



RAPPORTI ISTISAN 18|22

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia

Rapporto del quinquennio 2012-2016

S. Bellino, S. Iacchini, M. Monaco, F. Prestinaci,
C. Lucarelli, M. Del Grosso, R. Camilli, G. Errico,
F. D'Ancona, P. Pezzotti, A. Pantosti e il Gruppo AR-ISS



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**AR-ISS: sorveglianza
dell'antibiotico-resistenza in Italia**

Rapporto del quinquennio 2012-2016

Stefania Bellino (a), Simone Iacchini (a), Monica Monaco (a),
Francesca Prestinaci (b), Claudia Lucarelli (a), Maria Del Grosso (a),
Romina Camilli (a), Giulia Errico (a), Fortunato D'Ancona (a), Patrizio Pezzotti
(a), Annalisa Pantosti (a) e il Gruppo AR-ISS

(a) Dipartimento Malattie Infettive

(b) Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
18/22

Istituto Superiore di Sanità

AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del quinquennio 2012-2016.

Stefania Bellino, Simone Iacchini, Monica Monaco, Francesca Prestinaci, Claudia Lucarelli, Maria Del Grosso, Romina Camilli, Giulia Errico, Fortunato D'Ancona, Patrizio Pezzotti, Annalisa Pantosti e il Gruppo AR-ISS 2018, vi, 98 p. Rapporti ISTISAN 18/22

La sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (AR-ISS), rappresenta uno strumento essenziale per studiare e descrivere l'emergenza e la diffusione del fenomeno in Italia. La sorveglianza è basata su laboratori ospedalieri sentinella presenti su tutto il territorio nazionale, che inviano i dati di sensibilità agli antibiotici ottenuti nella normale routine di laboratorio per patogeni isolati da infezioni invasive (sangue o *liquor*). I patogeni sotto sorveglianza sono 8: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* come batteri Gram-positivi, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* species come batteri Gram-negativi. Il monitoraggio della situazione epidemiologica in Italia è fondamentale per valutare la resistenza alle diverse classi di antibiotici particolarmente importanti in terapia per uno specifico patogeno, per studiare la diffusione dell'antibiotico-resistenza sul territorio nazionale e per seguirne l'andamento nel tempo. In questo Rapporto vengono presentati i risultati relativi al quinquennio 2012-2016.

Parole chiave: Sistema di sorveglianza; Antibiotico-resistenza

Istituto Superiore di Sanità

AR-ISS: antibiotic resistance surveillance in Italy. Report for five-year period 2012-2016.

Stefania Bellino, Simone Iacchini, Monica Monaco, Francesca Prestinaci, Claudia Lucarelli, Maria Del Grosso, Romina Camilli, Giulia Errico, Fortunato D'Ancona, Patrizio Pezzotti, Annalisa Pantosti and AR-ISS Group 2018, vi, 98 p. Rapporti ISTISAN 18/22 (in Italian)

The antibiotic-resistance surveillance network, coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) is an essential tool for studying and describing the emergence and spread of the phenomenon in Italy. The surveillance system is based on sentinel hospital laboratories present throughout the country, which send routine antibiotic susceptibility data for selected pathogens from invasive infections (blood or cerebrospinal fluid). The bacterial species under surveillance are 8: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* as Gram-positive, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species as Gram-negative. The epidemiological monitoring in Italy is fundamental to evaluate the resistance to different classes of antibiotics particularly important in therapy for a specific pathogen, to study the spread of antibiotic-resistance on the national territory and to follow its trend over time. This report presents the results for a five-year period 2012-2016.

Key words: Surveillance system; Antimicrobial resistance

Per informazioni su questo documento scrivere a: annalisa.pantosti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Prestinaci F, Lucarelli C, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A e il Gruppo AR-ISS. *AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del quinquennio 2012-2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/22).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



**Composizione del Gruppo di lavoro AR-ISS
(Rete di sorveglianza sull'Antibiotico Resistenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità)**

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, Roma

Annalisa Pantosti (*referente*)
Stefania Bellino
Romina Camilli
Fabio D'Ambrosio
Fortunato D'Ancona
Maria Del Grosso
Giulia Errico
Simone Iacchini
Claudia Lucarelli
Monica Monaco
Anna Maria Marella
Patrizio Pezzotti
Francesca Prestinaci
Roberta Urciuoli

LABORATORI DI MICROBIOLOGIA PARTECIPANTI ALLA RETE AR-ISS

per Regione/Provincia Autonoma e Struttura di appartenenza (*Referente per la rete AR-ISS*)

Campania[^]

ASL Avellino - Presidio Ospedaliero S. Angelo dei Lombardi	Avellino
Azienda Ospedaliera S. G. Moscati	Avellino
Presidio Ospedaliero S. G. Moscati	Aversa (CE)
Azienda Ospedaliera G. Rummo	Benevento
Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano	Caserta
ASL Napoli 1 - Presidio Ospedaliero Ascalesi	Napoli
ASL Napoli 2 - Laboratorio Unico logico	Napoli
ASL Napoli 3 - Presidio Ospedaliero Gragnano	Napoli
Azienda Ospedaliera A. Cardarelli	Napoli
Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon (PO Santobono)	Napoli
Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon (PO Pausilipon)	Napoli
Azienda Ospedaliera dei Colli (Pres. Monaldi - Pres. Cotugno - Pres. CTO)	Napoli
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	Napoli
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	Napoli
ASL Salerno - Presidio Ospedaliero Umberto I	Nocera (SA)
Azienda Ospedaliera S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona	Salerno

Calabria

Ospedali Riuniti Melacrino-Morelli (A. Barbaro)	Reggio Calabria
--	-----------------

Emilia-Romagna

Laboratorio Unico-Centro Servizi AUSL della Romagna (M. F. Pedna)	Cesena (FC)
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara* (M. R. Rossi)	Ferrara

Friuli-Venezia Giulia

Azienda Ospedaliero-Universitaria S. M. della Misericordia (A. Sartor)	Udine
---	-------

Lazio

ASL Roma 1 (PO S. Filippo Neri - Osp. S. Spirito)* (<i>M. Meledandri</i>)	Roma
Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini (<i>G. Parisi</i>)	Roma
INMI L. Spallanzani IRCCS (<i>E. Bordi</i>)	Roma
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (<i>P. Bernaschi</i>)	Roma

Liguria

Ente Ospedaliero Ospedali Galliera (<i>D. Usiglio</i>)	Genova
ASL 1 Imperiese – Ospedale di Sanremo* (<i>P. A. Dusi</i>)	Sanremo (IM)
Ospedale San Paolo* (<i>R. Bona</i>)	Savona

Lombardia

Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII (<i>F. Vailati</i>)	Bergamo
Ospedale Valduce (<i>A. Papa</i>)	Como
Ospedale A. Manzoni* (<i>B. Pini</i>)	Lecco
Ospedale Civile* (<i>P. Mirri</i>)	Legnano (MI)
Fondazione IRCCS Ca' Granda Osp. Maggiore Policlinico (<i>A. Restelli</i>)	Milano
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (<i>D. Morelli</i>)	Milano
Ospedale S. Raffaele (<i>P. Cichero</i>)	Milano
Azienda Ospedaliera Valtellina e Valchiavenna (Presidio di Sondalo)* (<i>E. Libanori</i>)	Sondalo (SO)
Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate (PO di Vimercate)* (<i>S. Bracco</i>)	Vimercate (MB)
ASST Melegnano-Martesana (PO di Vizzolo Predabissi)* (<i>E. Bianchi</i>)	Melegnano (MI)

Marche

Ospedale Torrette Umberto I (<i>E. Manso</i>)	Ancona
--	--------

Provincia Autonoma Bolzano

Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio di Bolzano* (<i>R. Aschbacher</i>)	Bolzano
--	---------

Provincia Autonoma Trento

Ospedale S. M. Del Carmine (<i>P. Gualdi</i>)	Rovereto (TN)
Ospedale di Trento (PO S. Chiara - Villa Rosa - Villa Igea) (<i>P. Lanzafame</i>)	Trento

Piemonte

Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo (<i>A. Rocchetti</i>)	Alessandria
---	-------------

Ospedale Cardinal G. Massaia (<i>I. Vada</i>)	Asti
ASL 12 Biella (<i>A. Malabaila</i>)	Biella
Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle (<i>F. Piana</i>)	Cuneo
Azienda Ospedaliera Universitaria S. L. Gonzaga (<i>G. De Renzi</i>)	Orbassano (TO)
Azienda Città della Salute e della Scienza (Pres. Molinette) (<i>R. Cavallo</i>)	Torino
Ospedale OIRM S. Anna (<i>G. De Intinis</i>)	Torino
ASL TO 2- Torino Nord Emergenza S. Giovanni Bosco (<i>A. De Bernochi</i>)	Torino
ASL 14 (Osp. Castelli) (<i>C. Canale</i>)	Pallanza (VB)
Ospedale Sant'Andrea (<i>F. Milano</i>)	Vercelli
Puglia	
Università degli Studi di Bari (Policlinico di Bari) (<i>A. Mosca</i>)	Bari
Azienda Mista Ospedaliera Universitaria OR di Foggia* (<i>A. Di Taranto</i>)	Foggia
Sardegna	
Ospedale G. Brotzu* (<i>C. Crociani</i>)	Cagliari
Ospedale Civile SS. Annunziata* (<i>G. M. Porcheddu</i>)	Sassari
Sicilia	
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele (<i>A. Imbriani</i>)	Catania
Azienda Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello (PO Villa Sofia) (<i>T. Stampone</i>)	Palermo
Toscana	
Azienda USL 11 Empoli (PO San Giuseppe, Degli Infermi, San Pietro Igneo)* (<i>C. Dodi</i>)	Empoli (FI)
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (<i>P. Pecile</i>)	Firenze
Policlinico S.M. alle Scotte* (<i>M. M. D'Andrea</i>)	Siena
Umbria	
Ospedale S.M. della Misericordia* (<i>A. Mencacci</i>)	Perugia
Veneto	
ULSS 15-Alta Padovana (PO di Cittadella, PO di Camposampiero) (<i>P. Sartore</i>)	Cittadella (PD)
ULSS 12 Veneziana (PO Mestre - Osp. dell'Angelo) (<i>S. Grandesso</i>)	Mestre (VE)

^Per la Regione Campania si ringrazia il dott. Bruno Sarnelli e i referenti dei laboratori partecipanti.

*Denominazione delle strutture al 2016.

INDICE

Introduzione	1
Metodi del sistema di sorveglianza	3
Metodi epidemiologici.....	3
Eventi sotto sorveglianza e loro definizione di caso	3
Rilevazione e raccolta dati	3
Analisi dei dati	4
Metodi microbiologici	4
Metodi per la rilevazione della sensibilità.....	4
Controllo di qualità esterno	4
Studi microbiologici <i>ad hoc</i>	5
Risultati della sorveglianza epidemiologica	6
Batteri Gram-positivi	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20
<i>Enterococcus faecalis</i>	28
<i>Enterococcus faecium</i>	32
Batteri Gram-negativi	37
<i>Escherichia coli</i>	37
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48
<i>Acinetobacter species</i>	52
Risultati della sorveglianza microbiologica	58
Controllo di qualità esterno.....	58
<i>Staphylococcus aureus</i>	59
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	60
<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterococcus faecium</i>	61
<i>Escherichia coli</i>	61
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	65
<i>Acinetobacter species</i>	66
Studi microbiologici	68
Primo studio AR-ISS (2011-2013).....	68
Secondo studio AR-ISS (2016)	69
Studio EuSCAPE (2013-2014).....	69
Conclusioni	72
Bibliografia	75

Appendice A	
Caratteristiche demografiche dei pazienti	77
Appendice B	
Resistenze per anno	83
Appendice C	
Trend delle resistenze	89

INTRODUZIONE

L'antibiotico-resistenza è uno dei principali problemi di sanità pubblica con un forte impatto sia in ambito clinico che economico. Negli ultimi decenni ha assunto una rilevanza globale tale da indurre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) e l'Unione Europea (UE) a lanciare l'allarme e proporre piani strategici per contenere il fenomeno. Il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) di Stoccolma ha, pertanto, elaborato protocolli e documenti proponendo azioni mirate di contenimento del fenomeno.

Nel settembre 2017 è stata lanciata la *European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Health Care-Associated Infections* (EU-JAMRAI) con lo scopo di adottare e implementare azioni concrete per fronteggiare l'antibiotico resistenza e le infezioni correlate all'assistenza. La Joint Action, coordinata dall'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), coinvolge oltre 40 partner di 27 Paesi europei tra cui l'Italia; in particolare l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) partecipa con diverse attività tra le quali il coordinamento del *workpackage* "Evaluation".

A novembre 2017 è stato approvato con un'intesa tra il governo e le regioni il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 con l'obiettivo di individuare strategie, con un approccio One Health, coerenti con gli obiettivi dei piani di azione della WHO e dell'UE. La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza è uno delle aree di attività del PNCAR ed è un punto chiave per verificare l'impatto delle strategie adottate e il raggiungimento di alcuni degli indicatori del piano stesso

A livello nazionale, dal 2001 l'ISS coordina il sistema di sorveglianza AR-ISS (Antibiotico Resistenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità), un sistema sentinella basato su una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia reclutati su tutto il territorio nazionale su base volontaria, con l'obiettivo primario di descrivere frequenza e trend di antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di batteri isolati da campioni di sicura rilevanza clinica (sangue o liquor). Attraverso AR-ISS l'Italia partecipa alla sorveglianza dello *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) coordinata dall'ECDC che raccoglie dati di antibiotico-resistenza di 30 Paesi europei attraverso una piattaforma informatica, denominata TESSy (acronimo di *The European Surveillance System*). I dati italiani sono quindi elaborati, analizzati e confrontati con quelli degli altri Paesi europei e pubblicati ogni anno in occasione della Giornata degli Antibiotici (18 novembre) I dati raccolti sono anche disponibili online sul sito dell'ECDC nel "Surveillance Atlas of Infectious Diseases" (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).

La sorveglianza EARS-Net evidenzia un gradiente nord-sud nell'antibiotico-resistenza per tutti i patogeni (ECDC, 2017). Nel 2016 si registrano per esempio percentuali inferiori all'1% nella resistenza ai carbapenemi in *Klebsiella pneumoniae* nella penisola scandinava mentre in Portogallo il 5,2% degli isolati è resistente fino ad arrivare al 31,4% della Romania, 33,9% dell'Italia e 66,9% della Grecia. Analogamente per *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) si registrano percentuali inferiori al 5% nel nord Europa, tra il 10% e il 25% nell'Europa centrale e tra il 25 e il 50% nel sud Europa.

Negli ultimi anni sono state create anche reti regionali di sorveglianza, e alcune regioni (come Campania, Emilia-Romagna e Toscana) pubblicano a cadenza annuale i report sull'antibiotico-resistenza nella Regione.

Nel 2007 è stato pubblicato il primo rapporto nazionale della sorveglianza AR-ISS che presentava i dati raccolti per gli anni 2003-2005 e nel 2010 è stato pubblicato il report relativo

agli anni 2006-2008. A distanza di alcuni anni, si è ritenuto opportuno pubblicare un nuovo report che illustra i metodi e i risultati della sorveglianza dell'antibiotico-resistenza per il quinquennio 2012-2016.

La sorveglianza AR-ISS ha come obiettivo primario la descrizione dell'antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di batteri isolati da infezioni di sicura rilevanza clinica (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario che associate all'assistenza sanitaria.

Specificatamente gli obiettivi per il periodo 2012-2016 sono stati i seguenti:

- Rilevare dati di antibiotico-resistenza relativi a ceppi di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., responsabili di infezioni invasive (meningiti e batteriemie) e quindi isolati da sangue o liquor, attraverso una rete di laboratori sentinella. Per ogni microrganismo l'attenzione è stata posta prevalentemente su un antibiotico o una classe di antibiotici particolarmente importante in terapia, perché di prima scelta, nei confronti di quel patogeno, o significativo per monitorare l'andamento dell'antibiotico-resistenza.
- Descrivere i dati e diffondere i risultati in termini di trend di antibiotico-resistenza, al fine di ampliare la conoscenza del problema e di fornire un feedback verso i laboratori stessi, la comunità scientifica in generale e le autorità di sanità pubblica.
- Raccogliere dati sulla popolazione servita da ciascun laboratorio e ospedale, necessari per ottenere il denominatore degli eventi sorvegliati e valutare la rappresentatività dei dati prodotti.
- Raccogliere isolati con peculiari caratteristiche fenotipiche di particolare interesse per la sanità pubblica.
- Approfondire la caratterizzazione fenotipica e genotipica di alcuni ceppi raccolti nell'ambito della sorveglianza per migliorare le conoscenze dei cloni di batteri antibiotico-resistenti circolanti in Italia.

METODI DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA

La sorveglianza AR-ISS nel quinquennio 2012-2016 si è avvalsa del seguente supporto:

- *laboratori sentinella* partecipanti su base volontaria afferenti a strutture ospedaliere, che hanno effettuato l'identificazione e la caratterizzazione del fenotipo di resistenza dei ceppi oggetto di studio (test di sensibilità agli antibiotici);
- *coordinamento centrale epidemiologico*, responsabile della raccolta delle informazioni, del controllo di qualità dei dati (inviati dai centri al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS) delle analisi statistiche e della divulgazione dei dati;
- *coordinamento centrale microbiologico*, responsabile della raccolta e dello studio dei ceppi batterici inviati dai laboratori, presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS.

Metodi epidemiologici

Eventi sotto sorveglianza e loro definizione di caso

Sono state rilevate tutte le infezioni invasive (da sangue o liquor) per le quali sia stato eseguito un test di sensibilità, indipendentemente dal profilo di antibiotico-resistenza osservato, sostenute da *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. e definite come il primo isolamento da sangue o liquor di un paziente (eventuali isolamenti successivi dello stesso patogeno nell'arco dello stesso anno solare da uno stesso paziente sono stati esclusi).

Rilevazione e raccolta dati

La rilevazione ha riguardato sia le infezioni nosocomiali che le comunitarie. Per ogni infezione invasiva sono state raccolte le seguenti informazioni: i dati anagrafici e clinici del paziente (codice identificativo, sesso, data di nascita, regime di ricovero, reparto e data di ricovero, quadro clinico principale), i dati relativi al campione (codice del campione, data e tipo di campione - sangue o liquor) e i dati di antibiotico-resistenza (qualitativi e/o quantitativi).

I dati sono stati raccolti a cadenza trimestrale/semestrale, a secondo dell'annualità, presso il Reparto di malattie infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS (per gli anni 2012-2014) e a cadenza annuale presso il Reparto di epidemiologia, biostatistica e modelli matematici del Dipartimento di Malattie Infettive (per gli anni 2015 e 2016), dove sono stati standardizzati e aggregati in un unico database informatizzato per poi essere analizzati. Per l'input e la gestione dei dati a livello centrale è stato utilizzato il programma WHONET (software sviluppato dalla WHO per la gestione dei dati di antibiotico-resistenza e distribuito gratuitamente).

Per l'invio dei dati nel periodo oggetto di analisi sono state utilizzate tre diverse modalità:

1. Invio mediante posta elettronica del file contenente i dati esportati dagli strumenti automatizzati dei laboratori per l'esecuzione degli antibiogrammi. Tali file sono stati poi convertiti presso l'ISS dal formato originale (testo o altri formati quali Dbase, Access, Excel, ecc.) in uno compatibile con quello del programma WHONET, attraverso il modulo BacLink del software stesso;

2. immissione diretta dei dati sul sito web del progetto all'indirizzo <http://www.ariss.iss.it> (ora non più attivo), attraverso una maschera di inserimento guidata.
3. Invio automatico attraverso i sistemi informativi dei laboratori nei quali è stato installato il software MICRONET che permette una raccolta di dati giornaliera sui test effettuati dal laboratorio di microbiologia. Il sistema è stato attivo nel periodo 2012-2014.

Analisi dei dati

In questo report sono state incluse le segnalazioni raccolte a partire dal 1° gennaio 2012 fino al 31 dicembre 2016. Per l'analisi statistica ed epidemiologica dei dati archiviati è stato realizzato a livello centrale un unico database conforme ai requisiti TESSy. L'Italia infatti partecipa alla rete EARS-Net coordinata dall'ECDC, che raccoglie i dati di antibiotico-resistenza dei Paesi membri attraverso un sistema web che prevede l'*upload* da parte di utenti autorizzati. Nel presente rapporto, per la definizione della sensibilità o resistenza agli antibiotici sono stati utilizzati i criteri dell'EUCAST (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*), poiché l'utilizzo di un unico standard europeo consente una maggiore qualità delle informazioni raccolte e una più precisa comparabilità dei risultati. Per ogni patogeno sono state prodotte tabelle relative alle caratteristiche demografiche dei pazienti, al profilo di antibiotico-resistenza, alla resistenza agli antibiotici per area di ricovero e per Regione. In particolare, le tabelle con le percentuali di resistenza agli antibiotici presentano un ordine specifico a seconda del tipo di patogeno, mentre nelle figure la percentuale di resistenza è stata ordinata in maniera decrescente mantenendo però unita la classe di appartenenza dei diversi antibiotici.

Nel presente rapporto sono stati riportati i risultati delle segnalazioni inviate da 64 laboratori che hanno fatto parte della rete di sorveglianza nel periodo 2012-2016 e che hanno trasmesso i dati per almeno uno dei cinque anni considerati.

Metodi microbiologici

Metodi per la rilevazione della sensibilità

La sorveglianza AR-ISS prevede che ogni laboratorio utilizzi la propria metodica di routine per eseguire i saggi di sensibilità agli antibiotici. Dai questionari inviati periodicamente è risultato che la maggior parte dei laboratori utilizzano sistemi automatizzati, anche se questi possono talvolta essere affiancati da test manuali per patogeni o antibiotici selezionati.

Riguardo ai criteri interpretativi delle sensibilità tutti i laboratori afferenti alla sorveglianza hanno utilizzato i *breakpoint* raccomandati dall'EUCAST (EUCAST, 2016).

Controllo di qualità esterno

Per verificare la capacità di poter produrre accurati risultati per i saggi di sensibilità in vitro agli antibiotici, ciascun laboratorio ha eseguito annualmente una valutazione esterna della qualità (*External Quality Assessment*, EQA) consistente nella identificazione e definizione del profilo di sensibilità agli antibiotici per alcuni ceppi appartenenti alle specie incluse nella sorveglianza. L'EQA è organizzato dalla rete di sorveglianza europea EARS-Net, coordinata dall'ECDC in collaborazione con *United Kingdom – National External Quality Assessment Service* (UK-NEQAS) e ha anche lo scopo di valutare la comparabilità dei dati a livello europeo.

I laboratori coinvolti nell'EQA devono specificare i metodi e le linee guida interpretative utilizzate e riportare i risultati dei saggi di sensibilità agli antibiotici utilizzando le categorie sensibile, intermedio e resistente.

Studi microbiologici *ad hoc*

Allo scopo di approfondire i meccanismi genetici responsabili della resistenza agli antibiotici, e di studiare l'emergenza, la circolazione e l'evoluzione dei cloni antibiotico-resistenti più diffusi nel nostro Paese, nell'ambito della sorveglianza AR-ISS, vengono effettuati studi microbiologici *ad hoc* che prevedono la raccolta di ceppi appartenenti alle specie batteriche sotto sorveglianza con particolari profili di resistenza clinicamente rilevanti e di impatto per la sanità pubblica. Alcuni di questi studi sono stati effettuati nell'ambito di studi europei coordinati dall'ECDC.

RISULTATI DELLA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

La crescente diffusione di batteri patogeni resistenti agli antibiotici rappresenta una delle più gravi emergenze di salute pubblica. In questo contesto, la raccolta dei dati di sorveglianza microbiologica risulta fondamentale per la pianificazione e conduzione di programmi volti al controllo delle infezioni in generale e delle infezioni correlate alle pratiche assistenziali. Pertanto, la sorveglianza e l'analisi di isolati invasivi svolgono un ruolo importante sia per quantificare il problema dell'antibiotico-resistenza in infezioni invasive, spesso associate ad un alto tasso di mortalità, che per la scelta di un'appropriata terapia antibiotica.

I dati raccolti negli anni 2012-2016 sono relativi agli isolati microbici provenienti soprattutto da emocolture (circa il 97% dei casi), appartenenti alle seguenti otto specie:

- Batteri Gram-positivi:
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Enterococcus faecium*
- Batteri Gram-negativi:
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter species*

La Tabella 1 mostra il numero di laboratori partecipanti alla sorveglianza AR-ISS per ogni anno e nel totale del quinquennio considerato.

Tabella 1. Numero di laboratori partecipanti alla sorveglianza in totale e per anno. Italia 2012-2016

Anni	N. laboratori
2012	49
2013	57
2014	48
2015	46
2016	47
2012-2016	64

Nel periodo 2012-2016 sono stati segnalati al sistema di sorveglianza 64.678 isolati da infezioni invasive (98,6% provenienti da sangue), di cui 10.189 nel 2012 (15,8%), 11.659 (18,0%) nel 2013, 10.426 (16,1%) nel 2014, 15.617 (24,1%) nel 2015 e 16.787 (26,0%) nel 2016 (Tabella 2). Il patogeno più frequentemente isolato è stato *E. coli* (36,4%), seguito da *S. aureus* (21,4%), *K. pneumoniae* (13,2%), *E. faecalis* (8,7%), *P. aeruginosa* (7,3%), *E. faecium* (5,4%), *Acinetobacter spp.* (4,3%) e *S. pneumoniae* (3,2%). Il numero di isolati è progressivamente aumentato nel tempo ma la distribuzione dei casi per patogeno è rimasta molto simile negli anni.

Nell'Appendice A vengono riportate le caratteristiche demografiche dei pazienti affetti dai singoli patogeni.

Tabella 2. Numero di isolati per patogeno e per anno. Italia 2012-2016

Patogeno	2012		2013		2014		2015		2016		Totale		Campione sangue		Campione liquor	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Gram-positivi																
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.244	22,0	2.665	22,9	2.292	22,0	3.313	21,2	3.325	19,8	13.839	21,4	13.666	21,4	173	19,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	357	3,5	440	3,8	287	2,8	481	3,1	517	3,1	2.082	3,2	1.822	2,9	260	29,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	627	6,2	850	7,3	870	8,3	1.662	10,6	1.637	9,8	5.646	8,7	5.577	8,7	69	7,8
<i>Enterococcus faecium</i>	580	5,7	615	5,3	569	5,5	784	5,0	961	5,7	3.509	5,4	3.476	5,4	33	3,7
Gram-negativi																
<i>Escherichia coli</i>	3.858	37,9	4.181	35,9	3.806	36,5	5.609	35,9	6.113	36,4	23.567	36,4	23.486	36,8	81	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.306	12,8	1.537	13,2	1.355	13,0	2.016	12,9	2.315	13,8	8.529	13,2	8.447	13,2	82	9,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	861	8,5	833	7,1	761	7,3	1.083	6,9	1.207	7,2	4.745	7,3	4.649	7,3	96	10,9
<i>Acinetobacter species</i>	356	3,5	538	4,6	486	4,7	669	4,3	712	4,2	2.761	4,3	2.672	4,2	89	10,1
Totale	10.189	100,0	11.659	100,0	10.426	100,0	15.617	100,0	16.787	100,0	64.678	100,0	63.795	100,0	883	100,0

Riguardo le caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione invasiva dovuta ai patogeni in esame, la maggior parte è risultata di sesso maschile (57,5%) e di età ≥ 65 anni (66,2%) (Tabella 3).

Tabella 3. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezioni batteriche. Italia 2012-2016

Caratteristiche	n.	%	%*
Genere			
maschio	26.768	41,4	57,5
femmina	19.787	30,6	42,5
non riportato	18.123	28,0	
Totale	64.678	100,0	100,0
Classe di età (anni)			
0-15	1.523	2,4	4,3
16-64	10.446	16,2	29,5
≥ 65	23.440	36,2	66,2
non riportato	29.269	45,3	
Totale	64.678	100,0	100,0

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

Il maggior numero di isolati è pervenuto dall'area Specialità medica (46,6%), seguita dalla Terapia intensiva (18,0%) e dal Dipartimento di emergenza (15,9%) (Tabella 4).

Tabella 4. Numero di isolati per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	n.	%	%*
Specialità medica	27.732	42,9	46,6
Terapia intensiva	10.699	16,5	18,0
Dipartimento di emergenza	9.482	14,7	15,9
Specialità chirurgica	7.394	11,4	12,4
Specialità pediatrica	639	1,0	1,1
Ginecologia/Ostetricia	429	0,7	0,7
Altro	3.134	4,9	5,3
non riportato	5.169	8,0	
Totale	64.678	100,0	100,0

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

La distribuzione dei 64 laboratori che hanno partecipato alla sorveglianza non risulta omogenea su tutto il territorio nazionale (Tabella 5 e Figura 1). Sono rappresentate 15 Regioni e 2 Province Autonome (PA), il numero più alto di laboratori si trova in Campania, Lombardia e Piemonte, seguite da Lazio, Toscana e Liguria, mentre nelle altre Regioni sono presenti 1 o 2 laboratori. Il numero dei laboratori non è proporzionale al bacino di utenza, poiché nelle PA Bolzano e Trento si è registrato il maggior numero di isolati per 100,000 abitanti (562,8 e 453,3 rispettivamente), seguite dall'Emilia-Romagna (281,8), dalla Campania (183,3) e dal Piemonte (177,2).

Nelle Tabelle 6a-d è riportata la distribuzione del numero di isolati per Regione, separatamente per ogni patogeno. La percentuale maggiore di isolati è stata osservata per le Regioni Emilia-Romagna, Campania, Lombardia e Piemonte, sia per i batteri Gram-positivi che Gram-negativi.

Tabella 5. Numero di laboratori e di isolati per Regione. Italia 2012-2016.

Regione	N. laboratori	N. isolati	N. abitanti	N. isolati per 100.000 abitanti
Emilia-Romagna	2	12.434	4.412.747	281,8
Campania	17	10.676	5.823.304	183,3
Lombardia	10	9.598	9.895.953	97,0
Piemonte	10	7.794	4.399.445	177,2
Lazio	4	3.439	5.741.729	59,9
Toscana	3	3.131	3.721.634	84,1
Veneto	2	3.010	4.900.990	61,4
PA Bolzano	1	2.892	513.891	562,8
PA Trento	2	2.418	533.412	453,3
Sardegna	2	1.948	1.652.702	117,9
Marche	1	1.856	1.546.706	120,0
Liguria	3	1.793	1.575.744	113,8
Puglia	2	1.508	4.071.682	37,0
Sicilia	2	1.147	5.052.213	22,7
Umbria	1	457	890.428	51,3
Friuli-Venezia Giulia	1	322	1.223.469	26,3
Calabria	1	255	1.968.868	13,0
Totale	64	64.678	57.924.918	111,7

I dati nella tabella sono ordinati per numero di isolati.

Nota: le Regioni Valle d'Aosta, Abruzzo, Molise e Basilicata non hanno partecipato alla sorveglianza.

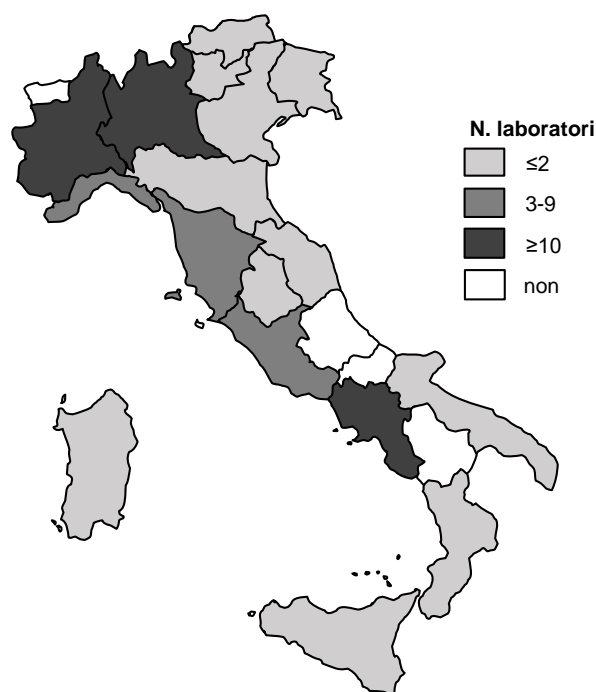


Figura 1. Numero di laboratori per Regione

Tabella 6a. Numero di isolati per Regione, patogeno e anno - Gram-positivi: *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*. Italia 2012-2016

Regione	<i>Staphylococcus aureus</i>						<i>Streptococcus pneumoniae</i>													
	2012	2013	2014	2015	2016		2012	2013	2014	2015	2016									
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%						
Piemonte	347	15,5	280	10,5	324	14,1	442	13,3	378	11,4	63	17,6	66	15,0	53	18,5	66	13,7	49	9,5
Lombardia	398	17,7	452	17,0	393	17,1	429	12,9	489	14,7	84	23,5	112	25,5	84	29,3	90	18,7	92	17,8
PA Bolzano	116	5,2	121	4,5	81	3,5	130	3,9	140	4,2	20	5,6	36	8,2	12	4,2	37	7,7	39	7,5
PA Trento	147	6,6	120	4,5	30	1,3	128	3,9	17	0,5	47	13,2	36	8,2	14	4,9	52	10,8	62	12,0
Veneto	45	2,0	198	7,4	171	7,5	213	6,4	158	4,8	11	3,1	23	5,2	18	6,3	27	5,6	28	5,4
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	54	2,4	-	-	-	-	-	-	-	-	8	2,8	-	-	-	-
Liguria	113	5,0	133	5,0	90	3,9	76	2,3	104	3,1	11	3,1	13	3,0	10	3,5	7	1,5	9	1,7
Emilia-Romagna	321	14,3	422	15,8	295	12,9	519	15,7	554	16,7	67	18,8	82	18,6	38	13,2	97	20,2	107	20,7
Toscana	73	3,3	84	3,2	82	3,6	260	7,8	214	6,4	10	2,8	9	2,0	5	1,7	28	5,8	26	5,0
Umbria	-	-	-	-	-	-	-	-	112	3,4	-	-	-	-	-	-	-	-	18	3,5
Marche	53	2,4	66	2,5	81	3,5	107	3,2	72	2,2	1	0,3	5	1,1	3	1,0	8	1,7	7	1,4
Lazio	58	2,6	100	3,8	85	3,7	319	9,6	346	10,4	2	0,6	4	0,9	3	1,0	15	3,1	25	4,8
Campania	327	14,6	427	16,0	399	17,4	536	16,2	490	14,7	27	7,6	46	10,5	28	9,8	38	7,9	30	5,8
Puglia	32	1,4	32	1,2	95	4,1	37	1,1	34	1,0	2	0,6	1	0,2	*	*	4	0,8	7	1,4
Calabria	26	1,2	21	0,8	16	0,7	-	-	-	-	0	0,0	0	0,0	1	0,3	-	-	-	-
Sicilia	101	4,5	54	2,0	59	2,6	23	0,7	19	0,6	6	1,7	3	0,7	2	0,7	*	*	2	0,4
Sardegna	87	3,9	92	3,5	95	4,1	97	2,9	98	2,9	6	1,7	4	0,9	8	2,8	12	2,5	16	3,1
Totale	2.244	100,0	2.665	100,0	2.292	100,0	3.313	100,0	3.325	100,0	357	100,0	440	100,0	287	100,0	481	100,0	517	100,0

- Nessun laboratorio ha partecipato.

*Non distinguibile tra mancate segnalazioni e zero isolamenti.

Tabella 6b. Numero di isolati per Regione, per patogeno e per anno - Gram-positivi: *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Italia 2012-2016

Regione	<i>Enterococcus faecalis</i>						<i>Enterococcus faecium</i>													
	2012		2013		2014		2015		2016		2012		2013		2014		2015		2016	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Piemonte	15	2,4	19	2,2	20	2,3	156	9,4	161	9,8	63	10,9	39	6,3	50	8,8	101	12,9	110	11,4
Lombardia	11	1,8	30	3,5	45	5,2	226	13,6	214	13,1	164	28,3	181	29,4	125	22,0	116	14,8	133	13,8
PA Bolzano	56	8,9	54	6,4	43	4,9	48	2,9	46	2,8	23	4,0	19	3,1	27	4,7	23	2,9	28	2,9
PA Trento	8	1,3	8	0,9	14	1,6	62	3,7	47	2,9	29	5,0	16	2,6	3	0,5	56	7,1	35	3,6
Veneto	20	3,2	79	9,3	85	9,8	82	4,9	98	6,0	8	1,4	32	5,2	36	6,3	42	5,4	47	4,9
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	35	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	21	3,7	-	-	-	0,0
Liguria	2	0,3	8	0,9	11	1,3	38	2,3	29	1,8	18	3,1	19	3,1	21	3,7	14	1,8	21	2,2
Emilia-Romagna	185	29,5	213	25,1	149	17,1	262	15,8	285	17,4	74	12,8	80	13,0	71	12,5	106	13,5	143	14,9
Toscana	42	6,7	46	5,4	49	5,6	128	7,7	104	6,4	17	2,9	22	3,6	12	2,1	82	10,5	93	9,7
Umbria	-	-	-	-	-	-	-	-	41	2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	31	3,2
Marche	28	4,5	38	4,5	46	5,3	48	2,9	49	3,0	11	1,9	8	1,3	29	5,1	21	2,7	28	2,9
Lazio	*	*	*	*	*	*	171	10,3	173	10,6	20	3,4	9	1,5	7	1,2	54	6,9	60	6,2
Campania	189	30,1	255	30,0	306	35,2	371	22,3	271	16,6	83	14,3	119	19,3	109	19,2	143	18,2	142	14,8
Puglia	10	1,6	29	3,4	19	2,2	18	1,1	65	4,0	7	1,2	14	2,3	4	0,7	2	0,3	54	5,6
Calabria	9	1,4	12	1,4	7	0,8	-	-	-	-	4	0,7	7	1,1	5	0,9	-	-	-	-
Sicilia	12	1,9	16	1,9	15	1,7	18	1,1	11	0,7	35	6,0	19	3,1	22	3,9	7	0,9	6	0,6
Sardegna	40	6,4	43	5,1	26	3,0	34	2,0	43	2,6	24	4,1	31	5,0	27	4,7	17	2,2	30	3,1
Totale	627	100,0	850	100,0	870	100,0	1.662	100,0	1.637	100,0	580	100,0	615	100,0	569	100,0	784	100,0	961	100,0

- Nessun laboratorio ha partecipato.

*Non distinguibile tra mancate segnalazioni e zero isolamenti.

Tabella 6c. Numero di isolati per Regione, per patogeno e per anno - Gram-negativi: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Italia 2012-2016.

Regione	<i>Escherichia coli</i>						<i>Klebsiella pneumoniae</i>													
	2012	2013	2014	2015	2016		2012	2013	2014	2015	2016									
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%								
Piemonte	635	16,5	509	12,2	571	15,0	759	13,5	736	12,0	206	15,8	120	7,8	169	12,5	280	13,9	273	11,8
Lombardia	784	20,3	778	18,6	685	18,0	726	12,9	787	12,9	181	13,9	232	15,1	217	16,0	213	10,6	236	10,2
PA Bolzano	275	7,1	317	7,6	240	6,3	300	5,3	314	5,1	32	2,5	48	3,1	37	2,7	51	2,5	64	2,8
PA Trento	261	6,8	182	4,4	*	*	357	6,4	382	6,2	50	3,8	40	2,6	10	0,7	79	3,9	68	2,9
Veneto	*	*	169	4,0	194	5,1	327	5,8	292	4,8	13	1,0	62	4,0	95	7,0	92	4,6	73	3,2
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	141	3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	40	3,0	-	-	-	-
Liguria	169	4,4	179	4,3	112	2,9	108	1,9	142	2,3	46	3,5	62	4,0	46	3,4	36	1,8	43	1,9
Emilia-Romagna	962	24,9	1.058	25,3	863	22,7	1.431	25,5	1.457	23,8	244	18,7	287	18,7	209	15,4	378	18,8	442	19,1
Toscana	53	1,4	73	1,7	64	1,7	352	6,3	412	6,7	53	4,1	40	2,6	27	2,0	159	7,9	176	7,6
Umbria	-	-	-	-	-	-	-	-	144	2,4	-	-	-	-	-	-	-	-	61	2,6
Marche	101	2,6	101	2,4	135	3,5	129	2,3	149	2,4	37	2,8	59	3,8	90	6,6	52	2,6	50	2,2
Lazio	90	2,3	74	1,8	63	1,7	280	5,0	334	5,5	53	4,1	81	5,3	56	4,1	215	10,7	272	11,7
Campania	357	9,3	458	11,0	492	12,9	566	10,1	521	8,5	255	19,5	299	19,5	259	19,1	361	17,9	367	15,9
Puglia	*	*	91	2,2	*	*	57	1,0	225	3,7	52	4,0	104	6,8	37	2,7	27	1,3	106	4,6
Calabria	*	*	25	0,6	29	0,8	-	-	-	-	27	2,1	26	1,7	14	1,0	-	-	-	-
Sicilia	76	2,0	55	1,3	66	1,7	41	0,7	31	0,5	37	2,8	26	1,7	21	1,5	26	1,3	17	0,7
Sardegna	95	2,5	112	2,7	151	4,0	176	3,1	187	3,1	20	1,5	51	3,3	28	2,1	47	2,3	67	2,9
Totale	3.858	100,0	4.181	100,0	3.806	100,0	5.609	100,0	6.113	100,0	1.306	100,0	1.537	100,0	1.355	100,0	2.016	100,0	2.315	100,0

- Nessun laboratorio ha partecipato.

*Non distinguibile tra mancate segnalazioni e zero isolamenti.

Tabella 6d. Numero di isolati per Regione, per patogeno e per anno - Gram-negativi: *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*. Italia 2012-2016.

Regione	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						<i>Acinetobacter species</i>													
	2012	2013	2014	2015	2016	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2016								
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%								
Piemonte	150	17,4	73	8,8	70	9,2	123	11,4	128	10,6	38	10,7	16	3,0	18	3,7	60	9,0	58	8,1
Lombardia	167	19,4	158	19,0	117	15,4	164	15,1	158	13,1	24	6,7	14	2,6	5	1,0	40	6,0	44	6,2
PA Bolzano	19	2,2	15	1,8	27	3,5	24	2,2	18	1,5	*	*	3	0,6	3	0,6	4	0,6	2	0,3
PA Trento	35	4,1	16	1,9	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1	0,1	6	0,8
Veneto	*	*	37	4,4	50	6,6	46	4,2	58	4,8	*	*	9	1,7	8	1,6	33	4,9	31	4,4
Friuli-Venezia Giulia	-	-	-	-	22	2,9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,2	-	-	-	-
Liguria	15	1,7	12	1,4	13	1,7	10	0,9	17	1,4	10	2,8	5	0,9	7	1,4	4	0,6	10	1,4
Emilia-Romagna	145	16,8	136	16,3	121	15,9	218	20,1	249	20,6	*	*	51	9,5	34	7,0	31	4,6	48	6,7
Toscana	13	1,5	16	1,9	20	2,6	77	7,1	108	8,9	4	1,1	5	0,9	5	1,0	46	6,9	42	5,9
Umbria	-	-	-	-	-	-	-	-	39	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	11	1,5
Marche	22	2,6	43	5,2	36	4,7	47	4,3	39	3,2	*	*	22	4,1	5	1,0	18	2,7	12	1,7
Lazio	30	3,5	26	3,1	35	4,6	97	9,0	123	10,2	11	3,1	9	1,7	6	1,2	60	9,0	73	10,3
Campania	198	23,0	210	25,2	187	24,6	227	21,0	187	15,5	208	58,4	297	55,2	302	62,1	316	47,2	273	38,3
Puglia	*	*	37	4,4	0	0,0	9	0,8	58	4,8	*	*	43	8,0	*	*	14	2,1	80	11,2
Calabria	*	*	8	1,0	7	0,9	-	-	-	-	*	*	7	1,3	4	0,8	-	-	-	-
Sicilia	33	3,8	23	2,8	42	5,5	10	0,9	4	0,3	60	16,9	39	7,2	79	16,3	23	3,4	8	1,1
Sardegna	34	3,9	23	2,8	14	1,8	31	2,9	21	1,7	1	0,3	18	3,3	9	1,9	19	2,8	14	2,0
Totale	861	100,0	833	100,0	761	100,0	1.083	100,0	1.207	100,0	356	100,0	538	100,0	486	100,0	669	100,0	712	100,0

- Nessun laboratorio ha partecipato.

*Non distinguibile tra mancate segnalazioni e zero isolamenti.

Nella Tabella 7 sono indicati i valori della minima concentrazione inibente (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) breakpoint per ogni antibiotico testato e per ciascun patogeno (criteri EUCAST).

Tabella 7. Antibiotici testati e valori di MIC breakpoint per patogeno (EUCAST 2016). Italia 2012-2016

Patogeno Classe di antibiotici	Antibiotico	MIC breakpoint (mg/L)		
		S	I	R
Gram-positivi				
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Penicilline	Penicillina	0.125	---	0.125
	Oxacillina	≤2	---	>2
Macrolidi	Eritromicina	≤1	2	>2
Lincosamidi	Clindamicina	≤0.25	0.5	>0.5
Aminoglicosidi	Gentamicina	≤1	---	>1
Fluorochinoloni	Levofloxacin	≤1	2	>2
	Vancomicina	≤2	---	>2
Glicipeptidi	Teicoplanina	≤2	---	>2
	Linezolid	≤4	---	>4
Lipopeptidi	Daptomicina	≤1	---	>1
Glicilicline	Tigeciclina	≤0.5	---	>0.5
Rifamicine	Rifampicina	≤0.06	0.12-0.5	>0.5
Tetraciclina	Tetraciclina	≤1	2	>2
Sulfamidici	Cotrimossazolo	≤2	4	>4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Penicilline	Penicillina (meningite)	≤0.06	---	>0.06
	Penicillina (non meningite)	≤0.06	0.12-2	>2
Cefalosporine III generazione	Ceftriaxone	≤0.5	1-2	>2
	Cefotaxime	≤0.5	1-2	>2
Macrolidi	Eritromicina	≤0.25	0.5	>0.5
Lincosamidi	Clindamicina	≤0.5	---	>0.5
Fluorochinoloni	Levofloxacin	≤2	---	>2
Tetraciclina	Tetraciclina	≤1	2	>2
Sulfamidici	Cotrimossazolo	≤1	2	>2
<i>Enterococcus faecalis/Enterococcus faecium</i>				
Penicilline	Ampicillina	≤4	8	>8
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Gentamicina	≤128	---	>128
	Streptomina	≤512	---	>512
Glicipeptidi	Vancomicina	≤4	---	>4
	Teicoplanina	≤2	---	>2
Ossazolidinoni	Linezolid	≤4	---	>4
Glicilicline	Tigeciclina	≤0.25	0.5	>0.5
Gram-negativi				
<i>Escherichia coli/Klebsiella pneumoniae</i>				
Penicilline	Ampicillina	≤8	---	>8
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	≤8	---	>8
	Piperacillina-Tazobactam	≤8	16	>16
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	≤1	2	>2
	Ceftazidime	≤1	2-4	>4
Carbapenemi	Imipenem	≤2	4-8	>8
	Meropenem	≤2	4-8	>8
	Ertapenem	≤0.5	1	>1
Aminoglicosidi	Amikacina	≤8	16	>16
	Gentamicina	≤2	4	>4
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	≤0.5	1	>1
Polimixine	Colistina	≤2	---	>2
Glicilicline	Tigeciclina	≤1	2	>2

Patogeno Classe di antibiotici	Antibiotico	MIC breakpoint (mg/L)		
		S	I	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Penicilline	Piperacillina-Tazobactam	≤16	---	>16
Cefalosporine III generazione	Ceftazidime	≤8	---	>8
Cefalosporine IV generazione	Cefepime	≤8	---	>8
Carbapenemi	Imipenem	≤4	8	>8
	Meropenem	≤2	4-8	>8
Aminoglicosidi	Amikacina	≤8	16	>16
	Gentamicina	≤4	---	>4
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	≤0.5	1	>1
Polimixine	Colistina	≤4	---	>4
<i>Acinetobacter species</i>				
Carbapenemi	Imipenem	≤2	4-8	>8
	Meropenem	≤2	4-8	>8
Aminoglicosidi	Amikacina	≤8	16	>16
	Gentamicina	≤4	---	>4
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	≤1	---	>1
Polimixine	Colistina	≤2	---	>2

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente.

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 6.0, valid from 2016-01-01.

Nota: alcuni MIC breakpoint potrebbero aver subito delle modifiche nel corso del quinquennio considerato.

Batteri Gram-positivi

Staphylococcus aureus

Lo *Staphylococcus aureus* è un importante patogeno dell'uomo e può causare sia infezioni lievi della cute e dei tessuti molli che infezioni gravi quali polmoniti, meningiti, endocarditi e osteomieliti. *S. aureus* colonizza frequentemente la cute e la superficie delle mucose e circa il 30% degli individui alberga *S. aureus* nelle narici anteriori. *S. aureus* è diffuso sia a livello comunitario che nosocomiale dove rappresenta una delle principali cause di batteriemia.

Nel corso degli anni, l'epidemiologia di *S. aureus* ha subito importanti cambiamenti; l'emergenza e la diffusione, a partire dagli anni '60, di *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) hanno rappresentato una vera sfida per la salute a livello globale. MRSA infatti è uno dei principali patogeni antibiotico-resistenti fra le specie che causano infezioni nosocomiali e per questo rappresenta un importante problema di sanità pubblica. Le infezioni da MRSA sono generalmente associate a ricoveri prolungati, maggiori costi e ad un maggiore tasso di morbilità e mortalità.

Oltre ai ceppi MRSA di origine ospedaliera, alla fine degli anni '90 è emersa una nuova generazione di MRSA che causava prevalentemente infezioni cutanee ma anche, sebbene raramente, infezioni gravi (es. polmoniti necrotizzanti, sepsi, meningiti) in individui sani che vivevano in comunità e che non avevano alcun fattore di rischio associato. I ceppi MRSA di comunità si sono diffusi rapidamente in tutto il mondo mostrando caratteristiche fenotipiche e genotipiche differenti da quelli ospedalieri. Ad oggi, queste differenze non sono più così nette e può accadere che ceppi nosocomiali di MRSA colonizzino o infettino individui in comunità così come ceppi comunitari siano responsabili di infezioni e outbreak in ospedale.

Inoltre, MRSA può colonizzare e occasionalmente infettare gli animali, e l'uomo che vive e/o lavora a loro stretto contatto può a sua volta colonizzarsi o infettarsi. I ceppi MRSA di origine

animale sono definiti *livestock-associated* e sono diffusi prevalentemente nelle aree ad alta densità di allevamenti suini e bovini.

La resistenza alla meticillina in *S. aureus* è acquisita attraverso l'espressione del gene esogeno *mecA* o meno frequentemente dal gene *mecC*. Questo gene codifica per una *Penicillin-Binding Protein* addizionale, chiamata PBP2a, che ha una bassa affinità per la penicillina e gli antibiotici beta-lattamici in genere e previene l'inibizione della sintesi del peptidoglicano da parte degli antibiotici beta-lattamici. Il gene *mecA* è incluso in un elemento mobile denominato *staphylococcal chromosomal cassette mec* che può essere considerato un'isola di antibiotico-resistenza, dal momento che può integrare altri elementi genetici mobili e diversi geni di resistenza.

Il trattamento di elezione per combattere gli MRSA per circa 30 anni è stato basato sull'uso dei glicopeptidi, in particolare della vancomicina. L'uso eccessivo e non prudente di questo antibiotico ha portato negli anni all'emergenza di ceppi con diminuita sensibilità alla vancomicina. A partire dal 1997, hanno cominciato a diffondersi ceppi MRSA con resistenza intermedia alla vancomicina e ceppi sensibili alla vancomicina ma contenenti popolazioni minoritarie con resistenza intermedia. Ceppi MRSA con resistenza completa alla vancomicina sono molto rari e finora ne sono stati identificati soltanto 17 in tutto il mondo, soprattutto in USA. Da qualche anno, nuovi antibiotici quali linezolid e daptomicina sono stati introdotti nella pratica clinica per il trattamento delle infezioni gravi da MRSA. Sebbene la presenza di ceppi resistenti a queste nuove molecole sia stata documentata, la prevalenza dei ceppi resistenti a linezolid e daptomicina a tutt'oggi rimane bassa.

Analisi dei dati

La Tabella A1 in Appendice A descrive le caratteristiche dei pazienti con infezione invasiva da *S. aureus* per gli anni 2012-2016. Il 60,8% dei pazienti era di sesso maschile e il 63,0% aveva un'età ≥ 65 anni. Non si evidenziano differenze rilevanti fra i diversi anni nella distribuzione per genere ed età. Il profilo di antibiotico-resistenza dei ceppi di *S. aureus* mostra che le percentuali di resistenza più alte si riferiscono a penicillina (84,8%) e oxacillina (34,3%). Valori superiori al 30% sono stati osservati per eritromicina (36,2%), clindamicina (30,6%) e levofloxacina (33,9%) (Tabella 8 e Figura 2).

Tabella 8. Numero di isolati di *S. aureus* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Penicillina	10.322	15,3	0,0	84,8	84,0-85,4
	Oxacillina	12.766	65,7	0,0	34,3	33,5-35,2
Macrolidi	Eritromicina	12.419	63,5	0,3	36,2	35,4-37,0
	Clindamicina	13.019	66,2	3,2	30,6	29,8-31,4
Lincosamidi	Gentamicina	13.237	85,8	0,0	14,2	13,6-14,8
Aminoglicosidi						
Fluorochinoloni	Levofloxacina	9.674	65,6	0,5	33,9	32,9-34,8
Glicopeptidi	Teicoplanina	12.591	99,1	0,0	0,9	0,7-1,1
	Vancomicina	12.894	99,7	0,0	0,3	0,2-0,4
Ossazolidinoni	Linezolid	11.090	99,7	0,0	0,3	0,2-0,4
Lipopetididi	Daptomicina	7.179	99,2	0,0	0,8	0,6-1,0
Glicilicline	Tigeciclina	7.296	99,8	0,0	0,2	0,1-0,4
Rifamicine	Rifampicina	8.578	92,5	0,7	6,7	6,2-7,3
Tetracicline	Tetraciclina	12.036	90,2	3,1	6,7	6,3-7,2
Sulfamidici	Cotrimossazolo	11.389	95,9	0,6	3,5	3,2-3,8

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente. IC, Intervallo di Confidenza.

Nota: il diverso numero di isolati testati per antibiotico dipende sia dalla diversa routine dei laboratori che da possibili incompletezze nella trasmissione dei dati.

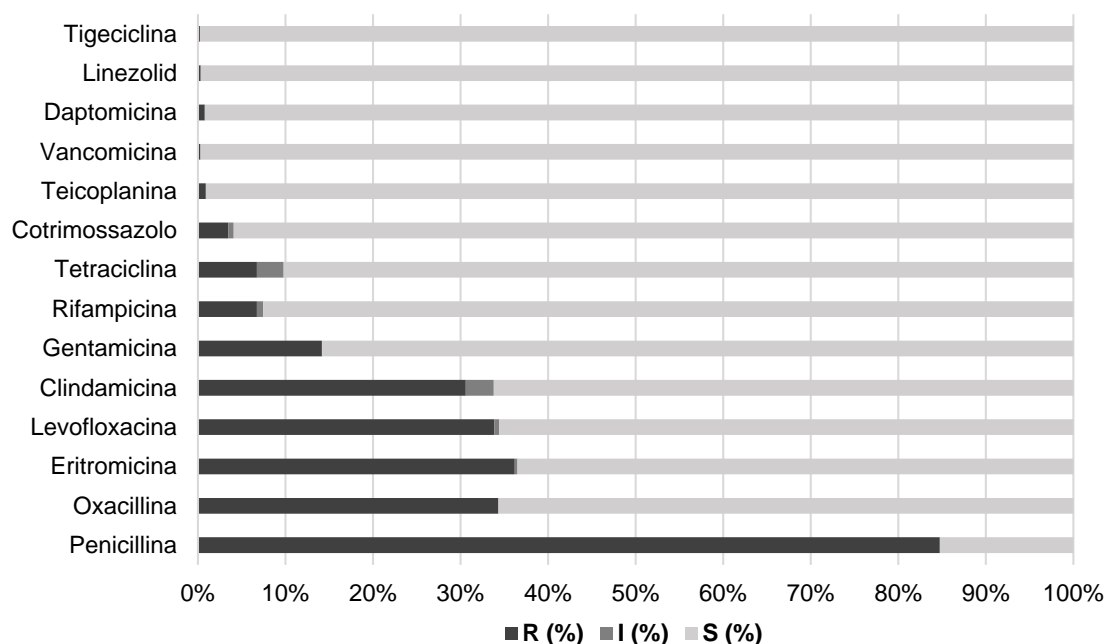


Figura 2. *S. aureus*: profilo di antibiotico-resistenza

Valori più bassi sono stati riscontrati per gentamicina (14,2%), rifampicina e tetraciclina (6,7%) e cotrimossazolo (3,5%). Per la vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid e tigeciclina le percentuali di resistenza erano inferiori all'1%.

La resistenza alla meticillina, nel quinquennio considerato, si è mantenuta stabile con un valore medio di circa il 34% (Tabella 9 e Figura 3). Relativamente alle aree di ricovero, la percentuale più alta di meticillino-resistenza si riscontrava nella Specialità chirurgica (38,2%), in Terapia intensiva (37,7%) e nella Specialità medica (33,7%) (Tabella 10). Valori inferiori al 20% si sono riscontrati per l'area Ginecologia/Ostetricia (19,0%) e la Specialità pediatrica (18,0%).

Le Regioni con i valori di meticillino-resistenza maggiori (>40%) sono state la Liguria (47,6%), il Lazio (44,7%) e il Piemonte (43,1%), mentre le percentuali più basse sono state osservate nella PA di Bolzano (17,2%) e in Calabria (14,3%) (Tabella 11 e Figura 4).

Tabella 9. Numero di isolati di *S. aureus* e percentuale di resistenza alla meticillina per anno. Italia 2012-2016

Anni	N. isolati	MRSA (%)	IC 95% MRSA
2012	2.108	34,2	32,1-36,2
2013	2.521	36,6	34,7-38,5
2014	2.163	33,5	31,5-35,5
2015	3.037	33,8	32,1-35,5
2016	3.018	33,6	31,9-35,3
2012-2016	12.847	34,3	33,5-35,1

MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina. IC, Intervallo di Confidenza.

Antibiotici considerati per la resistenza alla meticillina: oxacillina e cefoxitina.

Nota: 10.330 isolati sono stati testati solo per oxacillina, 2.436 isolati per oxacillina e cefoxitina, e 81 solo per cefoxitina.

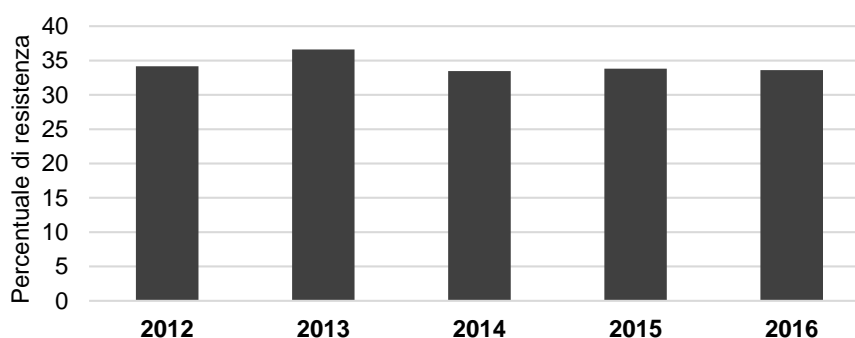


Figura 3. *S. aureus*: percentuale di resistenza alla meticillina per anno

Tabella 10. Numero di isolati di *S. aureus* testati per meticillina e percentuale di resistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	MRSA (%)	IC 95% MRSA
Specialità chirurgica	1.544	38,2	35,8-40,7
Terapia intensiva	1.672	37,7	35,3-40,0
Specialità medica	6.025	33,7	32,5-34,9
Dipartimento di emergenza	1.448	31,1	28,8-33,6
Ginecologia/Ostetricia	42	19,0	8,6-34,1
Specialità pediatrica	178	18,0	12,6-24,4
Altro	702	33,9	30,4-37,5
Non riportato	1.236	34,7	32,0-37,4

MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina. IC, Intervallo di Confidenza.
Antibiotici considerati per la resistenza: oxacillina e/o cefoxitina.

Tabella 11. Numero di isolati di *S. aureus* testati per meticillina e percentuale di resistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	MRSA (%)	IC 95% MRSA
Liguria	487	47,6	43,1-52,2
Lazio	809	44,7	41,3-48,2
Piemonte	1.634	43,1	40,7-45,6
Veneto	724	39,6	36,1-43,3
Sicilia	227	38,3	32,0-45,0
Lombardia	1.867	35,1	32,9-37,3
Campania	2.096	34,8	32,7-36,9
PA Trento	417	32,9	28,4-37,6
Emilia-Romagna	2.104	29,5	27,6-31,5
Sardegna	466	27,3	23,3-31,5
Toscana	549	26,8	23,1-30,7
Friuli-Venezia Giulia	54	25,9	15,0-39,6
Marche	377	25,7	21,4-30,4
Puglia	288	25,3	20,4-30,8
Umbria	99	25,3	17,1-35,0
PA Bolzano	586	17,2	14,3-20,5
Calabria	63	14,3	6,7-25,4

MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina. IC, Intervallo di Confidenza.
Antibiotici considerati per la resistenza: oxacillina e cefoxitina.

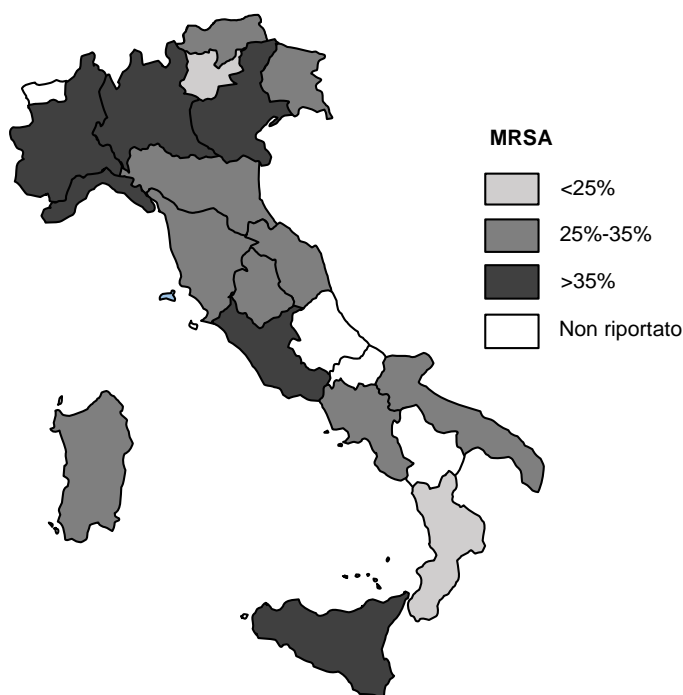


Figura 4. *S. aureus*: percentuale di ceppi resistenti alla meticillina (MRSA) per Regione

La Tabella 12 riporta la frequenza di resistenza agli antibiotici considerando gli isolati di *S. aureus* distinti tra *S. aureus* sensibili alla meticillina (MSSA) e MRSA. Considerando i ceppi MSSA, le percentuali più alte sono state riscontrate per eritromicina (18,8%) e clindamicina (17,6%) (Tabella 12 e Figura 5).

Tabella 12. *S. aureus*: profilo di antibiotico-resistenza per i ceppi sensibili e resistenti alla meticillina. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	MSSA			MRSA		
		N. isolati	R (%)	CI 95% R	N. isolati	R (%)	CI 95% R
Macrolidi	Eritromicina	7.757	18,8	17,9-19,7	4.100	70,1	68,6-71,4
Lincosamidi	Clindamicina	8.174	17,6	16,8-18,4	4.277	65,1	63,6-66,5
Aminoglicosidi	Gentamicina	8.240	8,1	7,5-8,7	4.318	25,4	24,1-26,7
Fluorochinoloni	Levofloxacina	6.186	7,6	7,0-8,3	3.189	86,6	85,4-87,8
Glicopeptidi	Teicoplanina	7.852	0,3	0,2-0,5	4.157	2,0	1,6-2,5
	Vancomicina	7.998	0,2	0,1-0,3	4.293	0,5	0,3-0,8
Ossazolidinoni	Linezolid	6.788	0,2	0,1-0,4	3.750	0,4	0,2-0,6
Lipopeptidi	Daptomicina	4.542	0,4	0,3-0,7	2.436	1,4	1,0-1,9
Glicilcicline	Tigeciclina	4.677	0,1	0,0-0,2	2.343	0,4	0,2-0,7
Rifamicine	Rifampicina	5.455	2,6	2,2-3,1	2.710	17,2	15,8-18,6
Tetracicline	Tetraciclina	7.554	5,2	4,7-5,8	3.947	17,7	16,5-19,0
Sulfamidici	Cotrimossazolo	7.085	2,2	1,9-2,5	3.766	6,6	5,8-7,4

MSSA, *S. aureus* sensibile alla meticillina; MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina. IC, Intervallo di Confidenza. Antibiotici considerati per la resistenza alla meticillina: oxacillina e/o cefoxitina. I ceppi resistenti includono anche gli Intermedi.

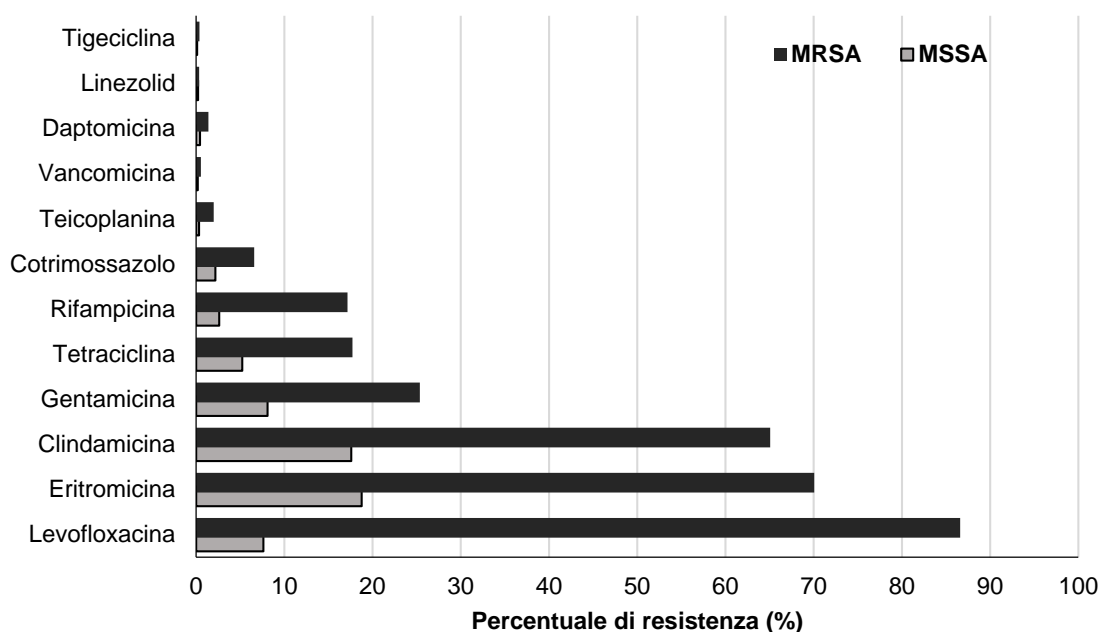


Figura 5. *S. aureus*: percentuale di resistenza agli antibiotici per MRSA e MSSA

L'8,1% e il 7,6% dei ceppi era resistente anche a gentamicina e levofloxacina, rispettivamente. Tra gli isolati MRSA, le percentuali più alte di resistenza sono state osservate per levofloxacina (86,6%), eritromicina (70,1%) e clindamicina (65,1%), seguiti da gentamicina (25,4%), tetraciclina (17,7%) e rifampicina (17,2%).

In sintesi

S. aureus e in particolare MRSA rimane un'importante causa di infezioni invasive nel nostro Paese. La maggior parte di queste infezioni sono state segnalate tra gli individui di sesso maschile e l'età media dei pazienti era superiore a 65 anni. La percentuale di resistenza alla meticillina si è mantenuta stabile nel quinquennio osservato e i ceppi MRSA, segnalati soprattutto nei reparti di chirurgia, terapia intensiva e medicina, mostravano resistenza combinata a più classi di antibiotici. Ridurre la prevalenza di MRSA in ospedale è tra gli obiettivi del PNCAR che, a tal fine, ha previsto una serie di azioni strategiche da realizzare entro il 2020. Diminuire il carico delle infezioni sostenute da MRSA in ospedale significa anche limitare la diffusione di questo patogeno in comunità dove le segnalazioni di infezioni da MRSA di origine ospedaliera sono in aumento.

Streptococcus pneumoniae

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un batterio Gram-positivo ed è il più frequente agente eziologico delle infezioni respiratorie batteriche a livello comunitario, soprattutto nei bambini, negli anziani e nei pazienti con compromissione del sistema immunitario. In particolare lo pneumococco, il cui contagio avviene per vie aeree, può causare gravi patologie, come la polmonite, la meningite e la sepsi, ma anche epiglottite, osteomielite, endocardite, artrite settica. I vaccini attualmente disponibili sono basati sui polisaccaridi capsulari di alcuni dei sierotipi di

pneumococco maggiormente responsabili di infezioni invasive: i vaccini glicoconiugati 10- e 13-valente (raccomandati dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale nel primo anno di vita e, esclusivamente il 13-valente che è l'unico con tale indicazione in scheda tecnica, anche a 65 anni) e il vaccino polisaccaridico 23-valente raccomandato negli adulti con età superiore ai 64 anni a 8 settimane – 1 anno dalla somministrazione del glicoconiugato. I vaccini glicoconiugati si sono dimostrati efficaci nel diminuire l'incidenza delle malattie invasive pneumococciche dovute ai sierotipi vaccinali non solo nella popolazione pediatrica ma anche nelle altre fasce di età per effetto dell'immunità di gregge. Poiché un numero consistente di sierotipi vaccinali appartenevano a cloni multiresistenti agli antibiotici, si è riscontrata in seguito alla vaccinazione anche una diminuzione della frequenza di pneumococchi resistenti agli antibiotici. Nel tempo è però aumentata l'incidenza delle infezioni dovute a sierotipi non contenuti nel vaccino, alcuni dei quali associati a resistenza agli antibiotici, per il fenomeno del *replacement*.

La diffusione della resistenza alla penicillina (e ai beta-lattamici in generale) nei ceppi di pneumococco rappresenta un aspetto particolarmente temibile, con ripercussioni sulla terapia soprattutto della meningite. Inoltre, anche la resistenza ad altre classi di antibiotici, soprattutto i macrolidi molto utilizzati nella terapia delle infezioni del tratto respiratorio, è un fenomeno da controllare. La resistenza alla penicillina in *S. pneumoniae* è dovuta a mutazioni del bersaglio a cui l'antibiotico si lega, le *penicillin binding proteins* (PBP), proteine coinvolte nella sintesi della parete batterica. Lo *S. pneumoniae* acquisisce queste mutazioni tramite ricombinazione omologa con PBP differenti presenti in altri streptococchi commensali del cavo faringeo. Il mosaicismo genico di queste nuove PBP può conferire diversi livelli di resistenza alla penicillina tanto che le MIC vengono interpretate diversamente ai fini clinici a seconda che l'infezione sia una meningite oppure altra infezione (vedi linee Guida EUCAST).

La resistenza all'eritromicina e agli altri macrolidi in *S. pneumoniae* è dovuta a due meccanismi principali: mutazioni del bersaglio ed efflusso attivo dell'antibiotico. Il primo meccanismo è legato all'acquisizione del gene *erm*, comunemente *erm(B)*, che codifica per una metilasi in grado di modificare il sito di legame dei macrolidi nel ribosoma batterico. Questo meccanismo conferisce il cosiddetto fenotipo MLS_B, ovvero alta resistenza ai macrolidi e resistenza anche ai lincosamidi e streptogramin_B, classi diverse di antibiotici che condividono lo stesso bersaglio dei macrolidi. Il secondo meccanismo è legato all'acquisizione del gene *mef*, comunemente *mef(A)* o *mef(E)*, che codifica per una pompa di efflusso in grado di estrarre l'antibiotico fuori dalla cellula batterica così da mantenerne la concentrazione interna a livelli subinibitori. Questo meccanismo conferisce resistenza di livello basso o moderato solamente verso i macrolidi (cosiddetto fenotipo M).

Analisi dei dati

La Tabella A2 in Appendice A mostra le caratteristiche dei pazienti con infezione da *S. pneumoniae* per gli anni 2012-2016. Il 57,5% dei pazienti era di sesso maschile e il 59,7% aveva un'età ≥ 65 anni, seguita dalla classe 16-64 anni (33,2%) e 0-15 anni (7,1%). Non si evidenziano differenze rilevanti fra i diversi anni per la distribuzione per genere ed età.

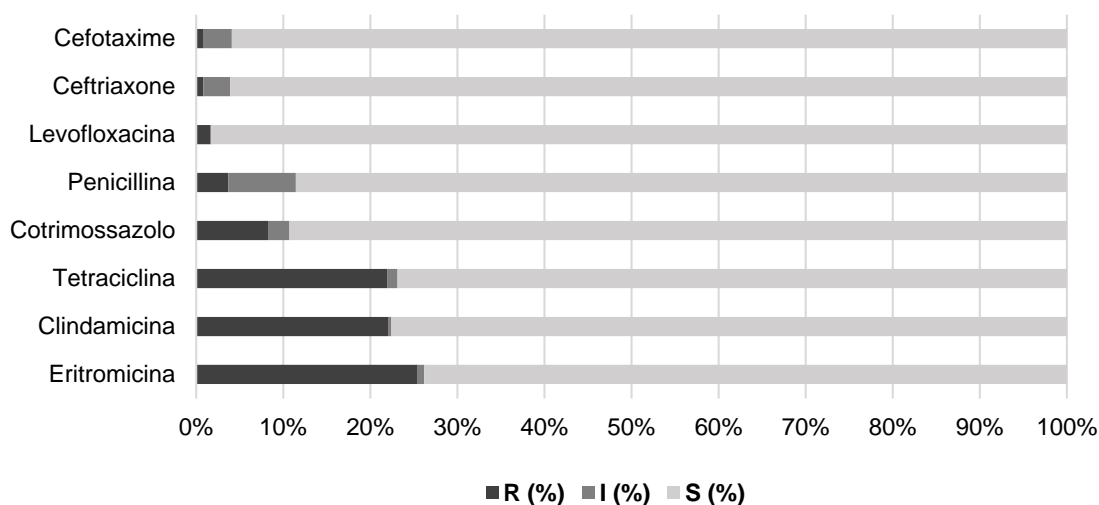
Il profilo di antibiotico-resistenza mostra che le percentuali di resistenza più alte sono state osservate per eritromicina (25,4%), clindamicina e tetraciclina (22,0%) (Tabella 13 e Figura 6). Relativamente alla penicillina, se si tiene in considerazione la totalità dei ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina (intermedi 7,8%, e resistenti propriamente detti 3,7%) la percentuale arriva all'11,5%. La resistenza alle cefalosporine è risultata inferiore all'1%.

Tabella 13. Numero di isolati di *S. pneumoniae* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Penicillina	1.458	88,6	7,8	3,7	2,8-4,8
Cefalosporine	Ceftriaxone	1.559	96,1	3,1	0,8	0,4-1,4
	Cefotaxime	1.659	95,9	3,3	0,8	0,4-1,3
Macrolidi	Eritromicina	1.871	73,8	0,8	25,4	23,5-27,5
Lincosamidi	Clindamicina	1.266	77,6	0,4	22,0	19,8-24,4
Fluorochinoloni	Levofloxacina	1.881	98,3	0,1	1,7	1,1-2,3
Tetracicline	Tetraciclina	1.574	76,9	1,1	22,0	20,0-24,1
Sulfamidici	Cotrimossazolo	1.414	89,3	2,4	8,3	6,9-9,9

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente. IC, Intervallo di Confidenza.

Nota: le categorie indicate sono quelle cumulative riportate dai laboratori. Non è possibile distinguere se i criteri applicati per le MIC si riferiscano a meningite o a non-meningite.

Figura 6. *S. pneumoniae*: profilo di antibiotico-resistenza

Se si analizzano i dati di resistenza per singolo anno, si evidenzia un trend in diminuzione sia per la penicillina che per l'eritromicina: la percentuale di ceppi di *S. pneumoniae* considerati resistenti alla penicillina (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, PRSP) (che comprende sia gli intermedi che i resistenti veri e propri) si è quasi dimezzata, passando dal 12,0% nel 2012 al 6,5% nel 2016, mentre la percentuale di ceppi resistenti all'eritromicina (erythromycin-resistant *S. pneumoniae*, ERSP) è passata dal 32,5% nel 2012 al 23,5% nel 2016 (Tabella 14 e Figura 7).

Tabella 14. Numero di isolati di *S. pneumoniae* e percentuale di resistenza alla penicillina e all'eritromicina per anno. Italia 2012-2016

Anni	N. isolati	PRSP (%)	IC 95% PRSP	N. isolati	ERSP (%)	IC 95% ERSP
2012	216	12,0	8,0-17,1	332	32,5	27,5-37,9
2013	269	14,5	10,5-19,3	394	24,6	20,4-29,2
2014	182	14,8	10,0-20,8	252	28,2	22,7-34,2
2015	390	12,6	9,4-16,3	429	24,5	20,5-28,8
2016	401	6,5	4,3-9,4	464	23,5	19,7-27,6

PRSP, *S. pneumoniae* resistente alla penicillina. ERSP, *S. pneumoniae* resistente all'eritromicina.

Per entrambi gli antibiotici, i ceppi resistenti includono anche gli intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

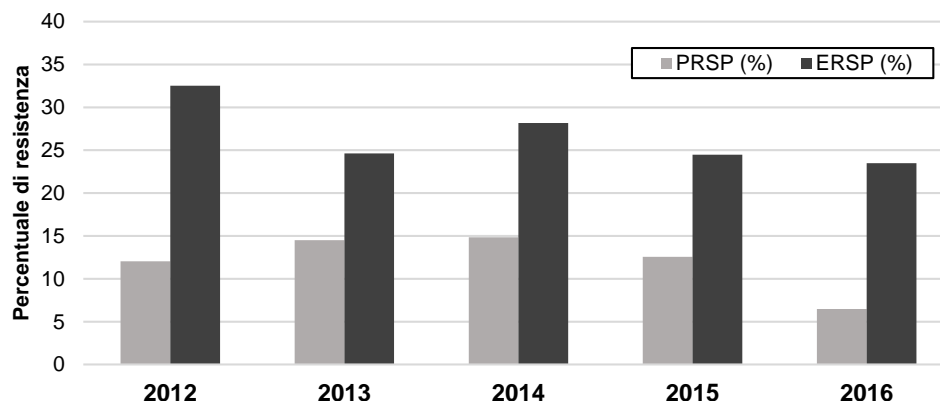


Figura 7. *S. pneumoniae*: percentuale di resistenza alla penicillina (PRSP) e all'eritromicina (ERSP) per anno

Relativamente alle aree di ricovero, la Specialità pediatrica ha mostrato la percentuale più alta di resistenza alla penicillina (22,6%), seguita dalla Terapia intensiva (20,4%) e dalla Specialità chirurgica (12,5%) (Tabella 15). Per la resistenza all'eritromicina i valori più alti si sono riscontrati in Terapia intensiva (34,2%) e nella Specialità medica (26,8%) (Tabella 16).

Le Regioni con i valori più alti di resistenza alla penicillina (>20%) sono state la Campania e la Toscana, quella con il valore più basso (<4) il Veneto (Tabella 17 e Figura 8).

Tabella 15. Numero di isolati di *S. pneumoniae* testati per penicillina e percentuale di resistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	PRSP (%)	IC 95% PRSP
Specialità pediatrica	53	22,6	12,3-36,2
Terapia intensiva	152	20,4	14,3-27,7
Specialità chirurgica	24	12,5	2,7-32,4
Dipartimento di emergenza	508	10,6	8,0-13,6
Specialità medica	605	9,8	7,5-12,4
Ginecologia/Ostetricia	<10		non valutabile
Altro	51	9,8	3,3-21,4
Non riportato	62	4,8	1,0-13,5

PRSP, *S. pneumoniae* resistente alla penicillina. IC, Intervallo di Confidenza.
I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Tabella 16. Numero di isolati di *S. pneumoniae* testati per eritromicina e percentuale di resistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	ERSP (%)	IC 95% ERSR
Terapia intensiva	187	34,2	27,5-41,5
Specialità medica	779	26,8	23,7-30,1
Specialità pediatrica	77	26,0	16,6-37,2
Dipartimento di emergenza	634	23,5	20,2-27,0
Specialità chirurgica	45	22,2	11,2-37,1
Ginecologia/Ostetricia	<10		non valutabile
Altro	55	32,7	20,7-46,7
Non riportato	90	18,9	11,4-28,5

ERSP, *S. pneumoniae* resistente all'eritromicina. IC, Intervallo di Confidenza.
I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Tabella 17. Numero di isolati di *S. pneumoniae* testati per penicillina e percentuale di resistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	PRSP (%)	IC 95% PRSP
Campania	154	29,2	22,2-37,1
Toscana	69	21,7	12,7-33,3
Lombardia	314	12,1	8,7-16,2
Piemonte	193	9,3	5,6-14,3
Emilia-Romagna	341	8,2	5,5-11,6
Liguria	44	6,8	1,4-18,7
PA Bolzano	66	6,1	1,7-14,8
PA Trento	140	5,0	2,0-10,0
Veneto	82	3,7	0,8-10,3
Sardegna	17	0,0	0,0-19,5
Friuli-Venezia Giulia	<10		non valutabile
Lazio	<10		non valutabile
Umbria	<10		non valutabile
Marche	<10		non valutabile
Calabria	<10		non valutabile
Puglia	<10		non valutabile
Sicilia	<10		non valutabile

PRSP, *S. pneumoniae* resistente alla penicillina. **IC**, Intervallo di Confidenza.
I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

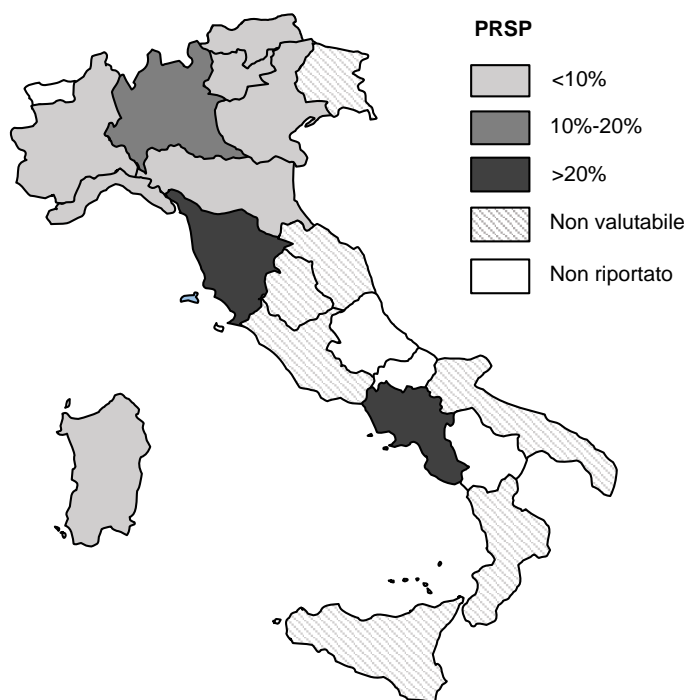


Figura 8. *S. pneumoniae*: percentuale di ceppi resistenti alla penicillina (PRSP) per Regione

Valori particolarmente alti di resistenza all'eritromicina (>50%) sono stati osservati in Sicilia, Puglia, Campania e Sardegna, mentre i valori più bassi (<20%) si sono riscontrati nelle PA Trento e Bolzano e nelle Regioni Emilia-Romagna e Veneto (Tabella 18 e Figura 9).

Tabella 18. Numero di isolati di *S. pneumoniae* testati per eritromicina e percentuale di resistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	ERSP (%)	IC 95% ERSP
Sicilia	13	69,2	38,6-90,9
Puglia	12	58,3	27,7-84,8
Campania	159	57,2	49,1-65,0
Sardegna	43	53,5	37,6-68,8
Marche	20	40,0	19,1-63,9
Umbria	17	29,4	10,3-56,0
Toscana	41	26,8	14,2-42,9
Piemonte	271	26,2	21,0-31,9
Lombardia	391	25,6	21,3-30,2
Liguria	45	24,4	12,9-39,5
Lazio	48	22,9	12,0-37,3
PA Trento	184	19,0	13,6-25,4
PA Bolzano	141	18,4	12,4-25,8
Emilia-Romagna	370	18,1	14,3-22,4
Veneto	107	12,2	6,6-19,9
Friuli-Venezia Giulia	<10		non valutabile
Calabria	<10		non valutabile

ERSP, *S. pneumoniae* resistente all'eritromicina. I ceppi resistenti includono anche gli Intermedi.
IC, Intervallo di Confidenza.

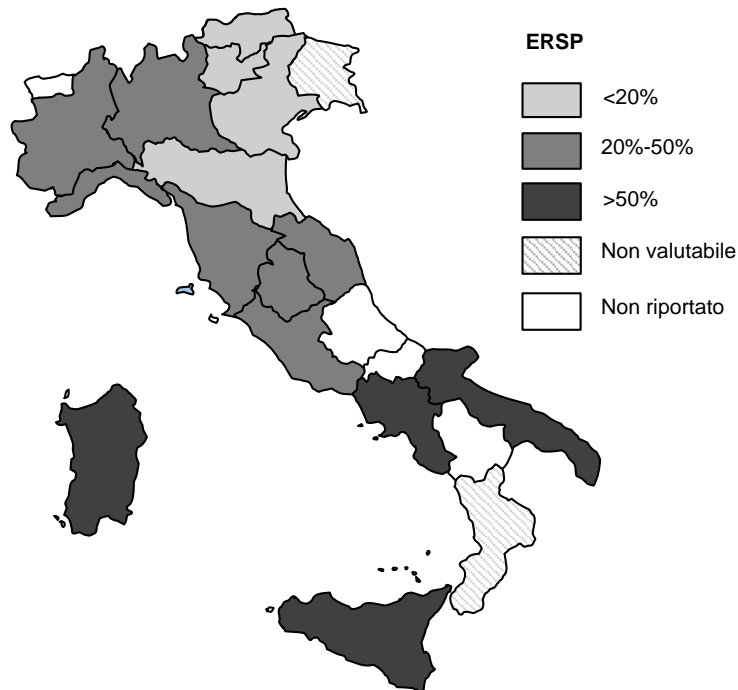


Figura 9. *S. pneumoniae*: percentuale di ceppi resistenti all'eritromicina (ERSP) per Regione

Per valutare la presenza di ceppi di *S. pneumoniae* multiresistenti, la resistenza verso gli altri antibiotici è stata valutata fra i ceppi testati per la penicillina (Tabella 19 e Figura 10). I ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina risultano più resistenti agli altri antibiotici rispetto ai ceppi sensibili alla penicillina: eritromicina (64,4% vs 21,0%), tetraciclina (55,6% vs 19,9%) e clindamicina (49,0% vs 18,8%).

Tabella 19. *S. pneumoniae*: profilo di antibiotico-resistenza nei ceppi sensibili e resistenti alla penicillina. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	PSSP			PRSP		
		N. isolati	R (%)	IC 95% R	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Cefalosporine	Ceftriaxone	957	0,2	0,0-0,7	127	28,4	20,7-37,0
	Cefotaxime	1.066	0,5	0,1-1,1	141	28,4	21,1-36,6
Macrolidi	Eritromicina	1.180	21,0	18,7-23,4	146	64,4	56,0-72,1
Lincosamidi	Clindamicina	749	18,8	16,1-21,8	96	49,0	38,6-59,4
Fluorochinoloni	Levofloxacina	1.156	1,8	1,1-2,8	147	4,8	1,9-9,6
Tetraciline	Tetraciclina	992	19,9	17,4-22,5	133	55,6	46,8-64,2
Sulfamidici	Cotrimossazolo	876	6,5	5,0-8,3	112	41,1	31,8-50,8

PSSP, *S. pneumoniae* sensibile alla penicillina; **PRSP**, *S. pneumoniae* resistente alla penicillina. I ceppi resistenti includono anche gli intermedi. **IC**, Intervallo di Confidenza.

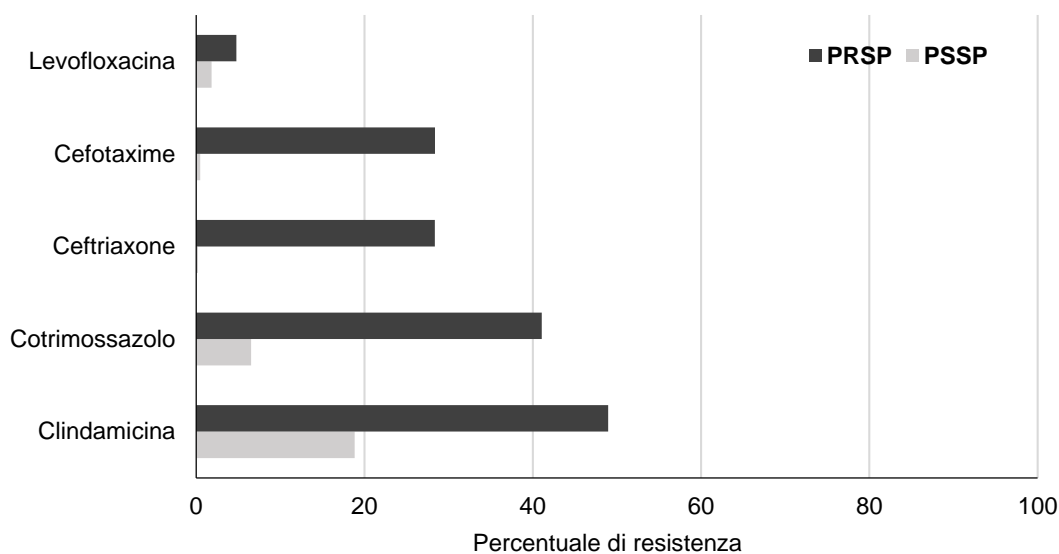


Figura 10. *S. pneumoniae*: percentuale di resistenza agli antibiotici per PRSP e PSSP

Analogamente, i ceppi di *S. pneumoniae* resistenti all'eritromicina si sono dimostrati maggiormente resistenti agli altri antibiotici testati rispetto ai ceppi sensibili all'eritromicina: clindamicina (83,9% vs 0,0), tetraciclina (67,1% vs 5,4) e penicillina (27,5% vs 5,3) (Tabella 20 e Figura 11).

Tabella 20. *S. pneumoniae*: profilo di antibiotico-resistenza nei ceppi sensibili e resistenti all'eritromicina. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	ESSP			ERSP		
		N. isolati	R (%)	IC 95% R	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Penicillina	984	5,3	4,0-6,9	342	27,5	22,8-32,5
Cefalosporine	Ceftriaxone	1.079	1,5	0,8-2,4	363	11,9	8,7-15,6
	Cefotaxime	1.151	1,5	0,9-2,3	408	11,3	8,4-14,7
Lincosamidi	Clindamicina	895	0,0	0,0-0,4	329	83,9	79,5-87,7
Fluorochinoloni	Levofloxacina	1.283	0,8	0,4-1,4	457	3,9	2,3-6,1
Tetracicline	Tetraciclina	1.102	5,4	4,2-6,9	413	67,1	62,3-71,6
Sulfamidici	Cotrimossazolo	985	7,8	6,2-9,7	369	18,2	14,3-22,5

ESSP, *S. pneumoniae* sensibile all'eritromicina; **ERSP**, *S. pneumoniae* resistente all'eritromicina. I ceppi resistenti includono anche gli intermedi. **IC**, Intervallo di Confidenza.

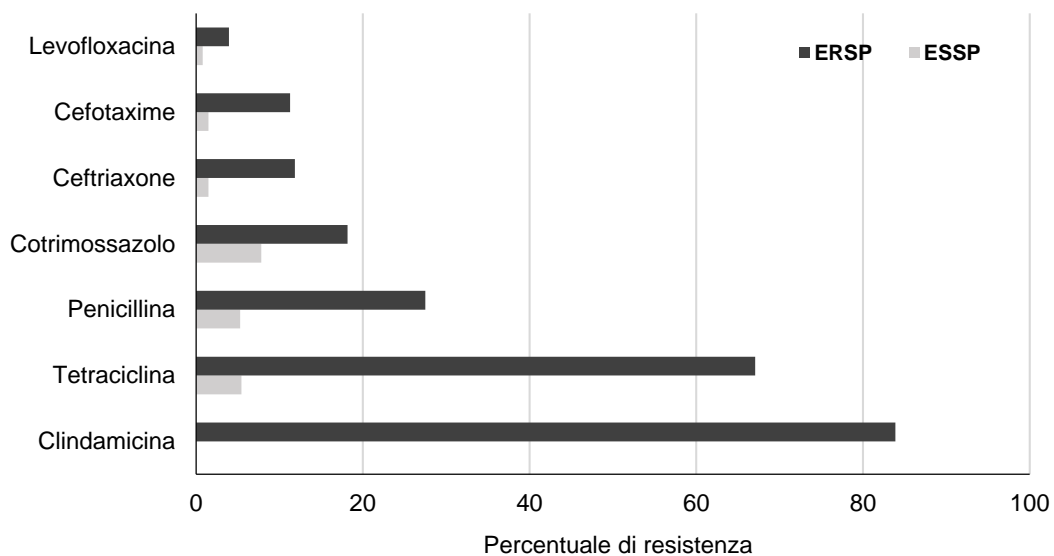


Figura 11. *S. pneumoniae*: percentuale di resistenza agli antibiotici per ERSP e ESSP

In sintesi

I dati presentati in questo rapporto definiscono per *S. pneumoniae* una diminuzione della resistenza per le classi di antibiotici testati nel periodo 2012-2016. In particolare, si è registrata una netta diminuzione della resistenza (I+R) alla penicillina nell'ultimo anno di indagine, in cui ha raggiunto il 6,5%, confermando l'Italia fra i Paesi europei con i più bassi tassi di resistenza per questo antibiotico. Per quanto riguarda i macrolidi, partendo da valori molto alti di resistenza, intorno al 30%, si è arrivati a raggiungere circa il 20% nel 2016. È probabile che la vaccinazione della popolazione pediatrica, diminuendo l'incidenza delle malattie pneumococciche dovute a sierotipi vaccinali associati a resistenza agli antibiotici, abbia contribuito alla diminuzione delle resistenze in Italia. Un continuo monitoraggio è comunque necessario per valutare tempestivamente eventuali inversioni di tendenza dovute alla maggiore diffusione di sierotipi non vaccinali che abbiano acquisito resistenza agli antibiotici.

Enterococcus faecalis

Gli enterococchi sono batteri Gram-positivi ubiquitari, costituenti comuni della flora intestinale dell'uomo e di molti animali e presenti nell'ambiente, nel terreno, nell'acqua o in cibi di origine animale. Alcuni ceppi sono inclusi in formulazioni di probiotici o possono essere utilizzati nell'industria casearia come starter nella produzione di formaggi. Sono considerati commensali innocui in soggetti sani ma in particolari condizioni, soprattutto in soggetti immunodepressi, gli enterococchi possono causare varie infezioni, come endocarditi, sepsi, infezioni del tratto urinario, o essere associati a peritoniti e ascessi intra-addominali. Al genere *Enterococcus* appartengono più di 50 specie, prevalentemente rappresentate da *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium*, ritenuti tra i più importanti patogeni nosocomiali.

Gli enterococchi sono intrinsecamente resistenti a diversi antibiotici (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 alto livello di resistenza agli aminoglicosidi (high-level aminoglycoside resistance, HLAR). La bassa resistenza agli aminoglicosidi è una caratteristica intrinseca degli enterococchi, mentre l'alta resistenza è determinata dall'acquisizione di geni che codificano enzimi che modificano, inattivandoli, gli aminoglicosidi. Tra questi è comune l'enzima bifunzionale AAC(6')-APH(2'') che conferisce resistenza a tutta questa classe di antibiotici, ad eccezione della streptomina. La resistenza alla streptomina può essere invece dovuta a produzione di ANT(3'')-I o ANT(6')-I, oppure a singole mutazioni in una proteina della subunità ribosomiale 30S, bersaglio dell'antibiotico. Negli enterococchi la resistenza intrinseca agli antibiotici beta-lattamici è dovuta a bassa affinità di legame tra questi antibiotici e le proteine bersaglio (*Penicillin-Binding Protein*, PBP), costituenti comuni della parete batterica. Nella specie *E. faecalis* la resistenza all'ampicillina è rara mentre la percentuale di ceppi con alti livelli di resistenza agli aminoglicosidi è molto elevata.

La resistenza ai glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) è conferita dall'acquisizione di geni di resistenza trasferibili mediante plasmidi o trasposoni coniugativi. Due sono i fenotipi di resistenza clinicamente rilevanti: VanA, che determina alti livelli di resistenza alla vancomicina e livelli variabili alla teicoplanina, e VanB, che determina livelli variabili di resistenza alla vancomicina e sensibilità alla teicoplanina. In entrambi i casi, la resistenza è dovuta alla sintesi di precursori modificati della parete cellulare che determinano diminuita affinità per i glicopeptidi.

Tra gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), la percentuale di resistenza in *E. faecalis*, in Italia come in Europa, si mantiene su percentuali basse rendendo la vancomicina ancora disponibile per il trattamento di molte infezioni sostenute da questa specie.

Analisi dei dati

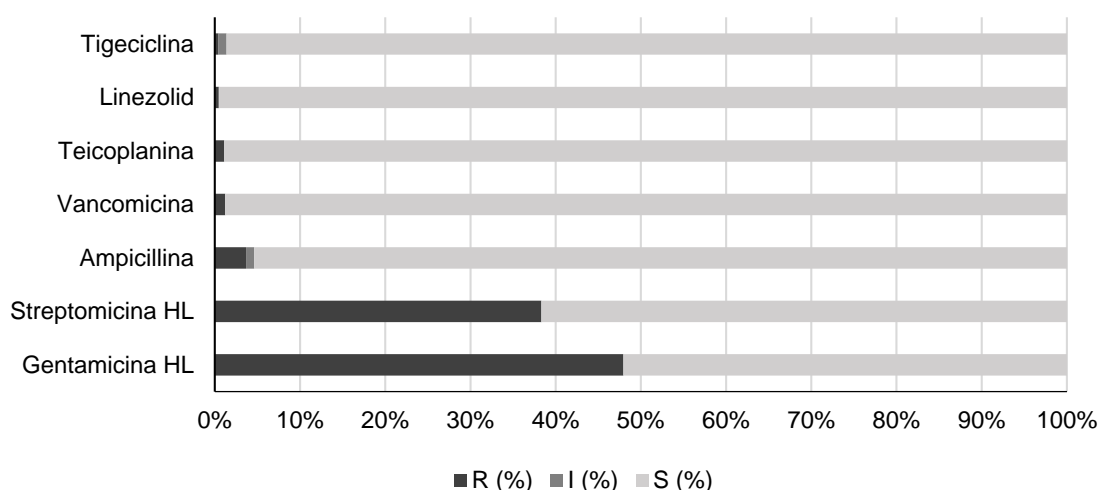
Nel periodo 2012-2016, i laboratori hanno segnalato complessivamente 5.646 isolati di *E. faecalis*. Il 63,9% dei pazienti con infezione da *E. faecalis* è risultato di sesso maschile. La classe di età ≥ 65 anni è stata quella maggiormente rappresentata (67,6%), seguita dalla classe 16-64 anni (26,9%) e 0-15 anni (5,4%) (Tabella A3 in Appendice A). Nel tempo la proporzione dei pazienti con un'età < 15 anni, rispetto alle altre classi, è più che raddoppiata, passando dal 3,1% al 6,8%.

Le percentuali più alte di antibiotico-resistenza sono state registrate per la classe degli aminoglicosidi, gentamicina (47,9%) e streptomina (38,3%) (Tabella 21 e Figura 12). La resistenza all'ampicillina è stata del 3,7%, quella alla vancomicina dell'1,2%, mentre a linezolid e tigeciclina è risultata inferiore all'1%.

Tabella 21. Numero di isolati di *E. faecalis* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Ampicillina	5.365	95,4	1,0	3,7	3,2-4,2
Aminoglicosidi	Gentamicina HL	4.333	52,0	0,0	47,9	46,4-49,4
	Streptomicina HL	2.827	61,7	0,0	38,3	36,5-40,1
Glicopeptidi	Vancomicina	5.338	98,8	0,0	1,2	0,9-1,5
	Teicoplanina	5.310	98,9	0,0	1,1	0,8-1,4
Ossazolidinoni	Linezolid	4.956	99,5	0,0	0,5	0,3-0,7
Glicilciclina	Tigeciclina	3.491	98,6	1,0	0,4	0,2-0,7

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente. HL (high level) alto dosaggio. IC, Intervallo di Confidenza.

Figura 12. *E. faecalis*: profilo di antibiotico-resistenza

Nel quinquennio 2012-2016, per tutti gli antibiotici testati non sono state osservate importanti oscillazioni della resistenza e in particolare la frequenza di ceppi *E. faecalis* resistenti alla vancomicina (VR-*E. faecalis*) ha presentato una media dell'1,2% (Tabella 22 e Figura 13).

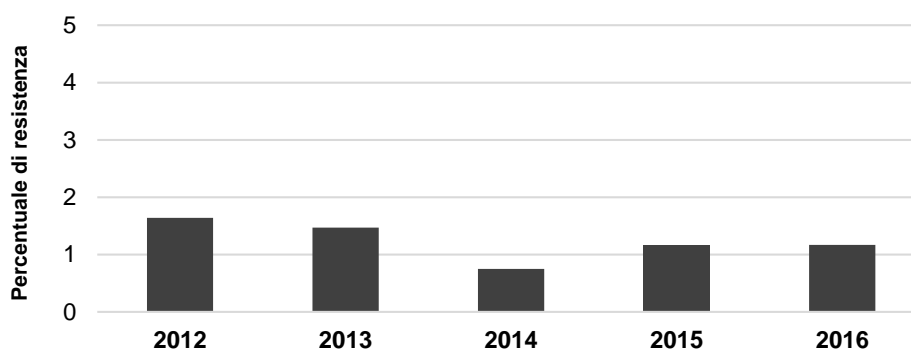
La percentuale più alta di VR-*E. faecalis* (1,5%) è stata registrata nelle aree di Terapia intensiva e di Specialità chirurgica (Tabella 23).

Le Regioni con i valori più alti di resistenza alla vancomicina sono risultate la Calabria (14,3%) e il Piemonte (5,2%), mentre in 8 regioni tale frequenza è risultata <1% (Tabella 24 e Figura 14).

Tabella 22. Numero di isolati di *E. faecalis* e percentuale di resistenza alla vancomicina. Italia 2012-2016

Anni	N. isolati	VR- <i>E. faecalis</i> (%)	IC 95% VRE
2012	610	1,6	0,8-3,0
2013	814	1,5	0,8-2,6
2014	667	0,7	0,2-1,7
2015	1.628	1,2	0,7-1,8
2016	1.619	1,2	0,7-1,8

VR-*E. faecalis*, *E. faecalis* resistente alla vancomicina. IC, Intervallo di Confidenza. I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Figura 13. *E. faecalis*: percentuale di resistenza alla vancomicina per annoTabella 23. Numero di isolati di *E. faecalis* testati per vancomicina e percentuale di resistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	VR- <i>E. faecalis</i> (%)	IC 95% VRE
Terapia intensiva	1.270	1,5	0,9-2,3
Specialità chirurgica	584	1,5	0,7-2,9
Dipartimento di emergenza	454	1,3	0,5-2,8
Specialità medica	2.104	1,0	0,6-1,5
Ginecologia/Ostetricia	29	0,0	0,0-11,9
Specialità pediatrica	57	0,0	0,0-6,3
Altro	296	0,7	0,1-2,4
Non riportato	544	1,6	0,8-3,1

VR-*E. faecalis*, *E. faecalis* resistente alla vancomicina. IC, Intervallo di Confidenza.
I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Tabella 24. Numero di isolati di *E. faecalis* testati per vancomicina e percentuale di resistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	VR- <i>E. faecalis</i> (%)	IC 95% VRE
Calabria	28	14,3	4,0-32,7
Piemonte	346	5,2	3,1-8,1
Sicilia	72	2,8	0,3-9,7
Umbria	41	2,4	0,1-12,8
Toscana	369	1,6	0,6-3,5
Campania	1.194	1,3	0,8-2,2
Lazio	324	1,2	0,3-3,1
Veneto	363	1,1	0,3-2,8
Lombardia	525	1,0	0,3-2,2
PA Trento	138	0,7	0,0-4,0
Marche	163	0,6	0,0-0,3
Sardegna	183	0,5	0,0-3,0
Emilia-Romagna	1.094	0,2	0,0-0,7
Friuli-Venezia Giulia	35	0,0	0,0-10,0
Liguria	87	0,0	0,0-4,1
PA Bolzano	237	0,0	0,0-1,5
Puglia	139	0,0	0,0-2,6

VR-*E. faecalis*, *E. faecalis* resistente alla vancomicina. IC, Intervallo di Confidenza
I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

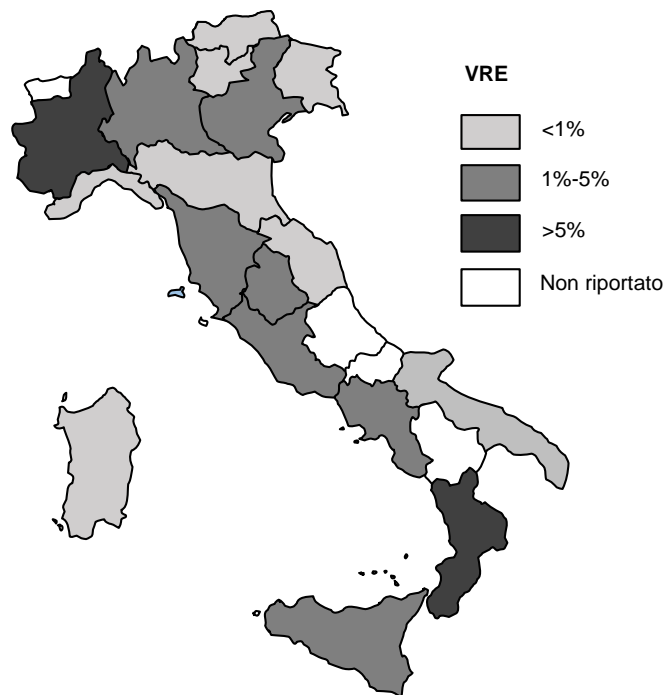


Figura 14. *E. faecalis*: percentuale di ceppi resistenti alla vancomicina (VRE) per Regione

Sia negli *E. faecalis* sensibili alla vancomicina (VS-*E. faecalis*) che nei VR-*E. faecalis*, si è osservata un'alta resistenza agli aminoglicosidi, (Tabella 25 e Figura 15). I VS-*E. faecalis* sono risultati sensibili agli altri antibiotici testati. I VR-*E. faecalis* hanno mostrato resistenza sia all'ampicillina che a linezolid e tigeciclina.

Tabella 25. *E. faecalis*: profilo di antibiotico-resistenza per i ceppi sensibili e resistenti alla vancomicina. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	VS- <i>E. faecalis</i>			VR- <i>E. faecalis</i>		
		N. isolati	R (%)	IC 95% R	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Ampicillina	5.102	3,7	3,2-4,2	61	19,7	10,6-31,8
Aminoglicosidi	Gentamicina HL	4.170	47,5	45,9-49,0	48	70,8	55,9-83,0
	Streptomicina HL	2.687	39,2	37,4-41,1	30	50,0	31,3-68,7
Glicopeptidi	Teicoplanina	5.174	0,3	0,2-0,5	63	68,3	55,3-79,4
Ossazolidinoni	Linezolid	4.727	0,3	0,2-0,5	60	11,7	4,8-22,6
Glicilcicline	Tigeciclina	3.273	0,9	0,6-1,3	36	8,3	1,7-22,5

VS-*E. faecalis*, *E. faecalis* sensibile alla vancomicina. VR-*E. faecalis*, *E. faecalis* resistente alla vancomicina.

I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

HL (high level), alto dosaggio. IC, Intervallo di Confidenza.

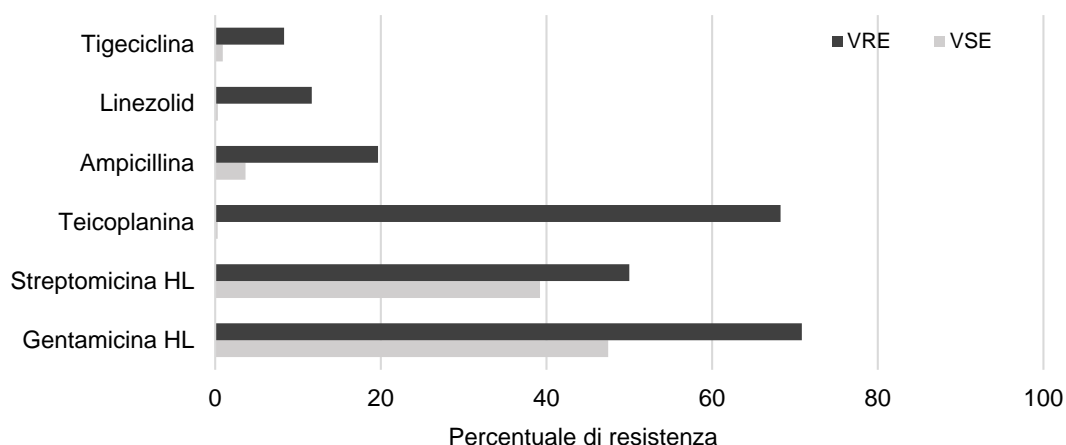


Figura 15. *E. faecalis*: percentuale di resistenza agli antibiotici per VR-*E. faecalis* (VRE) e VS-*E. faecalis* (VSE)

In sintesi

Negli anni 2012-2016, i dati di antibiotico-resistenza relativi ad *E. faecalis* hanno messo in evidenza una percentuale elevata di resistenza agli aminoglicosidi. La resistenza all'ampicillina invece rimane bassa (3,7%), così come la percentuale di ceppi resistenti alla vancomicina che è risultata piuttosto stabile (con una media dell'1,2%). Tra i VR-*E. faecalis*, solo il 19,7% risulta resistente anche all'ampicillina.

Enterococcus faecium

Tra gli enterococchi, la specie *E. faecium* come la specie *E. faecalis* può, in particolari condizioni, diventare un patogeno clinicamente rilevante e provocare gravi infezioni, soprattutto in ambito ospedaliero.

Come precedentemente descritto, gli enterococchi sono intrinsecamente resistenti a diversi antibiotici incluso cefalosporine, sulfonamidi e aminoglicosidi a basse concentrazioni.

Diversamente da *E. faecalis*, nel tempo si è osservato un aumento significativo di ceppi di *E. faecium* con resistenza all'ampicillina, associata a produzione elevata e modificazione delle proteine PBP bersaglio dell'antibiotico, in particolare di PBP5A. Inoltre in *E. faecium*, sono riportati alti livelli di resistenza agli aminoglicosidi di tipo HLAR, determinata dall'acquisizione di geni di resistenza, con percentuali anche più elevate rispetto a quanto osservato in *E. faecalis*. Molto importante è il problema della resistenza alla vancomicina nella specie *E. faecium*, che presenta due fenotipi di resistenza: il più comune VanA che determina resistenza ai glicopeptidi vancomicina e teicoplanina, e VanB che determina resistenza alla vancomicina e sensibilità alla teicoplanina. In Italia è stata evidenziata una diminuzione significativa di resistenza alla vancomicina, da una percentuale di VR-*E. faecium* del 24% nel 2003, a una percentuale del 4% nel 2009. Più recentemente è stato riportato un nuovo aumento dei ceppi resistenti, osservato anche in altri Paesi europei.

Analisi dei dati

Nel periodo 2012-2016, i laboratori hanno segnalato complessivamente 3.509 isolati di *E. faecium*. La maggior parte dei pazienti in cui è stato isolato *E. faecium* era di sesso maschile (60,6%) (Tabella A4 dell'Appendice A). La classe di età ≥ 65 anni è stata quella maggiormente rappresentata (65,5%), seguita da 16-64 anni (29,9%) e 0-15 anni (4,6%). Nel tempo la proporzione dei pazienti con un'età < 15 anni, rispetto alle altre classi, è più che raddoppiata, passando dal 3,5% al 7,4%, mentre è leggermente diminuito il peso della classe di età maggiore di 65 anni.

Percentuali molto elevate di antibiotico-resistenza sono state osservate per l'ampicillina (85,1%) e gli aminoglicosidi, streptomina (76,5%) e gentamicina (57,1%) (Tabella 26 e Figura 16). La resistenza ai glicopeptidi è stata del 9,4% per la vancomicina e del 7,4% per la teicoplanina. Linezolid e tigeciclina hanno mostrato valori di resistenza inferiori all'1%.

Tabella 26. Numero di isolati di *E. faecium* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Ampicillina	3.229	14,2	0,7	85,1	83,8-86,3
	Aminoglicosidi	Gentamicina HL	1.760	23,5	0,0	76,5
Glicopeptidi	Streptomina HL	2.536	42,9	0,0	57,1	55,1-59,0
	Vancomicina	3.300	90,6	0,1	9,4	8,4-10,4
Ossazolidinoni	Teicoplanina	3.273	92,6	0,1	7,4	6,5-8,3
	Linezolid	2.773	99,2	0,1	0,6	0,4-1,0
Glicilicline	Tigeciclina	1.814	99,2	0,4	0,4	0,1-0,8

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente. HL (high level), alto dosaggio. IC, Intervallo di Confidenza.

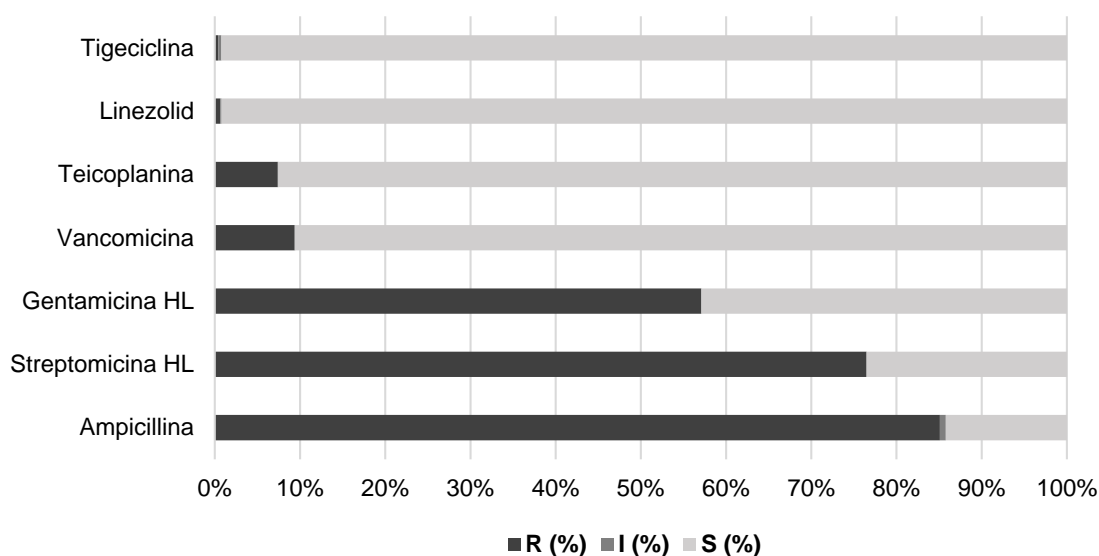


Figura 16. *E. faecium*: profilo di antibiotico-resistenza

Negli 2012-2016, per la maggior parte degli antibiotici testati non sono state osservate importanti oscillazioni della percentuale di resistenza, ad eccezione dei glicopeptidi. In particolare la frequenza di ceppi *E. faecium* resistenti alla vancomicina (VR-*E. faecium*) è progressivamente

aumentata durante gli anni di osservazione, passando dal 6,3% nel 2012 al 13,4% nel 2016 (Tabella 27 e Figura 16).

Tabella 27. Numero di isolati di *E. faecium* e percentuale di resistenza alla vancomicina. Italia 2012-2016

Anni	N. isolati	VR- <i>E. faecium</i> (%)	IC 95% VRE
2012	526	6,3	4,4-8,7
2013	586	4,8	3,2-6,8
2014	477	8,4	6,5-11,2
2015	767	11,1	8,9-13,5
2016	944	13,4	11,2-15,7

VR-*E. faecium*, *E. faecium* resistenti alla vancomicina. **IC**, Intervallo di Confidenza. I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

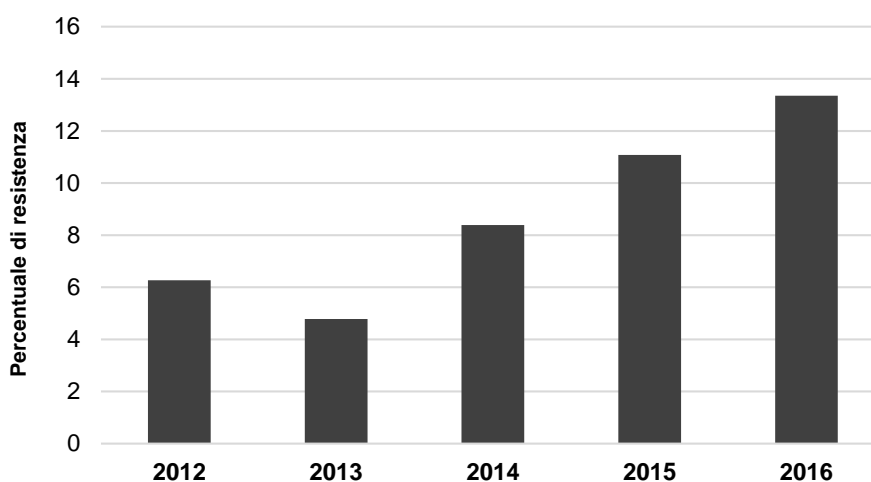


Figura 16. *E. faecium*: percentuale di resistenza alla vancomicina per anno

La frequenza più alta di VR-*E. faecium* è stata registrata nelle aree di Terapia intensiva (11,4%), Specialità medica (8,6%) e chirurgica (8,3%) (Tabella 28).

Tabella 28. Numero di isolati di *E. faecium* testati per vancomicina e percentuale di resistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	VR- <i>E. faecium</i> (%)	IC 95% VRE
Terapia intensiva	731	11,4	9,1-13,9
Specialità medica	1.469	8,6	7,2-10,1
Specialità chirurgica	493	8,3	2,2-19,2
Dipartimento di emergenza	187	5,9	3,0-10,3
Specialità pediatrica	13	0,0	0,0-24,7
Ginecologia/Ostetricia	<10	non valutabile	
Altro	166	14,5	9,5-20,7
Non riportato	237	11,4	7,6-16,1

VR-*E. faecium*, *E. faecium* resistente alla vancomicina. **IC**, Intervallo di Confidenza. I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Valori di resistenza alla vancomicina >20% sono stati osservati nel Lazio (24,8%), in Piemonte (22,7%) e in Umbria (22,6%) (Tabella 29 e Figura 17).

Tabella 29. Numero di isolati di *E. faecium* testati per vancomicina e percentuale di resistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	VR- <i>E. faecium</i> (%)	IC 95% VRE
Lazio	141	24,8	17,9-32,8
Piemonte	321	22,7	18,3-27,7
Umbria	31	22,6	9,6-41,1
Toscana	226	18,1	13,3-23,8
Friuli-Venezia Giulia	21	14,3	3,0-36,3
Liguria	91	13,2	7,0-21,9
PA Trento	139	12,9	7,9-19,7
Calabria	16	12,5	1,5-38,3
Lombardia	670	8,8	6,8-11,2
Marche	67	7,5	2,5-16,6
PA Bolzano	115	4,3	1,4-9,8
Emilia-Romagna	474	4,2	2,6-6,4
Campania	531	4,0	2,5-6,0
Sicilia	82	3,7	0,8-10,3
Puglia	81	2,5	0,3-8,6
Veneto	165	2,4	0,7-6,1
Sardegna	129	1,6	0,2-5,5

VR-*E. faecium*, *E. faecium* resistente alla vancomicina. **IC**, Intervallo di Confidenza. I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

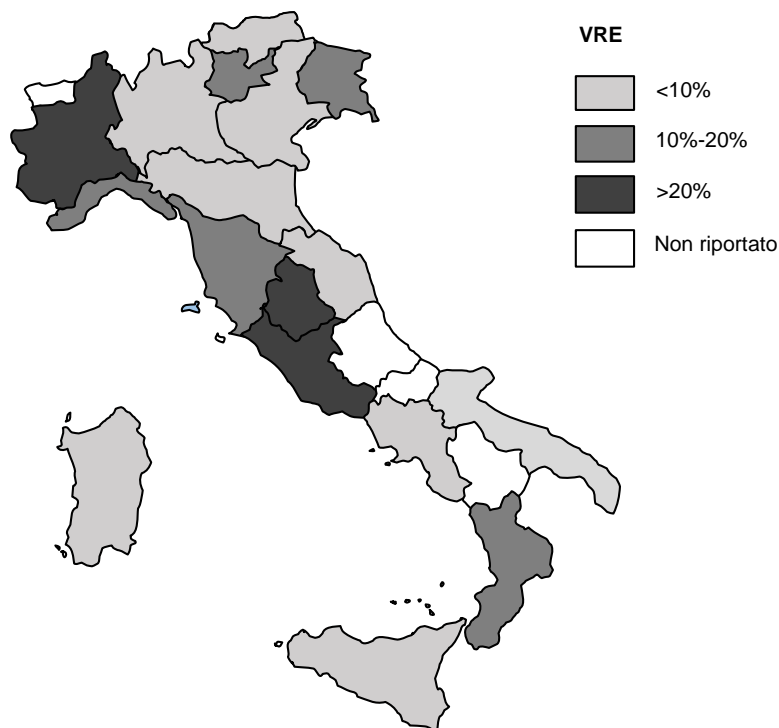


Figura 17. *E. faecium*: percentuale di ceppi resistenti alla vancomicina (VRE) per Regione

Sia gli isolati di *E. faecium* sensibili alla vancomicina (*VS-E. faecium*) che i *VR-E. faecium* hanno presentato percentuali di resistenza particolarmente elevate sia all'ampicillina (>80%) che agli aminoglicosidi (Tabella 30 e Figura 18). I *VS-E. faecium* sono risultati sensibili alle altre classi, mentre i *VR-E. faecium* hanno presentato resistenza a linezolid, anche se bassa (3,6%).

Tabella 30. *E. faecium*: profilo di antibiotico-resistenza per i ceppi sensibili e resistenti alla vancomicina. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	<i>VS-E. faecalis</i>			<i>VR-E. faecalis</i>		
		N. isolati	R (%)	IC 95% R	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Ampicillina	2.830	84,4	83,0-85,7	287	99,0	97,0-99,8
Aminoglicosidi	Streptomicina HL	1.554	75,5	73,3-77,7	164	86,0	79,7-90,9
	Gentamicina HL	2.248	56,2	54,1-58,2	241	62,2	55,8-68,4
Glicopeptidi	Teicoplanina	2.899	0,5	0,3-0,8	305	75,1	69,8-79,8
Ossazolidinoni	Linezolid	2.422	0,4	0,2-0,8	280	3,6	1,7-6,5
Glicilciline	Tigeciclina	1.587	0,7	0,3-1,2	161	0,6	0,0-3,4

VS-E. faecium, *E. faecium* sensibile alla vancomicina. **VR-E. faecium**, *E. faecium* resistente alla vancomicina
IC, Intervallo di Confidenza.
 I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

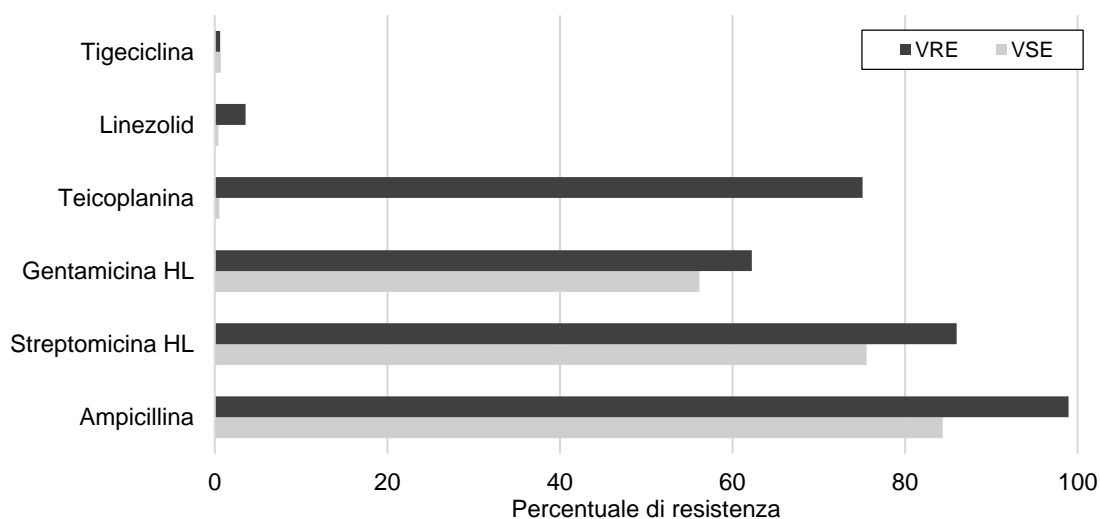


Figura 18. *E. faecium*: percentuale di resistenza agli antibiotici per *VR-E. faecium* (VRE) e *VS-E. faecium* (VSE)

In sintesi

Negli enterococchi il problema dell'antibiotico-resistenza che accomuna le due specie clinicamente importanti, *E. faecium* ed *E. faecalis*, è rappresentato dagli alti livelli di resistenza agli aminoglicosidi con una percentuale elevata in entrambe le specie, anche se più marcata in *E. faecium*. La percentuale di ceppi resistenti alla vancomicina in *E. faecium* è risultata più elevata rispetto a *E. faecalis*: negli anni 2012-2016 è stato registrato un aumento dal 6,3% (2012) al 13,4%

(2016), per VR-*E. faecium*, determinando un cambio di tendenza rispetto alla diminuzione registrata negli anni precedenti. La resistenza all'ampicillina molto elevata in *E. faecium*, con una media dell'85% negli anni 2012-2016, è risultata pressoché totale nei VR-*E. faecium* (99,0%).

Con l'aumento in ambito ospedaliero di enterococchi resistenti ai più comuni antibiotici e alla vancomicina (VRE) si renderà necessario ricorrere all'utilizzo di antibiotici considerati di ultima risorsa, quali linezolid e tigeciclina, verso cui gli enterococchi sono ancora generalmente sensibili.

Batteri Gram-negativi

Escherichia coli

Escherichia coli è un batterio Gram-negativo, della famiglia *Enterobacteriaceae*, normalmente presente nel microbiota intestinale umano, ma è anche una comune causa di infezioni. In Europa *E. coli* è la causa più frequente di sepsi e infezioni del tratto urinario, sia di origine comunitaria che nosocomiale. Inoltre è associato ad infezioni intra-addominali e meningiti neonatali ed è uno dei principali agenti patogeni di infezioni alimentari nel mondo.

La resistenza agli antibiotici in *E. coli* si sviluppa facilmente nei confronti di fluorochinoloni e beta-lattamici a spettro esteso. I fluorochinoloni interagiscono con la DNA girasi e la topoisomerasi IV, enzimi che regolano i cambiamenti conformazionali nel cromosoma batterico durante la replicazione e la trascrizione. Questa interazione porta all'inibizione irreversibile dell'attività enzimatica seguita dalla frammentazione del DNA e da morte cellulare. La resistenza ai fluorochinoloni si sviluppa attraverso mutazioni progressive in regioni specifiche delle subunità della DNA girasi (*gyrA* e *gyrB*) e DNA e della subunità IV della topoisomerasi (*parC*).

Tuttavia negli ultimi anni sono stati identificati diversi meccanismi di resistenza ai chinoloni mediati da plasmidi come le proteine Qnr, che proteggono la DNA topoisomerasi dal legame con i chinoloni, l'enzima AAC(6')-Ib-cr, che inattiva tramite acetilazione alcuni chinoloni, e le pompe ad efflusso QepA e OqxAB, che riducono la concentrazione intracellulare dei chinoloni. Questi meccanismi destano preoccupazione visto il tipo di resistenza trasferibile e la loro frequente associazione con gli enzimi CTX-M and CMY che inattivano le cefalosporine di terza generazione.

In *E. coli*, la resistenza ai beta-lattamici è principalmente dovuta alla produzione di beta-lattamasi, enzimi che idrolizzano l'anello beta-lattamico dell'antibiotico. La resistenza alle penicilline ad ampio spettro come ampicillina o amoxicillina è in genere conferita da beta-lattamasi presenti su plasmidi, principalmente di tipo TEM e in misura minore di tipo SHV.

La resistenza alle cefalosporine di terza generazione è in genere conferita da beta lattamasi a spettro esteso (ESBL). Le prime ESBL diffuse in *E. coli* erano varianti degli enzimi TEM o SHV, in cui sostituzioni aminoacidiche singole o multiple li rendevano capaci di idrolizzare cefalosporine di terza e quarta generazione e monobattamici. Nell'ultima decade questi enzimi sono stati sostituiti dalle ESBL di tipo CTX-M, che sono ora le ESBL più comuni in *E. coli*. Un importante fattore nella loro diffusione è l'ampia disseminazione di cloni batterici produttori di ESBL di tipo CTX-M (es. il clone pandemico ST131 produttore di CTX-M15). Un'importante minaccia che richiederà una stretta sorveglianza in futuro è l'emergenza della resistenza ai carbapenemi in *E. coli*, mediata da metallo-beta-lattamasi (VIM, NDM) o da serina-carbapenemasi (enzimi KPC), che conferiscono resistenza alla maggior parte o a tutti i beta-lattamici disponibili e della resistenza alle polimixine. La resistenza alle polimixine è mediata non solo da mutazioni cromosomali nel sistema endogeno di modifica del lipide A, che provoca un aumento nella carica positiva dell'LPS riducendo così l'interazione con le polimixine che sono cariche positivamente, ma anche dal gene *mcr* a localizzazione plasmidica.

Analisi dei dati

Il 51,7% dei pazienti con infezione da *E. coli* è risultato essere di sesso maschile e il 71,7% degli isolati è stato ottenuto da pazienti con un'età ≥ 65 anni. (Tabella A5 dell'Appendice). Nel periodo di osservazione non si sono osservate variazioni rilevanti nella distribuzione per genere ed età. Le percentuali di resistenza più elevate si riscontrano nei confronti delle penicilline, in particolare ampicillina (66,5%) e amoxicillina-acido clavulanico (35,9%), della ciprofloxacina (43,2%) e delle cefalosporine di III generazione (>20%) (Tabella 31 e Figura 19). Per i carbapenemi e le polimixine si sono registrati dei valori di resistenza <1%.

Tabella 31. Numero di isolati di *E. coli* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Ampicillina	13.531	33,4	0,0	66,5	65,7-67,3
	Amoxicillina-Acido clavulanico	20.371	63,3	0,9	35,9	35,2-36,5
	Piperacillina-Tazobactam	21.763	87,2	2,5	10,3	9,9-10,8
Cefalosporine	Cefotaxime	21.331	70,7	0,6	28,7	28,1-29,3
	Ceftazidime	21.717	73,1	6,2	20,8	20,2-21,3
Carbapenemi	Ertapenem	16.757	99,4	0,2	0,4	0,3-0,6
	Meropenem	22.627	99,7	0,1	0,2	0,2-0,3
	Imipenem	22.450	99,7	0,1	0,2	0,1-0,3
Aminoglicosidi	Gentamicina	22.383	81,2	0,8	18,0	17,5-18,5
	Amikacina	22.108	90,3	8,7	1,0	0,9-1,2
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	22.708	55,7	1,1	43,2	42,6-43,9
Polimixine	Colistina	14.476	99,1	0,0	0,9	0,8-1,1
Glicilciclina	Tigeciclina	11.876	99,2	0,7	0,1	0,1-0,2

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente. IC, Intervallo di Confidenza.

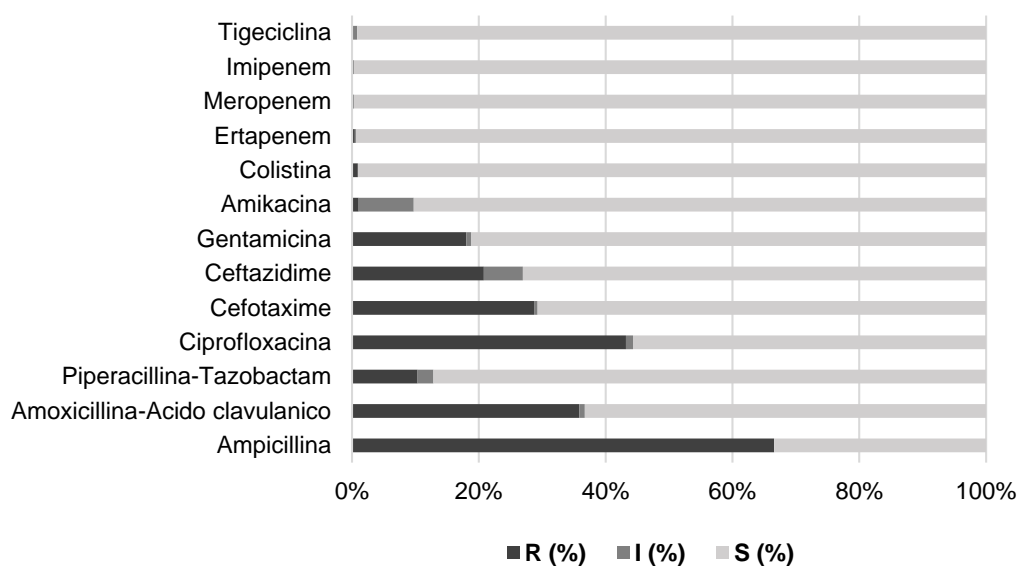


Figura 19. *E. coli*: profilo di antibiotico-resistenza

Nel quinquennio di osservazione, sia la resistenza ai fluorochinoloni che alle cefalosporine di III generazione è leggermente aumentata, passando dal 42,5% nel 2012 al 44,4% nel 2016 per i fluorochinoloni e dal 27,3% nel 2012 al 30,5% nel 2016 per le cefalosporine (Tabella 32 e Figura 20).

Tabella 32. Numero di isolati di *E. coli* e percentuale di resistenza ai fluorochinoloni e alle cefalosporine di III generazione per anno. Italia 2012-2016

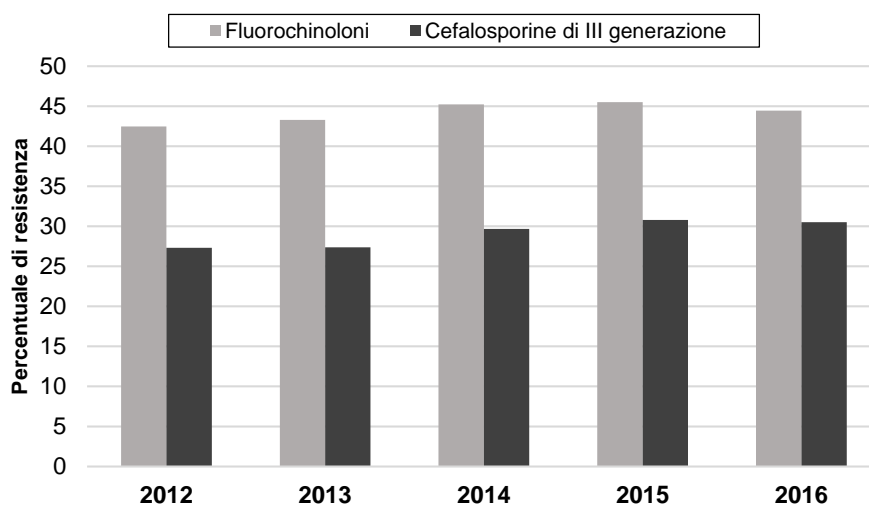
Anni	Fluorochinoloni			Cefalosporine di III generazione		
	N. isolati	R (%)	IC 95% R	N. isolati	R (%)	IC 95% R
2012	3.547	42,5	40,8-44,1	3.671	27,3	25,9-28,8
2013	3.989	43,3	41,7-44,8	4.068	27,4	26,0-28,8
2014	3.639	45,2	43,6-46,9	3.694	29,7	28,2-31,2
2015	5.580	45,5	44,2-46,8	5.593	30,8	29,6-32,0
2016	5.953	44,4	43,2-45,7	5.941	30,5	29,3-31,7

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina.

Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

**Figura 20. *E. coli*: percentuale di resistenza ai fluorochinoloni e alle cefalosporine di III generazione per anno**

Dal 2012 al 2016 la multiresistenza ai fluorochinoloni, alle cefalosporine di III generazione e agli aminoglicosidi non ha mostrato variazioni di rilievo e il valore si è mantenuto intorno al 16% (Tabella 33 e Figura 21).

Tabella 33. Numero di isolati di *E. coli* e percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi, per anno. Italia 2012-2016.

Anni	N. isolati	R (%)	IC 95% R
2012	3.378	16,2	15,0-17,5
2013	3.942	14,9	13,8-16,1
2014	3.436	16,1	14,8-17,3
2015	5.580	16,8	15,8-17,8
2016	5.778	16,6	15,6-17,5

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone.

Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

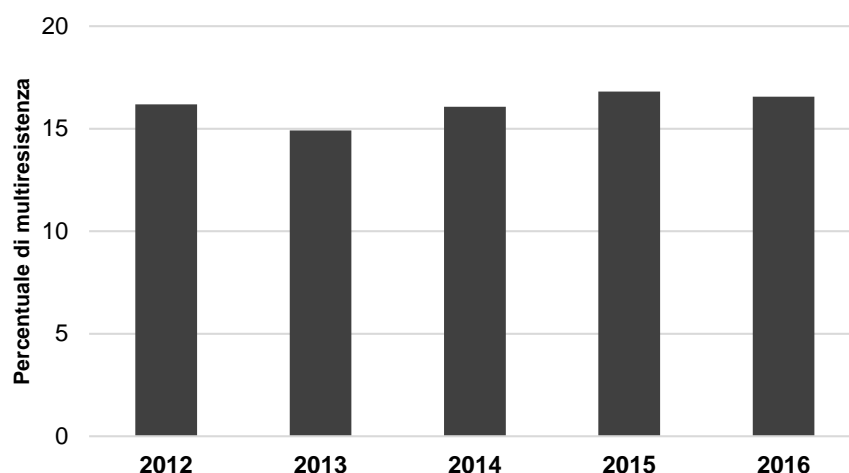


Figura 21. *E. coli*: percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi per anno

L'area che ha registrato la percentuale più alta di multiresistenza rispetto agli isolati segnalati è stata la Specialità medica (17,2%), seguita dalla Specialità chirurgica e dalla Terapia intensiva (15,7) (Tabella 34).

Tabella 34. Numero di isolati di *E. coli* testati per fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi e percentuale di multiresistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Specialità medica	10.266	17,2	16,5-17,9
Specialità chirurgica	2.395	15,7	14,3-17,3
Terapia intensiva	1.596	15,7	14,0-17,6
Dipartimento di emergenza	4.876	14,5	13,5-15,5
Specialità pediatrica	168	6,5	3,3-11,4
Ginecologia/Ostetricia	259	3,9	1,9-7,0
Altro	1.058	18,2	16,0-20,7
Non riportato	1.496	18,0	16,1-20,0

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina.

Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone.

Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

Le regioni con le percentuali più alte (>20%) di multiresistenza, rispetto agli isolati segnalati, sono state la Campania (27,3%), la Sicilia (22,9%), il Lazio (21,8%), la Toscana (20,7%) e la Calabria (20,4%) (Tabella 35 e Figura 22). I valori più bassi (<10%) sono stati osservati nella PA Bolzano e in Friuli-Venezia Giulia.

Tabella 35. Numero di isolati di *E. coli* testati per fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi e percentuale di multiresistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Campania	2.322	27,3	25,5-29,1
Sicilia	253	22,9	17,9-28,6
Lazio	719	21,8	18,9-25,0
Toscana	952	20,7	18,2-23,4
Calabria	54	20,4	10,6-33,5
Liguria	698	18,1	15,3-21,1
Emilia-Romagna	5.707	17,0	16,0-18,0
Puglia	204	15,2	10,6-20,9
Veneto	973	14,6	12,4-17,0
Piemonte	3.139	14,0	12,8-15,3
Lombardia	3.261	13,2	12,1-14,5
Marche	424	11,6	8,7-15,0
PA Trento	1.149	10,6	8,9-12,5
Sardegna	674	10,5	8,3-13,1
PA Bolzano	1.444	9,1	7,7-10,7
Friuli-Venezia Giulia	141	7,8	4,0-13,5

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina.

Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone.

Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

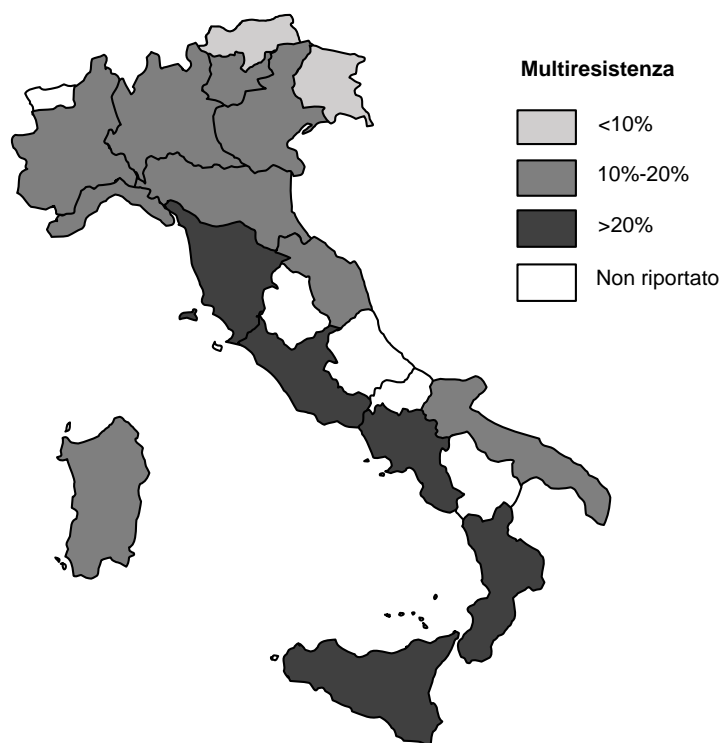


Figura 22. *E. coli*: percentuale di ceppi multiresistenti a fluorochinoloni, cefalosporine e aminoglicosidi, per Regione

In sintesi

Nel periodo 2012-2016 le resistenze più elevate sono state registrate nei confronti di penicilline, fluorochinoloni e cefalosporine di III generazione. Proprio per i fluorochinoloni e le cefalosporine di terza generazione si è registrato un aumento di ceppi resistenti mentre la multiresistenza (fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi) si è mantenuta stabile al 16%.

L'elevata resistenza alle cefalosporine di III generazione e la multiresistenza può portare ad un aumento nel consumo di carbapenemi favorendo così la disseminazione di Enterobacteriaceae produttori di carbapenemasi (CPE). Sebbene la resistenza ai carbapenemi in *E. coli* sia <1% e vista l'elevata diffusione delle CPE in Italia, è necessario uno stretto monitoraggio del fenomeno. Al fine di prevenire e controllare la diffusione di ceppi di *E. coli* resistenti ai carbapenemi sono necessari completi programmi di *stewardship* e un'adeguata capacità diagnostica dei laboratori.

Klebsiella pneumoniae

La *Klebsiella pneumoniae*, batterio Gram-negativo appartenente alla famiglia delle Enterobacteriaceae, è un patogeno opportunisto che normalmente colonizza l'apparato gastrointestinale umano, la cute e il tratto respiratorio superiore. La maggior parte delle infezioni causate da *K. pneumoniae* sono nosocomiali, e includono principalmente infezioni dell'apparato respiratorio (quali polmoniti) e batteriemie e sono associate ad una alta mortalità. È inoltre causa di infezioni a carico dell'apparato urinario, delle vie biliari, di infezioni di ferite chirurgiche e di meningiti.

K. pneumoniae ha sviluppato nel tempo resistenza a diverse classi di antibiotici, limitando così le opzioni terapeutiche da parte del clinico. La produzione di beta-lattamasi di classe A, codificata a livello cromosomico, rende il batterio intrinsecamente resistente alle penicilline e alle cefalosporine a spettro ristretto. Tuttavia i determinanti di resistenza sono frequentemente veicolati da plasmidi, rendendo in tal modo possibile la trasmissione orizzontale di questi ultimi tra batteri oltre che una diffusione piuttosto rapida della resistenza.

La produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), capaci di idrolizzare beta-lattamici ad ampio spettro incluse cefalosporine di terza generazione, negli ultimi anni ha aumentato il ricorso ai carbapenemi, e quindi favorito la rapida diffusione delle resistenze a quest'ultima classe di antibiotici.

La resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae* rappresenta oggi un rilevante problema di sanità pubblica e spesso insorge in ceppi già resistenti ad altre classi di antibiotici, quali beta-lattamici, cefalosporine di terza o quarta generazione e chinoloni. Il meccanismo di resistenza ai carbapenemi più comune è quello legato alla produzione di specifici enzimi definiti carbapenemasi, facilmente diffusibili perché veicolati da plasmidi, che rendono inefficaci tramite idrolisi tutti gli antibiotici beta-lattamici inclusi i carbapenemi. Sono stati identificati diversi tipi di carbapenemasi quali serina-proteasi di classe A (KPC) e classe D (OXA-48 like) e metallo-β-lattamasi di tipo VIM, NDM e più raramente IMP, con distribuzione variabile tra i vari Paesi europei. La resistenza ai carbapenemi in Italia è più frequentemente associata alla produzione della carbapenemasi di tipo KPC e la diffusione di *K. pneumoniae* KPC risulta endemica in alcuni Paesi quali l'Italia.

Negli ultimi anni è emerso un nuovo preoccupante allarme rappresentato dalla diffusione della resistenza alla colistina (polimixina E) in *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi. La resistenza alla colistina è principalmente associata a mutazioni cromosomiche e raramente associata alla presenza del gene *mcr-1* veicolato da plasmidi.

In Italia la percentuale di resistenza ai carbapenemi in isolati invasivi di *K. pneumoniae* è aumentata in maniera vertiginosa passando dall'1,3% degli anni 2005-2008 a circa il 36% negli anni 2013-2016.

La resistenza alla colistina in isolati di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi è superiore al 40% in Italia secondo dati riportati in un'indagine condotta in Italia nell'ambito della sorveglianza europea EuSCAPE (vedi capitolo Studi microbiologici).

Analisi dei dati

Il 60,6% dei pazienti con infezione da *K. pneumoniae* era di sesso maschile e la classe di età ≥ 65 anni è stata quella con la frequenza maggiore di segnalazioni (62,4%), seguita dalla classe 16-64 anni (32,9%) e da 0-15 anni (4,6%) (Tabella A6 dell'Appendice A). La percentuale delle segnalazioni nella classe di età 0-15 è più che raddoppiata nel tempo, passando dal 2,8% nel 2012 al 6,3% nel 2016, mentre il numero di isolati nella classe ≥ 65 anni è leggermente diminuito, dal 67,0% al 60,5%.

Il profilo di antibiotico-resistenza mostra delle percentuali molto alte per tutte le classi di antibiotici, in particolare sopra il 50% per penicilline, fluorochinoloni e cefalosporine, mentre i carbapenemi hanno superato il 30% di resistenza (Tabella 36 e Figura 23). Quasi tutti gli isolati sono risultati resistenti all'ampicillina con percentuali di 58,4% per amoxicillina-acido clavulanico e 49,5% per piperacillina-tazobactam. Le percentuali più basse sono state quelle relative a tigeciclina (19,4%) e colistina (14,3%).

La resistenza alla colistina e ai carbapenemi si è mantenuta abbastanza stabile nel tempo, con una media del 14% e del 35%, rispettivamente (Tabella 37 e Figura 24).

La percentuale di isolati multiresistenti (fluorochinoloni e aminoglicosidi) si è mantenuta stabile nel tempo con valori superiori al 40% (Tabella 38 e Figura 25).

Tabella 36. Numero di isolati di *K. pneumoniae* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Ampicillina	4.177	0,3	0,1	99,7	99,4-99,8
	Amoxicillina-Acido clavulanico	7.285	41,3	0,3	58,4	57,3-59,6
	Piperacillina-Tazobactam	7.756	43,6	6,9	49,5	48,3-50,6
Cefalosporine	Cefotaxime	7.771	44,9	0,4	54,7	53,6-55,8
	Ceftazidime	7.861	43,2	2,5	54,3	53,2-55,4
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	8.191	42,6	2,6	54,8	53,7-55,9
Carbapenemi	Ertapenem	5.704	61,0	0,8	38,3	37,0-39,5
	Meropenem	8.191	65,5	1,9	32,6	31,6-33,7
	Imipenem	8.166	64,9	6,2	29,0	28,0-30,0
Aminoglicosidi	Amikacina	7.923	67,7	6,8	25,5	24,5-26,5
	Gentamicina	8.088	63,3	11,3	25,3	24,4-26,3
Polimixine	Colistina	5.756	85,6	0,0	14,3	13,4-15,3
Glicilciline	Tigeciclina	4.696	60,9	19,8	19,4	18,2-20,5

S, Sensibile; I, Intermedio; R, Resistente. IC, Intervallo di Confidenza.

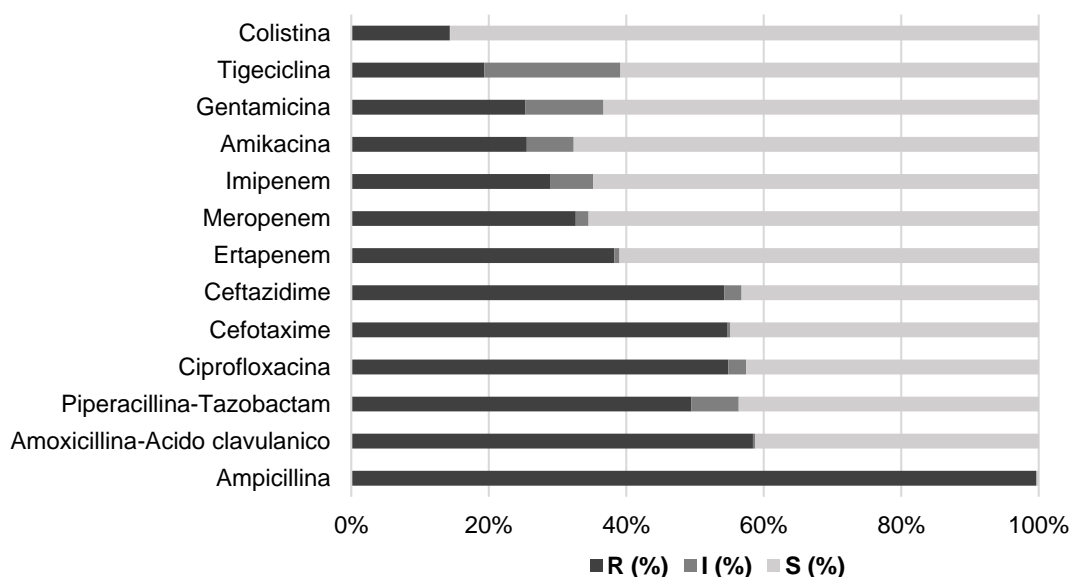


Figura 23. *K. pneumoniae*: profilo di antibiotico-resistenza

Tabella 37. Numero di isolati di *K. pneumoniae* e percentuale di resistenza alle polimixine e ai carbapenemi. Italia 2012-2016

Anni	Polimixine			Carbapenemi		
	N. isolati	R (%)	IC 95% R	N. isolati	R (%)	IC 95% R
2012	707	12,2	9,8-14,8	1.248	33,3	30,6-35,9
2013	843	17,2	14,7-19,9	1.500	36,5	34,0-39,0
2014	767	15,5	13,0-18,3	1.315	36,3	33,7-38,9
2015	1.496	14,2	12,5-16,2	1.999	35,6	33,5-37,8
2016	1.943	13,6	12,1-15,2	2.304	35,6	33,7-37,6

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Polimixine: colistina. Carbapenemi: imipenem, meropenem.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

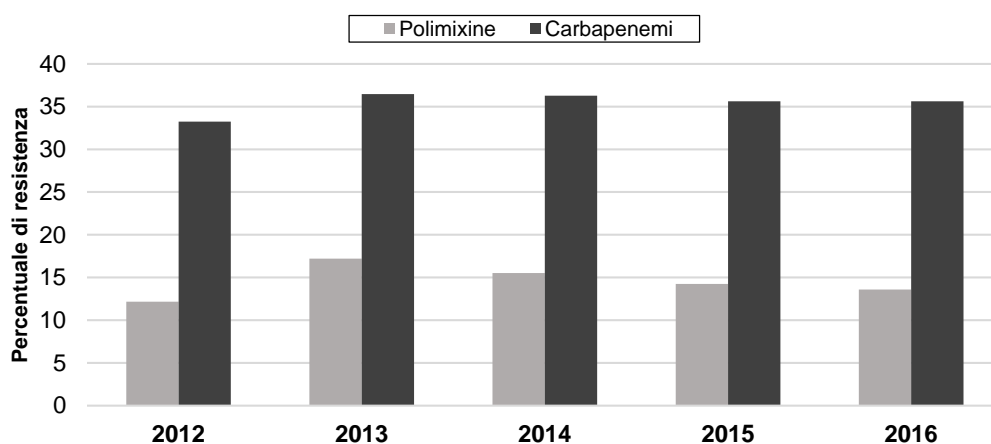


Figura 24. *K. pneumoniae*: percentuale di resistenza alle polimixine e ai carbapenemi per anno

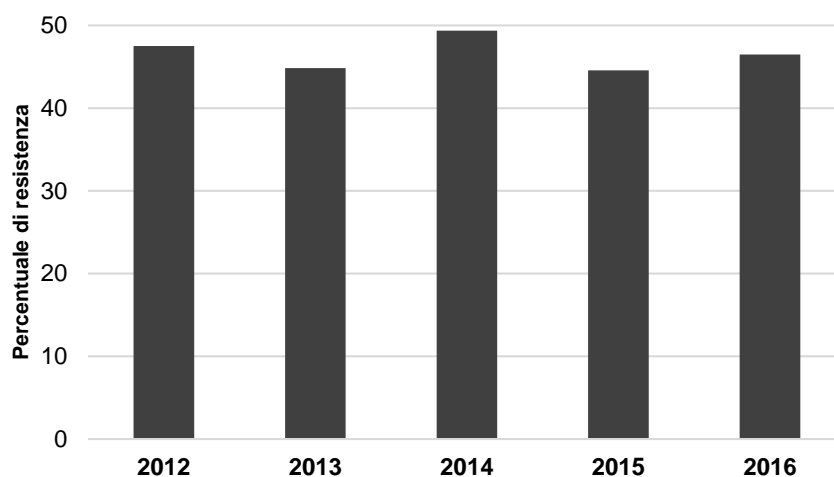
Tabella 38. Numero di isolati di *K. pneumoniae* e percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi, per anno. Italia 2012-2016

Anni	N. isolati	R (%)	IC 95% R
2012	1.164	47,5	44,6-50,4
2013	1.461	44,8	42,2-47,4
2014	1.175	49,4	46,5-52,3
2015	1.988	44,6	42,4-46,8
2016	2.242	46,5	44,4-48,6

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

**Figura 25. *K. pneumoniae*: percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi, per anno**

Tra gli isolati di *K. pneumoniae* sensibili ai carbapenemi (CSKP), la resistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi si è mantenuta negli anni superiore al 20%, mentre tra gli isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (CRKP) la percentuale di ceppi multiresistenti è risultata superiore all'80% (Tabella 39 e Figura 26).

Tabella 39. Numero di isolati di *K. pneumoniae* e percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi nei ceppi sensibili e resistenti ai carbapenemi, per anno. Italia 2012-2016

Anni	N. isolati	CSKP (%)	IC 95% CSKP	N. isolati	CRKP (%)	IC 95% CRKP
2012	768	24,7	21,7-27,9	386	92,8	89,7-95,1
2013	922	22,9	20,2-25,7	530	83,0	79,5-86,1
2014	760	26,6	23,5-29,9	410	91,7	88,6-94,2
2015	1.281	22,5	20,2-24,9	707	84,6	81,7-87,2
2016	1.445	26,2	24,0-28,6	796	83,3	80,5-85,1

CSKP, *K. pneumoniae* sensibile ai carbapenemi; CRKP, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi.

IC, Intervallo di Confidenza.

I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Carbapenemi: imipenem, meropenem. Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

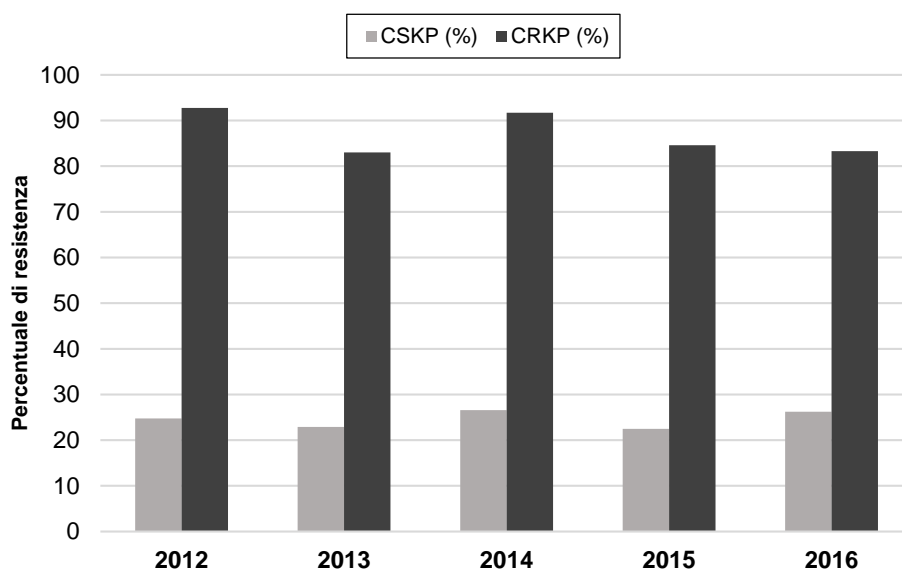


Figura 26. *K. pneumoniae*: percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni e aminoglicosidi nei ceppi sensibili (CSKP) e resistenti (CRKP) ai carbapenemi

L'area di ricovero con la percentuale maggiore di resistenza ai carbapenemi è stata la Terapia intensiva (57,1%), seguita dalla Specialità chirurgica (34,7%) e da quella medica (27,2%) (Tabella 40).

Tabella 40. Numero di isolati di *K. pneumoniae* testati per carbapenemi e percentuale di resistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Terapia intensiva	2.088	57,1	54,9-59,2
Specialità chirurgica	1.109	34,7	31,9-37,6
Specialità medica	3.083	27,2	25,6-28,8
Specialità pediatrica	52	11,5	4,3-23,4
Dipartimento di emergenza	794	15,9	13,3-18,6
Ginecologia/Ostetricia	49	16,3	7,3-29,7
Altro	384	33,6	28,9-38,6
Non riportato	807	35,7	32,4-39,1

CRKP, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi. IC, Intervallo di Confidenza.

I ceppi resistenti includono anche gli intermedi. Carbapenemi: imipenem, meropenem.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

Le Regioni con la percentuale di maggiore (>40%) di resistenza ai Carbapenemi appartengono al Nord, al Centro e al Sud d'Italia (Tabella 41 e Figura 27). Valori <20% si sono osservati nelle PA di Bolzano e Trento e nelle Regioni Sardegna, Emilia-Romagna e Friuli-Venezia Giulia.

Tabella 41. Numero di isolati di *K. pneumoniae* testati per carbapenemi e percentuale di resistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	CRKP (%)	IC 95% CRKP (%)
Puglia	326	71,2	35,9-76,0
Campania	1.512	58,8	56,3-61,3
Calabria	67	50,8	38,2-63,2
Liguria	232	49,6	43,0-56,2
Piemonte	1.036	48,9	45,8-52,0
Lazio	646	43,8	39,9-47,7
Marche	288	42,0	36,2-47,9
Umbria	56	37,5	24,9-51,4
Toscana	454	37,2	32,8-41,8
Veneto	330	33,0	28,0-38,4
Sicilia	127	29,1	21,4-37,8
Lombardia	1.009	23,5	20,9-26,2
Sardegna	213	19,3	14,1-25,2
Friuli-Venezia Giulia	40	17,5	7,3-32,8
Emilia-Romagna	1.552	10,3	8,8-11,9
PA Bolzano	232	2,6	0,9-5,5

CRKP, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi. **IC**, Intervallo di Confidenza

I ceppi resistenti includono anche gli intermedi.

Carbapenemi: imipenem, meropenem.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

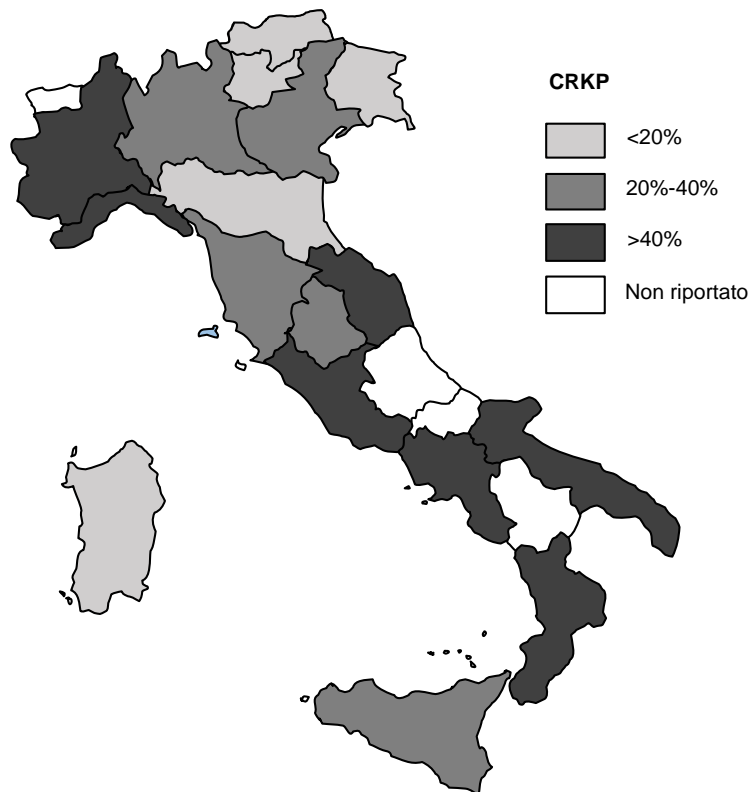


Figura 27. *K. pneumoniae*: percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi (CRKP) per Regione

In sintesi

K. pneumoniae presenta una resistenza piuttosto alta a diverse classi di antibiotici. In particolare, la multiresistenza ai fluorochinoloni e aminoglicosidi si è mantenuta stabile nel periodo di osservazione (intorno al 47%), così come la resistenza ai carbapenemi (35%). Per questi ultimi, i valori più alti si sono riscontrati nei reparti di terapia intensiva e nelle Regioni del centro-sud Italia.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram-negativo, non fermentante, presente nell'ambiente e nelle acque. È un patogeno opportunisto e può causare infezioni nell'uomo e negli animali. È causa di infezioni nosocomiali nei pazienti con sistema immunitario compromesso, come i pazienti ematologici e oncologici. *P. aeruginosa* è resistente a molti detergenti, disinfettanti e antibiotici, per cui è difficilmente eradicabile dall'ambiente ospedaliero. Le infezioni più comuni causate da *P. aeruginosa* sono la polmonite nosocomiale (inclusa quella associata a ventilazione meccanica), le infezioni del torrente circolatorio e le infezioni urinarie. *P. aeruginosa* può anche colonizzare cronicamente le vie respiratorie dei pazienti con fibrosi cistica, causando periodiche esacerbazioni che compromettono ulteriormente la funzionalità respiratoria dei pazienti

P. aeruginosa è intrinsecamente resistente alla maggior parte degli antibiotici grazie alla impermeabilità della sua membrana esterna associata alla presenza di pompe di efflusso che possono estrudere molte molecole esogene. Antibiotici che possono essere attivi verso *P. aeruginosa* sono i beta-lattamici quali le cefalosporine cosiddette antipseudomonas (ceftazidime, cefepime), i carbapenemi e i beta-lattamici associati ad inibitori delle beta-lattamasi quali piperacillina-tazobactam e ceftolozane-tazobactam. Altre classi di antibiotici potenzialmente attivi sono gli aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina e amikacina), alcuni fluorochinoloni e le polimixine (colistina).

P. aeruginosa può acquisire resistenza anche agli antibiotici potenzialmente attivi mediante vari meccanismi. La perdita di porine (proteine che permettono l'entrata di molecole attraverso la membrana esterna) e l'attivazione delle pompe di efflusso possono aumentare la resistenza intrinseca già presente. Un meccanismo importante è la derepressione mediante mutazioni della beta-lattamasi AmpC che è naturalmente presente nel cromosoma del batterio. AmpC diviene così attiva rendendo *P. aeruginosa* resistente agli antibiotici beta-lattamici, compresi quelli associati a tazobactam, dato che ampC non viene bloccata da questo inibitore.

Altri meccanismi di resistenza presenti in *P. aeruginosa* comprendono mutazioni che modificano il target degli antibiotici stessi, rendendolo non attaccabile dagli antibiotici (es. mutazioni nelle topoisomerasi in caso dei fluorochinoloni), e l'acquisizione di geni di resistenza portati da plasmidi che conferiscono resistenza ai carbapenemi e agli aminoglicosidi. La presenza di diversi meccanismi che funzionano in associazione può rendere *P. aeruginosa* resistente a concentrazioni di antibiotici molto al di sopra dei livelli terapeutici.

Analisi dei dati

Il 63,6% dei pazienti con infezione da *P. aeruginosa* era di sesso maschile e la classe di età ≥ 65 anni è stata quella con la maggiore frequenza di segnalazioni (61,4%), seguita dalla classe 16-64 anni (33,1%) e da 0-15 anni (5,5%) (Tabella A7 in Appendice A). Nel corso degli anni di osservazione la percentuale delle segnalazioni nella classe di età 0-15 anni è progressivamente aumentata, passando dall'1,5% nel 2012 al 7,2% nel 2016, mentre il peso della classe 16-64 anni è leggermente diminuito, dal 36,6% al 31,7%.

Il 29,1% degli isolati è risultato resistente a piperacillina-tazobactam. Percentuali molto simili (>20%) sono state riscontrate per i fluorochinoloni, carbapenemi e cefalosporine sia di III (ceftazidime) che di IV generazione (cefepime) (Tabella 42 e Figura 28). Le percentuali di resistenza più basse sono state osservate per amikacina (12,2%) e colistina (1,6%).

Tabella 42. Numero di isolati di *P. aeruginosa* testati e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Penicilline	Piperacillina-Tazobactam	4.281	69,8	1,1	29,1	27,7-30,4
Cefalosporine	Ceftazidime	4.396	75,9	0,7	23,4	22,1-24,6
	Cefepime	4.266	79,0	0,5	20,5	19,3-21,8
Carbapenemi	Imipenem	4.531	72,7	3,6	23,7	22,5-25,0
	Meropenem	4.522	73,3	9,1	17,6	16,5-18,7
Aminoglicosidi	Gentamicina	4.521	78,6	0,1	21,3	20,2-22,6
	Amikacina	4.412	84,2	3,6	12,2	11,2-13,2
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	4.552	70,2	4,2	25,6	24,3-26,9
Polimixine	Colistina	3.615	98,4	0,0	1,6	1,2-2,1

S, sensibile; I, intermedio; R, resistente. IC, Intervallo di Confidenza.

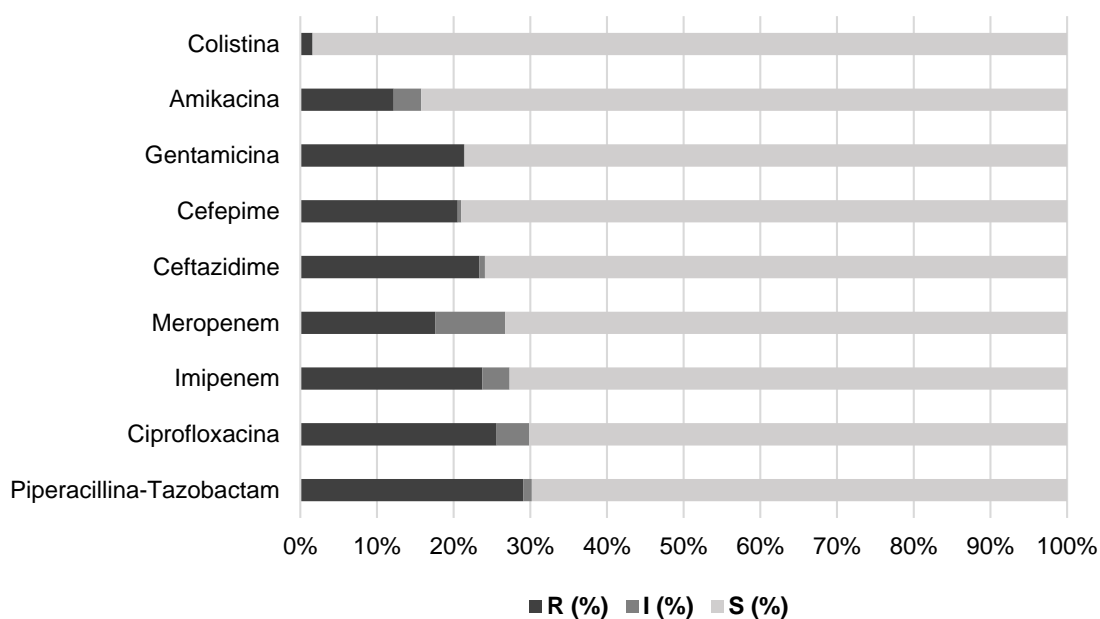


Figura 28. *P. aeruginosa*: profilo di antibiotico-resistenza

La percentuale di isolati multiresistenti (cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni, e aminoglicosidi) è leggermente diminuita nel tempo, passando da 15,3% nel 2012-2013 a 11,3% nel 2016 (Tabella 43 e Figure 28 e 29). Un trend in diminuzione è stato riscontrato per tutte e tre le singole classi, ma più marcato per gli aminoglicosidi.

Tabella 43. Numero di isolati di *P. aeruginosa* e percentuale di resistenze a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi e multiresistenza, per anno. Italia 2012-2016

Anni	Cefalosporine III gen.	Fluorochinoloni	Aminoglicosidi	Multiresistenza		
	R (%)	R (%)	R (%)	N. isolati	R (%)	IC 95% R
2012	25,0	32,1	29,6	699	15,3	12,7-18,2
2013	27,6	29,5	26,5	733	15,3	12,7-18,1
2014	24,8	32,0	25,4	662	14,2	11,6-17,1
2015	21,9	27,6	20,1	1.065	11,1	9,3-13,1
2016	23,5	27,6	21,1	1.119	11,3	9,5-13,3

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.
 Cefalosporine di III generazione: ceftazidime. Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.
 Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

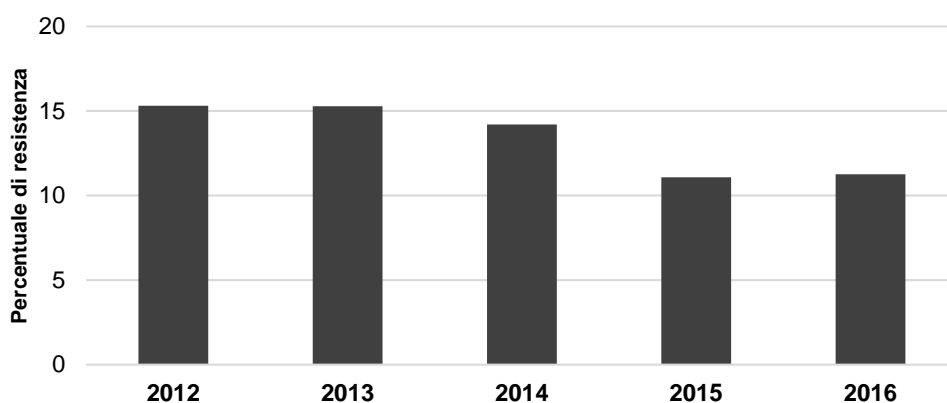


Figura 28. *P. aeruginosa*: percentuale di multiresistenza a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi per anno

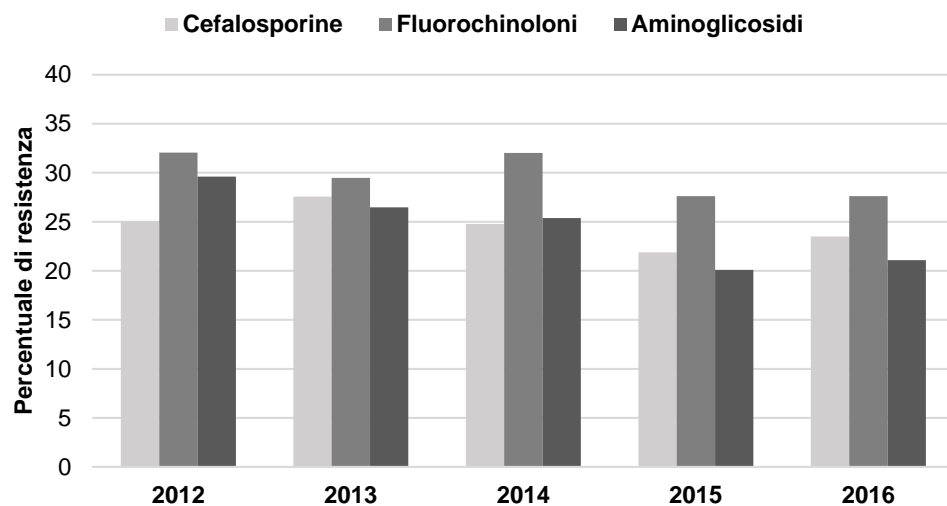


Figura 29. *P. aeruginosa*: percentuale di resistenza alle singole classi di cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni, aminoglicosidi

La Terapia intensiva è risultata l'area di ricovero con la percentuale più alta di multiresistenza (16,5%), seguita dalla Specialità medica (12,1%) e dal Dipartimento di emergenza (9,5%) (Tabella 44).

Tabella 44. Numero di isolati di *P. aeruginosa* testati per cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi e percentuale di multiresistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Terapia intensiva	1.085	16,5	14,3-18,8
Specialità medica	1.640	12,1	10,5-13,7
Dipartimento di emergenza	442	9,5	6,9-12,6
Specialità chirurgica	496	7,9	5,6-10,6
Specialità pediatrica	46	6,5	1,4-17,9
Ginecologia/Ostetricia	<10	non valutabile	
Altro	225	12,4	8,4-17,5
Non riportato	338	20,1	16,0-24,8

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza

Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime. Fluorochinoloni: ciprofloxacina.

Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

La Calabria (66,7%) e la Puglia (50,0%) sono risultate le Regioni con la percentuale più alta di multiresistenza, seguite da Sicilia (28,7%) e Campania (21,0%) (Tabella 45 e Figura 30). Le percentuali più basse si sono osservate in Toscana (5,2%) ed Emilia-Romagna (3,9%).

Tabella 45. Numero di isolati di *P. aeruginosa* testati per cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi e percentuale di multiresistenza per Regione. Italia 2012-2016

Regione	N. isolati	R (%)	IC 95% R (%)
Calabria	15	66,7	38,4-88,2
Puglia	60	50,0	36,8-63,2
Sicilia	101	28,7	20,1-38,6
Campania	931	21,0	18,4-23,7
Piemonte	515	16,1	13,0-19,6
Liguria	67	14,9	7,4-25,7
Lazio	287	14,6	10,7-19,3
Friuli-Venezia Giulia	22	13,6	2,9-34,9
Sardegna	96	10,4	5,1-18,3
PA Trento	50	10,0	3,3-21,8
Veneto	186	9,7	5,8-14,9
Marche	86	9,3	4,1-17,5
Lombardia	695	9,2	7,2-11,6
PA Bolzano	72	5,6	1,5-13,6
Toscana	230	5,2	2,7-8,9
Emilia-Romagna	865	3,9	2,7-5,4

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina.

Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

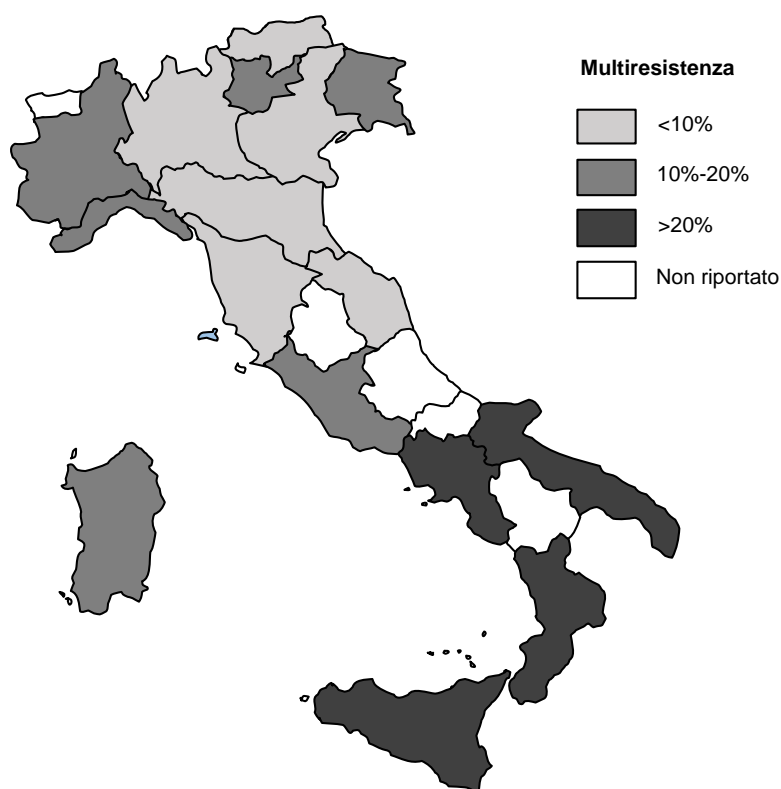


Figura 30. *P. aeruginosa*: percentuale di ceppi multiresistenti a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi, per Regione

In sintesi

P. aeruginosa si conferma essere un patogeno resistente a molte classi di antibiotici e molto spesso multiresistente. Tuttavia, la percentuale di resistenza si è mantenuta stabile o ha mostrato una leggera flessione negli ultimi due anni del quinquennio considerato in questo rapporto, inclusa la multiresistenza. Mentre la resistenza ad antibiotici chiave come piperacillina-tazobactam arriva fino al 30%, quella verso altri antibiotici importanti in terapia (aminoglicosidi, cefalosporine anti-pseudomonas) rimane tra il 15% e il 20%.

Acinetobacter species

Il genere *Acinetobacter* comprende numerose specie di batteri Gram-negativi non fermentanti di forma coccoide o cocco-bacillare. Alcune specie sono ambientali, altre specie sono invece patogeni umani opportunisti che si ritrovano raramente fuori dell'ambiente ospedaliero. Il gruppo dell'*Acinetobacter baumannii* (o *A. baumannii* complex) comprende le principali specie patogene per l'uomo, cioè *A. baumannii*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis*. L'identificazione di *Acinetobacter* a livello di specie attraverso metodi fenotipici non è affidabile, ma richiede invece tecniche molecolari, oppure tecniche basate sulla spettrometria di massa. Le

specie appartenenti all'*A. baumannii* complex sono primariamente responsabili di infezioni correlate all'assistenza, come polmonite da ventilazione meccanica, sepsi associata a catetere venoso centrale, infezioni urinarie, infezioni di ferite e di ustioni e di outbreak all'interno di strutture di assistenza. *A. baumannii* e le altre specie del gruppo non posseggono particolari fattori di virulenza e quindi la loro patogenicità è limitata. Da queste caratteristiche consegue che le infezioni colpiscono soprattutto soggetti debilitati con fattori di rischio quali pazienti immunosoppressi o con gravi malattie concomitanti, con ferite, ustioni, o portatori di dispositivi medici invasivi. A fronte della limitata patogenicità *A. baumannii* complex possiede però una particolare capacità di sopravvivere nell'ambiente per lunghi periodi di tempo, grazie alla sua resistenza all'essiccamento. Questa caratteristica probabilmente contribuisce alla diffusione dell'*A. baumannii* complex nell'ambiente ospedaliero, specie nei reparti di terapia intensiva e spiega la difficoltà di eradicarlo. Il controllo delle infezioni causate dalle specie appartenenti al gruppo *A. baumannii* è pertanto molto difficile.

Acinetobacter e soprattutto le specie dell'*A. baumannii* complex sono intrinsecamente resistenti a molti antibiotici (es. penicilline e cefalosporine). La resistenza intrinseca è dovuta all'impermeabilità della membrana esterna che impedisce selettivamente la penetrazione di diverse molecole antibiotiche. A questa resistenza intrinseca si possono aggiungere meccanismi di resistenza acquisiti che rendono le specie appartenenti ad *A. baumannii* complex multi resistenti fino alla pan-resistenza. I meccanismi di resistenza che entrano in gioco comprendono la perdita di porine, che può determinare resistenza ai carbapenemi; aumento dell'espressione delle pompe di efflusso, che determina resistenza ai fluorochinoloni, aminoglicosidi e beta-lattamici; le mutazioni nei target, topoisomerasi o proteine ribosomali, che determinano resistenza rispettivamente ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi; infine l'acquisizione di geni di resistenza, quali i geni per le carbapenemasi (soprattutto OXA e metallo-beta-lattamasi). Secondo lo studio EuSCAPE *A. baumannii* resistente ai carbapenemi è probabilmente più comune in Europa degli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi.

I ceppi multiresistenti di *A. baumannii* complex rappresentano un grosso problema di sanità pubblica, perché le risorse terapeutiche per il singolo paziente sono molto scarse e il controllo della trasmissione ospedaliera è difficile. Il report pubblicato dall'ECDC nel 2016 indica tra le misure da adottare per contrastare la diffusione delle infezioni da *A. baumannii* complex multiresistente una rapida diagnosi di laboratorio, lo screening e l'isolamento dei pazienti ad alto rischio, procedure di controllo delle infezioni e *stewardship* antibiotica.

Analisi dei dati

Il 60,0% dei pazienti con infezione da *Acinetobacter species* era di sesso maschile e la classe di età ≥ 65 anni è stata quella con la frequenza maggiore di segnalazioni (55,3%), seguita dalla classe 16-64 anni (40,6%) e da 0-15 anni (4,1%) (Tabella A8 della Appendice A). Nel corso del quinquennio di osservazione la percentuale delle segnalazioni nella classe di età 16-64 è progressivamente diminuita, passando da 53,2% nel 2012 a 34,6% nel 2016, mentre per le altre classi è risultata in aumento, da 4,4% a 5,4% per 0-15 anni e da 42,4% a 60,0% per ≥ 65 anni.

Tutte le classi di antibiotici, ad eccezione della colistina, hanno mostrato una percentuale di resistenza molto alta per i carbapenemi (81,8% imipenem e 79,0% meropenem), per i fluorochinoloni (83,3% ciprofloxacina) e per gli aminoglicosidi (79,5% gentamicina e 71,2% amikacina) e (Tabella 46 e Figura 31).

La percentuale di isolati multiresistenti (fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi) è leggermente diminuita negli ultimi due anni, passando da circa l'80% nel 2012-2013 al 75,3% nel 2016 (Tabella 47 e Figura 32).

Tabella 46. Numero di isolati di *Acinetobacter* spp. e profilo di antibiotico-resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	N. isolati	S (%)	I (%)	R (%)	IC 95% R
Carbapenemi	Imipenem	2.528	16,6	1,5	81,8	80,2-83,3
	Meropenem	1.817	19,9	1,2	79,0	77,0-80,8
Aminoglicosidi	Gentamicina	2.637	20,5	0,0	79,5	77,9-81,0
	Amikacina	1.497	26,5	2,3	71,2	68,8-73,5
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	2.466	16,6	0,1	83,3	81,7-84,7
Polimixine	Colistina	2.219	97,6	0,0	2,4	1,8-3,2

S, sensibile; I, intermedio; R, resistente. IC, Intervallo di Confidenza.

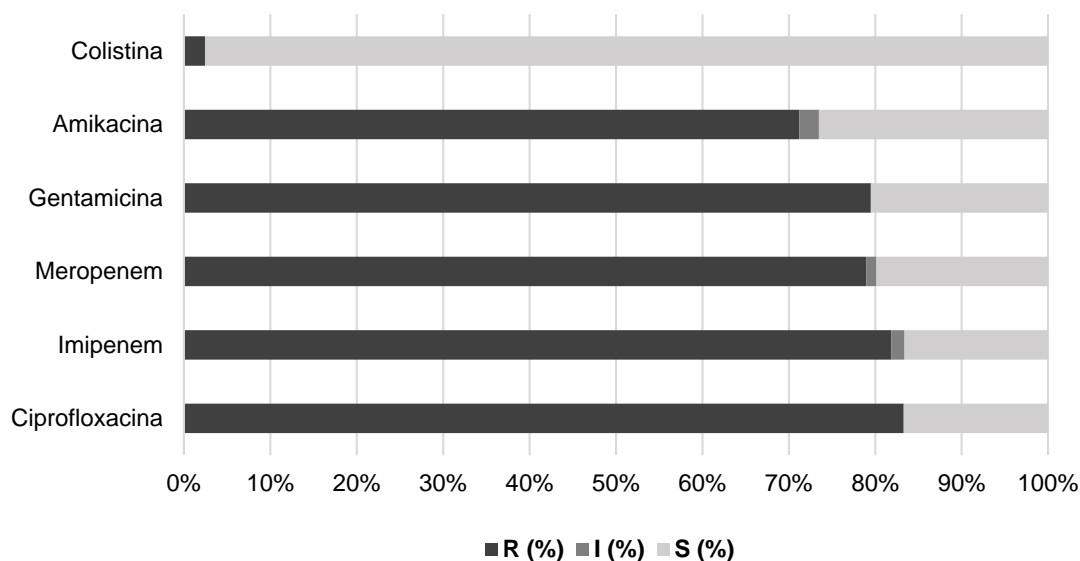


Figura 31. *Acinetobacter* spp.: profilo di antibiotico-resistenza

Tabella 47. Numero di isolati di *Acinetobacter* spp. e percentuale di multiresistenza ai fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi per anno. Italia 2012-2016.

Anni	N. isolati	R (%)	IC 95% R
2012	269	80,3	75,0-84,9
2013	442	80,1	76,1-83,7
2014	342	85,4	81,1-88,9
2015	645	74,3	70,7-77,6
2016	697	75,3	71,9-78,5

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina. Carbapenemi: imipenem, meropenem.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

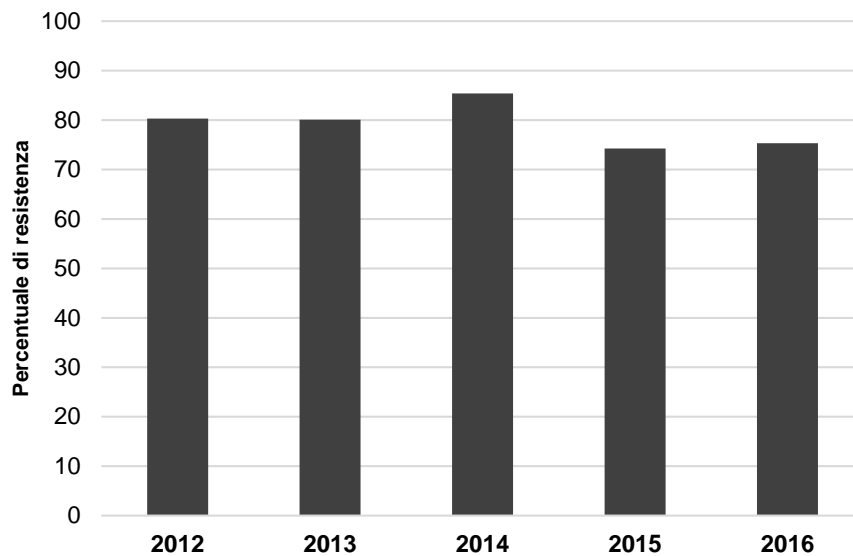


Figura 32. *Acinetobacter* spp.: percentuale di multiresistenza a fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi, per anno

La percentuale di multiresistenza è risultata alta in tutte le aree di ricovero (>65%), la Terapia intensiva è stata quella con il valore più alto (87,8%) (Tabella 48). Nei reparti di Ginecologia/Ostetricia si è osservato un unico ceppo multiresistente.

Tabella 48. Numero di isolati di *Acinetobacter* spp. testati per fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi e percentuale di multiresistenza per area di ricovero. Italia 2012-2016

Area di ricovero	N. isolati	R (%)	IC 95% R
Terapia intensiva	1.177	87,8	85,8-89,6
Dipartimento di emergenza	134	68,7	60,1-76,4
Specialità chirurgica	187	65,2	57,9-72,0
Specialità medica	599	66,9	63,0-70,7
Specialità pediatrica	12	0,0	0,0-26,5
Ginecologia/Ostetricia	<10	non valutabile	
Altro	98	75,5	65,8-83,6
<i>Non riportato</i>	1.177	87,8	85,8-89,6

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza.

Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina. Carbapenemi: imipenem, meropenem.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

Molte Regioni hanno mostrato percentuali elevate di multiresistenza (>70%), in particolare la Calabria (100%, sebbene siano stati testati soltanto 11 isolati) la Sicilia (93,3%), la Campania (87,7%) e la Puglia (86,1%) (Tabella 49 e Figura 33).

Tabella 49. Numero di isolati di *Acinetobacter* spp. testati per fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi e percentuale di multiresistenza per Regione. Italia 2012-2016.

Regione	N. isolati	R (%)	IC 95% R (%)
Calabria	11	100,0	71,5-100,0
Sicilia	178	93,3	88,5-96,5
Campania	1.125	87,7	85,7-89,6
Puglia	137	86,1	79,2-91,4
Toscana	100	76,0	66,4-84,0
Veneto	79	76,0	65,0-84,9
Sardegna	61	73,8	60,9-84,2
Liguria	36	69,4	51,9-83,6
Lazio	146	67,1	58,9-74,7
Piemonte	166	65,1	57,3-72,2
Marche	52	59,6	45,1-73,0
Emilia-Romagna	164	57,9	50,0-65,6
Lombardia	120	37,5	28,8-46,8
PA Bolzano	12	0,0	0,0-26,4
PA Trento	<10	non valutabile	
Friuli-Venezia Giulia	<10	non valutabile	

I ceppi resistenti (R) includono anche gli Intermedi. IC, Intervallo di Confidenza

Fluorochinoloni: ciprofloxacina. Aminoglicosidi: gentamicina, amikacina. Carbapenemi: imipenem, meropenem.

Nota: la resistenza ad una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

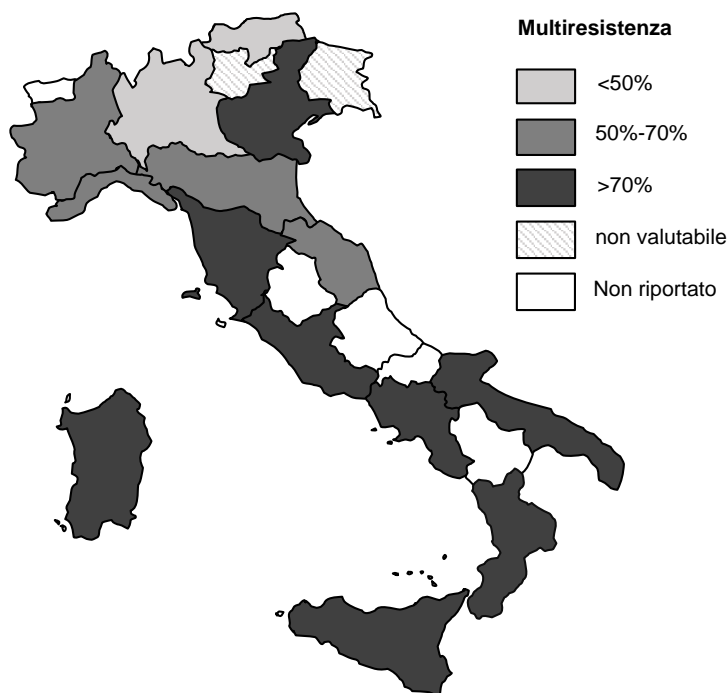


Figura 32. *Acinetobacter* spp.: percentuale di ceppi multiresistenti a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi, per Regione

In sintesi

Acinetobacter spp. e in particolare le specie appartenenti all'*Acinetobacter baumannii* complex sono state incluse tra le specie batteriche da sorvegliare per EARS-Net solo nel 2012, data la difficoltà ad ottenere dati consistenti dai vari Paesi europei. L'Italia è uno dei Paesi con il maggior numero di ceppi di *Acinetobacter* spp. isolati da batteriemie. I dati mostrano chiaramente che gli isolati di *Acinetobacter* spp. hanno un'altissima percentuale di resistenza e di multiresistenza (>70%) a tutti gli antibiotici potenzialmente efficaci verso questi batteri, con l'esclusione delle polimixine (colistina), per le quali la resistenza si mantiene intorno al 2-3%. È da notare come il maggior numero di segnalazioni provenga dai reparti di Terapia intensiva e, tra le regioni che partecipano alla sorveglianza, dalla Campania.

RISULTATI DELLA SORVEGLIANZA MICROBIOLOGICA

Controllo di qualità esterno

Ogni anno EARS-Net propone un esercizio per il controllo di qualità esterno (*External Quality Assurance*, EQA) per verificare la capacità dei laboratori europei partecipanti alla rete di identificare le specie batteriche oggetto di sorveglianza e riconoscere i fenotipi di resistenza più importanti e rilevanti per la sorveglianza. Si riportano i risultati per gli anni 2012-2016 relativi ai laboratori italiani partecipanti alla rete AR-ISS. Il numero dei laboratori che hanno partecipato al controllo di qualità è aumentato negli anni e si registra un'ottima concordanza per l'identificazione della specie con solo 1-2 laboratori per anno che hanno compiuto errori di identificazione o identificazioni incomplete (Tabella 50).

Tabella 50. Numero dei laboratori partecipanti al controllo di qualità esterno ed errori di identificazione. Italia 2012-2016

Anno	N. laboratori	Identificazione corretta	Errori di identificazione (n. laboratori)
2012	42	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> spp. (1)
2013	52	<i>A. baumannii</i> grp	<i>Acinetobacter</i> spp. (2) <i>Alcaligenes faecalis</i> (1)
2013	52	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Moraxella cataractalis</i> (1)
2014	50	<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus</i> spp. (1)
2015	55	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> spp. (1)
2016	55	<i>A. baumannii</i> grp	<i>K. pneumoniae</i> (1) <i>Acinetobacter</i> spp. (1)

Per quel che riguarda i saggi dell'antibiotico resistenza negli anni c'è stata un'implementazione delle linee guida EUCAST (Figura 34): l'88% dei laboratori le utilizzava nel 2012, percentuale che è aumentata fino al 2015, quando le linee guida EUCAST sono state utilizzate da tutti i centri. Il test di sensibilità della microdiluzione in brodo eseguita con metodi automatizzati era il test utilizzato da tutti i laboratori. Solo un laboratorio nel 2012 utilizzava il metodo della diffusione in agar (Kirby-Bauer). Alcuni laboratori, in genere un numero compreso tra 1 e 4, effettuavano in parallelo, per alcune specie o alcuni antibiotici, il metodo della diffusione in agar.

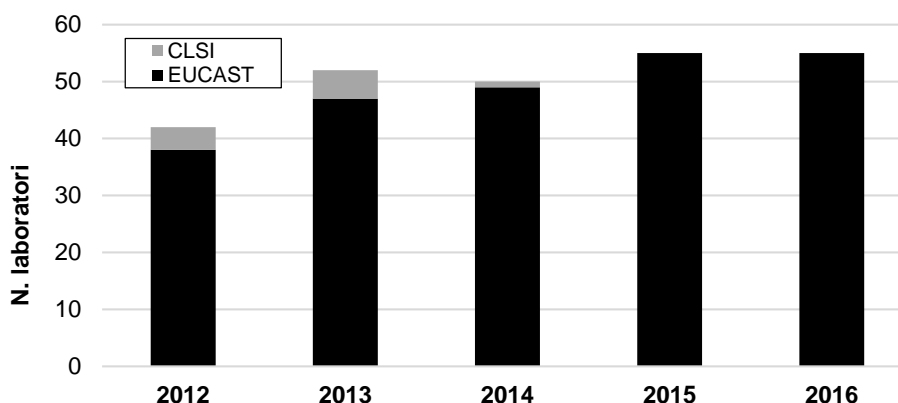


Figura 34. Linee guida utilizzate dai laboratori

Esaminando i risultati ottenuti, questi in generale sono risultati in linea con la media europea. In particolare si riscontrano errori quando il ceppo presenta una MIC vicino al cut-off che definisce il passaggio tra una categoria e l'altra (es. *E. coli* amikacina MIC= 16 mg/L, R>16 mg/L).

Gli errori riscontrati sono stati definiti come:

- *very major error*: falso sensibile (risultato atteso R, risultato ottenuto S)
- *major error*: falso resistente (risultato atteso S, risultato ottenuto R)
- *minor error*: tutti gli altri errori

Di seguito sono riportati i risultati ottenuti dai laboratori italiani a confronto con la media europea per ogni singola specie negli EQA distribuiti negli anni 2012-2016. Inoltre sono discusse le discordanze quando queste siano state riportate da almeno il 30% dei laboratori.

Staphylococcus aureus

I risultati per *S. aureus* sono in linea con la media europea. Si riscontrano però discordanze per la vancomicina negli anni 2014 e 2015, anni in cui è stato inviato lo stesso ceppo (Tabella 51). Questo ceppo era un VISA (vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) e aveva una MIC di 4 mg/L che secondo EUCAST corrisponde ad un ceppo resistente (R>2 mg/L).

Gli errori commessi (invece di resistente i risultati ottenuti erano sensibile o intermedio) in entrambi gli anni erano per la maggior parte errori di determinazione della MIC per la vancomicina con errori pari ad 1 diluizione (Tabella 52). Il 25% (12/48) dei laboratori ha sbagliato in entrambi gli anni 2014-2015 per i test sulla vancomicina. Un'elevata discordanza si registra per oxacillina e cefoxitina nel ceppo 3679/2016, ceppo portatore di *mecC*, un gene molto raro che conferisce resistenza alla meticillina. Ben 22 e 13 laboratori hanno commesso un *very major error* categorizzando il risultato come S invece di R in seguito ad un errore di determinazione della MIC per oxacillina e cefoxitina, rispettivamente (Tabella 52). Per l'oxacillina l'errore della MIC non è stato valutato dato che è stato riportato soltanto il risultato qualitativo.

Tabella 51. Percentuale di discordanza dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *S. aureus*. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno									
	1377/2012 ^a		1448/2013 ^b		2488/2014 ^c		3084/2015 ^c		3679/2016 ^d	
	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU
Penicillina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Oxacillina	0	0	0	0	0	0	0	0	41	23
Cefoxitina	0	0	0	0	0	0	0	0	38	11
Eritromicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Clindamicina	23	9	0	0	0	0	0	0	10	2
Gentamicina	0	1	0	0	0	0	0	0	26	6
Ciprofloxacina	3	7	0	1	0	1	0	1	0	2
Teicoplanina	2	1	2	0	4	25	2	17	0	0
Vancomicina	0	1	2	0	53	57	49	58	0	1
Rifampicina	12	5	2	3	0	0	0	0	4	5
Tetraciclina	0	2	2	1	2	2	2	2	0	1
Acido fusidico	0	5	0	1	0	1	0	1	0	1

a: resistenza dissociata alla clindamicina

b: ceppo resistente alla meticillina (MRSA)

c: resistenza intermedia alla vancomicina e teicoplanina (VISA), stesso ceppo

d: ceppo con *mecC*

Tabella 52. Discordanze rilevate per la vancomicina, oxacillina e cefoxitina nei ceppi di *S. aureus*. Italia, 2012-2016

Ceppo/anno	Antibiotico	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
				Categoria (MIC)	Tipo di errore	N. centri
2488/2014	vancomicina	S≤2 R>2	R (4)	S (1-2) I (4)	very major minor error	25 1
3084/2015	vancomicina	S≤2 R>2	R (4)	S (2-4) S (4) I (4)	very major very major minor error	25 1 1
3679/2016	oxacillina	S≤2 R>2	R (4)	S	very major	22
3679/2016	cefoxitina	S≤4 R>4	R (16)	S (≤6)	very major	13

Streptococcus pneumoniae

La concordanza dei risultati è stata in linea con la media europea, ad eccezione della sensibilità alla penicillina per la non meningite (Tabella 53). L'interpretazione della MIC per *S. pneumoniae* per i beta lattamici è complicata dal fatto che esistono *breakpoint* diversi per isolati da meningite o da non meningite per la penicillina e se si segue CLSI anche per le cefalosporine di terza generazione.

Tabella 53. Deviazione percentuale dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *S. pneumoniae*. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno									
	1375/2012		1449/2013		2489/2014*		3085/2015*		3681/2016	
	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU
Penicillina (men)	8	3	0	0	9	6	8	5	6	3
Penicillina (non-men)	0	1	12	18	65	43	67	47	0	1
Ceftriaxone (men)	0	1	4	8	4	2	4	2	0	0
Ceftriaxone (non-men)	4	1	12	16	3	1	0	1	0	0
Cefotaxime (men)	0	0	3	2	3	2	0	1	0	0
Cefotaxime (non-men)	0	0	10	5	3	1	0	1	0	0
Eritromicina	2	2	0	0	4	2	0	3	4	1
Clindamicina	7	3	0	0	9	4	2	3	5	1
Levofloxacin	---	---	8	1	2	1	2	1	2	2
Moxifloxacin	---	---	7	1	5	1	0	1	0	1

*Ridotta sensibilità alla penicillina. Men, meningite; Non-men, non meningite.

Come si può osservare dalla Tabella 54 nei ceppi 2489/2014 e 3085/2015 i laboratori hanno commesso un errore di interpretazione, probabilmente perché hanno usato gli stessi *breakpoint* dei ceppi da meningite anche in quelli non da meningite. Il 44% (21/48) dei laboratori ha ripetuto l'errore per la penicillina negli anni 2014-2015.

Tabella 54. Discordanze rilevate per la penicillina per i ceppi non meningiti di *S. pneumoniae*. Italia, 2012-2016

Ceppo/anno	Antibiotico	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
				Categoria MIC (mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
2489/2014	penicillina	S≤0,5 R>2	S (0,25-0,5)	I (0,094-0,25)	minor error	28
				R (0,12-1)	major error	2
				R (>4)	major error	1
3085/2015	penicillina	S≤0,5 R>2	S (0,25)	I (0,125-0,5)	minor error	32
				R (0,25-0,5)	major error	2

Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium

Per queste due specie la concordanza è risultata in linea con la media europea (Tabella 55), eccezion fatta per la gentamicina nel ceppo 1373/2012 per il quale doveva essere eseguito un test di screening. Il ceppo aveva una MIC attesa pari a 8-16 mg/L ($S \leq 128$ mg/L per EUCAST): 20 centri riportavano il ceppo come R (*major error*), e solo 13 riportavano la MIC. 6 centri commettevano un errore di categorizzazione ($MIC \leq 0,25 - < 128$) mentre il restante commetteva un errore di determinazione della MIC.

Tabella 55. Deviazione percentuale dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *E. faecalis* e *E. faecium*. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno					
	1373/2012 ^a		2490/2014 ^b		3082/2015 ^c	
	IT	EU	IT	EU	IT	EU
Ampicillina	5	4	0	1	2	3
Amoxicillina	0	3	0	6	0	2
Gentamicina	53	24	9	9	9	6
Vancomicina	0	0	0	1	0	12
Teicoplanina	0	7	0	0	0	1

a: *E. faecalis*, con resistenza ai glicopeptidi mediata da *vanA*

b: *E. faecium* resistenza alla gentamicina ad alto livello

c: *E. faecalis*, con resistenza ai glicopeptidi mediata da *vanB*

Escherichia coli

Per *E. coli* nel complesso la determinazione della resistenza, inclusa l'eventuale identificazione di ceppi produttori di ESBL è stata in linea con la media europea (Tabella 56). Si sono registrate però elevate discordanze solo in alcuni antibiotici (piperacillina/tazobactam, cefotaxime, ertapenem, amikacina).

Nel ceppo 1374/ 2012, produttore di ESBL (TEM-10), per il cefotaxime il risultato atteso era resistente (MIC 4 mg/L): questo valore di MIC era borderline essendo i valori di categorizzazione pari a $S \leq 1$ $R > 2$ per EUCAST. Un totale di 30 centri hanno determinato una MIC errata (Tabella 57).

Tabella 56. Deviazione percentuale dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *E. coli*. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno									
	1374/2012 ^a		1446/2013		2486/2014 ^a		3086/2015 ^a		3676/2016 ^b	
	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU
Ampicillina	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Amoxicillina/Clavulanato	---	---	4	13	0	10	4	28	0	0
Piperacillina/Tazobactam	6	20	0	0	79	71	31	17	51	56
Cefotaxime	77	52	2	1	0	0	0	2	2	1
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Ertapenem	---	---	0	0	2	1	0	1	77	76
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gentamicina	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1
Amikacina	0	0	0	1	40	66	88	73	1	0
Ciprofloxacina	0	0	0	0	0	0	8	6	0	1
Tobramicina	0	1	0	1	4	0	3	10	3	2
ESBL	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0

a: ceppi produttori di ESBL: 1374/2012 TEM-10, 2486/2014 CTX-M-15, 3086/2015 TEM-3.

b: ceppo produttore di AmpC β -lattamasi acquisita (BIL-1).

ESBL: Beta-lattamasi a spettro esteso.

Tabella 57. Discordanze rilevate per il cefotaxime in *E. coli*

Ceppo/anno	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
			Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
1374/2012	S \leq 1 R \geq 2	R (4)	S (0,5-2)	<i>very major error</i>	13
			I (1,5-2)	<i>minor error</i>	17

Per l'amikacina (S \leq 8 R $>$ 16 mg/L per EUCAST) i ceppi 2486/2014 e 3086/2015 avevano un fenotipo borderline con una MIC = 16 mg/L (I) e MIC = 8 mg/L (S), rispettivamente. Per il ceppo 2486/2014 veniva compiuto un errore di determinazione della MIC pari ad 1-2 diluizioni, mentre per il ceppo 3086/2015 venivano compiuti sia errori di categorizzazioni che di determinazione della MIC (Tabella 58). Errori di determinazione della MIC, pari anche a più di 3 diluizioni, si sono riscontrati dal 2014 al 2016 per la piperacillina/tazobactam (Tabella 59).

Tabella 58. Discordanze rilevate per l'amikacina in *E. coli*

Ceppo/anno	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
			Categoria (MIC mg/L)	Tipo errore	N. Centri
2486/2014	S \leq 8 R $>$ 16	I (16)	S (8)	<i>minor error</i>	19
3086/2015	S \leq 8 R $>$ 16	S (8)	R (16-32)	<i>major error</i>	3
			I (\leq 8)	<i>major error</i>	11
			I (16)	<i>major error</i>	27

Tabella 59. Discordanze rilevate per la piperacillina/tazobactam in *E. coli*

Ceppo/anno	Linee guida EUCAST (mg/L)	categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
			Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
2486/2014	S≤8	R (32-64)	I (16)	<i>minor error</i>	9
	R>16		S (8)	<i>very major error</i>	29
3086/2015	S≤8	S (4)	I (16)	<i>minor error</i>	12
	R>16		R (64-128)	<i>major error</i>	4
3676/2016	S≤8	R (≥128)	S (≤4-8)	<i>very major error</i>	17
	R>16		I (16)	<i>minor error</i>	9

Il ceppo 3676/2016 presentava una MIC per l'ertapenem pari a 4 mg/L (S ≤0.5 -R>1 per EUCAST) ma 38 centri hanno determinato una MIC errata (Tabella 60). Il 27% (11/41) dei laboratori ha ripetuto l'errore per l'amikacina negli anni 2014-2015 e il 14% (6/44) dei laboratori ha ripetuto l'errore per la piperacillina-tazobactam per gli anni 2014-2015-2016.

Tabella 60. Discordanze rilevate per l'ertapenem in *E. coli*

Ceppo/anno	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
			Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
3676/2016	S ≤0,5 R>1	R (4)	S (0,25-0,5)	<i>very major error</i>	35
			S (1)	<i>very major error</i>	1
			I (1)	<i>minor error</i>	2

Klebsiella pneumoniae

Per la specie *K. pneumoniae* si sono riscontrati errori sia in Italia che a livello europeo, in particolare per cefotaxime, carbapenemi ed ESBL (tabella 69).

I ceppi 1447/2013 e 3083/2015 erano entrambi produttori di OXA-48, enzima in grado di idrolizzare debolmente i carbapenemi (Tabella 61). Per entrambi i ceppi si sono riscontrate deviazioni per cefotaxime, imipenem e meropenem (Tabella 62) dovute ad errate determinazione della MIC di 1-3 diluizioni. I tipi di errori commessi sono tutti dei *minor error* ad eccezione del meropenem (*major error* da 5 centri). Il 4% (2/52) dei laboratori ripeteva l'errore per imipenem e meropenem negli anni 2013 e 2015. Inoltre il ceppo 1447/2013 veniva riconosciuto erroneamente come produttore di ESBL dal 7% dei laboratori.

Il ceppo 3677/2016 aveva una MIC di 16 mg/L per l'amikacina (risultato atteso intermedio, S≤8 R>16 mg/L per EUCAST): 30 centri hanno commesso un errore di determinazione della MIC (*minor error*) pari ad 1-2 diluizioni mentre solo un centro determinava una MIC corretta ma categorizzava erroneamente come R (Tabella 63). Il ceppo 2487/2014, resistente ai β-lattamici di III generazione e ai carbapenemi è stato erroneamente riportato come un ceppo produttore di ESBL mentre in realtà produceva la carbapenemasi VIM.

Tabella 61. Deviazione percentuale dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *K. Pneumoniae*. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno										
	1375/2012		1447/2013 ^a		2487/2014 ^b		3083/2015 ^a		3677/2016 ^c		
	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU	
Ampicillina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piperacillina/Tazobactam	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1
Cefotaxime	0	0	68	75	2	1	13	36	0	9	9
Cefotaxime	0	0	2	9	2	1	0	16	8	23	23
Ciprofloxacina	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Ertapenem	---	---	2	1	3	1	0	1	2	9	9
Meropenem	0	0	83	67	2	1	9	27	2	14	14
Imipenem	0	0	73	65	2	2	66	65	4	14	14
Amikacina	0	0	0	0	16	40	0	1	57	54	54
Gentamicina	0	0	0	0	0	3	0	1	0	1	1
Tobramicina	0	0	2	1	8	3	0	0	0	0	0
ESBL	0	0	7	8	49	33	---	---	---	---	---

a: ceppi produttori di OXA-48. b: ceppo produttore di VIM. c: ceppo produttore di OXA-1 e SHV-1.
ESBL: Beta-lattamasi a spettro esteso.

Tabella 62. Discordanze rilevate per i ceppi di *K. pneumoniae* 1447/2013 e 3083/2015

Ceppo/anno	Antibiotico	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
				Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
1447/2013	Cefotaxime	S≤1 R>2	I (2)	S (>≤1) R (16-32)	minor error minor error	34 2
1447/2013	Imipenem	S≤2 R> 8	I (4)	S (≤0,5-4) R (8-32)	minor error minor error	27 11
1447/2013	Meropenem	S≤2 R> 8	I (4)	S (1-2) R (16-32)	minor error minor error	32 9
3083/2015	Cefotaxime	S≤1 R>2	S (1)	I (2)	minor error	7
3083/2015	Imipenem	S≤2 R> 8	I (4-8)	S (≤2) R (16)	minor error minor error	25 10
3083/2015	Meropenem	S≤2 R> 8	2-4, S/I	R (8-32)	major error	5

Tabella 63. Discordanze rilevate per l'amikacina nel ceppo di *K. pneumoniae* 3677/2016

Ceppo/anno	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
			Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
3677/2016	S≤8 R>16	I (16)	R (32-64) R (16) S (8)	minor error minor error minor error	29 1 1

Pseudomonas aeruginosa

La concordanza dei risultati in *P. aeruginosa* è risultata in linea con la media europea (Tabella 64), ad eccezione fatta della piperacillina/tazobactam e del ceftazidime. In particolare per la piperacillina/tazobactam nel ceppo 1450/2013 la maggior parte dei laboratori ha commesso un errore di determinazione della MIC pari ad 1-2 diluizioni rispetto alla MIC attesa, categorizzando il risultato come R anziché S, *major error*, mentre solo un centro ha commesso un errore di categorizzazione (Tabella 65). Per il ceftazidime sia il ceppo 3087/2015 che 3678/2016 (Tabella 73) avevano una MIC= 8 mg/L (S≤8 R>16); in entrambi gli anni i laboratori hanno commesso un errore di determinazione della MIC pari ad 1-2 diluizioni, categorizzando il risultato come R, *major error*.

Il 26% (11/42) dei laboratori ha ripetuto l'errore per ceftazidime e piperacillina-tazobactam negli anni 2013-2016.

Tabella 64. Deviazione percentuale dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *P. aeruginosa*. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno							
	1376/2012		1450/2013 ^a		3087/2015 ^b		3678/2016 ^b	
	IT	EU	IT	EU	IT	EU	IT	EU
Piperacillina/Tazobactam	3	16	39	37	0	15	0	13
Ceftazidime	0	0	0	0	60	64	57	70
Imipenem	0	1	0	1	0	0	0	0
Meropenem	0	0	0	3	0	1	0	1
Ciprofloxacina	0	0	0	0	0	0	0	1
Amikacina	0	1	0	0	2	4	0	2
Gentamicina	0	0	0	0	2	1	2	2
Tobramicina	0	0	0	0	3	1	0	0

a: ceppo con assenza di porina *oprD*, efflusso, produttore di VEB ESBL

b: assenza di porine/efflusso

Tabella 65. Discordanze rilevate per la piperacillina/tazobactam e il ceftazidime nei ceppi di *P. aeruginosa*

Ceppo/anno	Antibiotico	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
				Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. centri
1450/2013	piperacillina/tazobactam	S≤16	S (16)	R (16)	<i>major error</i>	1
		R>16		R (32-128)	<i>major error</i>	18
3087/2015	ceftazidime	S≤8	S (8)	R (>8)	<i>major error</i>	3
		R>16		R (16)	<i>major error</i>	27
				R (≥32)	<i>major error</i>	1
3678/2016	ceftazidime	S≤8	S (8)	R (>8)	<i>major error</i>	2
		R>16		R (16)	<i>major error</i>	29

Acinetobacter species

Anche per questo patogeno la concordanza è risultata in linea con la media europea (Tabella 66), eccezion fatta per l'amikacina nel ceppo 3680/2016.

Tabella 66. Deviazione percentuale dei risultati dei laboratori italiani ed europei per i ceppi di *Acinetobacter* spp. Italia, 2012-2016

Antibiotico	Codice ceppo/anno					
	1445/2013		2491/2014*		3680/2016	
	IT	EU	IT	EU	IT	EU
Doripenem	25	3	0	1	--	--
Imipenem	0	0	0	0	6	4
Meropenem	3	1	0	0	9	14
Gentamicina	0	1	4	14	0	1
Amikacina	0	0	13	12	35	8
Ciprofloxacina	0	0	2	0	0	1
Colistina	0	0	0	2	2	2
Tobramicina	0	1	4	14	18	4

*Ceppo produttore della carbapenemasi GES-12.

I laboratori hanno compiuto un errore di determinazione della MIC pari ad 1 diluizione, I invece di S, *minor error* (Tabella 67).

Il 19% (5/26) dei laboratori ha commesso errori sia su amikacina e tobramicina nel 2016.

Tabella 67. Discordanze rilevate per l'amikacina nel ceppo di *Acinetobacter* spp.

Ceppo/anno	Linee guida EUCAST (mg/L)	Categoria attesa (MIC mg/L)	Risultato ottenuto		
			Categoria (MIC mg/L)	Tipo di errore	N. Centri
3680/2016	S≤8 R>16	S (4-8)	I (16)	<i>minor error</i>	12

In sintesi

In conclusione la performance dei laboratori italiani nell'EQA è risultata buona e in linea con la media europea. Le principali discordanze si sono riscontrate in caso di *breakpoint* borderline tra le categorie con errori di determinazione delle MIC (Tabella 68).

Si sono rilevati in misura minore errori di categorizzazioni, probabilmente dovuti ad un mancato aggiornamento delle linee guida dei sistemi automatici. È inoltre da considerare anche la possibilità di errori nell'inserimento dei dati al momento della sottomissione dei risultati al sito NEQAS.

Tabella 68. Principali discordanze rilevate per patogeno

Patogeno	N. test	Antibiotico	MIC (mg/dL) breakpoint R	MIC (mg/mL) attesa	Valore corretto	% test corretti	% minor error I->S o I->R	% major error (falso resistente) S->R	% very major error (falso sensibile) R->S	% totale errore
S. aureus	2014 49	Vancomicina	>2	4	R	46,9	2,0	51,0	0,0	53,1
	2015 55	Vancomicina	>2	4	R	50,9	1,8	0,0	47,3	49,1
S. pneumoniae	2013 43	Penicillina	>2 (non men)	4-8	R	88,4	11,6	0,0	0,0	11,6
	2014 48	Penicillina	>2 (non men)	0,25-0,5	S	35,4	58,3	6,3	0,0	64,6
	2015 51	Penicillina	>2 (non men)	0,25	S	33,3	62,8	3,9	0,0	66,7
	2013 30	Cefotaxime	>2 (non men)	18-16	R	90,0	10,0	0,0	0,0	10,0
	2013 26	Ceftriaxone	>2 (non men)	8	R	88,5	11,5	0,0	0,0	11,5
E. faecalis	2012 38	Gentamicina HL	>128	8-16	S	52,6	0,0	47,4	0,0	47,4
E. coli	2012 39	Cefotaxime	>2	4	R	23,1	43,6	0,0	33,3	76,9
	2014 48	Amikacina	>16	16	I	60,4	39,6	0,0	0,0	39,6
	2015 50	Amikacina	>16	8	S	12,0	82,0	6,0	0,0	88,0
	2014 48	Piperacillina-Tazobactam	>16	32-64	R	20,8	18,8	0,0	60,4	79,2
	2015 52	Piperacillina-Tazobactam	>16	4	S	69,2	23,1	7,7	0,0	30,8
	2016 53	Piperacillina-Tazobactam	>16	128	R	49,1	17,0	0,0	34,0	50,9
	2016 49	Ertapenem	>1	4	R	22,4	4,1	0,0	73,5	77,5
K. pneumoniae	2013 50	Cefotaxime	>2	2	I	32,0	68,0	0,0	0,0	68,0
	2015 54	Cefotaxime	>2	1	S	87,0	13,0	0,0	0,0	13,0
	2013 52	Imipenem	>8	4	I	26,9	73,1	0,0	0,0	73,1
	2015 53	Imipenem	>8	4-8	I	34,0	66,0	0,0	0,0	66,0
	2013 52	Meropenem	>8	4	I	17,3	82,7	0,0	0,0	82,7
	2015 54	Meropenem	>8	2-4	S/I	90,7	9,3	0,0	0,0	9,3
	2014 49	Amikacina	>16	16	I	83,7	16,3	0,0	0,0	16,3
P. aeruginosa	2013 49	Piperacillina-Tazobactam	>16	16	S	61,2	0,0	38,8	0,0	38,8
	2015 55	Ceftazidime	>8	8	S	40,0	0,0	60,0	0,0	60,0
	2016 54	Ceftazidime	>8	8	S	42,6	0,0	57,4	0,0	57,4
Acinetobacter spp.	2016 34	Amikacina	>16	4-8	S	64,7	35,3	0,0	0,0	35,3
2016 28	Tobramicina	>4	2	S	82,1	0,0	17,9	0,0	17,9	

Non men, non-meningite

Studi microbiologici

Nel quinquennio 2012-2016 gli studi microbiologici, condotti nell'ambito della rete AR-ISS, sono stati focalizzati soprattutto sui ceppi di enterobatteri resistenti ai carbapenemi, in particolare sui ceppi appartenenti alla specie *K. pneumoniae*, che negli ultimi anni hanno rappresentato la vera emergenza di antibiotico-resistenza nel nostro Paese. Parallelamente alla resistenza ai carbapenemi è emersa anche la resistenza alla colistina, uno degli antibiotici considerati "di ultima risorsa" per il trattamento delle infezioni causate da enterobatteri resistenti ai carbapenemi.

Per approfondire queste due problematiche, negli anni 2012-2016 sono stati condotti tre diversi studi microbiologici multicentrici prospettici con l'obiettivo di descrivere i determinanti più frequentemente responsabili della resistenza ai carbapenemi e alla colistina in *K. pneumoniae* ed *E. coli* e individuare i principali cloni di *K. pneumoniae* ed *E. coli* circolanti nel nostro Paese:

- due studi nazionali (studi AR-ISS): il primo condotto dal 1° ottobre 2011-31 marzo 2012 e 15 febbraio-15 giugno 2013, e il secondo dal 10 marzo-10 luglio 2016;
- uno studio europeo (*European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*, EuSCAPE) condotto nel periodo 1° novembre 2013-30 aprile 2014.

Questi studi si sono avvalsi dell'esperienza nel campo degli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi dei laboratori di microbiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (Dipartimento di Biotecnologie Mediche) e dell'ospedale Careggi di Firenze (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale).

Primo studio AR-ISS (2011-2013)

Il protocollo dello studio prevedeva la raccolta e l'invio in ISS da parte dei laboratori AR-ISS di ceppi consecutivi, non duplicati di *K. pneumoniae* ed *E. coli*, isolati da infezioni invasive (sangue o liquor) che presentavano resistenza o diminuita sensibilità ai carbapenemi, definita come MIC al meropenem (o imipenem) >1 mg/L. I ceppi raccolti sono stati sottoposti alla conferma dell'identificazione della specie e della produzione di carbapenemasi. La presenza dei geni codificanti per le carbapenemasi è stata determinata mediante tecnica di ibridizzazione dot-blot DNA/DNA e confermata mediante PCR e sequenziamento. Le relazioni clonali sono state analizzate mediante pulsed field gel electrophoresis (PFGE). I ceppi rappresentativi di ciascun profilo PFGE sono stati sottoposti a *Multilocus Sequence Typing* (MLST) per l'assegnazione del *Sequence Type* (ST).

I laboratori che hanno partecipato ad entrambi i periodi di studio sono stati 17, distribuiti sul territorio nazionale (9 al Nord, 4 al Centro e 4 al Sud). In totale sono stati raccolti 175 ceppi (174 *K. pneumoniae* e 1 *E. coli*), tutti isolati da sangue. Di questi, 168 ceppi (96%) sono stati confermati resistenti ai carbapenemi e 165 (164 *K. pneumoniae* e 1 *E. coli*) sono stati confermati produttori di carbapenemasi di tipo KPC (97%) (Tabella 69). Questo studio ha dimostrato l'endemicità dei ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi su tutto il territorio nazionale e la produzione di carbapenemasi di tipo KPC come il determinante di resistenza ai carbapenemi più frequentemente rilevato. Inoltre, la genotipizzazione ha permesso di evidenziare la natura oligoclonale dei ceppi di *K. pneumoniae*-KPC, con il 94% dei ceppi appartenenti ad un unico gruppo clonale (CG258). Il ST512 era il clone più diffuso e i ceppi appartenenti a questo clone erano tutti associati ad un unico sottotipo di PFGE. I risultati di questo studio sono stati pubblicati (Conte *et al.*, 2016).

Secondo studio AR-ISS (2016)

Il secondo studio, oltre a prevedere la raccolta di ceppi di *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti o con diminuita sensibilità ai carbapenemi con lo stesso protocollo del primo studio, prevedeva anche la raccolta di ceppi di *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti alla colistina. A questo studio hanno aderito 30 laboratori distribuiti su tutto il territorio nazionale con prevalenza nel Nord Italia (18 al Nord, 5 al Centro, 7 al Sud). La resistenza ai carbapenemi e alla colistina è stata confermata mediante saggi di microdiluzione in brodo utilizzando pannelli precostituiti disponibili in commercio (Merlin Diagnostika GmbH; Biomedical Service srl). La sensibilità alla fosfomicina è stata testata mediante disco diffusione in agar. Per l'interpretazione delle MIC sono stati utilizzati i criteri interpretativi stabiliti dalle linee guida dell'EUCAST del 2016 (<http://www.eucast.org>). La presenza dei geni codificanti per le carbapenemasi e del gene *mcr-1* che media la resistenza alla colistina è stata confermata mediante PCR. Dei 30 laboratori partecipanti allo studio, 6 laboratori non hanno isolato ceppi con i requisiti richiesti mentre 24 hanno inviato un totale di 166 ceppi (163 *K. pneumoniae* e 3 *E. coli*). Di questi, 157 ceppi di *K. pneumoniae* sono stati confermati resistenti ai carbapenemi e produttori di carbapenemasi (CP) (Tabella 77). I ceppi di *K. pneumoniae*-CP erano resistenti a: meropenem (91%); imipenem (72%), ertapenem (97%), colistina (40%), amikacina (42%), gentamicina (37%), ciprofloxacina (97%), cotrimoxazolo (72%), tigeciclina (2%), e fosfomicina (17%). Tutti i ceppi di *K. pneumoniae*-CP sono stati inviati al Sanger Institute di Cambridge per essere sottoposti a sequenza completa del genoma al fine di approfondire la tipizzazione molecolare, il resistoma e il viruloma. I risultati del sequenziamento sono in corso di analisi. Nessun ceppo di *K. pneumoniae* era portatore dei geni *mcr* per la resistenza alla colistina. I 3 ceppi di *E. coli* resistenti alla colistina erano tutti portatori del gene *mcr-1*. Anche in questo studio è stato osservato che la resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri responsabili di infezioni invasive in Italia è associata soprattutto a *K. pneumoniae*-KPC. La resistenza alla colistina in *K. pneumoniae*-CP non era associata alla presenza di geni mobili portati da plasmidi ma probabilmente era dovuta a mutazioni. Al contrario, in *E. coli*, benchè rara, la resistenza alla colistina era associata al gene *mcr1*.

Studio EuSCAPE (2013-2014)

Lo studio europeo EuSCAPE, coordinato dall'Università di Groningen su mandato ECDC è stato condotto al fine di ottenere una stima della prevalenza dei ceppi di Enterobacteriaceae produttori di carbapenemasi in Europa e supportare gli Stati membri dell'UE nella prevenzione e nel controllo della diffusione di questi batteri. Il protocollo dello studio prevedeva la raccolta di 10 ceppi consecutivi di *K. pneumoniae* o *E. coli* resistenti ad uno o più carbapenemi (meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem) secondo i criteri EUCAST e 10 ceppi corrispondenti di *K. pneumoniae* o *E. coli* sensibili ai carbapenemi isolati da qualunque tipo di campione clinico. L'ISS ha svolto le funzioni di centro di riferimento e coordinamento microbiologico per l'Italia ed ha ricevuto i ceppi dai laboratori. La conferma della specie è stata effettuata mediante MALDI-TOF; il profilo di resistenza agli antibiotici è stato definito mediante saggio di microdiluzione in brodo, utilizzando i pannelli precostituiti Sensititre (Thermo Fisher, Cleveland, OH, USA). Per l'interpretazione delle MIC sono stati utilizzati i criteri interpretativi stabiliti dalle linee guida dell'EUCAST. Mediante saggi di PCR specifici è stata determinata la presenza dei geni di resistenza codificanti per le carbapenemasi. A questo studio hanno partecipato 21 laboratori ospedalieri distribuiti sul territorio nazionale (12 al Nord, 6 al Centro, 3 al Sud) che hanno raccolto e inviato in ISS 206 ceppi di enterobatteri non sensibili ai carbapenemi e 206 ceppi sensibili. I ceppi confermati produttori di carbapenemasi (CP) erano 187, di cui 183 *K. pneumoniae* e 4 *E. coli*. Di 183 *K. pneumoniae*-CP, 178 producevano una carbapenemasi di tipo KPC, 3 ceppi di tipo VIM; 1 ceppo di tipo OXA-48, e 1 ceppo NDM-1. Dei 4 ceppi di *E. coli*-CP, 3 producevano KPC ed 1 VIM (Tabella 69).

Tabella 69. Caratteristiche genotipiche dei ceppi di *K. pneumoniae* ed *E. coli* raccolti nell'ambito degli studi AR-ISS 2011-2013, 2016 e dello studio europeo EuSCAPE 2013-2014

Studi	Tipo di campione	N. ceppi inviati ^a	N. ceppi confermati CPE	Tipo di carbapenemasi (n. ceppi)	N. ceppi confermati resistenti alla colistina	MLST (n. ceppi)
AR-ISS 2011-2013 (17 laboratori)						
<i>K. pneumoniae</i>	Sangue	174	164	KPC-3 (141) KPC-2(21) VIM-1 (2)	ND	ST512(112), ST258(39) ST15(4), ST101(2) Altri (5)
<i>E. coli</i>	Sangue	1	1	KPC-3	ND	ST457
AR-ISS 2016 (24 laboratori)						
<i>K. pneumoniae</i>	Sangue (154), liquor (3)	163	157	KPC-3 (129) KPC-2 (21) VIM-1 (4) OXA-48 (2) NDM-OXA-48 (1)	63	ND
<i>E. coli</i>	Sangue	3	0		3	ND
EuSCAPE 2013-2014 (23 laboratori)						
<i>K. pneumoniae</i>	urine (71), sangue (64) tratto resp. Inf. (21) ferita (12) altro (19)	197	183	KPC (178); VIM-1 (3); NDM-1 (1); OXA-48 (1)	76	ND
<i>E. coli</i>	Urine, sangue, ferita tratto resp. Inferiore,	5	4	KPC (3); VIM-1 (1)	0	ND

^a Ceppi con MIC al meropenem > 1 mg/L;
ND, Non Disponibile;
MLST, Multilocus Sequence Typing;
ST, Sequence Type

Le percentuali di resistenza agli antibiotici nei ceppi di *K. pneumoniae*-KPC (n. 178) erano: meropenem (97%), imipenem (97%), ertapenem (100%), colistina (43%), amikacina (76%), gentamicina (25%), ciprofloxacina (99%), cotrimoxazolo (81%), tigeciclina (4%).

In questo studio è stata trovata una percentuale di resistenza alla colistina inaspettatamente alta, rispetto ai dati di altri studi condotti in Italia e in altri Paesi, e si è confermata nel secondo studio del 2016. I dati italiani dello studio EuSCAPE sono stati pubblicati in un articolo sulla rivista *Eurosurveillance* (Monaco *et al.*, 2014).

CONCLUSIONI

Il controllo dell'antibiotico-resistenza richiede interventi diversificati tra i quali sono attività chiave i programmi di sorveglianza, a livello nazionale, regionale e locale. La sorveglianza nazionale è necessaria per valutare l'entità del fenomeno e l'andamento nel tempo, confrontando le diverse aree geografiche del Paese. Inoltre, la sorveglianza AR-ISS trasferisce i dati alla sorveglianza europea EARS-Net, consentendo il confronto dei dati italiani con quelli degli altri Paesi europei.

Il PNCAR riserva un posto importante alla sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, in quanto strumento per verificare l'efficacia delle misure adottate e il raggiungimento degli obiettivi attraverso la valutazione degli indicatori.

Il presente rapporto illustra i risultati della sorveglianza dell'antibiotico-resistenza relativi al quinquennio 2012-2016.

In questo periodo, la sorveglianza AR-ISS ha rilevato importanti trend nella resistenza agli antibiotici. Per quanto riguarda i patogeni Gram-positivi, la percentuale di isolati di *S. aureus* resistenti alla meticillina si è mantenuta stabile intorno al 34%, che è un valore molto più elevato rispetto alla media europea (13,7% nel 2016), che ha avuto proprio negli ultimi anni, un trend in diminuzione (ECDC, 2017) grazie alle politiche di controllo presenti in diversi Paesi europei.

Per *S. pneumoniae* è diminuita in questi anni la percentuale di ceppi resistenti sia alla penicillina che all'eritromicina che si è attestata nel 2016 rispettivamente al 6,5% e al 23,5%. La diminuzione della resistenza in *S. pneumoniae* è da ascrivere principalmente all'utilizzo del vaccino pneumococcico glicoconiugato nei bambini, che ha eliminato o ridotto fortemente la circolazione dei sierotipi più antibiotico-resistenti. Riguardo agli enterococchi, la resistenza alla vancomicina è rimasta stabile in *E. faecalis* (intorno all'1%), mentre è aumentata notevolmente in *E. faecium* (fino a raggiungere il 13% nel 2016). È da notare che la resistenza alla vancomicina in *E. faecium* è aumentata anche in altri Paesi europei, portando la media europea all'11,8% nel 2016.

Il problema della resistenza è certamente più grave e drammatico nei batteri Gram-negativi in quanto sono più limitati gli antibiotici efficaci disponibili. In tutte le specie di batteri Gram-negativi sotto sorveglianza la resistenza ad antibiotici clinicamente rilevanti è aumentata nel quinquennio in studio (vedi anche Appendice B). In *E. coli* si registrano aumenti nella resistenza ai fluorochinoloni e alle cefalosporine di III generazione, mentre in Europa la resistenza si è mantenuta stabile, con valori inferiori a quelli registrati in Italia: nel 2016 la resistenza ai fluorochinoloni è pari al 44,4% rispetto al 21,0% della media europea, mentre la resistenza alle cefalosporine di III generazione è pari al 30,5%, rispetto al 12,4% della media UE. La resistenza ai carbapenemi in *E. coli* si mantiene molto bassa, sotto 1% sia in Italia che in Europa.

In *K. pneumoniae*, dal 2012 al 2016, si è registrato un aumento delle percentuali di resistenza sia a fluorochinoloni, che a cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi molto più elevate in Italia rispetto alle medie europee. Ma il dato veramente eclatante per l'Italia, che desta grande preoccupazione, è la resistenza ai carbapenemi, che è stata sempre superiore al 30% nel quinquennio 2012-2016 (33,3% nel 2016), rispetto ad una media europea molto inferiore (intorno al 6% nel 2016) associata a pochi Paesi nei quali questa resistenza è presente. La resistenza in *P. aeruginosa* sembra relativamente stabile, con aumento della percentuale di isolati resistenti a piperacillina/tazobactam (29,8% nel 2016), resistenza a ceftazidime stabile, e resistenza ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi in diminuzione, sebbene le percentuali rimangano al di sopra delle medie europee. Per *Acinetobacter* spp., i livelli di resistenza ai carbapenemi si

mantengono estremamente elevati, intorno all'80%, rispetto ad una media europea molto più bassa (intorno al 35%).

Riguardo alla variabilità regionale dell'antibiotico-resistenza, si osservano valori di percentuale di resistenza più alti al centro-nord per MRSA e per *E. faecium* resistenti alla vancomicina (VR-*E. faecium*), e al sud per *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi (CRKP), e valori più alti di multiresistenza per *E. coli* e *P. aeruginosa* al centro-sud.

Prendendo in considerazione le resistenze a quattro coppie microrganismo/antibiotico, particolarmente importanti per la sorveglianza, sono stati riscontrati coefficienti di correlazione significativi, anche se non particolarmente alti, tra la percentuale di resistenza ai carbapenemi per *K. pneumoniae*, la resistenza alla meticillina in *S. aureus* e la resistenza alle cefalosporine di terza generazione in *E. coli* considerando i singoli laboratori ospedalieri partecipanti, mentre non è stata osservata correlazione con la percentuale di VR-*E. faecium* (Appendice C, Tabella C2).

Se si considera l'effetto di alcuni fattori, quali l'anno di osservazione, il sesso, la classe di età e il laboratorio ospedaliero (Appendice C, Tabelle C3-C6) sul rischio di resistenza relativo alle quattro coppie microrganismo/antibiotico considerate, i risultati evidenziano come la variabilità tra laboratori abbia sempre un effetto significativo. I maschi presentano un rischio maggiore (eccetto per *E. faecium*), inoltre il rischio aumenta all'aumentare dell'età (particolarmente per *K. pneumoniae*). Incrementi significativi sul rischio di resistenza alla vancomicina per *E. faecium* sono emersi per gli ultimi due anni di osservazione.

In conclusione, in Italia la resistenza agli antibiotici per le specie batteriche sotto sorveglianza continua a mantenersi elevata, generalmente superiore alla media europea. Si può osservare una variabilità regionale e una variabilità associata al singolo laboratorio ospedaliero, probabilmente dovuta alla complessità delle strutture ospedaliere servite e/o alla propensione ad effettuare un efficace controllo della trasmissione delle infezioni.

Limiti e prospettive future

La sorveglianza AR-ISS presenta dei limiti riguardanti sia la copertura territoriale che la distribuzione geografica dei laboratori partecipanti. Nel 2016 gli ospedali serviti dai laboratori partecipanti alla rete AR-ISS rappresentavano approssimativamente il 17% delle giornate di degenza degli ospedali pubblici o convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale.

Per quanto riguarda la qualità dei dati, vi è incompletezza nei dati inviati al sistema di sorveglianza che riguardano l'età (dati mancanti 28%) e il sesso (dati mancanti 45%) dei pazienti; anche gli antibiotici testati non sono sempre tutti quelli richiesti dalla sorveglianza. Un altro limite è rappresentato dal fatto che vengono raccolti solo i dati di sensibilità relativi a ceppi isolati da infezioni invasive (più gravi ma anche meno comuni) e non da altri campioni clinici e questo potrebbe comportare una sottostima della resistenza.

Come definito nel PNCAR, gli obiettivi per il futuro sono di migliorare la performance della sorveglianza nazionale AR-ISS e la sua copertura territoriale, promuovendo anche l'attivazione di sorveglianze regionali:

Il PNCAR prevede:

1. la designazione in ciascuna Regione di un referente regionale per la sorveglianza;
2. il reclutamento, su indicazione del referente regionale per la sorveglianza, di laboratori ospedalieri in ciascuna regione (da 1 a 3 a seconda della popolazione) che coprano almeno il 15% delle giornate di degenza degli ospedali della Regione;

3. la definizione delle caratteristiche minime dei laboratori per partecipare alla sorveglianza e la serie minima di informazioni che dovranno essere in grado di fornire, sia di tipo demografico che microbiologico;
4. la promozione del miglioramento della qualità dei laboratori (attraverso EQA e protocolli armonizzati) e l'individuazione dei laboratori di riferimento per la caratterizzazione molecolare degli isolati.

Un futuro obiettivo sarà quello di integrare i dati della sorveglianza AR-ISS con quelli di altre sorveglianze che raccolgono dati di antibiotico-resistenza (quali ENTER-Net sui patogeni enterici e GONO-AMR per i gonococchi). L'integrazione dovrà riguardare anche i dati di antibiotico-resistenza raccolti in ambito veterinario per descrivere il fenomeno in un'ottica One Health.

BIBLIOGRAFIA

- Conte V, Monaco M, Giani T, D'Ancona F, Moro ML, Arena F, D'Andrea MM, Rossolini GM, Pantosti A; AR-ISS Study Group on Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* from invasive infections in Italy: increasing diversity with predominance of the ST512 clade II sublineage. *J Antimicrob Chemother* 2016; j71(12):j3386-3391.
- ECDC. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.
- EUCAST. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 6.0, valid from 2016-01-01*. Basel: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2016. Disponibile all'indirizzo: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf; ultima consultazione 12/11/2018.
- Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S; Network EuSCAPE-Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014; 23;19(42):pii: 20939.

APPENDICE A
Caratteristiche demografiche dei pazienti

Tabella A1. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *S. aureus*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	1.057	47,1	1.296	48,6	1.090	47,6	1.369	41,3	1.424	42,8	6.236	45,1
femmina	768	34,2	809	30,4	727	31,7	816	24,6	901	27,1	4.021	29,1
<i>non riportato</i>	419	18,7	560	21,0	475	20,7	1.128	34,0	1.000	30,1	3.582	25,8
Classe di età (anni)												
0-15	58	2,6	34	1,3	21	0,9	171	5,2	147	4,4	431	3,1
16-64	382	17,0	381	14,3	360	15,7	612	18,5	662	19,9	2.397	17,3
≥65	782	34,8	757	28,4	603	26,3	1.266	38,2	1.410	42,4	4.818	34,8
<i>non riportato</i>	1.022	45,5	1.493	56,0	1.308	57,1	1.264	38,2	1.106	33,3	6.193	44,8
Totale	2.244		2.665		2.292		3.313		3.325		13.839	

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

Tabella A2. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *S. pneumoniae*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	191	35,3	218	38,2	145	38,7	189	30,4	218	30,6	961	34,1
femmina	126	53,5	168	49,6	111	50,5	146	39,3	158	42,2	709	46,2
<i>non riportato</i>	40	11,2	54	12,3	31	10,8	146	30,4	141	27,3	412	19,8
Classe di età (anni)												
0-15	19	5,3	11	2,5	12	4,2	15	3,1	27	5,2	84	4,0
16-64	64	17,9	55	12,5	43	15,0	100	20,8	133	25,7	395	19,0
≥65	116	32,5	127	28,9	70	24,4	181	37,6	216	41,8	710	34,1
<i>non riportato</i>	158	44,3	247	56,1	162	56,5	185	27,3	141	27,3	893	42,9
Totale	357		440		287		481		517		2.082	

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

Tabella A3. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *E. faecalis*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	268	42,7	336	39,5	332	38,2	627	37,7	707	43,2	2.270	40,2
femmina	130	20,7	192	22,6	194	22,3	392	23,6	374	22,8	1.282	22,7
<i>non riportata</i>	229	36,5	322	37,9	344	39,5	643	38,7	556	34,0	2.094	37,1
Classe di età (anni)												
0-15	10	1,6	15	1,8	16	1,8	71	4,3	68	4,2	180	3,2
16-64	83	13,2	141	16,6	142	16,3	282	17,0	244	14,9	892	15,8
≥65	226	36,0	375	44,1	343	39,4	605	36,4	691	42,2	2.240	39,7
<i>non riportata</i>	308	49,1	319	37,5	369	42,4	704	42,4	634	38,7	2.334	41,3
Totale	627		850		870		1.662		1.637		5.646	

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

Tabella A4. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *E. faecium*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	282	48,6	284	46,2	267	46,9	288	36,7	365	38,0	1.486	42,3
femmina	180	31,0	177	28,8	180	31,6	178	22,7	251	26,1	966	27,5
<i>non riportata</i>	118	20,3	154	25,0	122	21,4	318	40,6	345	35,9	1.057	30,1
Classe di età (anni)												
0-15	10	1,7	2	0,3	3	0,5	22	2,8	41	4,3	78	2,2
16-64	72	12,4	75	12,2	75	13,2	138	17,6	151	15,7	511	14,6
≥65	200	34,5	121	19,7	166	29,2	273	34,8	359	37,4	1.119	31,9
<i>non riportata</i>	298	51,4	417	67,8	325	57,1	351	44,8	410	42,7	1.801	51,3
Totale	580		615		569		784		961		3.509	

Tabella A5. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *E. coli*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	1.777	46,1	1.810	43,3	1.667	43,8	2.018	36,0	2.164	35,4	9.436	40,0
femmina	1.627	42,2	1.719	41,1	1.548	40,7	1.905	34,0	2.017	33,0	8.816	37,4
<i>non riportata</i>	454	11,8	652	15,6	591	15,5	1.686	30,1	1.932	31,6	5.315	22,6
Classe di età (anni)												
0-15	39	1,0	35	0,8	22	0,6	115	2,1	131	2,1	342	1,5
16-64	537	13,9	451	10,8	430	11,3	923	16,5	1.013	16,6	3.354	14,2
≥65	1.510	39,1	1.309	31,3	1.144	30,1	2.572	45,9	2.846	46,6	9.381	39,8
<i>non riportata</i>	1.772	45,9	2.386	57,1	2.210	58,1	1.999	35,6	2.123	34,7	10.490	44,5
Totale	3.858		4.181		3.806		5.609		6.113		23.567	

91

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

Tabella A6. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *K. pneumoniae*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	597	45,7	683	44,4	645	47,6	776	38,5	956	41,3	3.657	42,9
femmina	384	29,4	424	27,6	419	30,9	540	26,8	607	26,2	2.374	27,8
<i>non riportata</i>	325	24,9	430	28,0	291	21,5	700	34,7	752	32,5	2.498	29,3
Classe di età (anni)												
0-15	20	1,5	11	0,7	12	0,9	83	4,1	90	3,9	216	2,5
16-64	216	16,5	242	15,7	215	15,9	387	19,2	478	20,6	1.538	18,0
≥65	479	36,7	457	29,7	385	28,4	723	35,9	870	37,6	2.914	34,2
<i>non riportata</i>	591	45,3	827	53,8	743	54,8	823	40,8	877	37,9	3.861	45,3
Totale	1.306		1.537		1.355		2.016		2.315		8.529	

Tabella A7. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *P. aeruginosa*. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	411	47,7	342	41,1	353	46,4	418	38,6	522	43,2	2.046	43,1
femmina	219	25,4	215	25,8	190	25,0	268	24,7	277	22,9	1.169	24,6
<i>non riportato</i>	231	26,8	276	33,1	218	28,6	397	36,7	408	33,8	1.530	32,2
Classe di età (anni)												
0-15	13	1,5	12	1,4	10	1,3	50	4,6	53	4,4	138	2,9
16-64	169	19,6	110	13,2	108	14,2	209	19,3	233	19,3	829	17,5
≥65	280	32,5	203	24,4	175	23,0	429	39,6	448	37,1	1.535	32,3
<i>non riportato</i>	399	46,3	508	61,0	468	61,5	395	36,5	473	39,2	2.243	47,3
Totale	861		833		761		1.083		1.207		4.745	

*Questa % non include i dati della categoria "non riportato".

Tabella A8. Caratteristiche demografiche dei pazienti con infezione da *Acinetobacter* spp. Italia 2012-2016

Caratteristiche	2012		2013		2014		2015		2016		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere												
maschio	75	21,1	110	20,4	92	18,9	166	24,8	233	32,7	676	24,5
femmina	48	13,5	73	13,6	81	16,7	117	17,5	131	18,4	450	16,3
<i>non riportato</i>	233	65,4	355	66,0	313	64,4	386	57,7	348	48,9	1.635	59,2
Classe di età (anni)												
0-15	7	2,0	4	0,7	4	0,8	25	3,7	14	2,0	54	2,0
16-64	84	23,6	138	25,7	100	20,6	118	17,6	90	12,6	530	19,2
≥65	67	18,8	141	26,2	145	29,8	214	32,0	156	21,9	723	26,2
<i>non riportato</i>	198	55,6	255	47,4	237	48,8	312	46,6	452	63,5	1.454	52,7
Totale	356		538		486		669		712		2.761	

APPENDICE B
Resistenze per anno

Le Tabelle B1-B8 mostrano l'andamento nel tempo delle percentuali di resistenza alle diverse classi di antibiotici per gli otto patogeni presi in esame.

Tabella B1. *Staphylococcus aureus*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Penicillina	1.611	84,1	1.791	85,3	1.505	85,8	2.558	84,8	2.857	84,3
	Oxacillina	2.098	34,2	2.488	36,7	2.125	33,5	3.037	33,8	3.018	33,6
Cefalosporine	Cefoxitina	327	27,8	411	37,5	549	35,2	610	44,8	620	38,1
Macrolidi	Eritromicina	2.002	36,0	2.086	38,4	2.059	36,4	3.089	38,6	3.183	33,7
Lincosamidi	Clindamicina	2.095	36,8	2.442	35,5	2.095	33,5	3.163	32,6	3.224	32,1
Aminoglicosidi	Gentamicina	2.120	16,3	2.533	16,3	2.097	14,0	3.193	12,7	3.294	12,8
Fluorochinoloni	Levofloxacin	1.303	35,2	1.782	35,6	1.466	34,9	2.539	34,3	2.584	33,0
Glicopeptidi	Vancomicina	2.052	0,4	2.427	0,6	2.051	0,2	3.221	0,3	3.143	0,1
	Teicoplanina	1.971	1,1	2.310	1,1	1.955	1,2	3.225	0,7	3.130	0,6
Ossazolidinoni	Linezolid	1.244	0,6	1.846	0,1	1.757	0,3	3.104	0,3	3.139	0,2
Lipopeptidi	Daptomicina	572	0,7	915	1,5	868	0,8	2.265	0,7	2.559	0,7
Glicilciclina	Tigeciclina	701	0,4	1.028	0,3	935	0,1	2.159	0,2	2.473	0,2
Rifamicine	Rifampicina	872	15,5	1.191	8,7	1.592	7,2	2.420	5,6	2.503	6,1
Tetracicline	Tetraciclina	1.950	7,6	2.241	12,0	1.899	10,1	2.946	9,5	3.000	9,7
Sulfamidici	Cotrimossazolo	1.742	5,5	1.946	4,8	1.746	4,2	3.073	3,2	2.882	3,6

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B2. *Streptococcus pneumoniae*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Penicillina	216	12,0	269	14,5	182	14,8	390	12,6	401	6,5
Cefalosporine	Ceftriaxone	250	5,6	303	5,0	202	4,5	367	3,5	437	2,3
	Cefotaxime	266	6,4	375	4,3	236	4,2	380	3,7	402	2,7
Macrolidi	Eritromicina	332	32,5	394	24,6	252	28,2	429	24,5	464	23,5
Lincosamidi	Clindamicina	183	27,9	284	21,8	210	21,9	287	19,5	302	22,9
Fluorochinoloni	Levofloxacin	306	1,3	392	1,8	261	2,3	449	1,6	473	1,7
Tetracicline	Tetraciclina	299	27,4	360	24,7	224	22,3	342	21,4	349	20,1
Sulfamidici	Cotrimossazolo	245	10,6	294	9,2	193	10,4	353	12,2	329	10,9

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B3. *Enterococcus faecalis*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016.

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Ampicillina	590	4,6	784	3,7	801	9,9	1.562	4,4	1.628	2,8
Aminoglicosidi	Streptomycin HL	201	49,3	243	45,3	313	35,5	945	37,4	1.125	36,5
	Gentamicina HL	476	50,6	617	46,5	518	55,2	1.264	47,8	1.458	45,3
Glicopeptidi	Vancomicina	610	1,6	814	1,5	667	0,8	1.628	1,2	1.619	1,2
	Teicoplanina	607	1,2	785	1,7	670	0,5	1.625	1,1	1.623	1,2
Ossazolidinoni	Linezolid	386	0,5	607	0,0	759	0,9	1.605	0,6	1.599	0,4
Glicilciclina	Tigeciclina	266	0,8	380	0,5	496	4,2	1.105	1,6	1.244	0,4

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B4. *Enterococcus faecium*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016.

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Ampicillina	500	85,6	566	82,7	466	82,0	746	88,3	951	87,6
Aminoglicosidi	Streptomicina HL	205	81,5	233	77,3	191	75,9	437	81,2	694	71,9
	Gentamicina HL	349	62,5	409	59,7	313	56,9	611	59,1	854	52,3
Glicopeptidi	Vancomicina	526	6,3	586	4,8	477	8,4	767	11,1	944	13,4
	Teicoplanina	524	3,4	563	4,4	476	3,2	767	10,2	943	11,5
Ossazolidinoni	Linezolid	298	0,7	389	1,3	397	0,5	756	0,4	933	1,1
Glicilciline	Tigeciclina	191	0,0	260	0,8	262	0,8	490	0,8	611	1,0

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B5. *Escherichia coli*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Ampicillina	2.616	67,4	2.367	65,7	2.150	65,2	3.283	67,1	3.115	66,9
	Amoxicillina-Acido clavulanico	2.697	38,5	3.432	35,5	3.147	35,1	5.282	37,4	5.813	36,9
	Piperacillina-Tazobactam	3.021	15,5	3.883	13,1	3.408	11,1	5.555	12,7	5.896	12,5
Cefalosporine	Cefotaxime	2.920	28,5	3.841	27,5	3.632	29,0	5.303	30,5	5.635	30,0
	Ceftazidime	3.434	24,6	3.774	24,6	3.176	27,7	5.499	28,5	5.834	28,0
Carbapenemi	Imipenem	3.543	0,2	3.830	0,7	3.466	0,3	5.559	0,3	6.052	0,2
	Meropenem	3.422	0,2	3.895	0,5	3.626	0,2	5.584	0,3	6.100	0,4
Aminoglicosidi	Amikacina	3.499	10,8	3.855	8,5	3.387	7,9	5.440	9,0	5.927	11,6
	Gentamicina	3.540	19,6	3.869	18,0	3.487	18,1	5.407	19,5	6.080	18,8
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	3.547	42,5	3.989	43,3	3.639	45,2	5.580	45,5	5.953	44,5
Polimixine	Colistina	1.892	0,7	2.205	1,0	2.099	0,9	3.645	1,0	4.635	1,0
Glicilciline	Tigeciclina	861	1,2	1.439	0,8	1.789	1,0	3.549	1,0	4.238	0,5

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B6. *Klebsiella pneumoniae*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Ampicillina	821	99,8	759	99,2	636	99,8	934	99,8	1.027	99,9
	Amoxicillina-Acido clavulanico	939	56,1	1.286	58,1	1.043	59,0	1.864	59,0	2.153	59,9
	Piperacillina-Tazobactam	1.080	51,5	1.362	57,6	1.165	57,8	1.951	55,7	2.198	57,9
Cefalosporine	Cefotaxime	1.056	53,9	1.443	55,9	1.297	56,3	1.868	54,9	2.107	54,8
	Ceftazidime	1.156	53,7	1.376	56,8	1.154	59,1	1.970	56,7	2.205	57,1
Carbapenemi	Imipenem	1.219	33,2	1.432	35,5	1.245	36,1	1.981	35,1	2.289	35,4
	Meropenem	1.170	31,4	1.434	35,0	1.294	35,2	1.993	34,9	2.300	35,0
Aminoglicosidi	Amikacina	1.174	38,3	1.391	35,7	1.181	34,4	1.929	29,9	2.248	28,3
	Gentamicina	1.208	32,2	1.436	34,5	1.189	37,9	1.954	36,0	2.301	40,4
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	1.188	55,9	1.474	57,1	1.292	58,8	1.990	56,5	2.247	58,6
Polimixine	Colistina	707	12,2	843	17,2	767	15,5	1.496	14,2	1.943	13,6
Glicilciline	Tigeciclina	345	46,1	665	44,8	655	49,8	1.346	35,0	1.685	34,7

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B7. *Pseudomonas aeruginosa*: profilo di resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Penicilline	Piperacillina-Tazobactam	602	26,9	775	34,7	684	30,7	1.074	28,8	1.146	29,8
		732	24,7	753	27,5	683	24,9	1.068	21,8	1.160	23,0
Cefalosporine	Ceftazidime	713	21,2	751	22,1	716	20,5	1.015	19,6	1.071	19,9
		769	29,8	771	29,7	714	28,2	1.076	24,9	1.201	25,7
Carbapenemi	Meropenem	730	27,0	771	28,8	740	28,2	1.081	24,3	1.200	26,4
		744	19,4	780	18,3	695	14,8	1.031	13,2	1.162	14,6
Aminoglicosidi	Gentamicina	799	27,3	769	24,8	701	23,0	1.050	16,8	1.202	18,6
		776	32,7	797	30,2	735	31,4	1.079	27,7	1.165	28,6
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	776	32,7	797	30,2	735	31,4	1.079	27,7	1.165	28,6
Polimixine	Colistina	506	2,6	524	2,9	554	2,0	955	1,1	1.076	0,8

R, resistente include anche gli intermedi

Tabella B8. *Acinetobacter* species: profilo di resistenza. Italia 2012-2016

Classe	Antibiotici	2012		2013		2014		2015		2016	
		Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)	Isolati	R (%)
Carbapenemi	Imipenem	296	86,8	481	83,8	441	91,2	640	80,2	670	79,6
		180	84,4	291	77,3	321	91,6	442	74,7	583	78,0
Aminoglicosidi	Amikacina	195	70,3	271	77,1	289	79,9	367	69,8	375	71,2
		330	81,2	500	81,8	443	88,3	656	74,5	708	76,3
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	279	85,0	459	83,9	370	90,8	657	81,9	701	79,9
Polimixine	Colistina	267	1,5	350	2,6	342	1,8	613	2,6	647	2,9

R, resistente include anche gli intermedi

APPENDICE C
Trend delle resistenze

La Figura C1 mostra l'andamento delle resistenze a specifici antibiotici per i batteri Gram-positivi. In particolare sono state prese in considerazione MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*), PRSP (Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*), ERSP (Erythromycin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*) e VRE (Vancomycin-Resistant *Enterococci*). La Figura C2 mostra l'andamento delle multi-resistenze (resistenze ad almeno tre classi) per i batteri Gram-negativi.

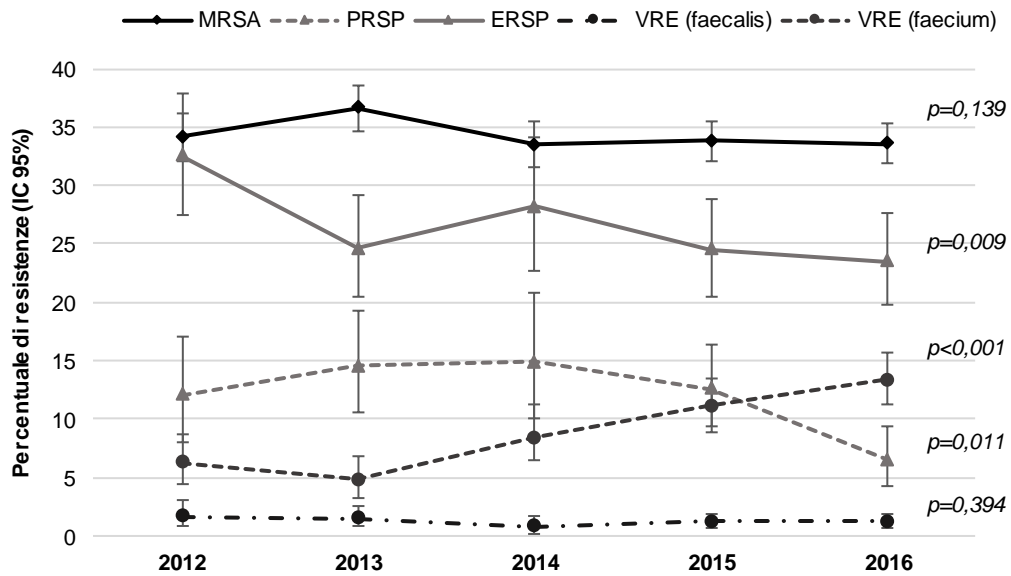


Figura C1. Batteri Gram-positivi: percentuale di multi-resistenza. Italia 2012-2016

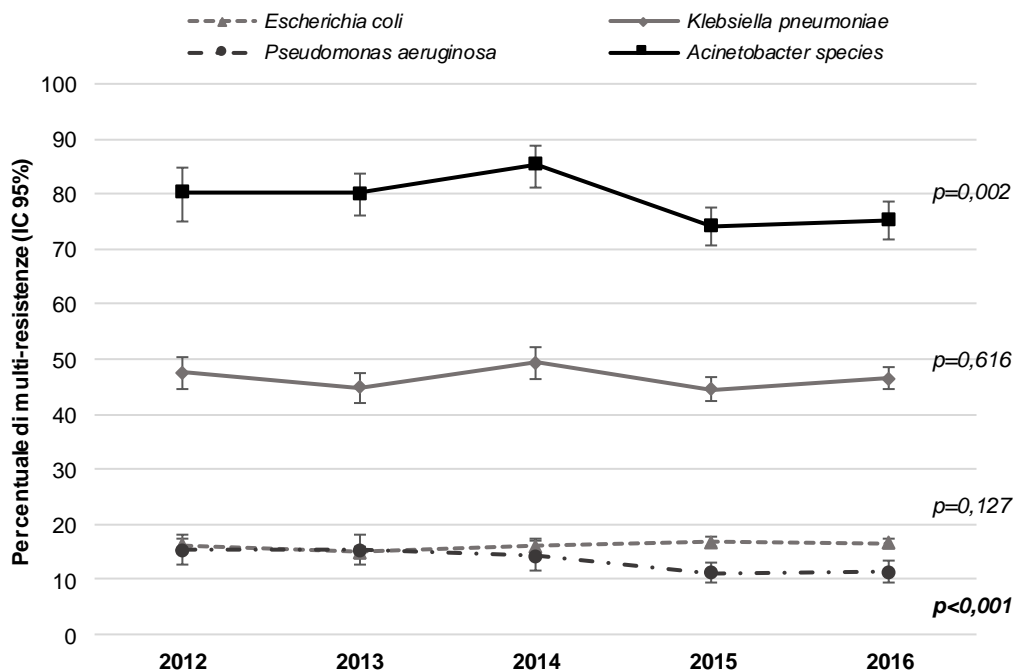


Figura C2. Batteri Gram-negativi: percentuale di multi-resistenza. Italia 2012-2016

Le multi-resistenze prese in esame sono state le seguenti: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* - cefalosporine di terza generazione (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone), aminoglicosidi (amikacina, gentamicina) e fluorochinoloni (ciprofloxacina); *Pseudomonas aeruginosa* - cefalosporine di terza generazione (ceftazidime), aminoglicosidi (amikacina, gentamicina) e fluorochinoloni (ciprofloxacina); *Acinetobacter* species - aminoglicosidi (amikacina, gentamicina), fluorochinoloni (ciprofloxacina) e carbapenemi (imipenem, meropenem). La resistenza ad una classe di antibiotici è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

Per valutare l'andamento nel tempo è stato utilizzato il test *Wilcoxon rank-sum test for trend*.

I risultati mostrano un trend decrescente per PRSP ed ERSP, in particolare negli ultimi due anni, mentre si riscontra una tendenza all'aumento per quanto riguarda la resistenza alla vancomicina per *E. faecium* (vedi Figura C1). Negli ultimi due anni si evidenzia un trend decrescente anche per le multi-resistenze relativamente a *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (vedi Figura C2).

Sono state prese in considerazione quattro principali combinazioni microrganismo/antibiotico, particolarmente importanti per la sorveglianza. La Tabella C1 mostra i valori medi nel quinquennio preso in esame. Le correlazioni tra le classi di antibiotici, considerando i singoli laboratori, sono riportate in Tabella C2. Coefficienti di correlazione significativi, anche se non particolarmente alti, si sono riscontrati tra la percentuale di resistenza ai carbapenemi per *K. pneumoniae* in relazione alla meticillino-resistenza dello *S. aureus* e alla resistenza alle cefalosporine di terza generazione per *E. coli*.

Tabella C1. Media e mediana delle percentuali di resistenza, nel periodo 2012-2016, per quattro combinazioni microrganismo/antibiotico, considerando i 64 laboratori partecipanti

Resistenze	N.	Media (%)	Deviazione standard	Mediana	IQR
<i>S. aureus</i> meticillino-resistente	235	35,3	16,2	33,3	24,4-45,2
<i>E. faecium</i> resistente alla vancomicina	229	9,4	13,8	0,0	0,0-16,7
<i>E. coli</i> resistente alle cefalosporine	216	33,2	14,6	30,6	23,5-39,5
<i>K. pneumoniae</i> resistente ai carbapenemi	232	36,7	26,3	37,5	14,6-57,1

Dev Std, Deviazione standard; IQR, range interquartile

Tabella C2. Correlazioni tra quattro combinazioni microrganismo/antibiotico

Associazioni tra le quattro principali resistenze batteriche	Indice di correlazione	p-value
<i>S. aureus</i> meticillino-resistente vs <i>K. pneumoniae</i> resistente ai carbapenemi	r=0,19	p=0,005
<i>S. aureus</i> meticillino-resistente vs <i>E. faecium</i> resistente alla vancomicina	r=0,13	p=0,058
<i>S. aureus</i> meticillino-resistente vs <i>E. coli</i> resistente alle cefalosporine di terza generazione	r=0,08	p=0,249
<i>E. coli</i> resistente alle cefalosporine di terza generazione vs <i>K. pneumoniae</i> resistente ai carbapenemi	r=0,33	p<0,001
<i>E. coli</i> resistente alle cefalosporine di terza generazione vs <i>E. faecium</i> resistente alla vancomicina	r=0,04	p=0,615
<i>K. pneumoniae</i> resistente ai carbapenemi vs <i>E. faecium</i> resistente alla vancomicina	r=0,10	p=0,129

Le Figure C3-C6 mostrano l'andamento nel quinquennio 2012-2016 della percentuale di resistenza relativa alle quattro principali combinazioni microrganismo/antibiotico prese in esame. Dall'analisi dei grafici si evidenzia come pochi laboratori si discostino dall'andamento generale.

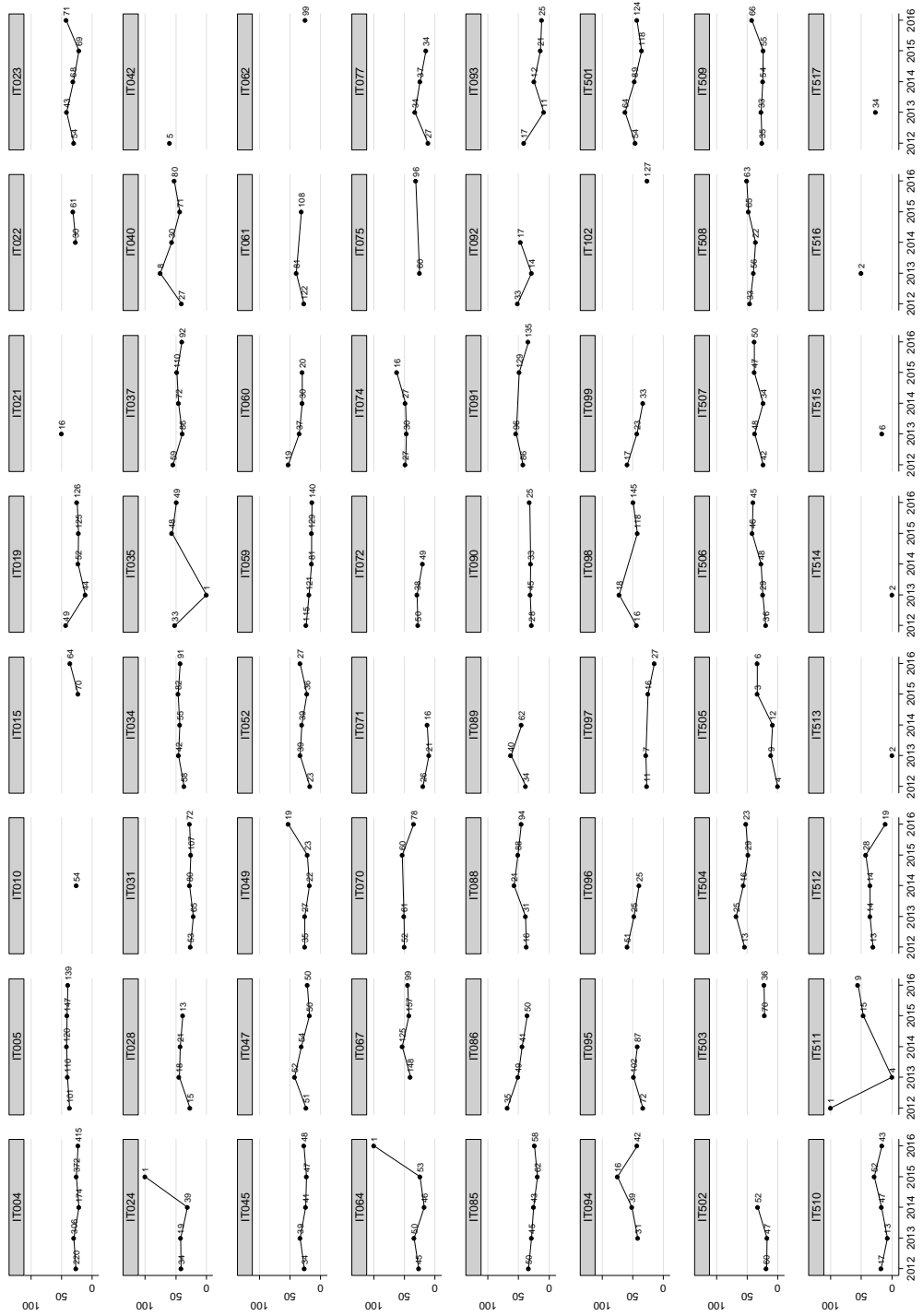


Figura C3. *Staphylococcus aureus*: percentuali di meticillino-resistenza per laboratorio e per anno. Italia 2012-2016

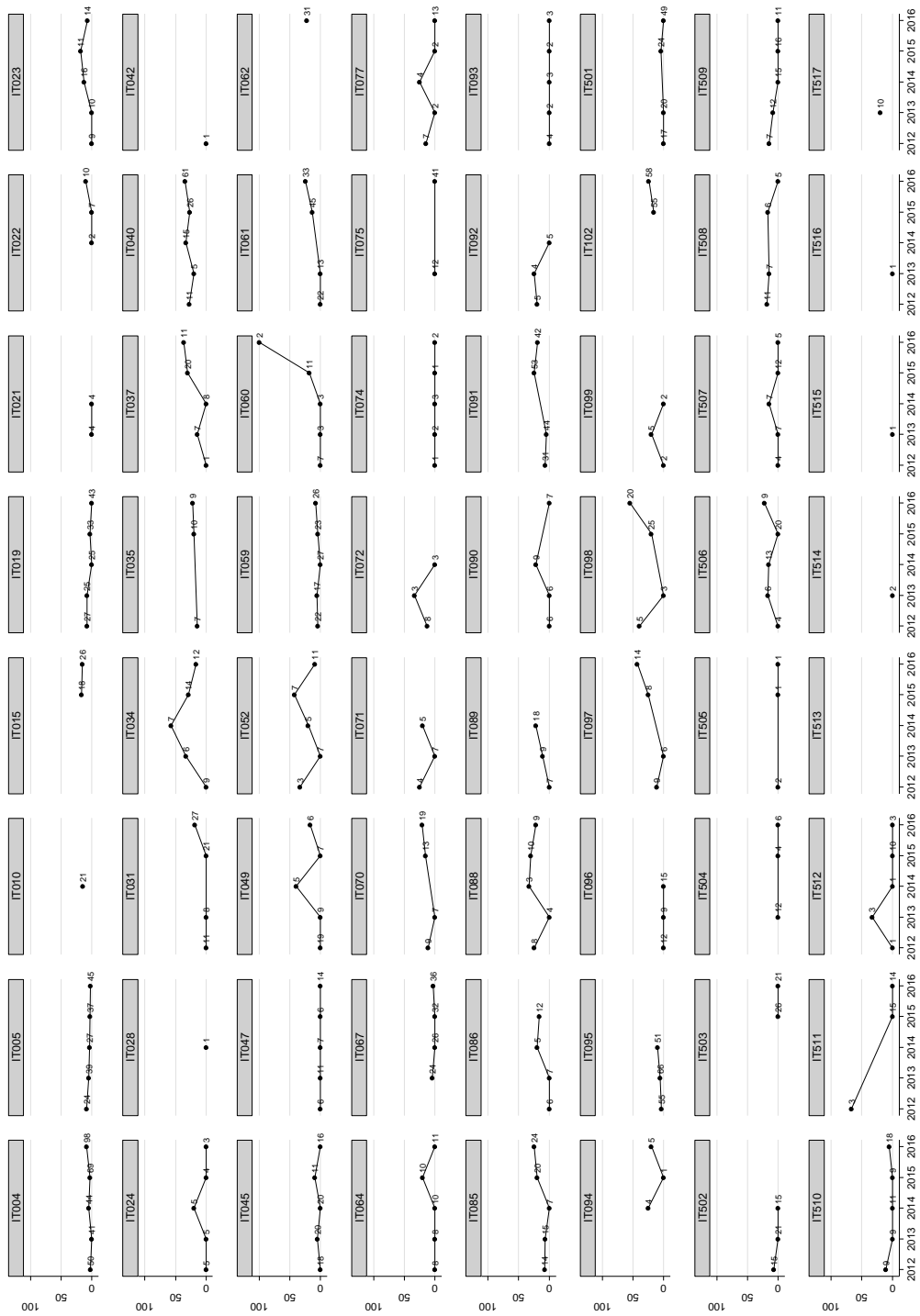


Figura C4. *Enterococcus faecium*: percentuali di resistenza alla vancomicina per laboratorio e per anno. Italia 2012-2016

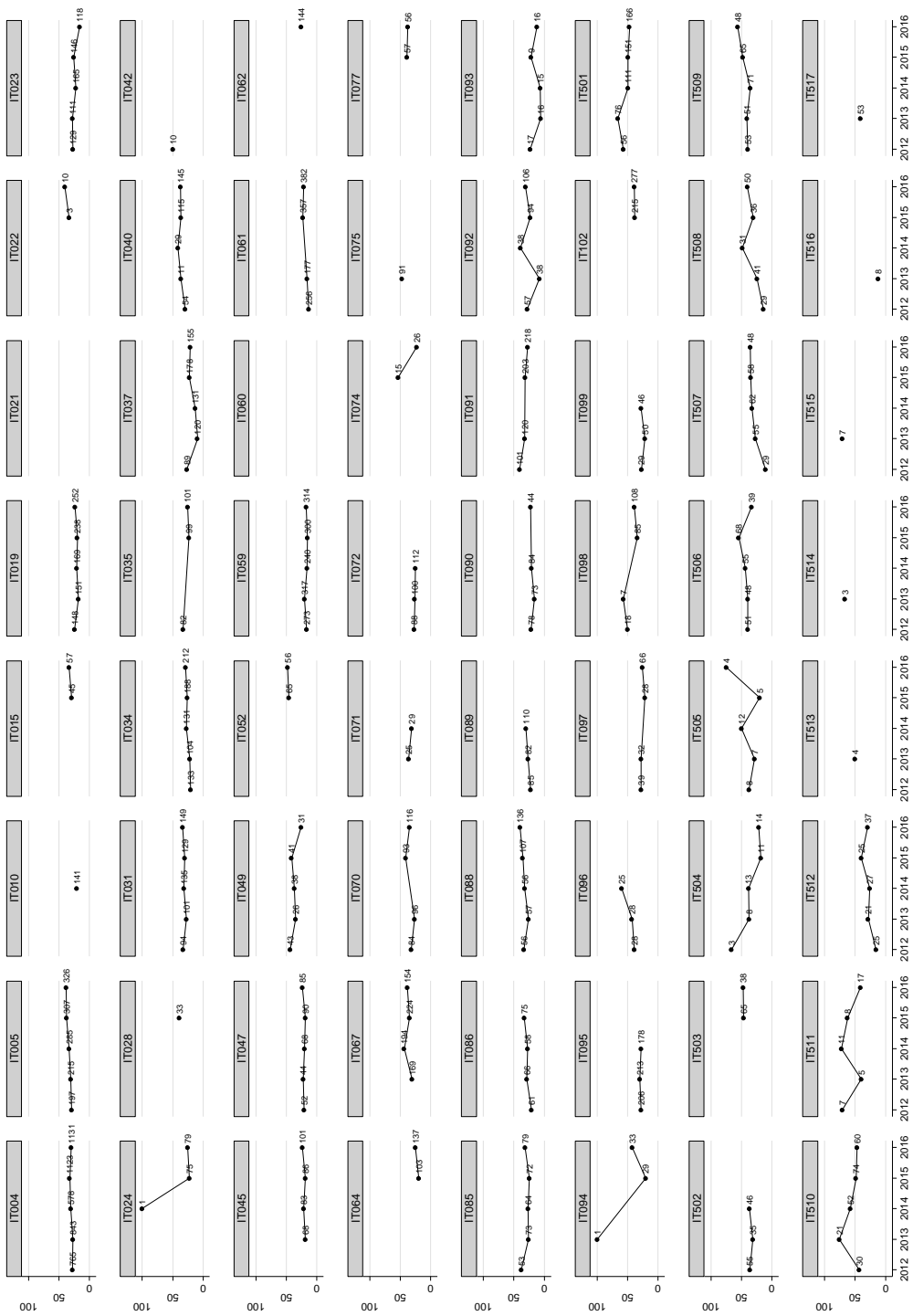


Figura C5. *Escherichia coli*: percentuali di resistenza alle cefalosporine di terza generazione per laboratorio e per anno. Italia 2012-2016

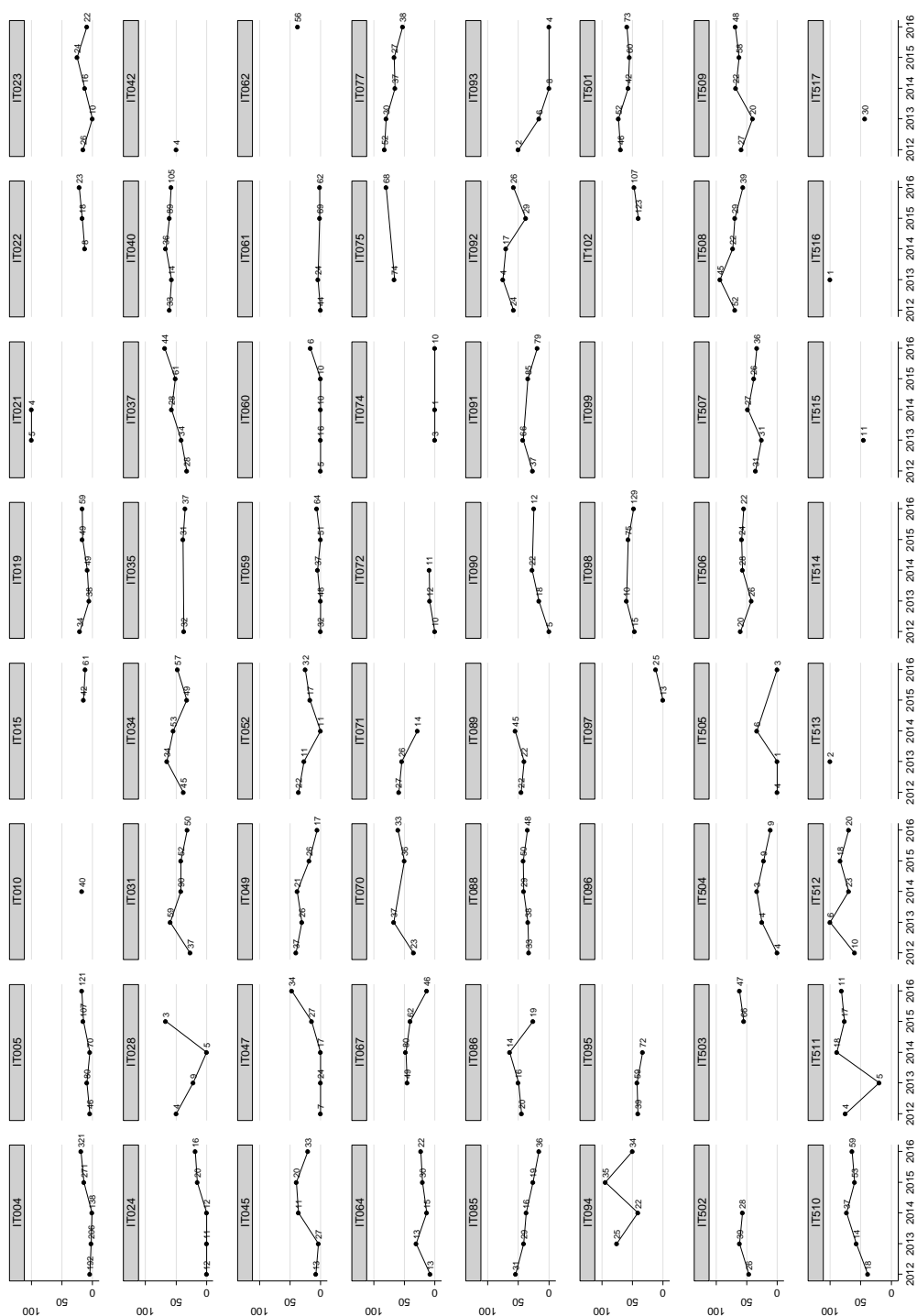


Figura C6. *Klebsiella pneumoniae*: percentuali di resistenza ai carbapenemi per laboratorio e per anno. Italia 2012-2016

Le Tabelle C3-C6 mostrano l'effetto di alcuni fattori, quali l'anno di osservazione, il genere, la classe di età e il laboratorio di analisi, sul rischio di resistenza relativo alle quattro principali classi considerate.

Tabella C3. *Staphylococcus aureus*: analisi multivariata sul rischio di resistenza alla meticillina. Italia, 2012-2016

Variabile	OR	95% CI	p-value
Anno			
2012	1		
2013	1,08	0,95-1,23	0,214
2014	0,96	0,84-1,09	0,515
2015	0,95	0,84-1,08	0,440
2016	0,95	0,84-1,08	0,468
Genere			
Femmine	1		
Maschi	1,09	1,00-1,19	0,048
Classe di età			
0-15	1		
16-64	0,98	0,74-1,30	0,883
≥65	1,89	1,43-2,48	<0,001
Laboratorio (random effect)			<0,001

Multilevel logistic regression model

Tabella C4. *Enterococcus faecium*: analisi multivariata sul rischio di resistenza alla vancomicina. Italia, 2012-2016

Variabile	OR	95% CI	p-value
Anno			
2012	1		
2013	0,81	0,47-1,40	0,458
2014	1,60	0,96-2,68	0,072
2015	1,64	1,04-2,59	0,034
2016	2,22	1,43-3,48	<0,001
Genere			
Femmine	1		
Maschi	1,10	0,81-1,50	0,524
Classe di età			
0-15	1		
16-64	3,64	0,98-13,56	0,054
≥65	3,77	1,03-13,76	0,045
Laboratorio (random effect)			<0,001

Multilevel logistic regression model

Tabella C5. *Escherichia coli*: analisi multivariata sul rischio di resistenza alle cefalosporine di III generazione. Italia, 2012-2016

Variabile	OR	95% CI	p-value
Anno			
2012	1		
2013	0,95	0,86-1,06	0,379
2014	1,06	0,96-1,18	0,241
2015	1,07	0,97-1,18	0,180
2016	1,06	0,96-1,17	0,220
Genere			
Femmine	1		
Maschi	1,55	1,45-1,65	<0,001
Classe di età			
0-15	1		
16-64	1,43	1,04-1,97	0,029
≥65	2,12	1,55-2,90	<0,001
Laboratorio (random effect)			<0,001

Multilevel logistic regression model

Tabella C6. *Klebsiella pneumoniae*: analisi multivariata sul rischio di resistenza ai carbapenemi. Italia 2012-2016

Variabile	OR	95% CI	p-value
Anno			
2012	1		
2013	1,13	0,94-1,36	0,181
2014	1,08	0,90-1,31	0,395
2015	1,21	1,01-1,44	0,036
2016	1,18	0,99-1,40	0,067
Genere			
Femmine	1		
Maschi	1,16	1,02-1,32	0,022
Classe di età			
0-15	1		
16-64	6,81	3,67-12,65	<0,001
≥65	6,53	3,53-12,07	<0,001
Laboratorio (random effect)			<0,001

Multilevel logistic regression model

I risultati evidenziano come la variabilità tra laboratori abbia sempre un effetto significativo. I maschi presentano un rischio maggiore (eccetto per l'*E. faecium*), inoltre il rischio aumenta all'aumentare dell'età (particolarmente per la *K. pneumoniae*). Incrementi significativi sul rischio di resistenza alla vancomicina per l'*E. faecium* sono emersi negli ultimi due anni di osservazione.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2018, 7° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, marzo 2019