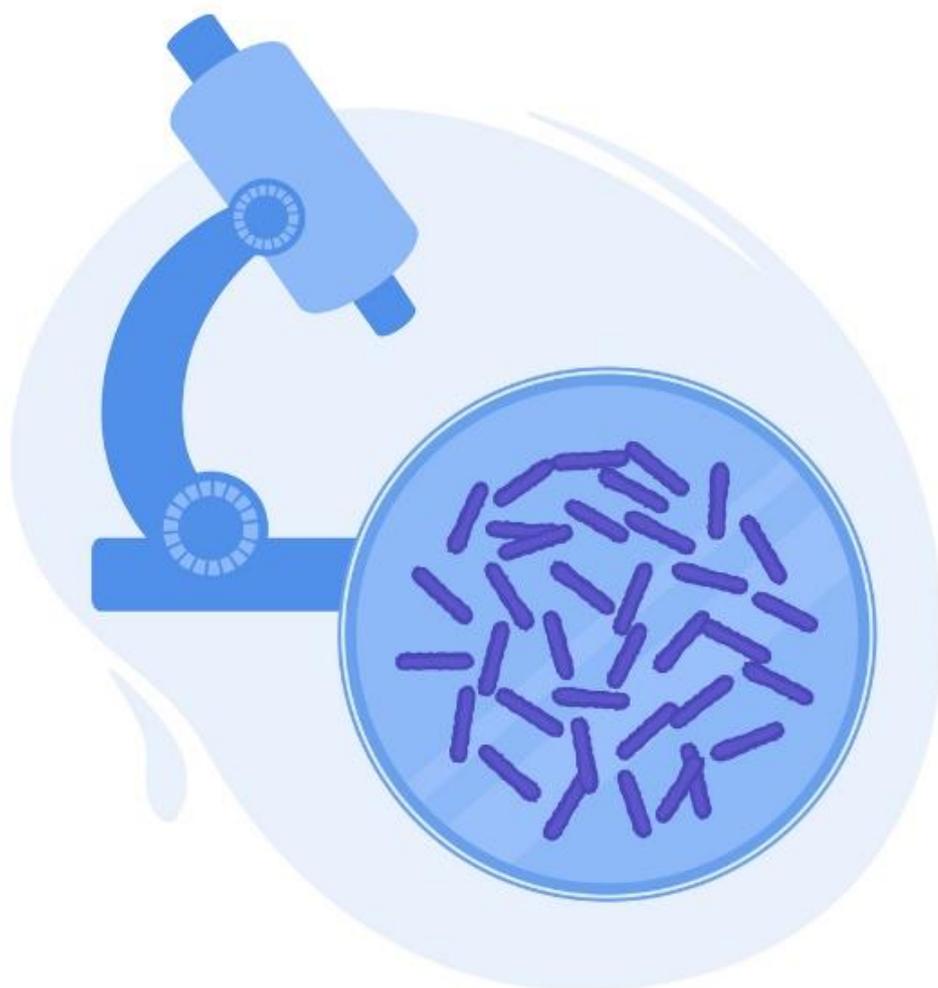


SORVEGLIANZA DELL'ANTI - MICROBICORESISTENZA



ISOLAMENTI DI MICRORGANISMI 20
ALERT SU SANGUE E LIQUOR 23

a cura di

Fabio Zottarelli

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

Andrea Rocchetti, Christian Leli

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

Lorenza Ferrara

ASL AT – Regione Piemonte Settore Prevenzione



Direzione Sanità Settore Prevenzione, Sanità Pubblica,
Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio-Sanitari



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

INTRODUZIONE

MATERIALI E METODI

QUADRO REGIONALE

ESCHERICHIA COLI

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

ACINOBACTER SPP

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

ENTEROCOCCUS FAECIUM

ENTEROCOCCUS FAECALIS

STREPTOCOCCUS

PNEUMONIAE

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

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

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

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

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

A partire dal 24 gennaio 2012 i laboratori italiani utilizzano lo standard "EUCAST" (*European Committee on antimicrobial Susceptibility Testing*) per l'interpretazione dei saggi di sensibilità agli agenti antimicrobici. Nel 2019 EUCAST ha modificato le definizioni delle categorie di test di sensibilità S, I e R introducendo una nuova interpretazione dei valori “Intermedi” che apre a nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche.

“I = Sensibile, esposizione incrementata: un microrganismo rientra in questa categoria quando c'è un'elevata probabilità di successo terapeutico a patto di aumentare l'esposizione all'antibiotico agendo sul dosaggio o concentrandolo sul sito d'infezione. L'esposizione è una funzione della via di somministrazione, dose, intervallo di dosaggio, tempo di infusione, distribuzione ed escrezione dell'antibiotico che influenza il microrganismo responsabile nel sito d'infezione”. Si passa da due livelli di resistenza a due livelli di suscettibilità. Infatti, sia “S” che “I” indicano che è possibile instaurare per entrambe una terapia antibiotica di successo.

In questo report vengono presentati i dati regionali 2017-2022 relativi ai ceppi Resistenti, suddivisi per area geografica, e i trend regionali. I dati di resistenza sono stati analizzati ponendo a confronto la media delle percentuali di resistenza anno 2022, con almeno 20 isolamenti, con le percentuali di resistenza nazionali osservate nel 2022.

Per ogni ceppo batterico osservato è mostrato il confronto con i dati nazionali provenienti dalla sorveglianza nazionale AR-ISS (AR -ISS: Rapporti ISS Sorveglianza RIS-4/2023) ed europei provenienti dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023).

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

Caratteristiche della sorveglianza

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

Microrganismi osservati	Classe	Antibiotici Osservati
<i>Escherichia coli</i>	Altri	Tigeciclina
	Aminoglicosidi	Amikacina Gentamicina Netilmicina Tobramicina
	Carbapenemi	Ertapenem Imipenem Meropenem
	Cefalosporine	Cefepime Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Norfloxacina Ofloxacina
	Penicilline	Amoxicillina Amoxicillina-acido clavulanico Ampicillina Piperacillina/Tazobactam
	Polimixine	Colistina Polimixina B
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Aminoglicosidi	Amikacina Gentamicina Netilmicina Tobramicina
	Carbapenemi	Ertapenem Imipenem Meropenem
	Cefalosporine	Cefepime Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Norfloxacina Ofloxacina
	Penicilline	Amoxicillina-acido clavulanico Piperacillina/Tazobactam
	Polimixine	Colistina Polimixina B
	Altri	Tigeciclina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aminoglicosidi	Amikacina Gentamicina Netilmicina Tobramicina
	Carbapenemi	Imipenem Meropenem
	Cefalosporine	Cefepime Ceftazidime
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina Levofloxacina
	Penicilline	Piperacillina Piperacillina/Tazobactam
	Polimixine	Colistina Polimixina B
<i>Acinetobacter spp.</i>	Aminoglicosidi	Amikacina Gentamicina Netilmicina Tobramicina
	Carbapenemi	Imipenem Meropenem
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina Levofloxacina
	Polimixine	Colistina Polimixina B
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cefalosporine	Cefoxitina
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina Levofloxacina Norfloxacina Ofloxacina
	Glicopeptidi	Vancomicina
	Penicilline	Cloxacillina Dicloxacillina Flucloxacillina Meticillina Oxacillina
	Altri	Daptomicina Linezolid Rifampina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefalosporine	Cefotaxime Ceftriaxone
	Fluorochinoloni	Levofloxacina Moxifloxacina Norfloxacina
	Macrolidi	Azitromicina Claritromicina Eritromicina
	Penicilline	Benzil Penicillina Oxacillina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminoglicosidi	Gentamicin-High
	Glicopeptidi	Teicoplanina Vancomicina
	Penicilline	Amoxicillina Ampicillina
	Altri	Linezolid
<i>Enterococcus faecium</i>	Aminoglicosidi	Gentamicin-High
	Glicopeptidi	Teicoplanina Vancomicina
	Penicilline	Amoxicillina Ampicillina
	Altri	Linezolid

I dati raccolti provengono da tutti i laboratori delle strutture pubbliche del Sistema Sanitario Regionale e di alcune strutture convenzionate. In sede di elaborazione sono stati esclusi, per alcuni periodi, dati provenienti da alcuni laboratori perché difformi dalle specifiche richieste. A seguito di specifica valutazione si è comunque potuto verificare che questa esclusione non modifica la solidità dei risultati complessivi.

Laboratori di microbiologia e strutture ospedaliere che hanno partecipato alla sorveglianza

NORD-OVEST	NORD-EST
AOU SAN LUIGI GONZAGA	AOU MAGGIORE DELLA CARITA' NO
OSPEDALE CIVILE "E. AGNELLI" TO3	CASA DI CURA L'EREMO DI MIAZZINA
OSPEDALE CIVICO CHIVASSO TO4	CENTRO ORTOPEDICO DI QUADRANTE VCO
OSPEDALE CIVILE DI IVREA TO4	ISTITUTO S.S. TRINITA' - BORGOMANERO NO
P.O. RIUNITO SEDE DI CIRIE' TO4	P.O. DEGLI INFERMI BI
OSPEDALE SAN LORENZO TO5	P.O. ASL VC
OSPEDALE SANTA CROCE TO5	STABILIMENTO OSPEDALIERO CASTELLI VCO
OSPEDALE MAGGIORE TO5	
	SUD-EST
TORINO città	AOU ANTONIO E BIAGIO E C. ARRIGO AL
CENTRO TRUMATOLOGICO ORTOPEDICO	OSPEDALI RIUNITI ASL AL
OSP KOELLIKER	P.O. ASL AT
OSPEDALE MARIA VITTORIA	
AO MAURIZIANO UMBERTO I	SUD-OVEST
AOU CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA	AO S. CROCE E CARLE CUNEO
P.O. MARTINI	P.O. ASL CN 1
P.O. SAN GIOVANNI BOSCO	P.O. MICHELE E PIETRO FERRERO- VERDUNO CN2

Raccolta, flusso e consultazione dei dati

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

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

Presentazione dei dati

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

Nelle tabelle le % R (resistenza) sono riportate con il loro Intervallo di Confidenza al 95% (IC95%) che rappresenta la possibile fluttuazione casuale della percentuale. Gli intervalli di confidenza devono essere interpretati con prudenza. L'ampiezza dell'intervallo e la "solidità" della sua stima sono influenzati da fattori quali l'entità della proporzione osservata e il numero dei campioni testati.

Microrganismi Gram negativi

I dati piemontesi per il 2022 non si discostano dalle medie nazionali, confermando un quadro nella diffusione dell'antibiotico resistenza tra i più gravi a livello europeo.

In generale, tra i Gram negativi osservati per *Klebsiella pneumoniae* la percentuale di ceppi resistenti è inferiore al dato nazionale mentre la resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni (Ciprofloxacina) non accenna a diminuire nonostante le raccomandazioni internazionali che ne limitano l'uso esteso. *Escherichia coli* presenta elevate percentuali di resistenza verso le cefalosporine di III generazione con un aumento della resistenza a quelle di IV (Cefepime); *Pseudomonas aeruginosa* mostra percentuali di resistenze superiori al dato nazionale e in particolare una resistenza ai carbapenemi (Meropenem) del 15%, pertanto più alta di 6 punti percentuali rispetto ai dati nazionali e una resistenza alle cefalosporine di III generazione molto elevata.

Acinetobacter spp., di cui *Acinetobacter baumannii* è la specie maggiormente rappresentata, presenta livelli di resistenza inferiori ai dati nazionali ma circa la metà dei ceppi isolati presenta resistenza ai carbapenemi ed alle principali molecole utilizzate in questi casi.

Microrganismi Gram positivi

I dati piemontesi per il 2022 confrontati con quelli nazionali non evidenziano sostanziali differenze.

Per *Staphylococcus aureus* i test effettuati in Piemonte per Oxacillina e/o per Cefoxitina mostrano una resistenza del 30.5% e del 32.4%, per Levofloxacina mostrano una resistenza del 40.2%, comunque sempre più elevate del dato nazionale. Fa eccezione una minor percentuale delle resistenze registrate per *Enterococcus faecalis* agli aminoglicosidi ed ai glicopeptidi. L'attenzione della comunità scientifica è focalizzata sull'aumento generalizzato, in tutta Italia e confermato anche in Piemonte degli isolamenti di ceppi multiresistenti di *Enterococcus faecium* dove si registra una resistenza ai glicopeptidi del 44% per Vancomicina e del 46% per Teicoplanina.

Gram negativi Patogeno / Classe di antibiotici	Antibiotico	Piemonte		Italia	
		R (%)	IC 95% R (%)	R (%)	IC 95% R (%)
Escherichia coli					
Penicilline	Ampicillina	54	(52.3;55.7)	61.6	(60.5;62.7)
	Amoxicillina-acido clavulanico	34.7	(33.7;35.8)	38	(37.4;38.6)
	Piperacillina/Tazobactam	7.8	(7.2;8.4)	8.5	(8.2;8.9)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	21.6	(20.7;22.6)	23.7	(23.2;24.3)
	Ceftazidime	19	(18.1;19.8)	19.6	(19.1;20.1)
	Cefepime	21.4	(20.3;22.5)	18.2	(17.7;18.7)
Carbapenemi	Imipenem	0.3	(0.2;0.4)	0.3	(0.2;0.4)
	Meropenem	0.3	(0.2;0.4)	0.2	(0.2;0.3)
	Ertapenem	1.3	(1.1;1.7)	0.9	(0.7;1.0)
Aminoglicosidi	Amikacina	1.8	(1.6;2.1)	1.5	(1.3;1.6)
	Gentamicina	13.2	(12.4;13.9)	12.6	(12.2;13.0)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	30	(29;31)	31.5	(30.9;32.0)
	Levofloxacina	27.6	(26.1;29.2)	30.8	(29.7;31.9)
Altri	Tigeciclina	8	(6.9;9.2)	14.7	(14.0;15.5)
Klebsiella pneumoniae					
Penicilline	Amoxicillina-acido clavulanico	43	(41;45)	54.4	(53.4;55.3)
	Piperacillina/Tazobactam	38.1	(36.2;40)	46.3	(45.3;47.2)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	42.1	(40.2;44.1)	49.8	(48.8;50.9)
	Ceftazidime	42	(40;43.9)	51.3	(50.4;52.2)
	Ceftriaxone	57.1	(36.5;75.5)	61.4	(59.3;63.5)
	Cefepime	38.5	(36.2;40.9)	47.8	(46.8;48.7)
Carbapenemi	Imipenem	22.8	(21.1;24.6)	27.6	(26.6;28.5)
	Meropenem	22.2	(20.6;23.8)	23.5	(22.7;24.3)
	Ertapenem	19	(17.3;20.9)	27.9	(26.8;29.0)
Aminoglicosidi	Amikacina	8	(6.9;9.1)	12.8	(12.1;13.4)

	Gentamicina	14.7	(13.4;16.2)	28.4	(27.6;29.2)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	41.3	(39.3;43.2)	48.4	(47.5;49.4)
	Levofloxacina	33.1	(30.3;36.1)	51.4	(49.7;53.1)
Pseudomonas aeruginosa					
Penicilline	Piperacillina/Tazobactam	27.4	(24.9;30)	24.1	(23.0;25.2)
Cefalosporine III/IV generazione	Ceftazidime	31.2	(28.7;33.8)	19	(18.0;20.0)
	Cefepime	26.3	(23.1;29.8)	17.5	(16.5;18.5)
Carbapenemi	Imipenem	23.8	(21.2;26.5)	17.7	(16.6;18.8)
	Meropenem	15	(13.1;17.1)	9.5	(8.7;10.3)
Aminoglicosidi	Amikacina	5.4	(4.3;6.7)	2.7	(2.3;3.1)
	Gentamicina	27.1	(21.3;33.9)	12.6	(10.4;15.1)
	Tobramicina	11.7	(9.4;14.6)	6.9	(6.0;7.8)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	27.6	(25.2;30.1)	16.2	(15.3;17.2)
	Levofloxacina	33.9	(29.2;38.8)	21.1	(19.3;23.1)
Acinetobacter spp.					
Carbapenemi	Imipenem	58.3	(54.6;62)	89.3	(87.8;90.6)
	Meropenem	40.8	(37.4;44.3)	88	(86.8;89.3)
Aminoglicosidi	Amikacina	35.4	(32;38.9)	82.9	(81.4;84.3)
	Gentamicina	61.7	(58.3;65.1)	84.7	(83.3;86.0)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	68	(64.7;71.2)	89	(87.8;90.2)
	Levofloxacina	60.7	(56.7;64.6)	87.6	(85.1;89.9)

Gram positivi Patogeno /Classe di antibiotici	Antibiotico	Piemonte		Italia	
		R (%)	IC 95% R (%)	R (%)	IC 95% R (%)
Staphylococcus aureus					
Meticillino resistenza (MRSA)	Oxacillina	30.5	(28.9;32.1)	29.9	(29.1;30.6)
	Cefoxitina	32.4	(30;34.8)		
Fluorochinoloni	Levofloxacina	40.2	(38.4;41.9)	27.1	(26.4;27.9)
Glicopeptidi	Vancomicina	0.9	(0.6;1.3)	0.4	(0.3;0.6)
Altri	Linezolid	0.4	(0.2;0.6)	0.4	(0.3;0.5)
	Daptomicina	1	(0.7;1.5)	1	(0.9;1.2)
	Rifampicina	4.8	(3.9;6)	4.5	(4.1;4.8)
Streptococcus pneumoniae					
Penicilline	Benzil Penicillina	3.9	(1.5;9.6)	12.8*	(10.6;15.3)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	5	(2.3;10.5)	0.8	(0.4;1.6)
	Ceftriaxone	1.6	(0.4;5.6)	0.8	(0.3;1.5)
Macrolidi	Eritromicina	27.1	(20.7;34.6)	24.9	(22.5;27.5)
Fluorochinoloni	Levofloxacina	17.8	(12.6;24.6)	1.4	(0.8;2.3)
Enterococcus faecalis					
Penicilline	Ampicillina	3	(2.4;3.8)	1	(0.8;1.3)
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	30.6	(28.2;33.1)	34	(32.5;35.6)
Glicopeptidi	Vancomicina	1.5	(1.1;2.2)	2	(1.7;2.3)
	Teicoplanina	2.2	(1.7;3)	2.1	(1.8;2.5)
Altri	Linezolid	0.5	(0.3;0.9)	0.6	(0.4;0.8)
Enterococcus faecium					
Penicilline	Ampicillina	86.5	(84.1;88.6)	89.3	(88.5;90.1)
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	54.1	(50.3;57.8)	58	(56.1;59.9)
Glicopeptidi	Vancomicina	44	(40.8;47.2)	30.7	(29.5;31.9)
	Teicoplanina	46.1	(42.9;49.3)	30.5	(29.4;31.7)
Altri	Linezolid	0.7	(0.3;1.4)	1.6	(1.3;1.9)

Escherichia coli: nel 2022, rispetto al 2021, la percentuale di ceppi resistenti rimane sostanzialmente invariata mentre si mette in evidenza la resistenza a Cefepime, cefalosporina di IV generazione, antibiotico attivo contro i ceppi produttori di enzimi β -lattamasi a spettro esteso. La percentuale di resistenza combinata, misurata come resistenza a cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni è nel 2022 in diminuzione -9% rispetto agli anni precedenti. Poiché l'uso di questi antibiotici ad ampio spettro è un noto fattore di rischio per la colonizzazione e la diffusione di *Enterobacterales* resistenti, incluso *Escherichia coli*, è necessaria una particolare attenzione nel trattamento promuovendo iniziative volte alla riduzione d'uso di questi antibiotici.

Klebsiella pneumoniae: nel 2022 presenta un trend in miglioramento e questa tendenza si apprezza anche dal confronto con i dati nazionali. Questo dato si conferma soprattutto nella categoria dei carbapenemi che è da anni attenzionata per la presenza di ceppi multiresistenti e per il cui contenimento sono state attuate misure di monitoraggio e controllo della loro diffusione soprattutto in ambiente ospedaliero.

Pseudomonas aeruginosa: si evidenzia una importante differenza dei dati regionali rispetto ai dati nazionali con una maggiore registrazione di ceppi resistenti nella maggior parte delle categorie antibiotiche. Rispetto al 2021 i ceppi isolati in Piemonte nel 2022 sono stati meno (-27%), dato che può in parte spiegare la differenza con i dati nazionali.

Acinetobacter baumannii: le resistenze registrate nel 2022 segnalano un netto miglioramento rispetto al 2021, quindi in netta diminuzione rispetto agli anni precedenti. Il dato è in diminuzione anche rispetto ai dati nazionali. *Acinetobacter baumannii* rimane una delle principali minacce per le persone ricoverate causando infezioni del tratto urinario nelle persone con catetere, polmoniti in chi è sotto ventilazione e batteriemie associate a catetere vascolare.

Enterococcus faecalis: la percentuale di ceppi resistenti agli antibiotici risulta molto bassa. Si segnala la presenza di ceppi resistenti all'ampicillina 3%.

Enterococcus faecium: rispetto all'anno 2020 mostra un andamento in crescita di rilevante importanza in quanto la resistenza ai glicopeptidi raggiunge il 46% circa per Teicoplanina e 44% per Vancomicina. Si continua ad osservare quindi un progressivo e preoccupante incremento nella percentuale di resistenza alla vancomicina, che è passata dall'21,6% del 2017 al 44 % nel 2022.

Rimane sostanzialmente stabile la percentuale di resistenza dello *Staphylococcus aureus* nonostante la progressiva lenta decrescita dei ceppi Oxacillina resistenti -4,4% nel 2022 rispetto al 2021. Questa tendenza potrebbe indicare un radicamento delle politiche di infection control nelle strutture ospedaliere. In realtà lo screening della meticillino-resistenza (MRSA) degli isolati di *Staphylococcus aureus* mediante cefoxitina è la metodica consigliata dalle linee guida EUCAST. La diminuzione nel 2022 degli MRSA misurata con Cefoxitina è meno evidente -09% e la discrepanza con i dati misurati con Oxacillina conferma la necessità di approfondire nei laboratori con test molecolari i risultati discordanti. Occorre attenzionare per la resistenza alla Levofloxacina più elevata rispetto al dato nazionale (40,2% versus 27,1%).

Aumenta la resistenza ai macrolidi in *Streptococcus pneumoniae*, mentre diminuisce quella ai Fluorochinoloni.

Gram negativi Patogeno /Classe di antibiotici	Antibiotico	2021		2022			2022 vs 2021		
		N	R	% R	N	R	% R	Diff.	IC 95%
<i>Escherichia coli</i>									
Penicilline	Amoxicillina-acido clavulanico	5714	2458	43.0	7486	2600	34.7	-8.3	(-9.9; -6.6)
	Ampicillina	1334	664	49.8	3244	1751	54.0	4.2	(1;7.4)
	Piperacillina/Tazobactam	5777	530	9.2	7854	611	7.8	-1.4	(-2.3; -0.5)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefepime	2650	491	18.5	5192	1111	21.4	2.9	(1;4.7)
	Cefotaxime	5536	1288	23.3	7872	1703	21.6	-1.7	(-3.1; -0.2)
	Ceftazidime	5947	1162	19.5	8083	1534	19.0	-0.5	(-1.9;0.7)
Carbapenemi	Ertapenem	5166	30	0.6	6120	82	1.3	0.7	(0.4;1.1)
	Imipenem	4246	12	0.3	7070	20	0.3	0	(-0.2;0.1)
	Meropenem	5920	20	0.3	7870	23	0.3	0	(-0.2;0.1)
Aminoglicosidi	Amikacina	5871	146	2.5	8090	148	1.8	-0.7	(-1.1; -0.2)
	Gentamicina	5719	819	14.3	7953	1047	13.2	-1.1	(-2.4;0)
	Tobramicina	1477	289	19.6	4256	760	17.9	-1.7	(-4.1;0.6)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	5934	1939	32.7	8066	2423	30.0	-2.7	(-4.3; -1.1)
	Levofloxacina	1285	340	26.5	3243	895	27.6	1.1	(-1.7;4)
Polimixine	Colistina	1977	41	2.1	3161	58	1.8	-0.3	(-1.1;0.5)
Altri	Tigeciclina	1517	105	6.9	2158	173	8.0	1.1	(-0.7;2.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>									
Penicilline	Amoxicillina-acido clavulanico	1854	909	49.0	2285	982	43.0	-6	(-9; -3)
	Piperacillina/Tazobactam	1924	736	38.3	2447	932	38.1	-0.2	(-3;2.7)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefepime	895	423	47.3	1602	617	38.5	-8.8	(-12.7; -4.7)
	Cefotaxime	1835	823	44.9	2468	1040	42.1	-2.8	(-5.7;0.2)
	Ceftazidime	1927	895	46.5	2512	1054	42.0	-4.4	(-7.4; -1.5)
Carbapenemi	Ertapenem	1582	334	21.1	1817	346	19.0	-2.1	(-4.8;0.6)
	Imipenem	1371	334	24.4	2217	505	22.8	-1.6	(-4.5;1.2)
	Meropenem	1924	416	21.6	2478	549	22.2	0.6	(-1.9;3)
Aminoglicosidi	Amikacina	1928	231	12.0	2465	196	8.0	-4	(-5.9; -2.2)
	Gentamicina	1912	379	19.8	2508	369	14.7	-5.1	(-7.4; -2.8)
	Tobramicina	676	279	41.3	1481	398	26.9	-	(-18.7; -10)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	1942	891	45.9	2492	1028	41.3	-4.6	(-7.6; -1.7)
	Levofloxacina	457	200	43.8	1018	337	33.1	-	(-16; -5.3)
Polimixine	Colistina	1045	78	7.5	1197	54	4.5	-3	(-5; -1)
Altri	Tigeciclina	191	14	7.3	296	23	7.8	0.5	(-4.8;5.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>									
Penicilline	Piperacillina	286	84	29.4	254	77	30.3	0.9	(-6.7;8.6)
	Piperacillina/Tazobactam	1802	538	29.9	1180	323	27.4	-2.5	(-5.8;0.8)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefepime	782	125	16.0	657	173	26.3	10.3	(6.1;14.5)
	Ceftazidime	1812	404	22.3	1258	392	31.2	8.9	(5.7;12.1)
Carbapenemi	Imipenem	1206	266	22.1	992	236	23.8	1.7	(-1.8;5.2)
	Meropenem	1817	300	16.5	1260	189	15.0	-1.5	(-4.1;1.1)
Aminoglicosidi	Amikacina	1826	251	13.8	1350	73	5.4	-8.3	(-10.3; -6.3)
	Gentamicina	1564	177	11.3	188	51	27.1	15.8	(9.8;22.8)
	Tobramicina	846	89	10.5	589	69	11.7	1.2	(-2.1;4.7)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	1851	518	28.0	1229	339	27.6	-0.4	(-3.6;2.8)
	Levofloxacina	711	200	28.1	372	126	33.9	5.8	(0;11.7)
Polimixine	Colistina	1027	54	5.3	692	17	2.5	-2.8	(-4.6; -1)
<i>Acinetobacter spp.</i>									
Carbapenemi	Imipenem	259	227	87.6	684	399	58.3	-	(-34.4; -23.5)

	Meropenem	601	477	79.4	777	317	40.8	- 38.6	(-43.1; - 33.7)
Aminoglicosidi	Amikacina	523	408	78.0	718	254	35.4	- 42.6	(-47.3; - 37.5)
	Gentamicina	605	479	79.2	776	479	61.7	- 17.5	(-22; -12.7)
	Tobramicina	167	141	84.4	657	170	25.9	- 58.5	(-64.2; - 51.4)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	517	439	84.9	773	526	68.1	- 16.9	(-21.2; - 12.3)
	Levofloxacina	163	113	69.3	585	355	60.7	-8.6	(-16.3; - 0.2)
Polimixine	Colistina	556	18	3.2	360	9	2.5	-0.7	(-2.9;1.8)

Gram positivi Patogeno /Classe di antibiotici	Antibiotico	2021			2022			2022 vs 2021	
		N	R	% R	N	R	% R	Diff. %	CI 95%
<i>Staphylococcus aureus</i>									
Meticillino resistenza (MRSA)	Oxacillina	2442	852	34.9	3206	978	30.5	-4.4	(-6.9; -1.9)
	Cefoxitina	766	255	33.3	1434	464	32.4	-0.9	(-5.1;3.2)
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	681	291	42.7	1396	785	56.2	13.5	(8.9;17.9)
	Levofloxacina	2252	851	37.8	2995	1203	40.2	2.4	(-0.3;5)
	Ofloxacina	83	24	28.9	104	45	43.3	14.4	(0.5;27.3)
Glicopeptidi	Vancomicina	2408	6	0.3	3202	28	0.9	0.7	(0.3;1.1)
Altri	Daptomicina	2357	17	0.7	2993	31	1.0	0.3	(-0.3;0.8)
	Linezolid	2427	12	0.5	3089	11	0.4	-0.1	(-0.5;0.2)
	Rifampina	1899	121	6.4	1691	82	4.9	-1.6	(-3.1;0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>									
Penicilline	Benzil Penicillina	92	13	14.1	103	4	3.9	-10.2	(-19.1; -2.1)
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	78	3	3.9	120	6	5.0	1.2	(-6.2;7.2)
	Ceftriaxone	83	1	1.2	125	2	1.6	0.4	(-5;4.5)
Macrolidi	Azitromicina	21	4	19.1	45	10	22.2	3.2	(-19.9;21.3)
	Claritromicina	20	3	15.0	27	6	22.2	7.2	(-16.8;28.2)
	Eritromicina	102	22	21.6	155	42	27.1	5.5	(-5.5;15.7)
Fluorochinoloni	Levofloxacina	102	26	25.5	157	28	17.8	-7.7	(-18.3;2.4)
	Moxifloxacina	94	10	10.6	113	0	0.0	-10.6	(-18.5; -4.9)
<i>Enterococcus faecalis</i>									
Penicilline	Amoxicillina	60	0	0.0	133	2	1.5	1.5	(-4.6;5.3)
	Ampicillina	1354	11	0.8	2089	63	3.0	2.2	(1.4;3.1)
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	1180	370	31.4	1367	418	30.6	-0.8	(-4.4;2.8)
Glicopeptidi	Teicoplanina	1353	7	0.5	2001	45	2.3	1.7	(0.9;2.5)
	Vancomicina	1356	8	0.6	2085	32	1.5	0.9	(0.2;1.7)
Altri	Linezolid	1344	3	0.2	2086	11	0.5	0.3	(-0.2;0.7)
<i>Enterococcus faecium</i>									
Penicilline	Amoxicillina	32	30	93.8	55	42	76.4	-17.4	(-30.9; -0.7)
	Ampicillina	794	732	92.2	896	775	86.5	-5.7	(-8.6; -2.7)
Glicopeptidi	Teicoplanina	796	326	41.0	922	425	46.1	5.1	(0.4;9.8)
	Vancomicina	795	325	40.9	921	405	44.0	3.1	(-1.6;7.8)
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	708	433	61.2	679	367	54.1	-7.1	(-12.3; -1.9)
Altri	Linezolid	753	3	0.4	917	6	0.7	0.3	(-0.6;1.1)

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

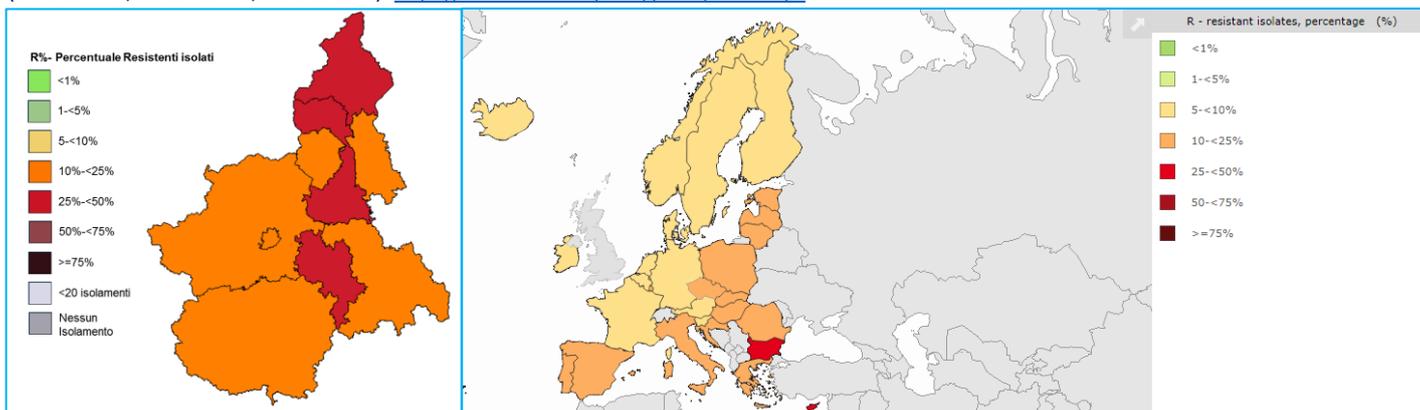
È importante quindi identificare questi geni e le vie di trasmissione per mettere a punto strategie per il monitoraggio ed il contenimento di questo fenomeno. In questo ambito le tecnologie di sequenziamento genico NGS (Next Generation Sequencing) potranno contribuire ad analizzare filogeneticamente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

Le ESBL sono enzimi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, comprese le cefalosporine di III e IV generazione e Aztreonam. Sono spesso riscontrati in combinazione con altri meccanismi di resistenza, con conseguente resistenza a più farmaci. I carbapenemi di solito resistono agli effetti delle ESBL e potrebbero rimanere una delle poche opzioni di trattamento per le infezioni gravi. ***Escherichia coli* è il microrganismo più frequentemente isolato nelle batteriemie.** Nel 2022, più della metà degli isolati di *Escherichia coli* riportati a EARS-Net e più di un terzo degli isolati di *Klebsiella pneumoniae* erano resistenti ad almeno un antimicrobico sotto sorveglianza, ed è stata osservata un'elevata frequenza di resistenza combinata a più classi di antibiotici. In generale, le percentuali di resistenza erano più alte in *Klebsiella pneumoniae* che in *Escherichia coli*. Infatti, la resistenza di *Escherichia coli* ai carbapenemi, rimane rara con valori intorno al 0.3%, mentre in *Klebsiella pneumoniae* continua ad essere elevata.

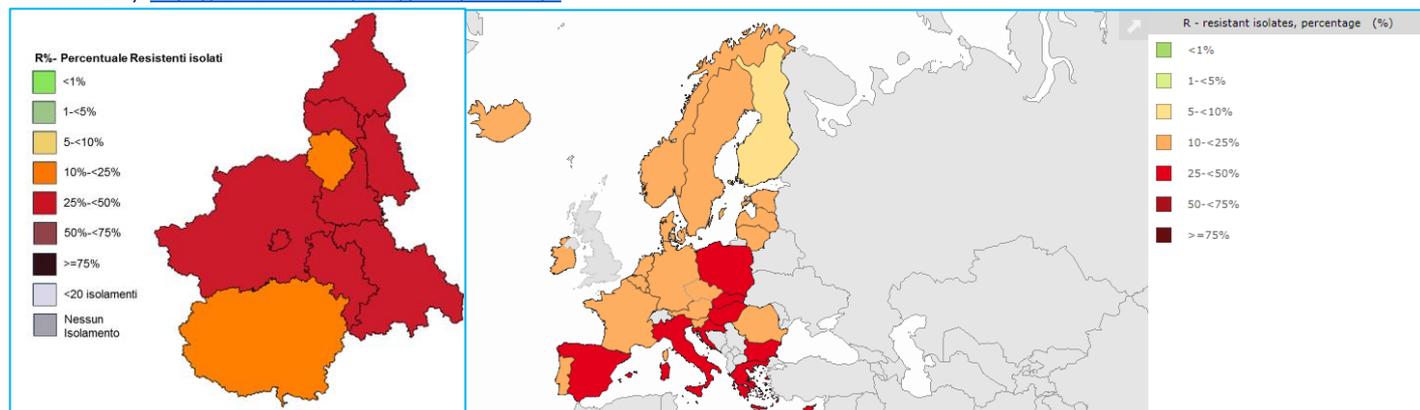
Le percentuali di resistenza in Piemonte nel 2021 per le cefalosporine di III generazione sono sovrapponibili ai dati nazionali. La resistenza ai fluorochinoloni permane alta, intorno al 30%. Poiché l'uso di antibiotici ad ampio spettro, quali cefalosporine e fluorochinoloni, è un noto fattore di rischio per la colonizzazione e la diffusione di ceppi MDR e di infezioni da *Clostridioides difficile* è necessaria una maggiore attenzione alla gestione di questi farmaci riducendone l'uso soprattutto a livello territoriale.

Un ulteriore problema è rappresentato dalle AmpC β -lattamasi che sono delle cefalosporinasi codificate da geni cromosomici presenti in molte *Enterobacterales*. I ceppi AmpC mediano la resistenza ad Aztreonam, Cefoxitina e cefalosporine fino alla III generazione, ma normalmente non idrolizzano quelle di IV (Cefepime) e sono resistenti alla maggior parte delle penicilline protette. I ceppi produttori di AmpC β -lattamasi sono associati a morbilità e mortalità significative. Nel 2022 si osserva un aumento della resistenza a Cefepime rispetto agli anni precedenti e occorre, dunque, approfondire il tema della differenziazione tra meccanismi di resistenza in quanto refertare resistente o sensibile può non essere sufficiente. Gli effetti clinici ed epidemiologici dei singoli meccanismi di resistenza sono importanti e riconoscerli permette strategie terapeutiche differenti. È necessario che i laboratori investighino approfonditamente questi aspetti differenziativi all'interno delle resistenze, anche inviando i ceppi ai laboratori di riferimento per eventuali approfondimenti genotipici ed inseriscano sul referto il tipo di resistenza riscontrato.

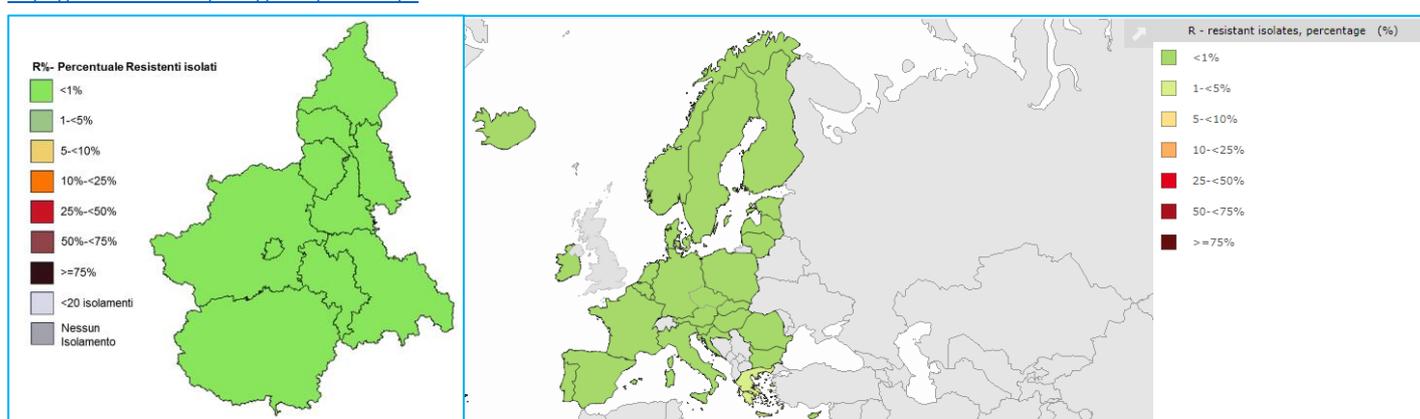
Escherichia coli. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione (Cefotaxime/Ceftazidime/Ceftriaxone). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



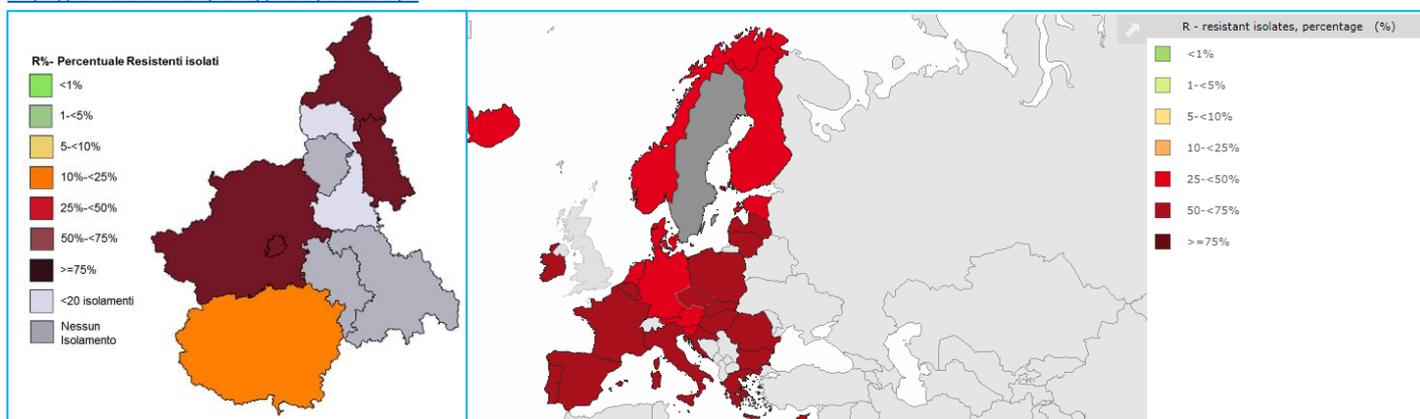
Escherichia coli. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni (Ciprofloxacina/ Levofloxacina/ Norfloxacina). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



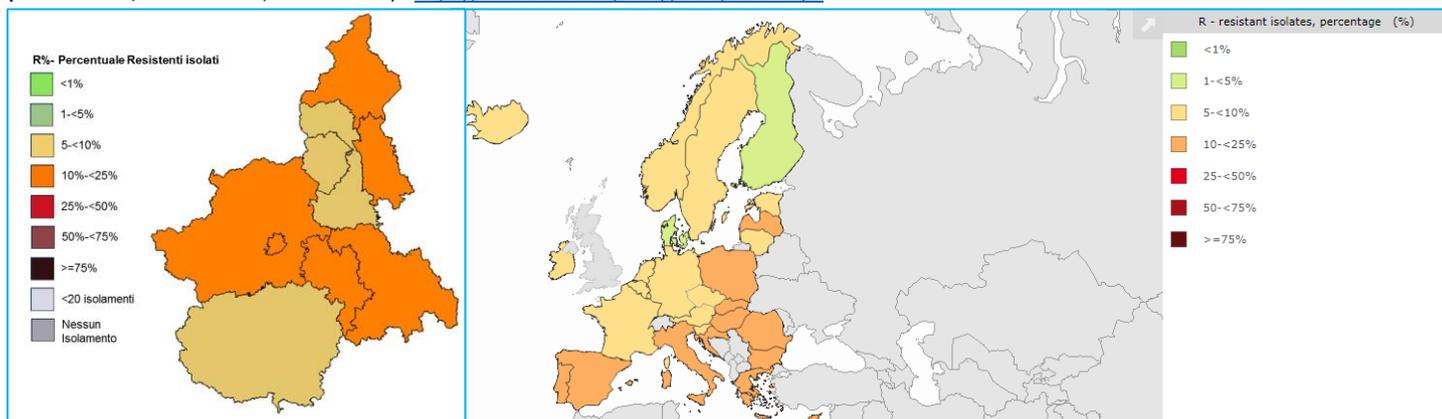
Escherichia coli. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi (Imipenem/Meropenem). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Escherichia coli. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alle penicilline (Amoxicillin/Ampicillin). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Escherichia coli. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti agli aminoglicosidi (Netilmicina\Tobramicina\Gentamicina). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Cefalosporine	Cefotaxime/Ceftazidime/Ceftriaxone	42.4	47.3	46.3	48.8	45.7	42.1	
	Cefotaxime	43.3	49.8	45.9	48.3	44.9	42.1	↓
	Ceftazidime	41.6	49.7	45.9	48.1	46.4	42	
	Altre Cefalosporine	40.1	48.6	43.3	45.9	47.3	38.5	
Carbapenemi	Imipenem/Meropenem	21.7	24.7	21	25.9	22.8	22.4	
	Imipenem	21.3	24.8	19.5	23.4	24.4	22.8	
	Meropenem	22.1	24.6	22.1	27.8	21.6	22.2	
	Altri Carbapenemi	21.1	27.4	24.2	30.6	21.1	19	↓
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina/Levofloxacina/Ofloxacina	47.8	52.9	49.6	48	45.5	38.9	↓
	Ciprofloxacina	44	50.8	48	47.7	45.9	41.3	↓
	Levofloxacina	56.8	57	54.9	49.1	43.8	33.1	↓
Aminoglicosidi	Netilmicina/Tobramicina/Gentamicina	36.8	32.2	26.2	28.2	25.4	19.2	↓
	Tobramicina	49.4	54.1	48.8	41.3	41.3	26.9	↓
	Gentamicina	27.9	24.1	20.4	23.5	19.8	14.7	↓
	Altri Aminoglicosidi	19.7	18.7	14.6	17.4	12	8	↓
Penicilline	Penicilline	52.9	48	48.3	49.3	43.5	40.4	↓
Polimixine	Polimixine	11.9	10.3	8.4	9.7	7.5	4.5	↓

La diffusione delle tecniche di sequenziamento dell'intero genoma (WGS) ha permesso di stabilire una classificazione filogenetica basata sulle informazioni evolutive contenute nelle sequenze genomiche per cui la definizione di specie *Klebsiella pneumoniae* è stata recentemente sostituita dalla definizione *Klebsiella pneumoniae species complex*, (KpSC) tenendo conto delle ultime evoluzioni tassonomiche. La caratterizzazione genomica di isolati clinici, identificati come *Klebsiella pneumoniae* attraverso metodiche convenzionali ha rivelato l'esistenza di molteplici specie e sottospecie affini (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae subsp. quasipneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae subsp. similipneumoniae*, *Klebsiella variicola subsp. variicola*, e *Klebsiella variicola subsp. tropica*, *K. quasivariicola* e *K. africana*), che insieme formano il *K. pneumoniae species complex* (KpSC). Per *Klebsiella pneumoniae* quindi si intende *K. pneumoniae species complex*.

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

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

Anche in Piemonte, *Klebsiella pneumoniae*, mostra una notevole resistenza alle penicilline semisintetiche associate ad inibitore delle beta-lattamasi come amoxicillina/clavulanato e piperacillina/tazobactam (AMC e TZP), a cefalosporine di III generazione come Cefotaxime e Ceftazidime (CTX e CAZ) e a fluorochinoloni come Ciprofloxacina (CIP), con valori, per questi ultimi, che si mantengono pur in flessione nel 2022 rispetto agli anni precedenti su valori prossimi al 41,3%.

La resistenza agli aminoglicosidi è generalmente più bassa con valori che vanno da 14.7% a 27% e comunque in diminuzione rispetto agli anni precedenti.

Il risultato più interessante è quello relativo alla resistenza ai carbapenemi con valori intorno al 22%. La resistenza ai carbapenemi ha diverse origini essendo mediata o da una ridotta permeabilità della membrana batterica per la perdita di porine in associazione con aumento delle pompe di efflusso o dalla produzione di specifici enzimi, come le carbapenemasi.

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

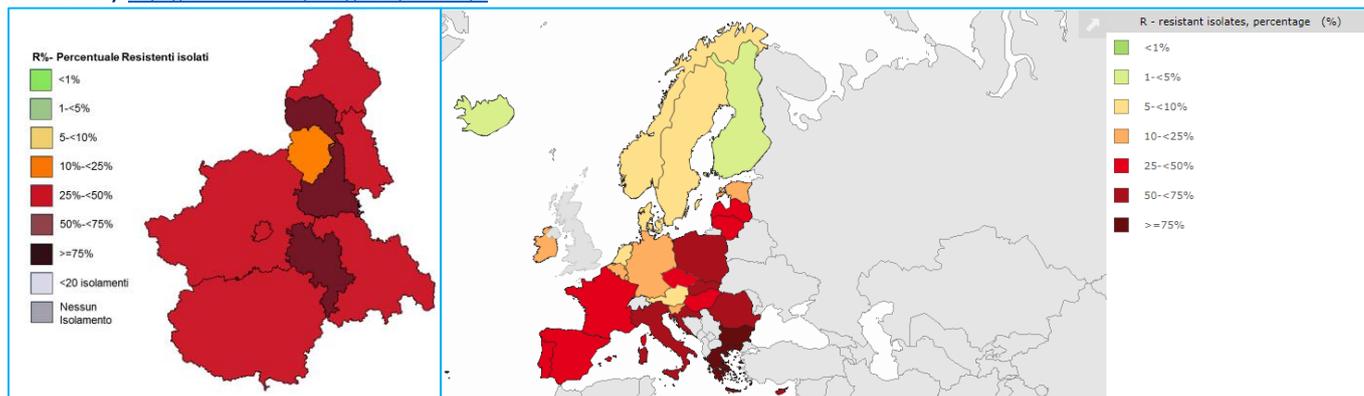
Le principali carbapenemasi presenti in *Klebsiella pneumoniae* sono di tipo KPC (carbapenemasi a serina, di classe molecolare A) che rappresentano più del 90% degli isolamenti, di tipo OXA-48-like (carbapenemasi a serina di classe molecolare D) e più raramente le metallo- β -lattamasi VIM, NDM e IMP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

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

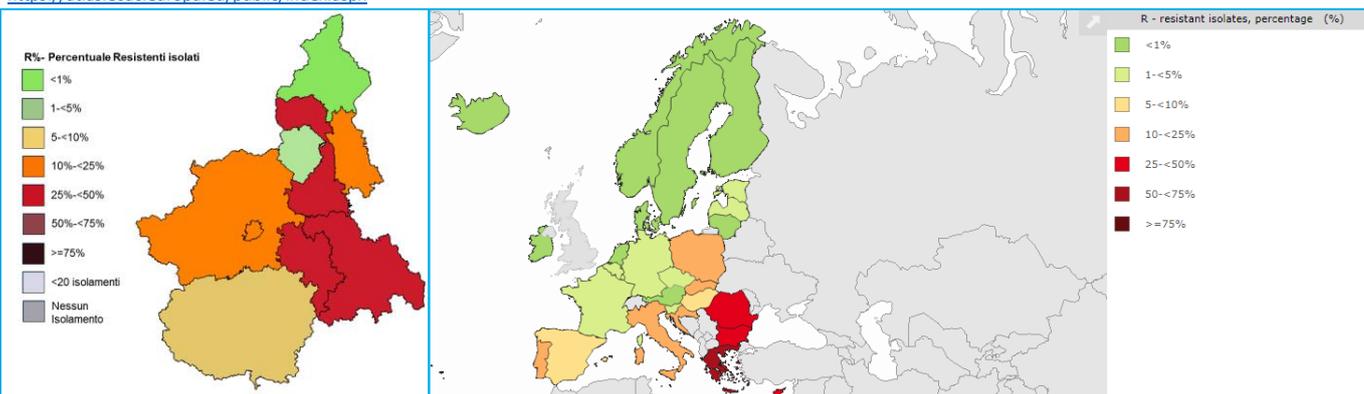
Spesso l'attività si mimetizza all'interno della categoria interpretativa dell'antibiogramma e bisogna ricorrere all' *ECOFF* (*cut-off* epidemiologico) per sospettarne la presenza ed avviare ulteriori accertamenti. A volte si potrà riscontrare una MIC per un antibiotico inferiore al valore del *breakpoint*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

Nuove molecole antibiotiche come Cefiderocol e le diverse combinazioni beta-lattamico/inibitore come Ceftazidime/Avibactam, Imipenem/Relebactam, Meropenem/Vaborbactam e Ceftolozane/Tazobactam rendono più efficace il trattamento dei ceppi multiresistenti ma nuovi meccanismi di resistenza sono stati individuati. Da sottolineare la comparsa di ceppi resistenti a Ceftazidime/Avibactam ma sensibili a Meropenem (MIC =2 mg/l); si tratta di una mutazione D179Y nel gene *bla* KPC-2 (*bla* KPC-33). La complessità del problema richiede ai laboratori una particolare attenzione nella refertazione degli antibiogrammi, un aggiornamento puntuale dei sistemi esperti e l'attivazione di centri di sequenziamento NGS regionali per lo studio genomico delle resistenze e per l'analisi filogenetica dei ceppi ALERT con la finalità di sorvegliarne la diffusione. Per i ceppi NDM con resistenze multiple occorre seguire le indicazioni EUCAST pubblicate su www.eucast.org e verificare i risultati critici con saggi in microdiluzione in brodo a MIC estesa e nel caso di Cefiderocol e Fosfomicina con test specifici. In caso di pan-resistenza può rendersi necessario fare riferimento alle indicazioni de CLSI che forniscono breakpoints differenti rispetto ad EUCAST.

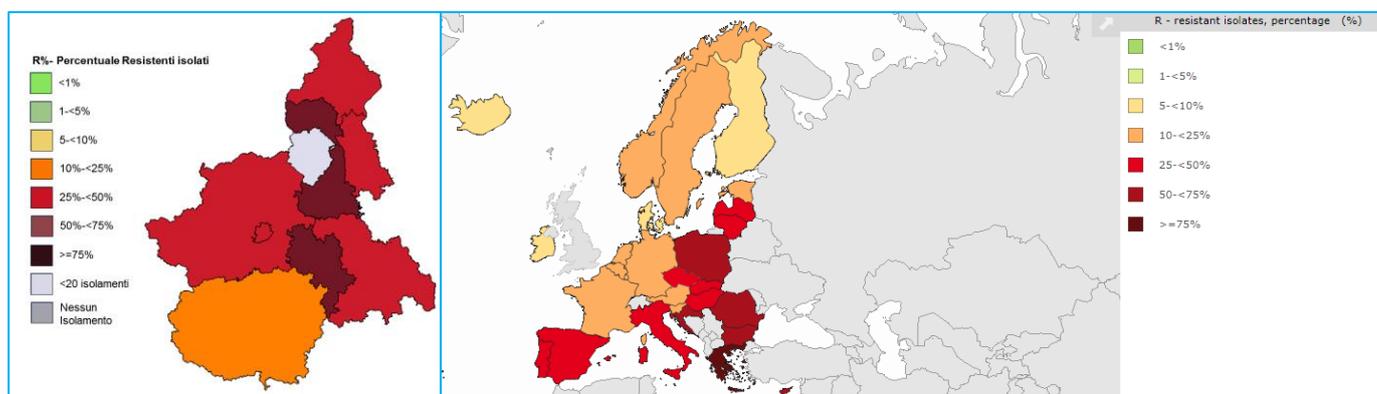
Klebsiella pneumoniae. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione (Cefotaxime/ Ceftazidime/ Ceftriaxone). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



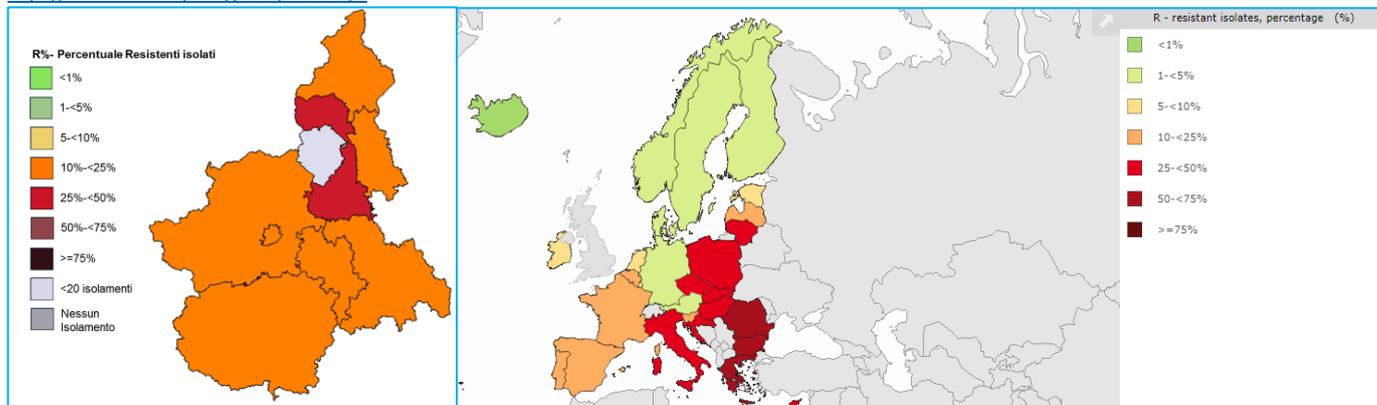
Klebsiella pneumoniae. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi (Imipenem/Meropenem). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Klebsiella pneumoniae. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti agli Fluorochinoloni (Ciprofloxacina/Levofloxacina/Ofloxacina). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Klebsiella pneumoniae. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti agli Aminoglicosidi (Netilmicina/Tobramicina/Gentamicina). <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Carbapenemi	Imipenem/Meropenem	66	60.1	67.1	87.3	81.9	49	↓
	Imipenem	65.5	59.4	67.1	78.9	87.6	58.3	
	Meropenem	66.5	60.7	67.1	89.5	79.4	40.8	↓
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina/Levofloxacina	60.6	64.4	65.3	89.8	81.2	64.9	
	Ciprofloxacina	54.9	65.4	63.6	91.3	84.9	68	↑
	Levofloxacina	71.3	61.9	71.7	76.4	69.3	60.7	↓
Aminoglicosidi	Netilmicina/Tobramicina/Gentamicina	59.6	58.8	64.6	85.5	80.3	45.3	↓
	Tobramicina	67.5	47.2	58.6	80.4	84.4	25.9	↓
	Gentamicina	55.7	64.5	65.9	87.1	79.2	61.7	
	Altri Aminoglicosidi	69	43	52.7	86.1	78	35.4	↓
Polimixine	Polimixine	2.7	2.3	1	1.8	3.2	2.5	

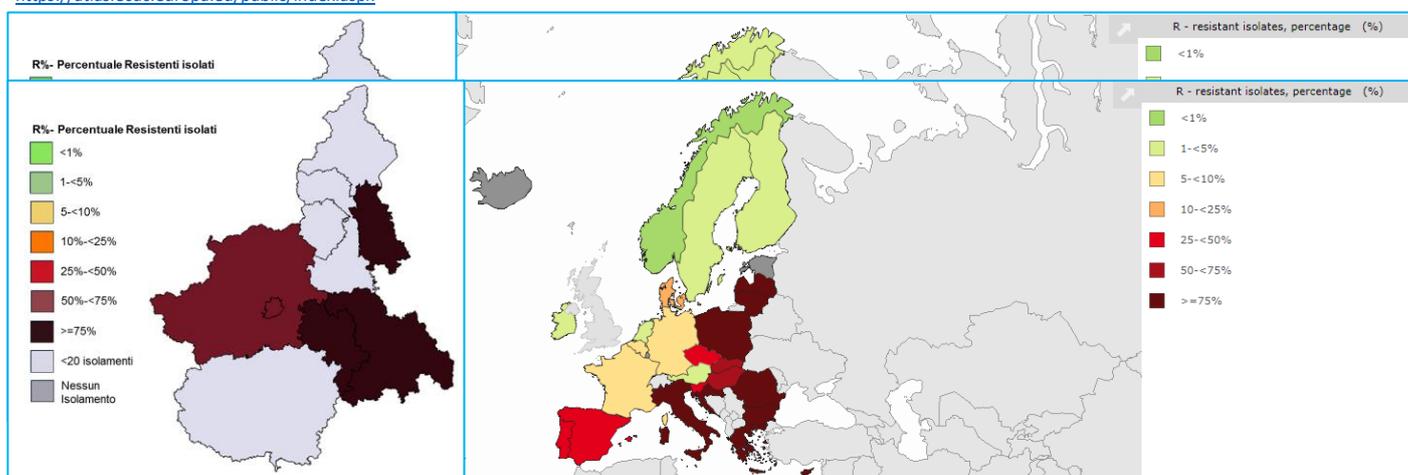
Acinetobacter baumannii: patogeno aerobio, catalasi positivo e ossidasi negativo. È in grado di sopravvivere in ambienti ostili grazie alle caratteristiche lipidiche di membrana, alla capacità di formare capsule e biofilm. Riveste da almeno un decennio un ruolo importante sia dal punto di vista clinico che epidemiologico. *Acinetobacter baumannii* causa frequentemente infezioni nosocomiali, in particolare nelle unità di terapia intensiva (ICU).

Questo microrganismo mostra una resistenza intrinseca a diversi tipi di antibiotici, come: Aztreonam, Ertapenem, Fosfomicina, Tetraciclina, Benzilpenicillina, cefalosporine di I e II generazione, Cefotaxime, Ceftriaxone, glicopeptidi, lipoglicopeptidi, Acido fusidico, macrolidi, lincosamidi, streptogramine, Rifampicina ed oxazolidinoni ma soprattutto è in grado di acquisire rapidamente resistenza agli antibiotici ed ai disinfettanti grazie al meccanismo delle pompe di efflusso.

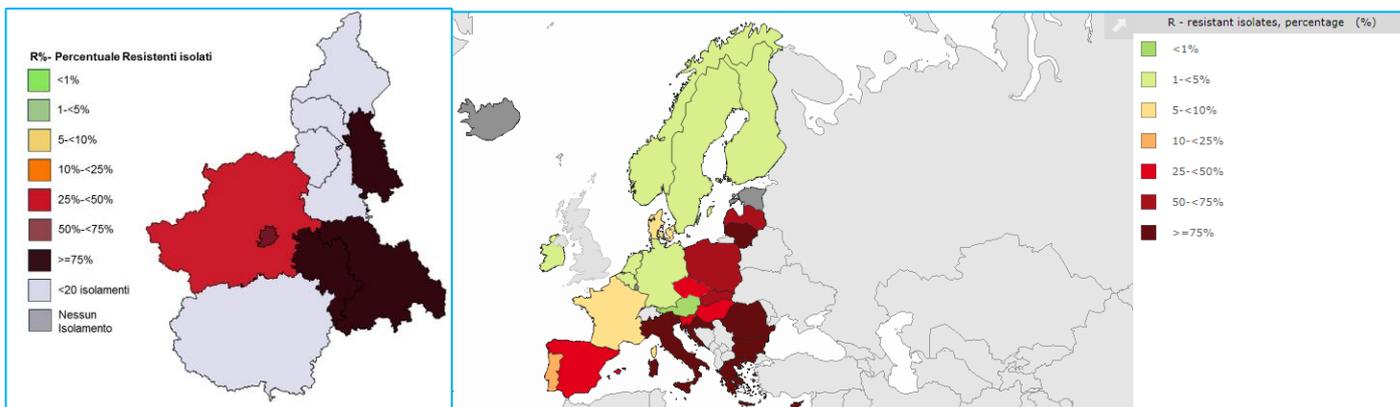
Le β -lattamasi di classe D - chiamate anche oxacillinas (OXA) - sono le più frequenti in *Acinetobacter baumannii*. Il gene che ne ha determinato la resistenza è: blaOXA-51. Attualmente, i principali gruppi di carbapenemasi di tipo OXA identificati in *Acinetobacter baumannii* sono i gruppi OXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-58-like, OXA-143-like e OXA-235-like, e il gruppo cromosomico intrinseco OXA-51-like. Nei ceppi di *Acinetobacter baumannii* produttori di carbapenemasi è stata descritta una resistenza acquisita agli aminoglicosidi (enzimi modificanti gli aminoglicosidi: metilasi 16S rRNA trasportati dal plasmide) e ai fluorochinoloni (mutazioni in gyrA e/o parC). Gli agenti di seconda linea come le Colistina e la Tigeciclina sono stati considerati per il trattamento delle infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi. Tuttavia, le ultime linee guida EUCAST del 2024 non forniscono breakpoint di suscettibilità per la documentata mancata efficacia dell'utilizzo in monoterapia. Lo stesso si applica alle *Enterobacterales* ed a *Pseudomonas aeruginosa*.

Nel 2022 la percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi in Piemonte oscilla tra il 41% e il 58% con un trend in flessione rispetto agli anni precedenti. Per i laboratori diventa quindi indispensabile valutare i test di sensibilità seguendo le indicazioni EUCAST pubblicate su www.eucast.org e verificare i risultati critici con saggi in microdiluzione in brodo a MIC estesa e nel caso di Cefiderocol e Fosfomicina con test specifici. In caso di pan-resistenza può rendersi necessario fare riferimento alle indicazioni de CLSI che forniscono breakpoints differenti rispetto ad EUCAST.

Acinetobacter spp. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi (Imipenem/Meropenem).
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Acinetobacter spp. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni (Ciprofloxacina/Levofloxacina).
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Carbapenemi	Imipenem/Meropenem	17	13.6	18.2	15.6	18.7	18.9	↑
	Imipenem	19.2	16.7	22	19.9	22.1	23.8	↑
	Meropenem	14.8	10.9	16	13.3	16.5	15	
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina/Levofloxacina	21.4	18.2	26.2	24.2	28	29	↑
	Ciprofloxacina	21.8	16.7	26	25.1	28	27.6	↑
	Levofloxacina	20.5	21	27.1	19.4	28.1	33.9	↑
Aminoglicosidi	Netilmicina/Tobramicina/Gentamicina	12.6	11	14	9.8	11	15.4	
	Tobramicina	11.4	6	12.8	6.4	10.5	11.7	
	Gentamicina	13.5	13.1	14.4	11.3	11.3	27.1	
	Altri Aminoglicosidi	9.9	9.2	8.6	6.4	13.7	5.4	
Cefalosporine	Ceftazidime	20.7	18.2	21.1	22.6	22.3	31.2	↑
	Altre Cefalosporine	14.7	14.7	21.1	18.1	16	26.3	
Penicilline	Piperacillina/Tazobactam	10.1	18	28.4	29.5	29.9	27.4	↑
	Altre Penicilline	19.7	18.8	27	25.8	29.4	30.3	↑
Polimixine	Polimixine	1.7	3.1	3	5.2	5.3	2.5	

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

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

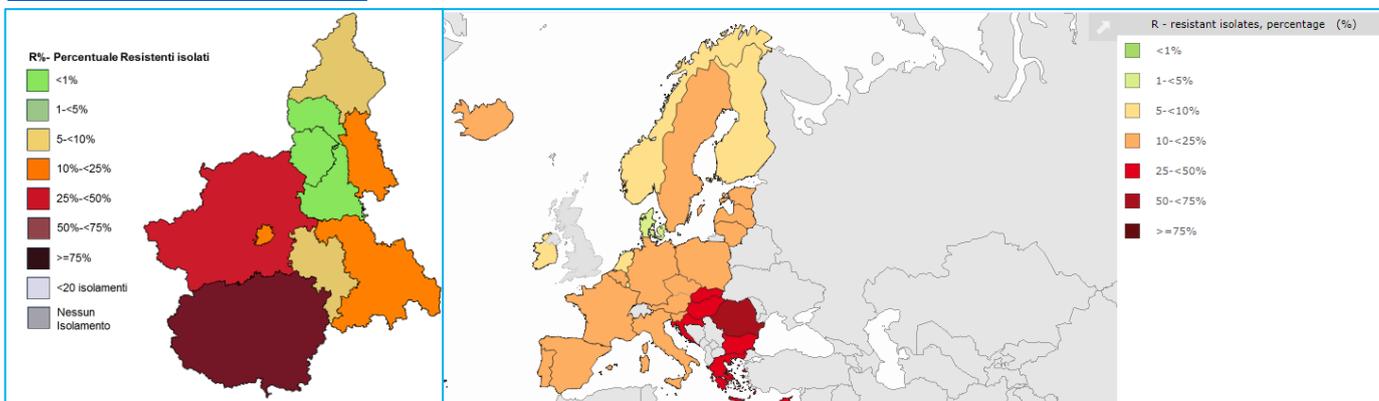
Pseudomonas aeruginosa è inoltre capace di indurre la produzione di molte β -lattamasi e quindi di idrolizzare altrettanti antibiotici con anello β -lattamico come penicilline, cefalosporine e carbapenemi. Antibiotici potenzialmente efficaci sono i beta-lattamici (come le cefalosporine Ceftazidime e Cefepime), i carbapenemi e i beta-lattamici associati a inibitori delle beta-lattamasi come Piperacillina/Tazobactam. Altre classi di antibiotici potenzialmente attivi sono gli aminoglicosidi, alcuni fluorochinoloni e la Colistina. Risultano potenzialmente efficaci nei casi di ceppi MDR le terapie con nuove molecole (Ceftolozane-Tazobactam, Ceftazidime-Avibactam, Imipenem-Cilastatin-Relebactam) e il Cefiderocol, poiché l'espressione di AmpC non determina un

aumento della MIC verso questo antibiotico e perché non risente delle pompe di efflusso e delle porine. Il trend degli isolati multiresistenti è in crescita dal 2017 al 2022.

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

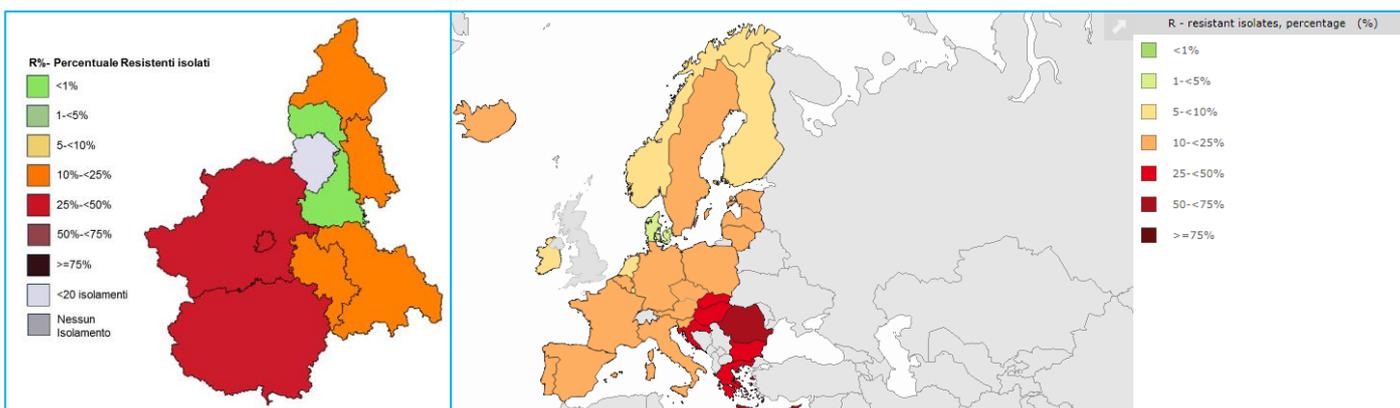
Pseudomonas aeruginosa. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai carbapenemi (Imipenem/Meropenem).

<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



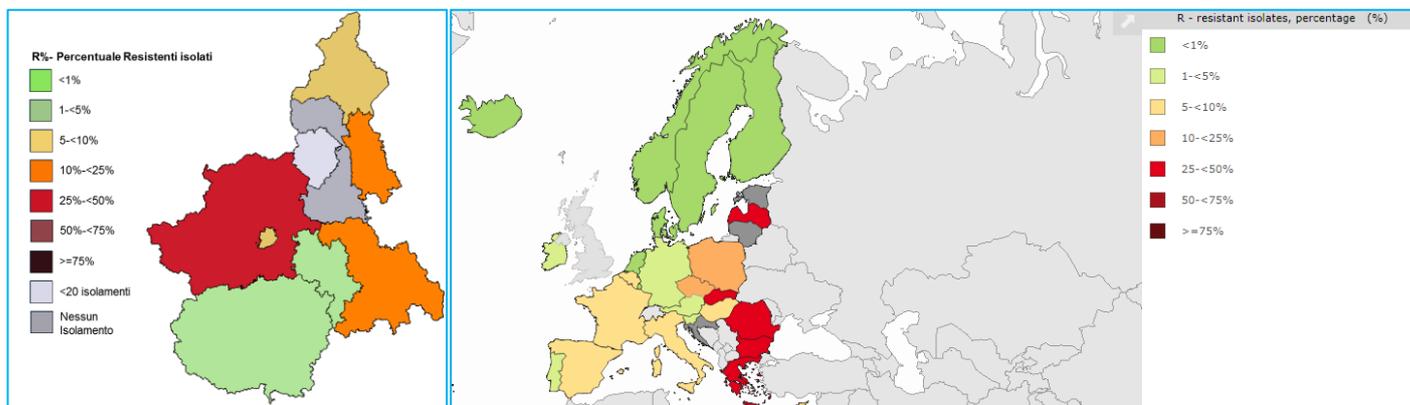
Pseudomonas aeruginosa. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni (Ciprofloxacina/Levofloxacina).

<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



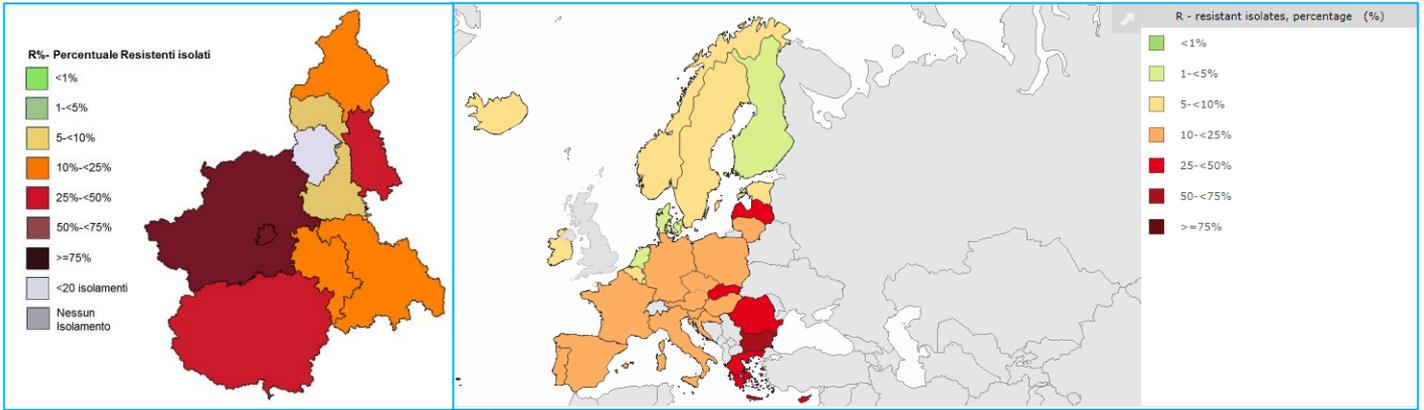
Pseudomonas aeruginosa. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti agli aminoglicosidi (Netilmicina/Tobramicina/Gentamicina).

<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

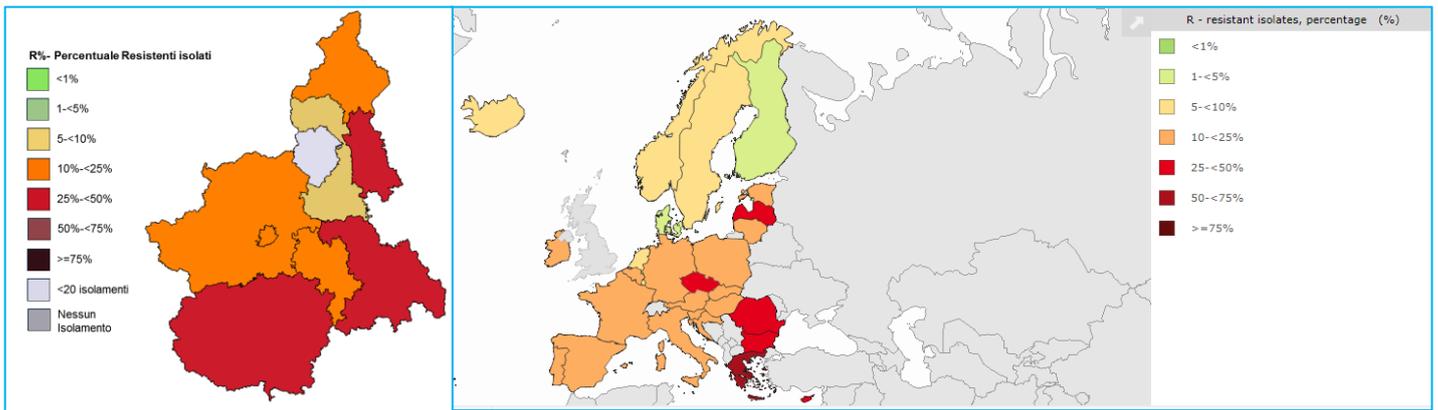


Pseudomonas aeruginosa. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alle cefalosporine (Ceftazidime).

<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Pseudomonas aeruginosa. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alle penicilline (Piperacillina/Tazobactam).
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Penicilline	Oxacillina	37.7	37	36.8	33.8	34.9	30.5	↓
Cefalosporine	Cefoxitina	31.5	29.6	33.1	41	33.3	32.4	
Fluorochinoloni	Fluorochinoloni	40.1	39	37.7	36.6	38.6	45.2	↑
Glicopeptidi	Glicopeptidi	2	0.4	0.3	0.8	0.2	0.9	↓

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

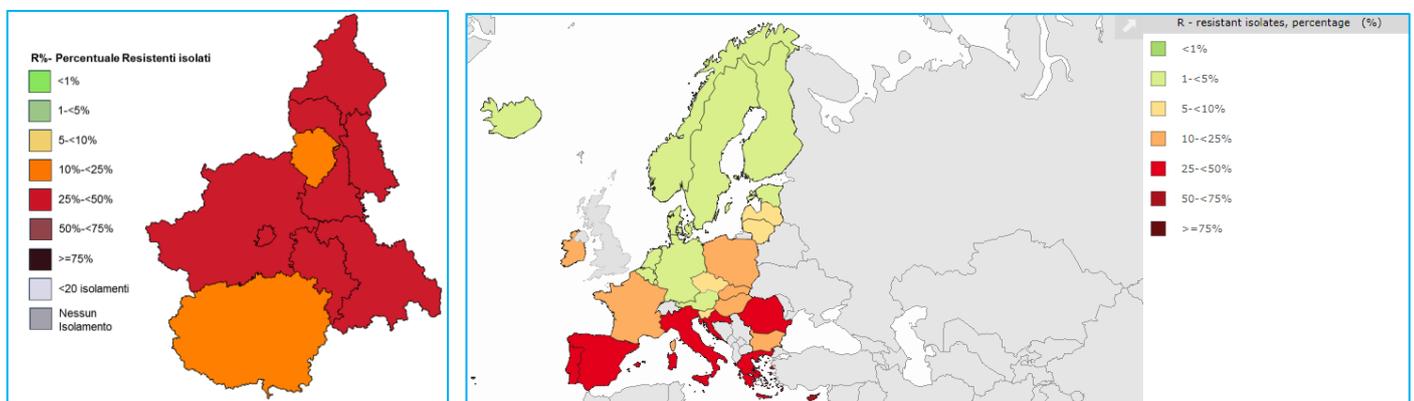
La Cefoxitina è un marcatore della resistenza a Meticillina da parte di *Staphylococcus aureus* mediata da *mecA/mecC*, più sensibile e specifico di Oxacillina; infatti, alcuni ceppi eteroresistenti possono avere MIC di suscettibilità a Oxacillina, ma essere identificati mediante resistenza a Cefoxitina.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

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

L'andamento delle resistenze per *Staphylococcus aureus* in Piemonte è stabile con un trend in lieve miglioramento. Non si registrano variazioni significative nel pattern di resistenza, ad eccezione dei fluorochinoloni, in aumento rispetto al 2021 e ai dati nazionali. Occorre sottolineare come MRSA al 32,4% nel 2022 resti significativamente superiore alla media Europea (inferiore al 20% e con tendenza in lieve riduzione). Italia, Spagna, Portogallo, Grecia e alcuni paesi balcanici sono stati gli unici a registrare medie nazionali di MRSA superiori al 25%.

Staphylococcus aureus. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati meticillino resistenti (MRSA).

<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

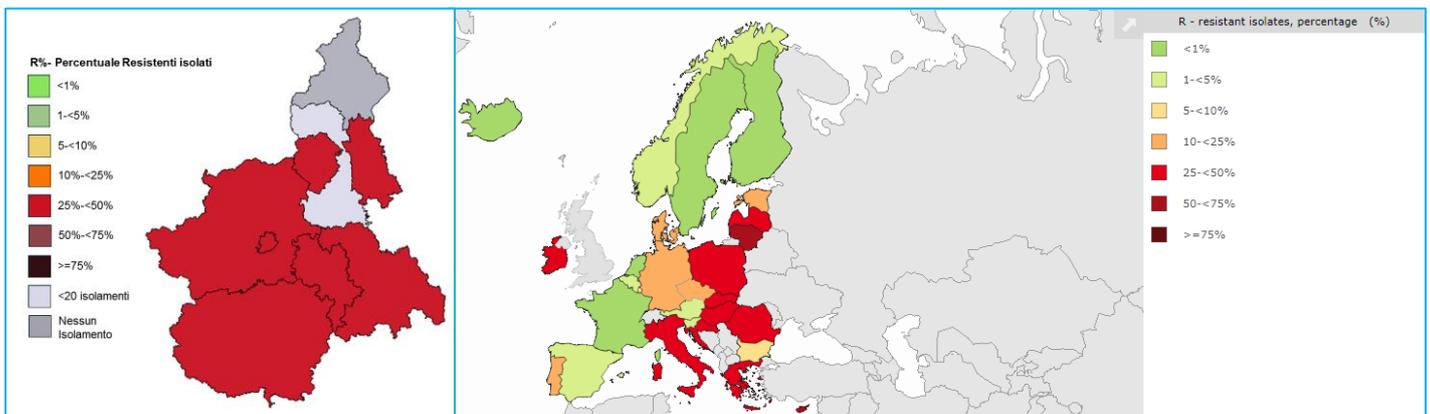


Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Glicopeptidi	Vancomicina	21.6	21.5	19.7	22.3	40.9	44	↑
	Altri Glicopeptidi	18	21.9	19.4	22.5	41	46.1	↑
Penicilline	Penicilline	76	69.6	79.6	83.4	92.3	85.9	↑
Aminoglicosidi	Aminoglicosidi	40	43	49.6	49	61.2	54.1	↑

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

Gli enterococchi, specialmente *Enterococcus faecium*, sono generalmente resistenti alla maggior parte degli agenti antimicrobici. La terapia delle infezioni causate da enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) è difficile e con poche opzioni. I VRE sono noti per il diffondersi in modo efficiente e persistente nell'ambiente ospedaliero colonizzando molti individui di cui solo pochi, fortunatamente, sviluppano successivamente infezioni. La determinazione della MIC può essere eseguita mediante diluizione in agar, microdiluizione in brodo o metodi a gradiente di concentrazione. La resistenza a Vancomicina nel 2022 è aumentata fino al 44% risultando raddoppiata rispetto al 2020. La percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (Gentamicina, Streptomicina) si mantiene elevata (54,1%) ma più bassa rispetto ai dati nazionali (circa 68%), mentre la resistenza all'Ampicillina nel 2022 è all'85,9%. Si continua ad osservare un progressivo e preoccupante incremento nella percentuale di resistenza alla Vancomicina, che è passata dall'21,6% del 2017 al 44% nel 2022. È evidente la necessità di ulteriori approfondimenti per comprendere meglio l'epidemiologia, la diversità dei ceppi e i fattori di rischio associati all'infezione. Occorre attenzionare i laboratori sulla corretta differenziazione tra specie appartenenti al genere *Enterococcus* in quanto sono possibili errori di identificazione o di procedure poco accurate nella esecuzione dei saggi di sensibilità in vitro. Si ricorda che la maggior parte degli isolati di *Enterococcus faecium* sono resistenti all'Ampicillina (concentrazione minima inibitoria ≥ 16 mcg/mL) e sono solitamente suscettibili alla Quinupristina-Dalfopristina.

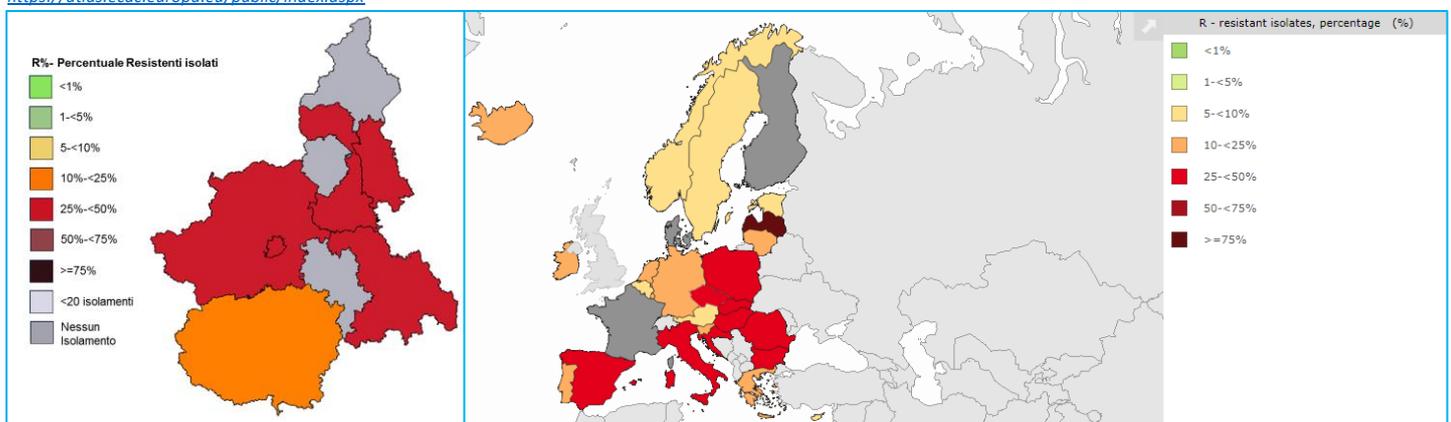
Enterococcus faecium. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alla Vancomicina.
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Penicilline	Penicilline	33.7	1.9	4	1.9	0.8	2.9	↓
Aminoglicosidi	Gentamicin-High	28.5	28.9	32.5	24.8	31.4	30.6	
Glicopeptidi	Glicopeptidi	6.1	2.6	3.2	3	0.6	1.9	↓

Enterococcus faecalis mantiene un profilo di resistenza migliore rispetto agli altri enterococchi pur restando intrinsecamente resistente a diversi antibiotici, tra cui cefalosporine, sulfonamidi e aminoglicosidi a basse concentrazioni. Gli aminoglicosidi, come Gentamicina o Streptomicina, hanno un effetto sinergico in combinazione con penicilline o glicopeptidi per la terapia delle infezioni da enterococchi. Questo effetto sinergico si perde se i ceppi presentano un alto livello di resistenza agli aminoglicosidi. In Piemonte, nel 2022, la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (Gentamicina, Streptomicina) in *Enterococcus faecalis* è stata del 30.6%; inoltre, dai dati emerge una resistenza alla Vancomicina sovrapponibile alla media nazionale. Occorre attenzionare i laboratori sulla corretta differenziazione tra specie appartenenti al genere *Enterococcus* in quanto sono possibili errori di identificazione o di procedure poco accurate nella esecuzione dei saggi di sensibilità in vitro.

***Enterococcus faecalis*. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alla Gentamicin-High level.**
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



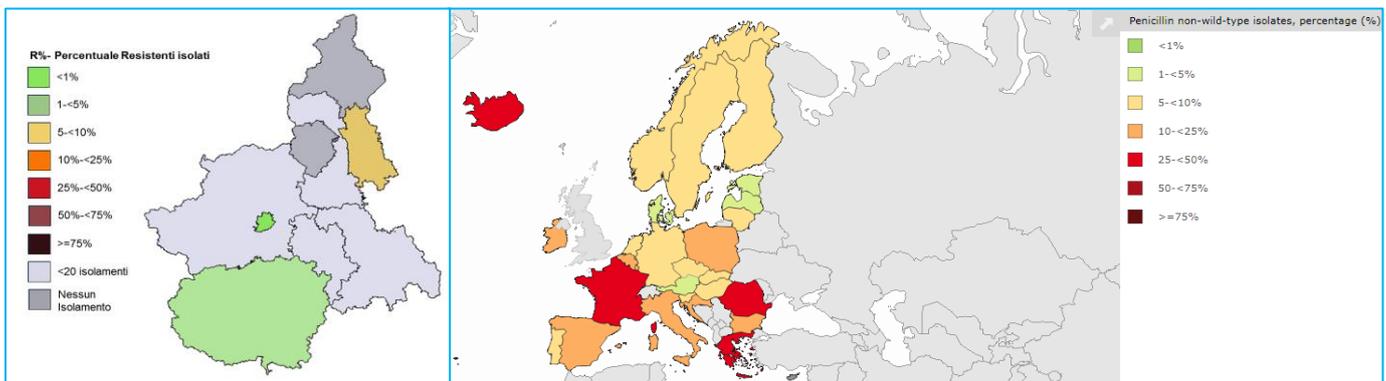
Classe di antibiotici	Antibiotico	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Trend 2017-2022
Penicilline	Penicilline	2.9	2.5	3.5	4.1	14.1	3.9	↑
Macrolidi	Azitromicina/Claritromicina/Eritromicina	11.2	15.5	18.2	18.3	20.3	25.6	↑
	Azitromicina	9.3	10.5	.	.	19	22.2	↑
	Claritromicina	.	4	15	.	15	22.2	
	Eritromicina	12	17.4	18.7	19.1	21.6	27.1	↑
	Altri Macrolidi	2.7	2.3	3.5	4	14.1	3.7	
Cefalosporine	Cefalosporine	0.4	1.4	0.9	3.4	2.5	3.3	↑
Fluorochinoloni	Fluorochinoloni	1.1	2.7	0.7	4	18.4	10.4	↑

Streptococcus pneumoniae è la causa più comune di polmonite comunitaria (CAP) ed è uno dei microrganismi più isolato nelle meningiti. Nel biennio 2020-2021, a seguito delle misure di contrasto adottate per rallentare la diffusione di SARS-CoV-2, è stata riscontrata una riduzione di circa il 50% del numero di isolati di pneumococco segnalati rispetto al 2019, nel 2022 il numero di isolati è tornato in linea con i valori pre-pandemia. La resistenza alla Penicillina si mantiene di basso grado, 3,9% nel 2022.

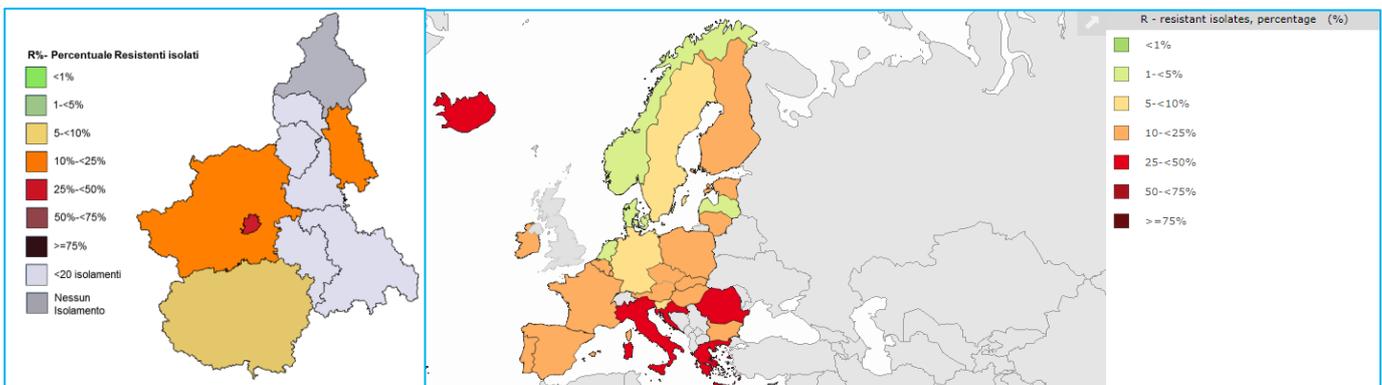
La resistenza ad altre classi di antibiotici come i macrolidi, largamente utilizzati nella cura delle polmoniti, è un fenomeno da controllare. Il trend degli isolamenti di ceppi resistenti all'Eritromicina, con valori nel 2022 di 27,1 % è superiore ai dati nazionali (24,9%). Anche e soprattutto per Levofloxacin la differenza con i dati nazionali è molto marcata (17,8% versus 1,4%) nel 2022.

Questi dati devono essere attenzionati perché il trend da anni mostra un pattern di resistenza in costante crescita.

Streptococcus pneumoniae. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti alla Penicillina.
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



Streptococcus pneumoniae. Regione Piemonte ed Europa, 2022. Percentuale di isolati resistenti ai macrolidi (Azitromicina/Claritromicina/Eritromicina).
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>



BIBLIOGRAFIA

https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

<https://www.eucast.org/newsiandr/>

https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/

Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2012; 3:110. Published 2012 Apr

Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(3):122. Published 2019 Aug 19.

Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel).* 2017;6(1):1. Published 2017 Dec 21.

Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(4):186. Published 2020 Apr 16.

Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7:39. Published 2017 Feb 15.

Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(3):603-661.

Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, Suzuki Y, Nagasawa Z, Otsuka Y, Nakae T, Sunakawa K. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA. *J Infect Chemother.* 2007 Apr; 13(2):79-86.

Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct; 10(4):781-91.

García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jan 30; 32(2): e00058-18.

Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7): a010215. Published 2013 Jul 1.

AR-ISS: Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza – Dati 2022. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-4/2023

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023