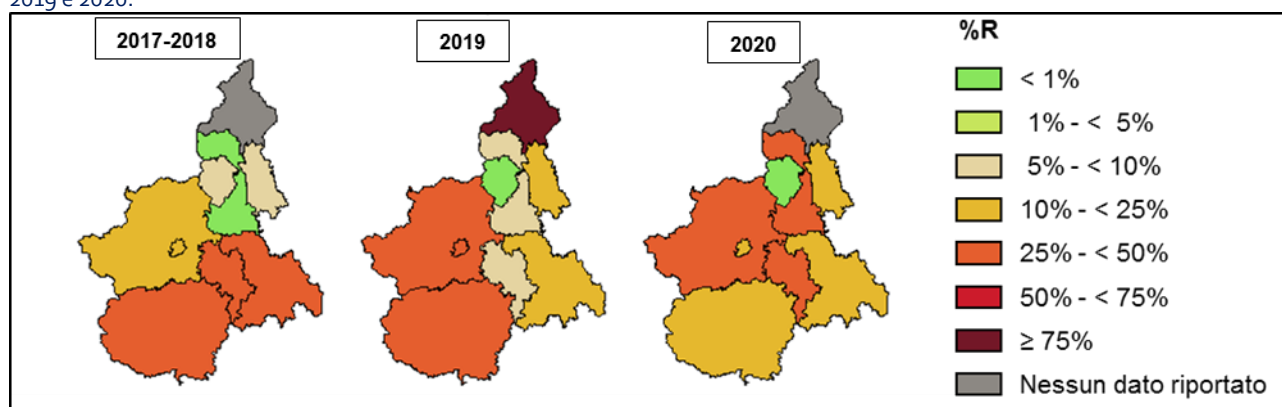
Enterococcus Faecium. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti alla vancomicina (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



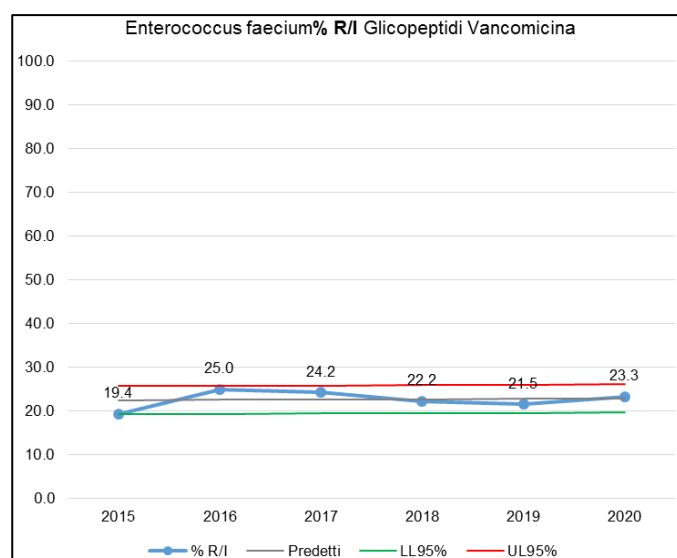
Enterococcus Faecium. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a vancomicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



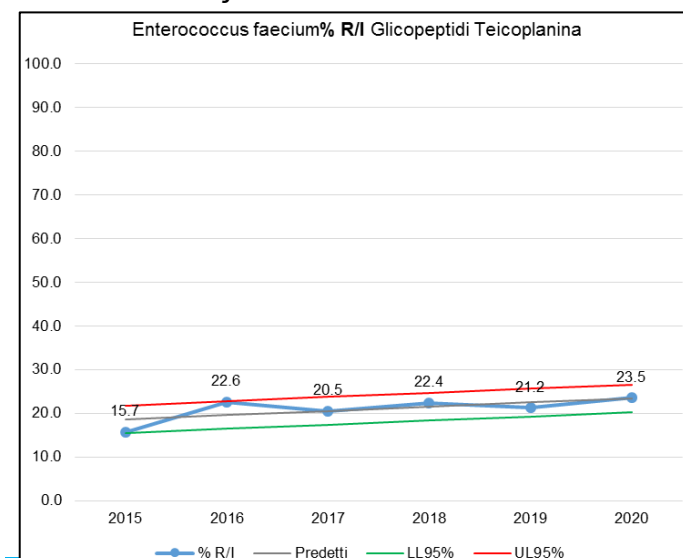
Enterococcus Faecium. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a teicoplanina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Enterococcus Faecium. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a vancomicina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



Enterococcus Faecium. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a teicoplanina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



ENTEROCOCCUS FAECALIS

Enterococcus faecalis mantiene un profilo di resistenza migliore rispetto agli altri enterococchi pur restando intrinsecamente resistente a diversi antibiotici, tra cui cefalosporine, sulfonamidi e aminoglicosidi a basse concentrazioni. Gli aminoglicosidi, come gentamicina o streptomina, hanno un effetto sinergico in combinazione con penicilline o glicopeptidi per la terapia delle infezioni da enterococchi. Questo effetto sinergico si perde se i ceppi presentano un alto livello di resistenza agli aminoglicosidi. In Piemonte, nel 2020, la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (complessivamente gentamicina e streptomina) in *E. faecalis* è stata **24,8%**, in decremento rispetto agli anni precedenti; inoltre, dai dati emerge una resistenza alla vancomicina che si è mantenuta bassa, ma con valori più alti rispetto alla media italiana 3,3% versus 1,5%.

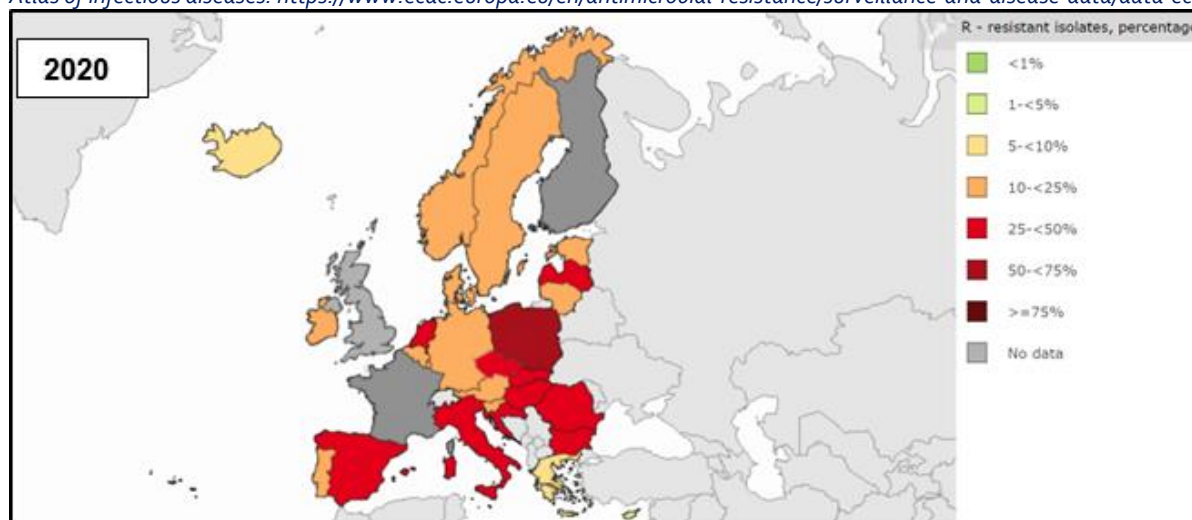
Osservando i dati riportati in tabella a pag. 8, si nota una prevalenza di resistenza verso vancomicina doppia rispetto alla media nazionale. Analogamente, anche la resistenza verso teicoplanina è più alta della media nazionale. È possibile che alcuni isolati fossero *Enterococcus gallinarum* od *Enterococcus casseliflavus*, con resistenza intrinseca verso vancomicina, ed altri degli *E. faecium*, non correttamente identificati.

Analogamente, la discreta prevalenza di resistenza verso ampicillina da parte di *E. faecalis* riportata nel grafico a pag. 33 è insolita. Infatti, è indicata da EUCAST come fenotipo eccezionale. Potrebbe derivare da una non perfetta identificazione dell'isolato (probabile *E. faecium*).

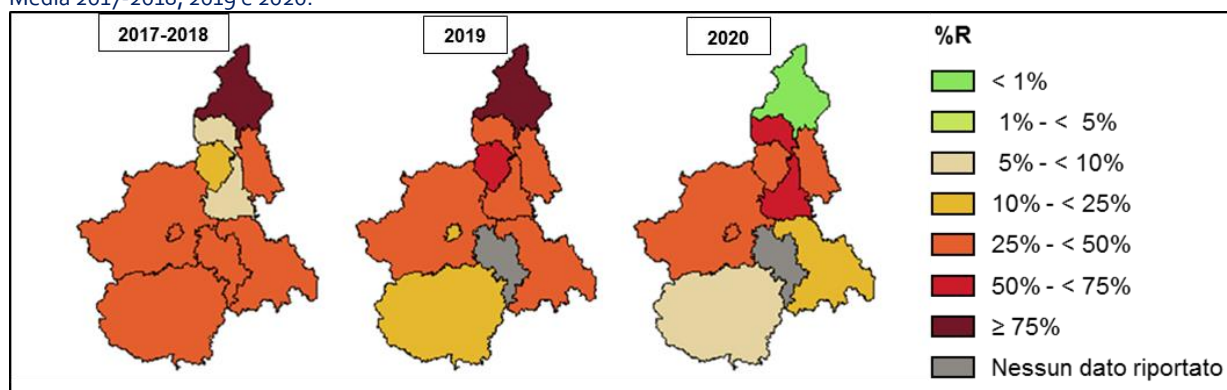
Occorre probabilmente una maggior attenzione da parte dei laboratori nel verificare la corretta identificazione dei microrganismi isolati.

***Enterococcus Faecalis*. Resistenza agli aminoglicosidi.**

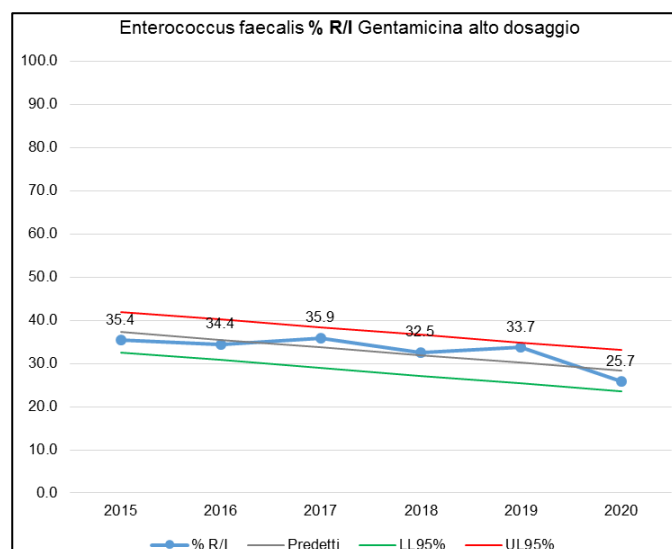
***Enterococcus faecalis*. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti alla gentamicina ad alto dosaggio** (Da *Surveillance Atlas of infectious diseases*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Enterococcus Faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a gentamicina ad alto dosaggio. Distribuzione territoriale.
Media 2017-2018; 2019 e 2020.

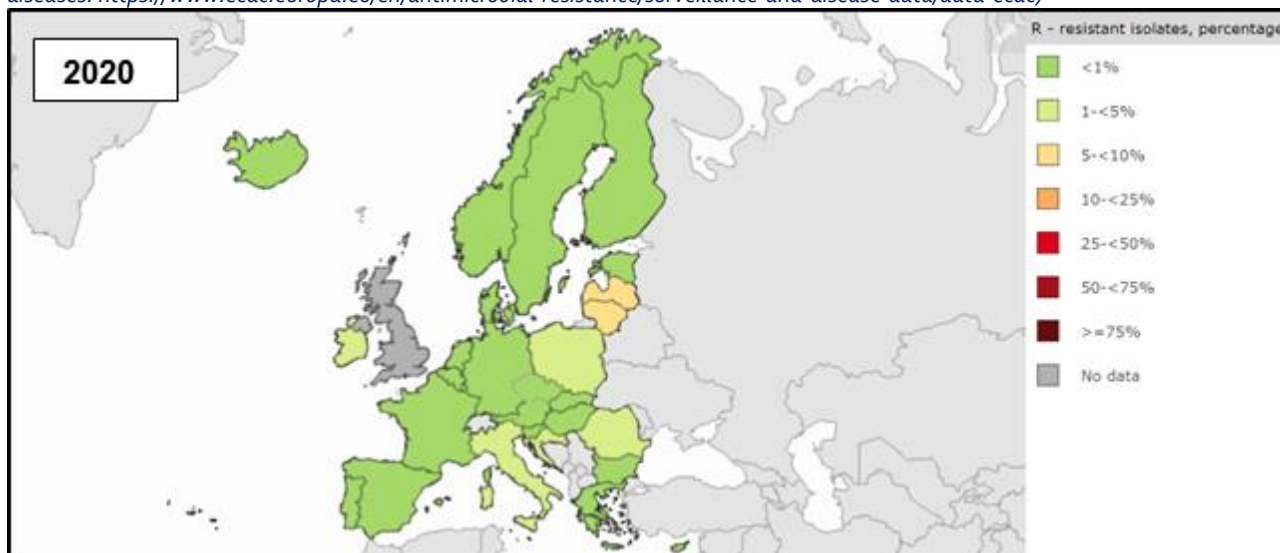


Enterococcus faecalis. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a gentamicina ad alto dosaggio, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.

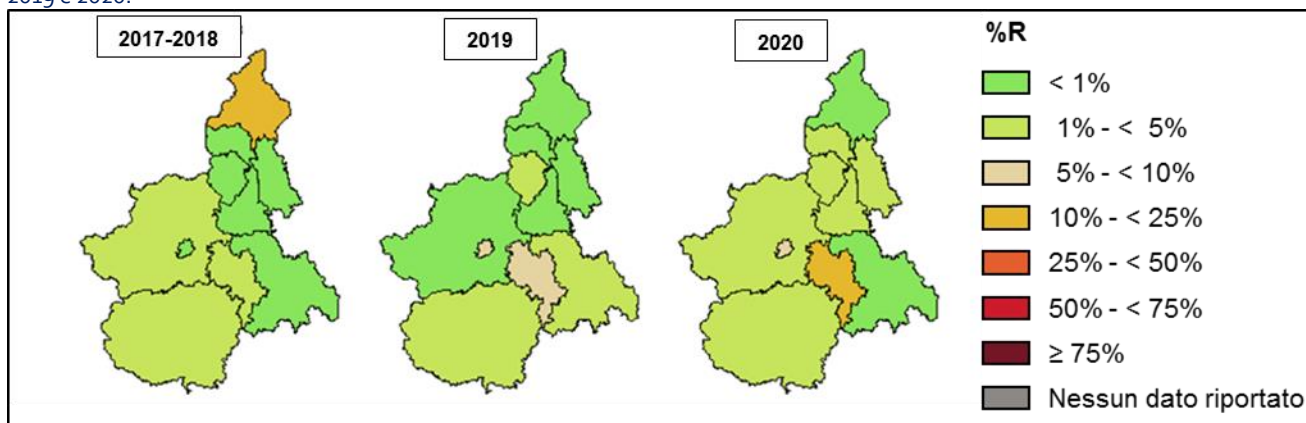


***Enterococcus faecalis*. Resistenza ai glicopeptidi.**

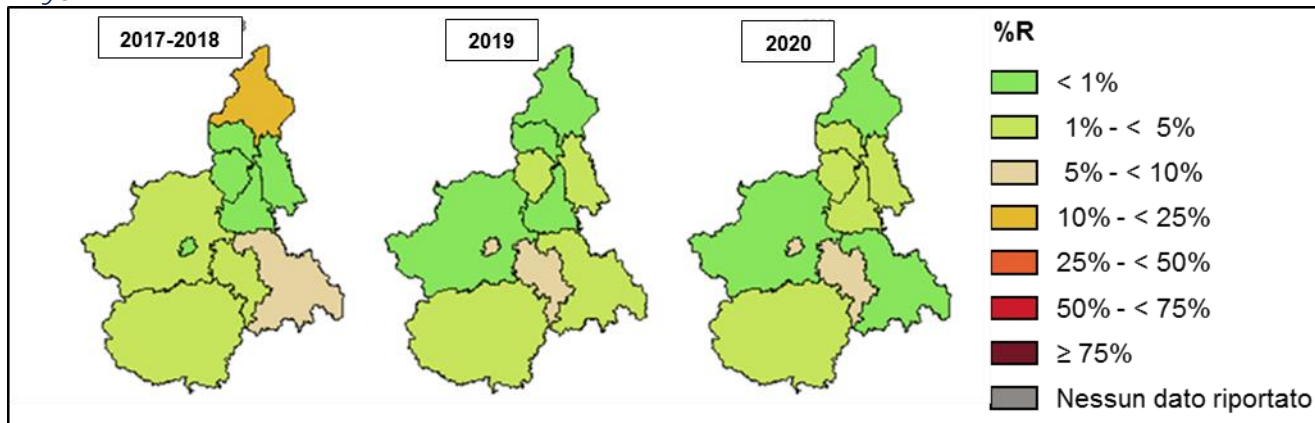
Enterococcus Faecalis. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti alla vancomicina (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



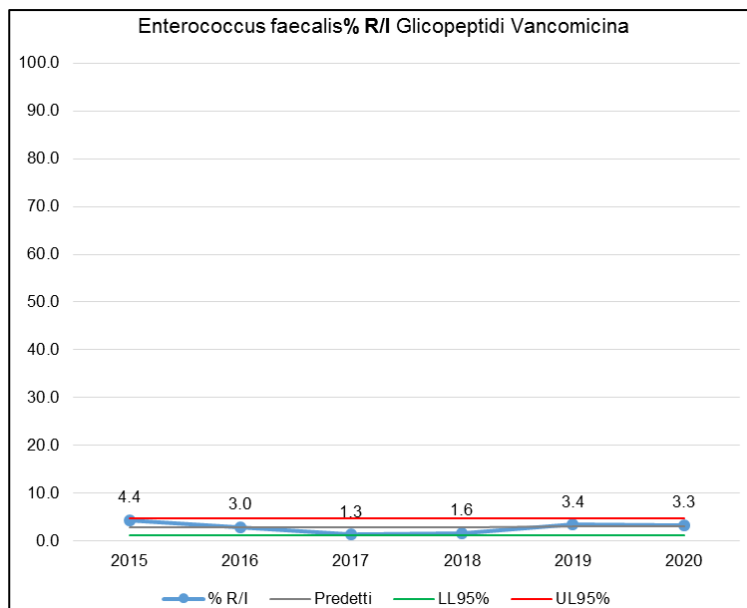
Enterococcus faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti alla vancomicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



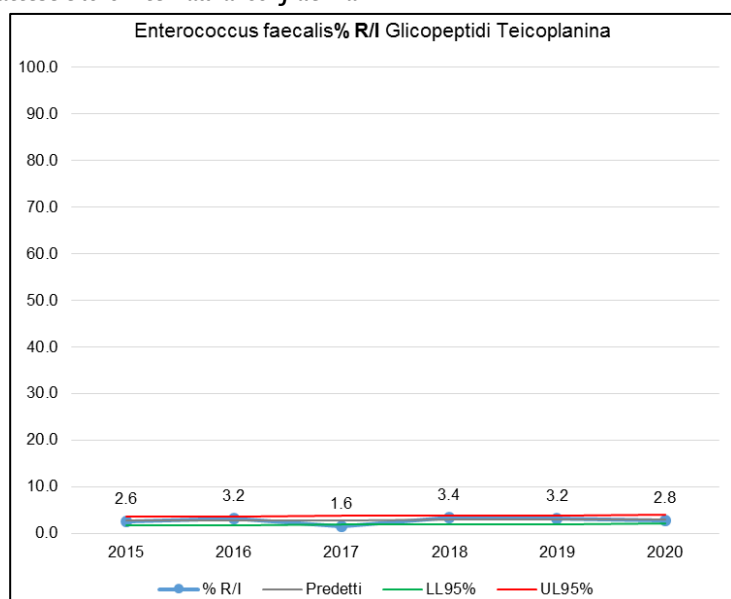
Enterococcus faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti alla teicoplanina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



***Enterococcus faecalis*. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a vancomicina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.**

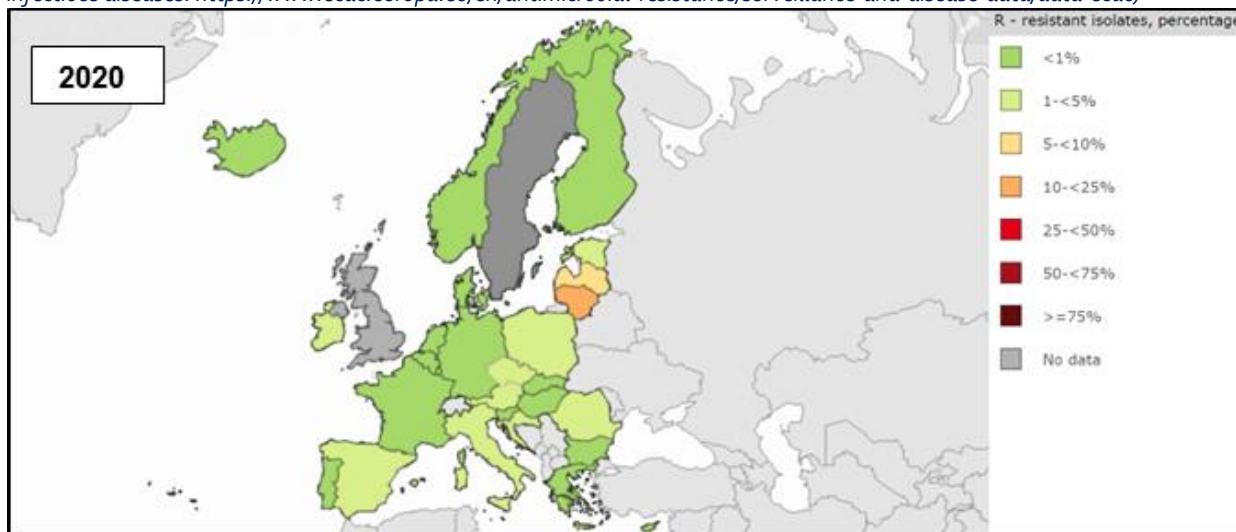


***Enterococcus faecalis*. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a teicoplanina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.**

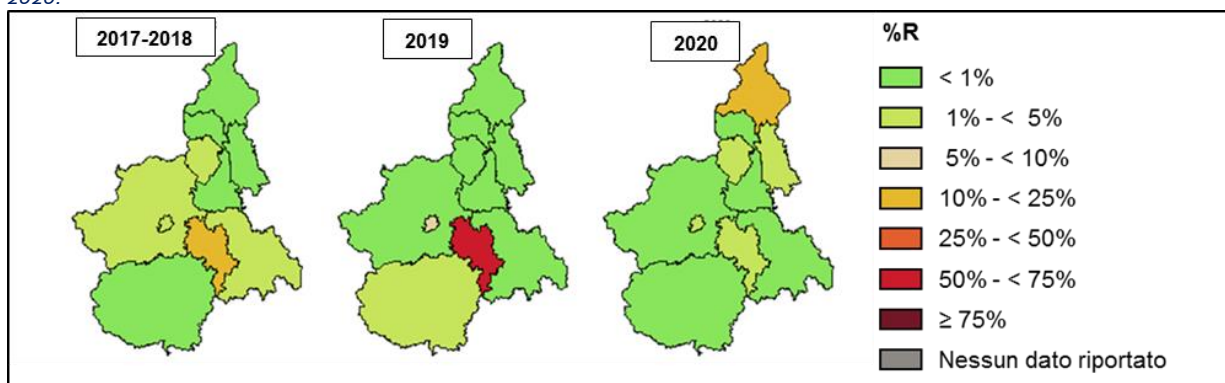


Enterococcus faecalis. Resistenza alle aminopenicilline

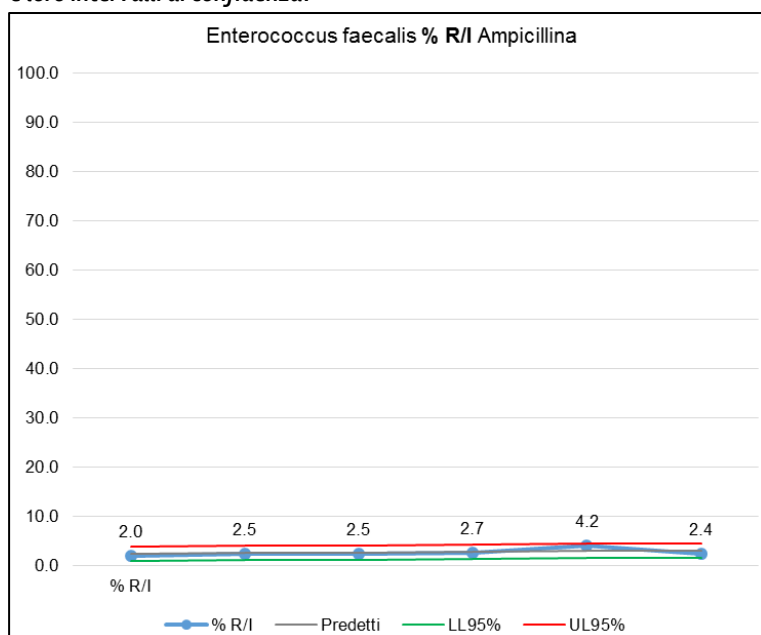
Enterococcus Faecalis. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti alle aminopenicilline (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Enterococcus faecalis. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti ad ampicillina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Enterococcus faecalis. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a Ampicillina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.



STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Streptococcus pneumoniae è la causa più comune di polmonite comunitaria (CAP) ed è uno dei microrganismi più isolato nelle meningiti [18].

La resistenza alla penicillina, anche di basso grado, si associa ad un aumento della mortalità quando la meningite è trattata con benzilpenicillina.

La vaccinazione contro diversi sierotipi di pneumococco, che negli anni si ampiamente diffusa, potrebbe influenzare la circolazione di ceppi batterici resistenti non presenti nei sierotipi vaccinali.

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

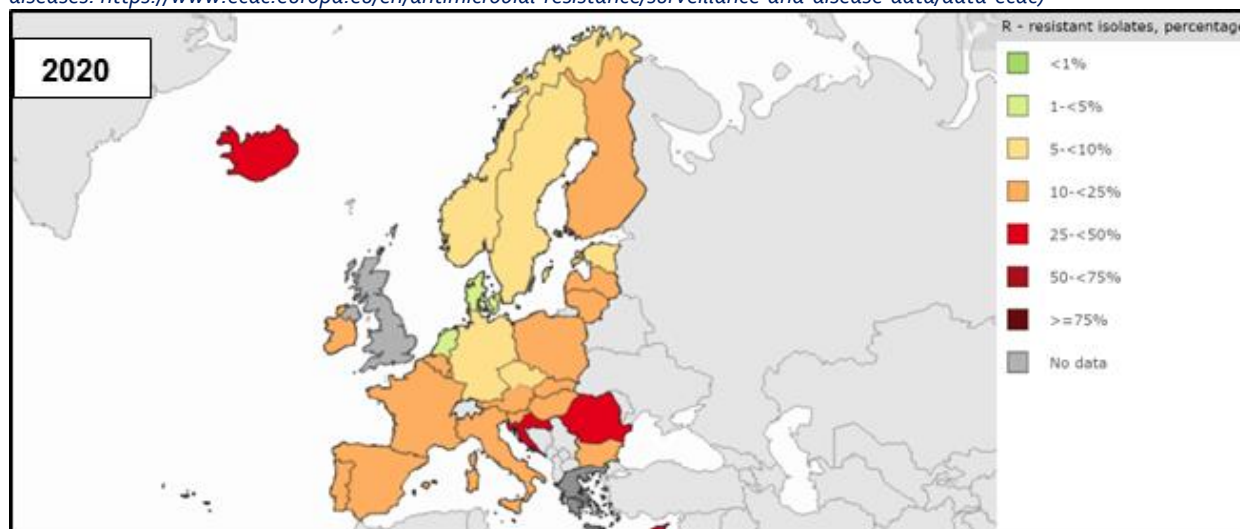
Streptococcus pneumoniae contiene 6 PBP (penicillin binding protein) che sono proteine appartenenti alla classe delle transpeptidasi. Queste svolgono importanti funzioni biosintetiche, partecipando alle ultime fasi della formazione del peptidoglicano, il maggior componente della parete batterica. Il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

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

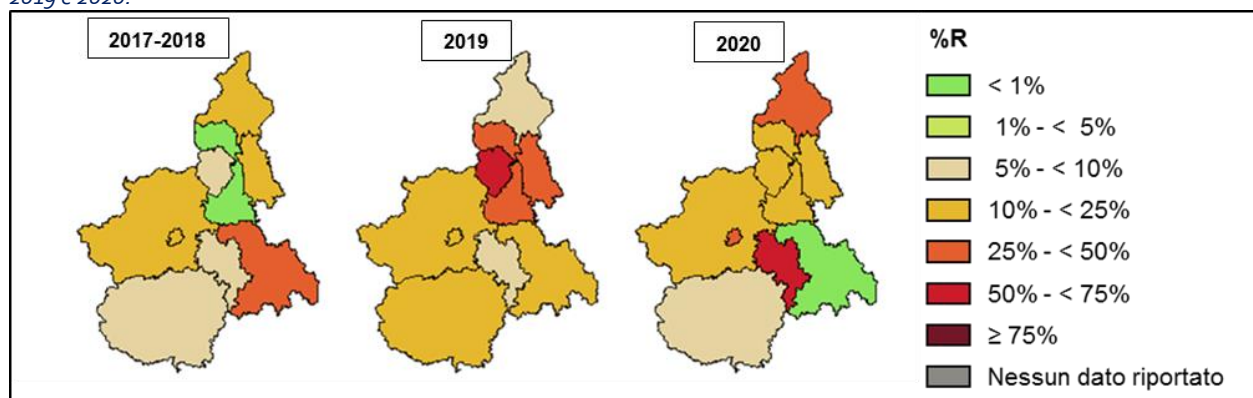
In Piemonte la resistenza alla penicillina rimane stabile attestandosi intorno al 5% mentre si assiste ad un aumento significativo della resistenza verso i macrolidi: 19,1% nel 2020 vs 14,3% nel biennio 2017-2018 (incremento del 4,4%). Va notato che nel 2020, è stata riscontrata una riduzione del numero di isolati segnalati rispetto agli anni precedenti probabilmente per effetto delle misure di contrasto (mascherine, distanziamento fisico, lockdown) adottate nella pandemia da SARS-CoV-2.

Streptococcus pneumoniae. Resistenza ai macrolidi

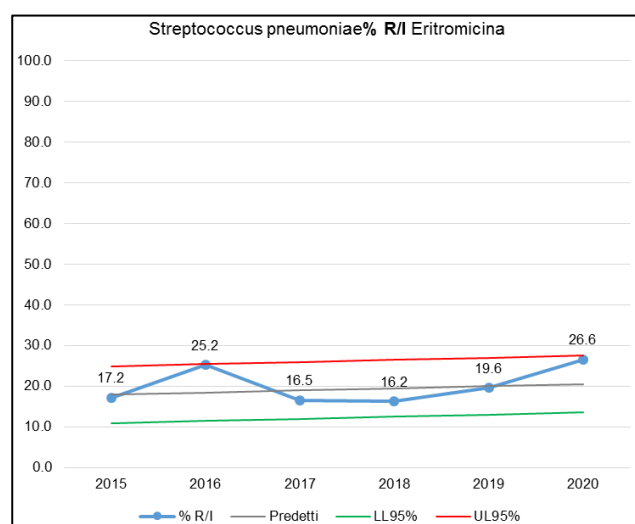
Streptococcus pneumoniae. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti ai macrolidi (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Streptococcus pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti ad eritromicina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.

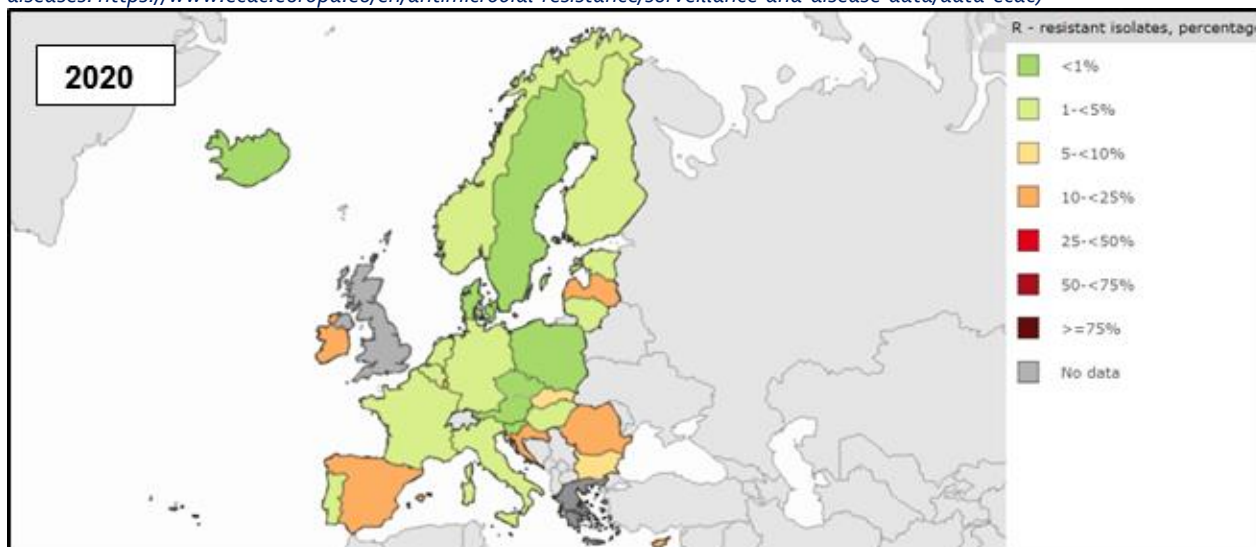


Streptococcus pneumoniae. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a eritromicina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza.

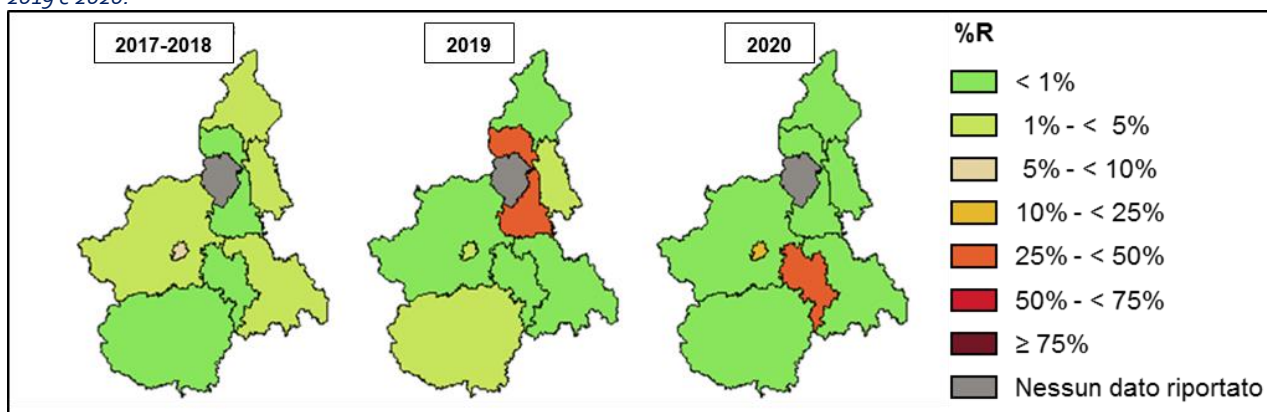


***Streptococcus pneumoniae*. Resistenza a penicillina**

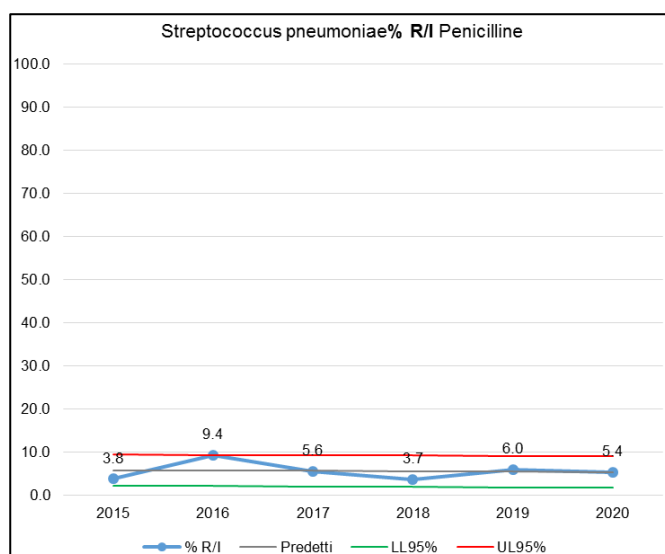
Streptococcus pneumoniae. Regione europea, 2020. Percentuale di isolati resistenti a penicillina (Da Surveillance Atlas of infectious diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)



Streptococcus pneumoniae. Piemonte. Percentuale di isolati resistenti a penicillina. Distribuzione territoriale. Media 2017-2018; 2019 e 2020.



Streptococcus pneumoniae. Piemonte 2015-2020. Percentuali di isolati non sensibili (R/I) a penicillina, stima delle percentuali attese e loro intervalli di confidenza



Bibliografia

- 1 https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- 2 <https://www.eucast.org/newsiandr/>
- 3 Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2012;3:110. Published 2012 Apr 2.
- 4 Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(3):122. Published 2019 Aug 19.
- 5 Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel).* 2017;6(1):1. Published 2017 Dec 21.
- 6 Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(4):186. Published 2020 Apr 16.
- 7 Nag VL, Kaur N. Superinfections in COVID-19 Patients: Role of Antimicrobials. *Dubai Medical Journal.* 2021;81-90. Published 2021 May 4.
- 8 Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (Basel).* 2020 Mar 12;9(3):119.
- 9 Park SY, Choo JW, Kwon SH, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother.* 2013;45(3):325-330.
- 10 https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf
- 11 https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Breakpoints_in_brackets.pdf
- 12 Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:39. Published 2017 Feb 15.
- 13 Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-661.
- 14 Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, Suzuki Y, Nagasawa Z, Otsuka Y, Nakae T, Sunakawa K. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA. *J Infect Chemother.* 2007 Apr;13(2):79-86.
- 15 Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):781-91.
- 16 https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
- 17 García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jan 30;32(2):e00058-18.
- 18 Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7):a010215. Published 2013 Jul 1.