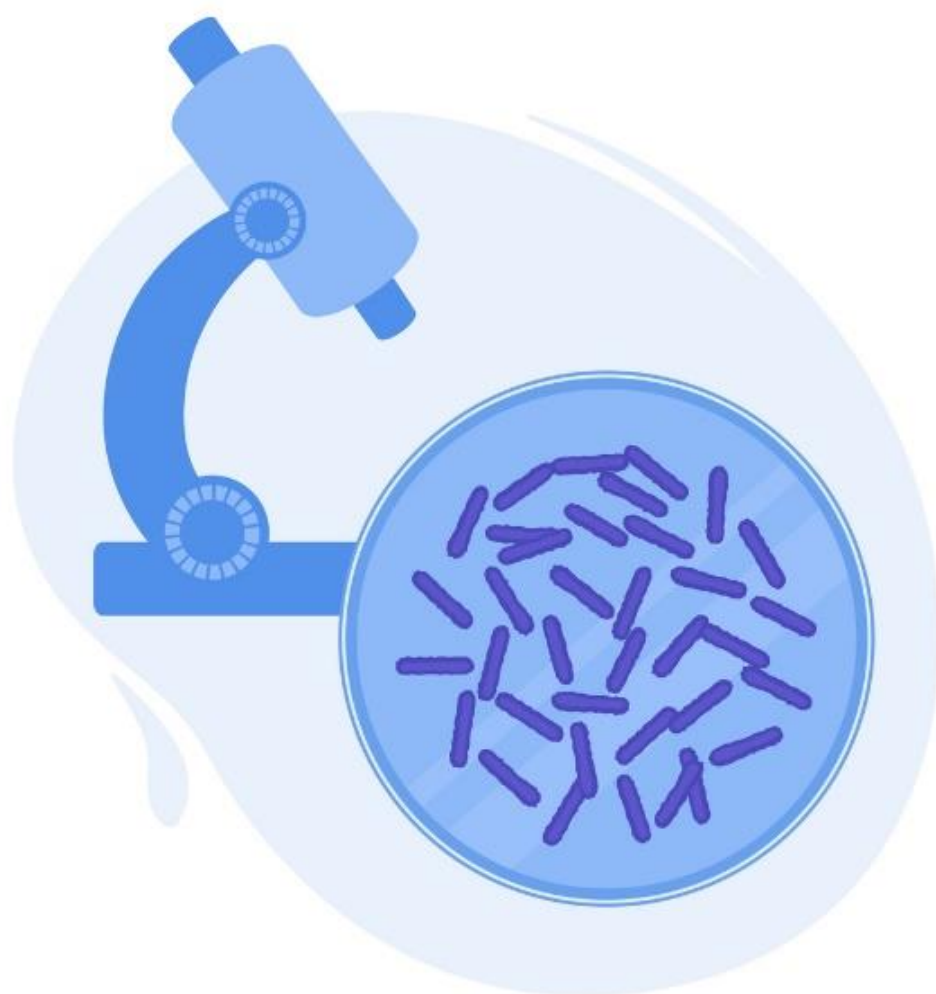


SORVEGLIANZA DELL'ANTI - MICROBICORESISTENZA



BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI 20
AI CARBAPENEMI: K. PNEUMONIAE, E. COLI 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 e Welfare
Prevenzione, Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio-Sanitari



INTRODUZIONE

SINTESI DEI DATI OSSERVATI

DATI NAZIONALI 2014 – 2022

DATI PIEMONTESI 2022

Obiettivi della sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapemi

Questo come altri sistemi di sorveglianza ha l'obiettivo di monitorare la diffusione e l'evoluzione delle infezioni sostenute dai microrganismi sorvegliati ma soprattutto di sviluppare strategie di contenimento adeguate, a livello locale, regionale e nazionale. In Italia sono attivi il sistema di **Sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza** (ARISS) ed il sistema di Sorveglianza delle CRE entrambi collegati al sistema europeo *EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)*, coordinato dall'ECDC, che pubblica i dati a livello europeo in *Surveillance Atlas of Infectious Disease*.

Nel corso del tempo, nell'ambito delle attività di sorveglianza delle malattie infettive e infezioni trasmissibili, le indagini microbiologiche hanno acquisito una posizione sempre più importante in quanto la straordinaria evoluzione delle tecnologie applicate alla diagnostica ha migliorato la tempestività, la sensibilità e la specificità delle informazioni raccolte. In particolare, le indagini microbiologiche sono diventate l'elemento centrale ed indispensabile per la conduzione delle attività di sorveglianza prevenzione e controllo della diffusione dell'antimicrobico resistenza, a cominciare da quelle dedicate all'attuale emergenza delle antibiotico resistenze. Nonostante ciò, permane una grave criticità determinata dalla carenza di programmi di gestione informatizzata dei flussi informativi che osservano e raccolgono grandi masse di dati. Il Piano Nazionale di Contrasto alle Antimicrobico-Resistenze (PNCAR 2022-2025) prevede lo sviluppo della gestione informatizzata dei flussi informativi a partire dai laboratori che svolgono indagini microbiologiche, in quanto elemento necessario – ma non sufficiente - per la realizzazione di sistemi di sorveglianza e allerta epidemiologica e microbiologica adeguati. L'obiettivo dell'informatizzazione costituisce un obiettivo specifico del Piano Nazionale, è condiviso nel Piano Regionale per il contrasto all'Antibiotico Resistenza e recentemente incluso nel Piano regionale di Prevenzione 2020-2025 (Piano Predefinito 10 del Piano Nazionale di Prevenzione).

Il passaggio ad un sistema informatizzato ed automatizzato a partire dai laboratori regionali che effettuano analisi microbiologiche e la completa realizzazione delle indicazioni nazionali rappresentano quindi una priorità e il presupposto per lo sviluppo di una rete microbiologica di laboratorio destinata a seguire le future implementazioni delle Sorveglianze nazionali ed internazionali e a fornire adeguato supporto informativo alle attività locali e regionali di prevenzione e controllo della selezione e della diffusione di microrganismi antimicrobico resistenti (AMR) in ambito ospedaliero e territoriale.

In attesa che si realizzino i progetti di gestione informatizzata dei flussi informativi, in questo report vengono presentati i dati raccolti tra il 2014 e il 2020 da tutte le strutture pubbliche piemontesi sulla piattaforma regionale dedicata e i dati raccolti dal 2021 tramite la piattaforma nazionale dedicata. La circolare del Ministero della Salute del 6 dicembre 2019 e il successivo aggiornamento del 17 gennaio 2020 sono stati recepiti a fine 2020 e, a partire dal 1° gennaio 2021, i dati sono stati raccolti per mezzo della piattaforma nazionale gestita dall'Istituto Superiore di Sanità. Contestualmente all'adozione del nuovo protocollo e all'attivazione della nuova piattaforma, la raccolta dati è stata ulteriormente estesa alle principali strutture di ricovero per acuti e di riabilitazione del privato accreditato. I dati 2014-2022 sono stati allineati ai formati richiesti dalla succitata Circolare Ministeriale (e dai successivi aggiornamenti) rendendo così possibile anche per il futuro la prosecuzione dell'analisi coerente dei dati di sorveglianza per tutto il periodo.

I DATI PIEMONTESI PRESENTATI IN QUESTO REPORT

sono stati standardizzati per età su base regionale al fine di rendere possibile un miglior confronto tra differenti aree territoriali. I tassi mostrati per le singole aree territoriali non possono essere immediatamente confrontati con quelli nazionali, standardizzati anch'essi per età, causa la differente struttura demografica di riferimento.

Azienda	Presidio
ASL AL	Osp. Civile (Acqui Terme) Osp. Civile (Ovada) Osp. San Giacomo (Novi Ligure) Osp. Santo Spirito (Casale Monferrato) Osp. Ss. Antonio E Margherita (Tortona)
ASL AT	P. O. Cardinal G. Massaia (Asti) P.O. S. Spirito-Valle Be (Nizza Monferrato)
ASL BI	Osp. Degli Infermi (Biella)
ASL CN1	Nuovo Osp. Di Ceva (Ceva) Osp. Civile Di Saluzzo (Saluzzo) Osp. Maggiore Ss. Annunziata (Savigliano) Osp. Maggiore Ss. Trinità (Fossano) Osp. Di Mondovì (Mondovì)
ASL CN2	Osp. Michele E Pietro Ferrero (Verduno)
ASL NO	Istituto S.S. Trinità – (Borgomanero)
ASL Città Di Torino	Presidio Sanitario Ausiliatrice Osp. Amedeo Di Savoia Osp. Maria Vittoria Ospedale Oftalmico Osp. Martini Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco
ASL TO3	Osp. Civile E. Agnelli (Pinerolo) Presidio Osped. Riunito Sede Di Venaria Osp. Di Rivoli Ospedale Civile Di Susa Ospedale Di Pomaretto
ASL TO4	Osp. Civico Di Chivasso Osp. Civile Di Cuornè Osp. Civile Di Ivrea Presidio Osped. Riunito Sede Di Ciriè Ospedali Riuniti Del Canavese - Saapa S.P.A. (Settimo Tse) Presidio Osped. Riunito Sede Di Lanzo

ASL TO5	Osp. Maggiore (Chieri) Osp. San Lorenzo (Carmagnola) Osp. Santa Croce (Moncalieri)
ASL VC	Osp. Sant'Andrea (Vercelli)
ASL VCO	C.O.Q. Osp. Madonna Del Popolo (Omegna) Osp. San Biagio (Domodossola) Stab. Ospedaliero Castelli (Verbania)
A.O. ORDINE MAURIZIANO DI TORINO	Osp. Mauriziano Umberto I - Torino
A.O. S. CROCE E CARLE DI CUNEO	Az. Ospedal. S. Croce E Carle (Cuneo)
A.O. SS. ANTONIO E BIAGIO E ARRIGO DI ALESSANDRIA	Centro Riabilitativo Polifunzionale T.Bo Osp. Infantile C.Arrigo Osp.Civile Ss.Antonio E Biagio
A.O.U. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO	Centro Traumatologico Ortopedico Ist. Chir. Ortop. Regina Maria Adelaide Osp. Infant. Regina Margherita Ospedale Ostetrico Ginecologico Sant'Anna Osp.S. Giov.Battista Molinette
A.O.U. MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA	Osp. Maggiore Della Carità (Novara) Osp. San Rocco Galliate (Galliate)
A.O.U S. LUIGI GONZAGA	Az. San. Ospedaliera S. Luigi (Orbassano)
FONDAZIONE MAUGERI	Casa di Cura Major (Torino) Fondazione Salvatore Maugeri (Veruno)
GRUPPO HABILITA - CASA DI CURA I CEDRI	Casa di Cura I Cedri (Fara Novarese)
CASA DI CURA L'EREMO DI MIAZZINA	Casa di Cura L'eremo Di Miazina (Cambiasca)
OSP. COTTOLENGO	Osp. Cottolengo (Torino)
OSP. HUMANITAS GRADENIGO	Presidio Sanitario Gradenigo (Torino)
OSP. KOELLIKER	Casa di Cura Koelliker Ospedalino (Torino)
POLICLINICO DI MONZA	Città di Alessandria Policlinico Di Monza Casa di Cura Salus Srl
FONDAZIONE PIEMONTE PER L'ONCOLOGIA	Fondazione Del Piemonte Per L'oncologi (Candiolo)

DATI NAZIONALI

La distribuzione e l'andamento dell'incidenza, standardizzata per età su 100.000 abitanti, del numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) ed il tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) mostra in Italia, nel 2022, un aumento dell'incidenza dei casi rispetto al 2021, con un trend generale in aumento rispetto al quinquennio 2016-2020. Tale aumento riguarda in misura diversa 11 Regioni/Province Autonome su 21 e l'Italia centrale è l'area con maggiore incidenza di casi segnalati, seguita dal Sud e Isole e dal Nord.

Nel Centro, la Regione con la più alta incidenza è l'Umbria, nel Sud e Isole la Sicilia e nel Nord il Veneto. Nel 2021 le Regioni con più alta incidenza risultavano invece essere la Valle d'Aosta per il Nord, la Puglia per il Sud e Isole e la Toscana per il Centro. La quasi totalità delle batteriemie da CRE diagnosticate nel 2022 è stata causata da *Klebsiella pneumoniae* (96,6%), e solo una piccola parte da *E. coli* (3,4%). Rispetto agli anni precedenti queste caratteristiche sono rimaste sostanzialmente invariate. I casi segnalati si riferiscono prevalentemente a pazienti di sesso maschile (64,1%); il 98,6% dei casi è residente in Italia. La fascia di età maggiormente coinvolta è 60-79 anni (48,6%). La maggior parte dei casi diagnosticati e segnalati nel 2022 confermano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi, soprattutto in pazienti ospedalizzati. Al momento dell'inizio dei sintomi della batteriemia l'80,7% dei pazienti si trovava in una struttura ospedaliera, il 14,5% si trovava a domicilio e il 4,8% in una struttura residenziale territoriale. Nei casi in cui la batteriemia era insorta in ospedale, il reparto di ricovero maggiormente interessato è stato la terapia intensiva (22,2%), seguito dalla medicina generale (19,5%) e dalla chirurgia (10,1%).

DATI REGIONALI

Occorre sottolineare come le osservazioni sui dati potrebbero risentire del fenomeno della sottonotifica. Le Regioni potrebbero aver progressivamente aumentato negli anni l'aderenza alle segnalazioni, fenomeno che in parte può aver contribuito al trend in aumento nel periodo 2014-2016; l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) segnala discrepanze tra i dati di questa sorveglianza e quelli di altre fonti (report regionali, la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS e pubblicazioni scientifiche). I dati del 2020 potrebbero aver risentito di una possibile perdita di aderenza alle segnalazioni come conseguenza dell'emergenza sanitaria dovuta al Covid-19. I dati regionali delle batteriemie da CRE mostrano per il 2020 un tasso di incidenza annua standardizzato pari a 6,7 per 100.000 abitanti, mentre la media dei 6 anni precedenti (2014-2019) mostra un tasso di incidenza pari a 5,5 per 100.000 abitanti con una distribuzione dei tassi annui che non evidenzia variazioni significative, anche considerando il maggior tasso osservato nel 2016. Le modificazioni osservate per il 2020 rispetto al periodo 2014-2019 risultano ampie e disomogenee.

DATI IN PIEMONTE 2014 - 2021

Nelle ASL del Piemonte orientale i tassi mostrano forti incrementi, mentre le aree metropolitana torinese e nord-occidentale risultano sostanzialmente stabili. L'intera area del cuneese mostra tassi nettamente inferiori in confronto alla media degli anni precedenti. Il quadrante sud-orientale mostra nel 2020 tassi con valori doppi rispetto agli anni precedenti passando da un 5,6% ad un 12,4% (Vedi Tabella 2 e Figura 3). Nel periodo considerato la quasi totalità dei casi è riferita a batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* (vedi Tabella 3).

In Piemonte, nel 2022 sono stati segnalati 251 casi di batteriemie da CRE con un tasso di incidenza di 5,1 su 100.000 abitanti (Tabella 3), contro la media del 5,5 del periodo 2014-2019; nel 2020 si era osservato un picco a 6,7 casi per 100.000 abitanti e nel 2021 il tasso è stato di 5,7 per 100.000 (Vedi Tabella 2).

A livello territoriale nel 2022 si può osservare che i tassi standardizzati più alti sono concentrati nell'area meridionale della Regione, nell'ASL TO3 e nell'ASL NO (Figura 3).

In linea con il dato nazionale, anche in Piemonte, la quasi totalità delle batteriemie da CRE diagnosticate nel 2022 è stata causata da *K. pneumoniae* (96,8%), e solo una piccola parte da *E. coli* (3,2%). Rispetto agli anni precedenti queste caratteristiche sono rimaste sostanzialmente invariate.

I casi segnalati si riferiscono prevalentemente a pazienti di sesso maschile (61,4%); la totalità dei casi è residente in Italia. La fascia di età maggiormente coinvolta è 75-84 anni (41,4%), seguita da quella 65-74 anni (22,7%).

Nel complesso, si evidenzia una stabilità dei casi di infezione attribuibili all'ambito ospedaliero (80,1% nel 2022 contro 84,5% nel 2021); i casi con inizio sintomi "a domicilio" rappresentano l'11,6% mentre quelli attribuibili a RSA o similari sono l'8,4% del totale. I casi nei reparti di terapia intensiva calano, passando dal 34% nel 2021 al 20,4% nel 2022, mentre aumentano quelli in medicina generale (da 19,6% a 30,9%) e quelli in chirurgia generale o specialistica (da 4,3% a 9,5%).

Si conferma quindi la frequenza relativa elevata nelle terapie intensive e un aumento dei casi nelle RSA e similari; l'inizio dei sintomi vede un coinvolgimento importante delle cateterizzazioni vascolari e un netto incremento dei casi la cui origine è riconosciuta nelle infezioni delle vie urinarie. Il rischio di decesso rimane elevato (circa il 30% dei casi) dato il coinvolgimento prevalente di una popolazione anziana (circa il 50% oltre i 75 anni).

Nel 2021 circa il 50% dei ceppi è stati identificati con approcci genotipici e con contemporanea fenotipizzazione, il numero; tale approccio diagnostico si è ridotto nel 2022, in quanto eseguito solo per il 35% dei ceppi (Tabella 5).

EUCAST raccomanda di continuare ad utilizzare test fenotipici per la sorveglianza al fine di poter intercettare la comparsa di varianti di resistenza non conosciute e di ricorrere alle tecniche molecolari nel caso di isolati con caratteristiche fenotipiche non discriminanti inviando i ceppi a laboratori di riferimento con accesso a tecniche di conferma genotipica e tecnologie di sequenziamento genico NGS.

I risultati della tipizzazione restituiscono un quadro che continua ad essere dominato dalla circolazione di carbapenemasi di tipo "KPC" (Tabella 4).

Figura 1: Distribuzione e andamento dell'incidenza standardizzata per età su 100.000 abitanti numero casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) e tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 abitanti (IRst) Italia 2014-2022)

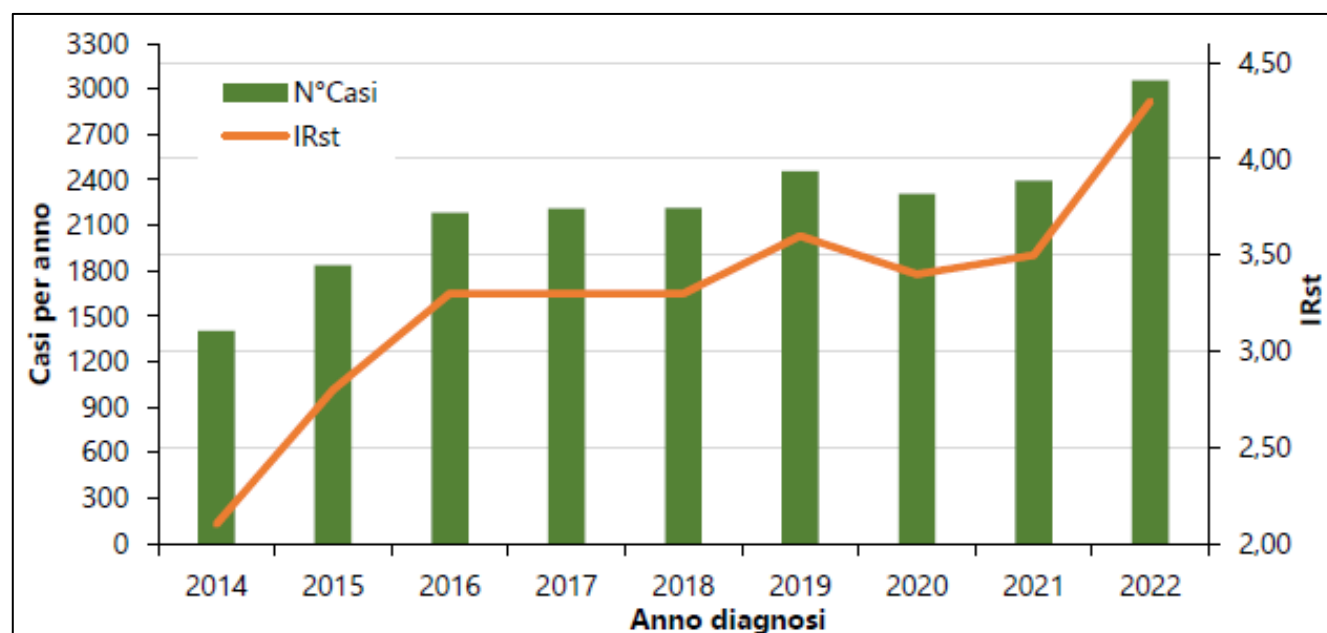
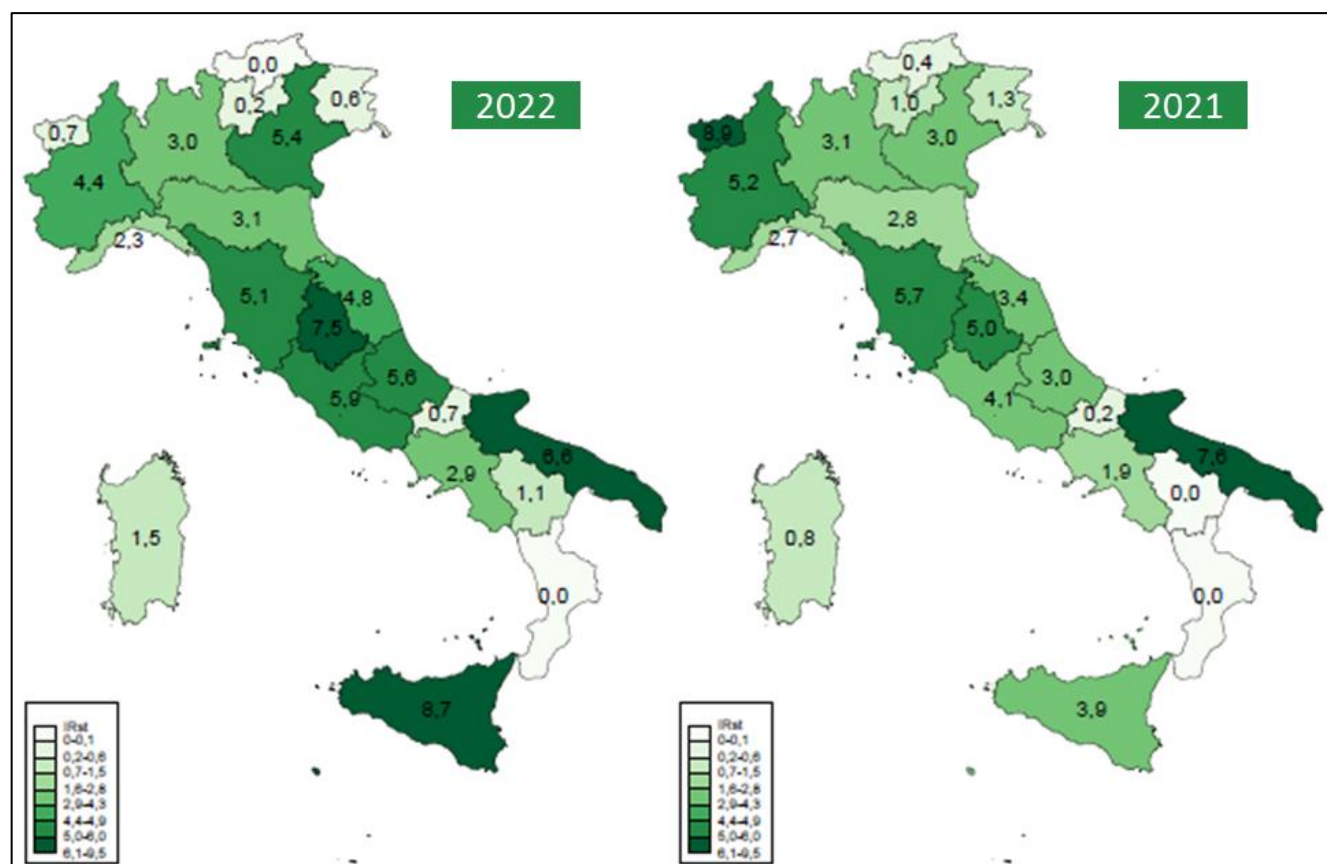


Figura 2: Distribuzione e andamento dell'incidenza standardizzata per età su 100.000 abitanti¹

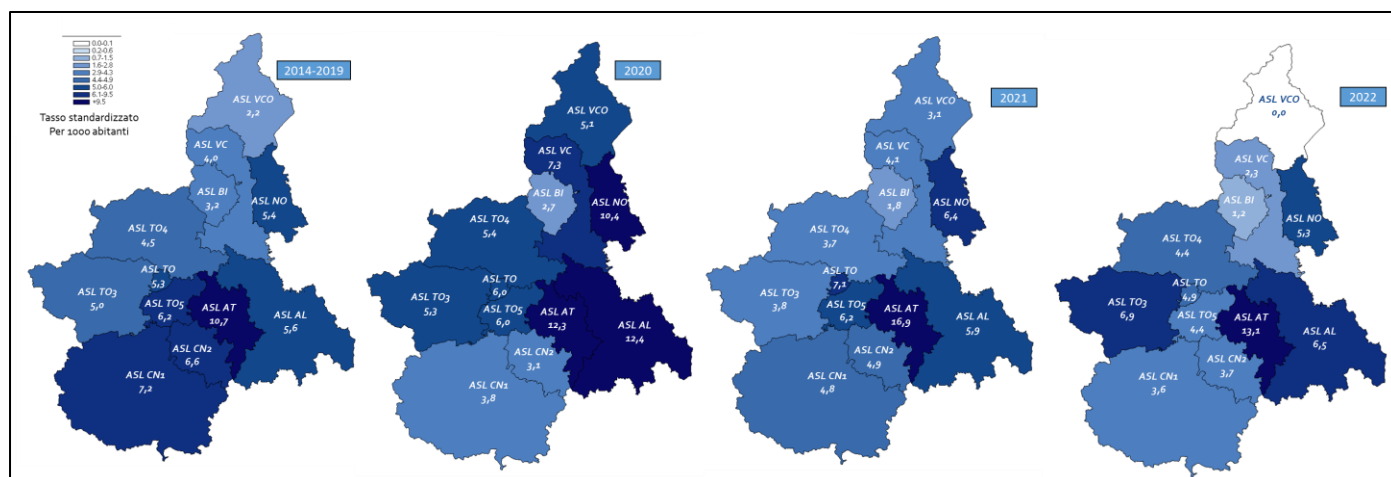


Distribuzione territoriale

Tabella 2. Piemonte 2014-2022. Tassi standardizzati per 100.000 abitanti (standardizzazione diretta), per Azienda Territoriale di residenza dei casi. Distribuzione per anno e confronto 2022, 2021, 2020 e media 2014-2019

AZIENDA/AREA TERRITORIALE	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014-2019	2020	2021	2022
AT	6,9	11,1	11,9	9,0	12,2	13,5	10,7	12,3	16,9	13,1
CN1	5,4	8,4	10,4	7,3	7,2	4,3	7,2	3,8	4,8	3,6
CN2	3,7	12,7	5,4	6,2	4,8	6,9	6,6	3,1	4,9	3,7
TO5	5,3	2,7	8,0	5,3	7,2	8,6	6,2	6,0	6,2	4,4
AL	6,0	3,9	5,1	6,0	4,9	7,6	5,6	12,4	5,9	6,5
Regione Piemonte	5,1	5,5	6,3	5,1	5,2	5,7	5,5	6,7	5,7	5,1
NO	2,2	6,4	5,1	3,1	5,6	10,3	5,4	10,4	6,4	5,3
TO1-2	6,1	4,8	6,6	5,2	4,6	4,8	5,3	6,0	7,1	4,9
TO3	6,9	3,4	5,1	5,4	4,1	4,8	5,0	5,3	3,8	6,9
TO4	3,7	5,1	5,1	4,2	5,1	3,5	4,5	5,4	3,7	4,4
VC	7,4	4,9	3,9	1,1	4,0	2,3	4,0	7,3	4,1	2,3
BI	1,1	6,5	4,1	3,8	2,3	1,1	3,2	2,7	1,8	1,2
VCO	1,2	3,3	5,1	0,6	1,1	1,7	2,2	5,1	3,1	0,0

Figura 3. Piemonte 2014-2022. Tassi standardizzati per 100.000 abitanti (standardizzazione diretta), per Azienda Territoriale di riferimento. Confronto 2022, 2021, 2020 e 2014-2019



Caratteristiche dei pazienti e dell'infezione

Tabella 3. Piemonte 2014-2022. Caratteristiche dei pazienti e delle infezioni. Confronto 2014-2019, 2020, 2021 e 2022

	2014-2019		2020		2021		2022	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Patogeno								
Klebsiella pneumoniae	1474	97,6%	285	96,6%	266	95,3%	243	96,8%
Escherichia coli	36	2,4%	10	3,4%	13	4,7%	8	3,2%
Sesso*								
Donne	529	35,0%	93	31,5%	91	32,6%	95	37,8%
Uomini	981	65,0%	202	68,5%	187	67,0%	154	61,4%
Classe di età (Anni)**								
0-14 anni	6	0,4%	3	1,0%	2	0,7%	0	0,0%
15-24 anni	17	1,1%	4	1,4%	1	0,4%	2	0,8%
25-34 anni	22	1,5%	2	0,7%	8	2,9%	2	0,8%
35-44 anni	45	3,0%	5	1,7%	14	5,1%	4	1,6%
45-54 anni	156	10,3%	27	9,2%	26	9,5%	22	8,8%
55-64 anni	232	15,4%	50	16,9%	50	17,9%	30	12,0%
65-74 anni	389	25,8%	77	26,1%	69	24,7%	57	22,7%
75-84 anni	470	31,1%	99	33,6%	75	26,9%	104	41,4%
85-94 anni	164	10,9%	25	8,5%	34	12,1%	28	11,2%
95+	9	0,6%	2	0,7%	0	0,0%	1	0,4%
Nazionalità***								
Italia	1486	98,4%	285	96,6%	279	100%	251	100%
Altra	1	0,1%	1	0,3%				
Luogo/struttura di inizio sintomi								
In ospedale	1210	80,1%	250	84,7%	236	84,6%	201	80,1%
RSA e similari	76	5,0%	11	3,7%	12	4,3%	21	8,4%
Domicilio	224	14,8%	34	11,5%	31	11,1%	29	11,6%
Origine presunta dell'infezione****								
Primitiva	403	26,7%	70	23,7%	41	17,7%	57	22,7%
Catetere venoso centrale/periferico	326	21,6%	59	20,0%	93	33,3%	73	29,1%
Infezione delle vie urinarie	324	21,5%	50	17,0%	70	25,1%	76	30,3%
Polmonite	129	8,5%	42	14,2%	30	10,8%	25	10,0%
Infezione addominale	143	9,5%	24	8,1%	22	8,1%	32	12,8%
Polmonite associata a ventilazione	58	3,8%	15	5,1%	9	3,2%	4	1,6%
Colonizzazione Intestinale	44	2,9%	12	4,1%	48	17,2%	26	10,4%
Infezione della cute e dei tessuti	43	2,9%	3	1,0%	6	2,2%	3	1,2%
Infezione da ferita chirurgica	27	1,8%	1	0,3%	10	3,6%	6	2,4%
Senza menzione di origine	127	8,4%	45	15,3%	9	3,2%	6	2,4%
Totale Pazienti	1510		295		279		251	

(*) n=3 mancante Sesso errata

(**) n=2 mancante Data Nascita errata

(***) n=32 manca indicazione di per nazionalità

(****) possono essere state rilevate più di una origine dell'infezione per ogni paziente

Tabella 3 (Continua). Piemonte 2014-2022. Caratteristiche dei pazienti e delle infezioni. Confronto 2014-2019, 2020, 2021 e 2022

	2014-2019		2020		2021		2022	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Area di ricovero ospedaliero #								
Terapia intensiva	369	30,5%	107	42,80%	80	34,00%	41	20,40%
Medicina generale	220	18,2%	41	16,40%	46	19,60%	62	30,90%
Chirurgia generale o specialistica	92	7,6%	11	4,40%	10	4,30%	19	9,50%
Lungodegenza/Geriatria	67	5,5%	14	5,60%	15	6,40%	13	6,50%
Ematologia	49	4,1%	1	0,40%	12	5,10%	4	2,00%
Neuro Riabilitativa – Unità Spinale	14	1,2%	3	1,20%	3	1,30%	4	2,00%
Altro	334	27,6%	64	25,60%	69	29,40%	58	28,90%
Totale	1210		250		235		201	
Azienda Sanitaria di Residenza ##								
ASL AL	159	10,5%	56	18,98%	27	9,68%	29	11,55%
ASL AT	137	9,1%	25	8,47%	34	12,19%	26	10,36%
ASL BI	34	2,3%	5	1,69%	3	1,08%	2	0,80%
ASL CN1	173	11,5%	15	5,08%	19	6,81%	14	5,58%
ASL CN2	65	4,3%	6	2,03%	8	2,87%	6	2,39%
ASL NO	106	7,0%	34	11,53%	21	7,53%	17	6,77%
ASL TO	288	19,1%	52	17,63%	60	21,51%	42	16,73%
ASL TO3	172	11,4%	31	10,51%	22	7,89%	40	15,94%
ASL TO4	136	9,0%	27	9,15%	19	6,81%	22	8,76%
ASL TO5	109	7,2%	18	6,10%	18	6,45%	13	5,18%
ASL VC	43	2,8%	13	4,41%	7	2,51%	4	1,59%
ASL VCO	23	1,5%	9	3,05%	5	1,79%	0	0,00%
Extra-Regione (Emilia-Romagna)	17	1,1%	0	0,00%	1	0,36%	0	0,00%
Extra-Regione (Liguria)	11	0,7%	0	0,00%	2	0,72%	5	1,99%
Extra-Regione (Lombardia)	2	0,1%	2	0,68%	1	0,36%	5	1,99%
Extra-Regione (Valle D'Aosta)	6	0,4%	2	0,68%	1	0,36%	1	0,40%
Extra-regione (non confinante)	25	1,7%	0	0,00%	6	2,15%	5	1,99%
Totale	1510		295		279		251	
Esito ###								
Ricoverato	823	54,5%	162	54,91%	78	27,96%	81	32,27%
Deceduto	485	32,1%	69	23,38%	85	30,47%	76	30,28%
Dimesso	139	9,2%	44	14,92%	91	32,62%	70	27,89%
Trasferito	63	4,2%	18	6,1%	14	5,02%	22	8,76%
Totale	1510		295		279		251	

(#) n=74 manca indicazione del Reparto

(##) n=49 Comune di residenza non Noto

(###) n=15 Esito non Noto

Nella tabella 4 vengono rappresentati i principali meccanismi di resistenza dei ceppi CRE isolati nei laboratori regionali a partire dal 2014 e rilevati mediante test fenotipici e/o genotipici. Nella diagnostica delle infezioni sistemiche da *Enterobacterales* le nuove tecnologie ad approccio molecolare forniscono un contributo sostanziale *all'antimicrobial stewardship* (scelta ottimale della terapia antibiotica, basata sulla corretta interpretazione del dato microbiologico e al giusto dosaggio) e consentono una gestione più efficace del paziente permettendo di attuare rapidamente le misure di contrasto alla diffusione dell'antibiotico resistenza. La letteratura è concorde nell'affermare che una terapia empirica iniziale appropriata impatta positivamente sull'outcome delle infezioni da *Enterobacterales* e sull'outcome di pazienti critici affetti da gravi infezioni nosocomiali da Gram-negativi MDR. Arrivare quanto prima alla conferma o meno dell'appropriatezza della terapia empirica è quindi elemento fondamentale. Inoltre, l'aumento rilevante nel 2022 dei ceppi OXA-like e di quelli che esprimono resistenza mediante metallo beta lattamasi (MBL) è probabilmente dovuto all'uso dei test molecolari che consentono di superare alcune difficoltà tecniche caratteristiche dei test di sensibilità in vitro. Ceppi che non producono carbapenemasi ma che presentano la riduzione del numero o la perdita totale di una o più porine o l'aumento del numero delle pompe di efflusso possono essere individuati più facilmente per esclusione utilizzando i test genotipici. Viceversa, ceppi categorizzati nell'antibiogramma come sensibili possono essere meglio caratterizzati dal punto di vista dei geni di resistenza. Pur mettendo in rilievo gli aspetti positivi di una maggior diffusione nei laboratori piemontesi di tecnologie molecolari si osserva nel 2022 una diminuzione delle segnalazioni che riportano sia il dato fenotipico che quello genotipico sulla tipologia di resistenza mentre è in crescita il numero delle segnalazioni in cui viene riportato solo il dato della caratterizzazione genomica. Se da un lato questa informazione conferma la capacità dei laboratori di approfondire la ricerca dei ceppi, dall'altra indica una tendenza all'omologazione dei laboratori su criteri gestionali volti alla praticità e all'efficientamento dei percorsi diagnostici a discapito della profondità analitica e alla completezza delle informazioni. Come già sottolineato, EUCAST raccomanda di continuare ad utilizzare test fenotipici per la sorveglianza microbiologica dei ceppi MDR al fine di poter intercettare la comparsa di varianti di resistenza non conosciute. Occorrerà nel prossimo futuro attuare una riflessione sull'organizzazione della rete dei laboratori e su quali siano i livelli di approfondimento diagnostico necessari per garantire, sul territorio piemontese, una qualità delle prestazioni microbiologiche funzionali alla cura dei singoli pazienti e alla sorveglianza epidemiologica. È evidente come l'implementazione di tecnologie di sequenziamento NGS, in alcuni laboratori di riferimento regionale, possa consentire la risoluzione dei casi complicati, nei quali gli isolati abbiano caratteristiche fenotipiche non discriminanti, e supportare l'analisi dei clusters epidemici. Dobbiamo mettere in evidenza come le metodiche di sequenziamento genomico massivo abbiano determinato una rivisitazione tassonomica degli enterobatteri, che sono adesso inclusi in un ordine, *Enterobacterales*, che comprende sette famiglie (*Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae*, *Pectobacteriaceae*, *Yersiniaceae*, *Hafniaceae*, *Morganellaceae*, *Budviciaceae*). L'obiettivo di utilizzare anche questo strumento tecnologicamente avanzato per lo studio dei ceppi CRE deriva dalla capacità del sequenziamento di tipizzare il profilo di antibiotico-resistenza tramite l'analisi dell'intero genoma, di determinare la vicinanza/distanza genomica tra ceppi isolati durante il periodo pandemico in reparti a rischio ed infine di mappare il transito dei ceppi. Diventa pertanto indispensabile rafforzare i già evidenti elementi di forza della rete dei laboratori piemontesi per le possibili implicazioni terapeutiche **legate alla circolazione di ceppi non KPC.**

INFECTION CONTROL

Occorre inoltre potenziare le attività di *infection control* perché non è sufficiente aumentare la capacità dei laboratori di sorvegliare attivamente i microrganismi sentinella senza una tempestiva attivazione delle misure di isolamento e di contrasto alla diffusione dei cluster. La segnalazione/notifica dei casi ai Reparti, alle strutture/professionisti dedicati al controllo delle infezioni nelle organizzazioni sanitarie e alla Direzione Sanitaria è parte integrante dell'attività dei laboratori della rete regionale.

NB: L'efficacia degli interventi messi in atto è dipendente dal grado di efficienza e di efficacia delle misure adottate e dalle risorse disponibili.

Tabella 4. Piemonte 2014-2022. Batteriemie da *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti ai carbapenemi. Risultati tipizzazione. Numero e proporzione per periodo e tipologia di test - Fenotipo.

		K. pneumoniae								E. coli							
		2014-2019		2020		2021		2022		2014-2019		2020		2021		2022	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Test Fenotipo	KPC - <i>K. pneumoniae</i> carbapenemasi	597	97,1	110	100	22	62,9	36	71	12	85,7	5	100			1	50
	MBL-metallo beta-lattamasi	8	1,3							2	14,3						
	KPC+MBL	10	1,6					1	2							1	50
	OXA-48 - oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi							14	27					1	50		
	OXA-48 - oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi (Altro)					13	37,1							1	50		
	Test Fenotipico	615		110		35		51		14		5		2		2	
Test Genotipo	KPC - <i>K. pneumoniae</i> carbapenemasi	96	97	38	92,7	77	86,5	84	97,7	2	50			1	33,3	2	100
	VIM - Verona integron-encoded metallo beta lattamasi	1	1,0	2	5,0	3	3,4	1	1,2	1	25	2	100				
	NDM - New Delhi metallo beta lattamasi	1	1,0			4	4,5	1	1,2	1	25			2	66,7		
	OXA-48 - oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi			1	2,5												
	NDM+OXA	1	1,0			5	5,6										
	Test Genotipico	99		41		89		86		4		2		3			
Test Fenotipo + Genotipo	Fenotipo KPC- Genotipo KPC	181	94,3	69	97,2	78	66,1	46	62,2	3	100	1	50				
	Fenotipo KPC- Genotipo VIM	1	0,5					1	1,4								
	Fenotipo KPC- Genotipo OXA	2	1,0														
	Fenotipo KPC- Genotipo NDM	1	0,5														
	Fenotipo KPC- Genotipo KPC- Genotipo VIM	1	0,5					1	1,4								
	Fenotipo KPC- Genotipo KPC- Genotipo NDM- Genotipo OXA- Genotipo VIM	4	2,1														
	Fenotipo MBL- Genotipo KPC			1	1,4			1	1,4%								
	Fenotipo MBL- Genotipo OXA			1	1,4												
	Fenotipo MBL- Genotipo VIM					2	1,7					1	50	1	33,3	1	50
	Fenotipo MBL- Genotipo NDM					1	0,8	1	1,4								
	Fenotipo OXA (Altro)- Genotipo KPC					36	30,5	24	32,4								
	Fenotipo OXA- Genotipo OXA													2	66,7	1	50
	Fenotipo KPC-Fenotipo MBL- Genotipo KPC	1	0,5														
	Fenotipo KPC-Fenotipo MBL- Genotipo KPC- Genotipo VIM	1	0,5														
	Fenotipo OXA (Altro)- Genotipo NDM					1	0,8										
	Test Genotipico + fenotipico	192		71		118		74		3		2		3		2	

		Totale							
		2014-2019		2020		2021		2022	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Test Fenotipo	KPC - K. pneumoniae carbapenemasi	609	96,8	115	100	22	59,5	37	69,8
	MBL - metallo beta-lattamasi	10	1,6						
	KPC+MBL	10	1,6					2	3,8
	OXA-48 - oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi					1	2,7	14	26,4
	OXA-48 - oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi (Altro)					14	37,8		
	Test Fenotipico	629		115		37		53	
Test Genotipo	KPC - K. pneumoniae carbapenemasi	98	95,1	37	88,1	78	84,8	86	97,7
	VIM - Verona integron-encoded metallo beta lattamasi	2	1,9	4	9,5	3	3,3	1	1,1
	NDM - New Delhi metallo beta lattamasi	2	1,9%			6	6,5	1	1,1
	OXA-48 - oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi			1	2,4				
	NDM+OXA	1	1,0			5	5,4		
	Test Genotipico	103		43		92		88	
Test Fenotipo + Genotipo	Fenotipo KPC- Genotipo KPC	184	94,4	70	95,9	78	64,5	46	60,5
	Fenotipo KPC- Genotipo VIM	1	0,5					1	1,3
	Fenotipo KPC- Genotipo OXA	2	1,0						
	Fenotipo KPC- Genotipo NDM	1	0,5						
	Fenotipo KPC- Genotipo KPC- Genotipo VIM	1	0,5					1	1,3
	Fenotipo KPC- Genotipo KPC- Genotipo NDM- Genotipo OXA- Genotipo VIM	4	2,1						
	Fenotipo MBL- Genotipo KPC			1	1,4			1	1,3
	Fenotipo MBL- Genotipo OXA			1	1,4				
	Fenotipo MBL- Genotipo VIM			1	1,4	3	2,5	1	1,3
	Fenotipo MBL- Genotipo NDM					1	0,8	1	1,3
	Fenotipo OXA (Altro)- Genotipo KPC					36	29,8	24	31,6
	Fenotipo OXA- Genotipo OXA					2	1,7	1	1,3
	Fenotipo KPC-Fenotipo MBL- Genotipo KPC	1	0,5						
	Fenotipo KPC-Fenotipo MBL- Genotipo KPC- Genotipo VIM	1	0,5						
	Fenotipo OXA (Altro)- Genotipo NDM					1	0,8		
	Test Genotipico+fenotipico	195		73		121		76	

Tabella 5. Piemonte 2014-2022. Batteriemie da *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti ai carbapenemi. Tipologia dei test eseguiti. Numero e proporzione in relazione al periodo considerato

	K. pneumoniae								E. coli								Totale							
	2014-2019		2020		2021		2022		2014-2019		2020		2021		2022		2014-2019		2020		2021		2022	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Test	Fenotipico																							
Test	Genotipico																							
Test Genotipico + fenotipico																								
Totale test																								
615 67,9 110 49,5 35 14,5 51 24,2								14 66,7 5 55,6 2 25 2 50								629 67,9 115 49,8 37 14,8 53 24,4								
99 10,9 41 18,5 89 36,8 86 40,8								4 19,0 2 22,2 3 37,5								103 11,1 43 18,6 92 36,8 88 40,6								
192 21,2 71 32,0 118 48,8 74 35,1								3 14,3 2 22,2 3 37,5 2 50								195 21,0 73 31,6 121 48,4 76 35								
906 222 242 211								21 9 8 4								927 231 250 217								