

ESTRATTO



Volume 31 - Numero 12
Dicembre 2018

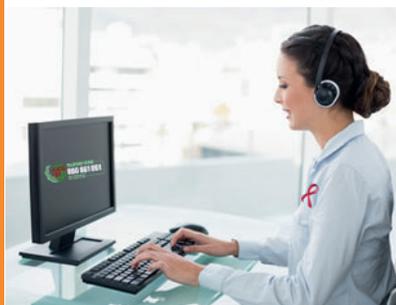
ISSN 0394-9303 (cartaceo)
ISSN 1827-6296 (online)

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

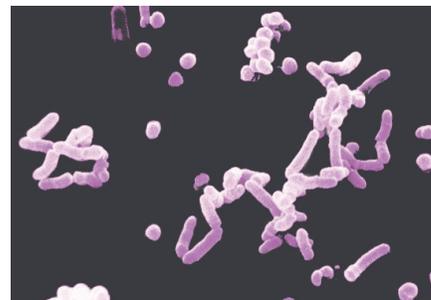
**Sorveglianza delle batteriemie
da enterobatteri produttori
di carbapenemasi (CPE) in Italia nel 2017**

S. Iacchini, P. Pezzotti, F. D'Ancona,
S. Iannazzo, A. Pantosti



www.iss.it

SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (CPE) IN ITALIA NEL 2017



Simone Iacchini¹, Patrizio Pezzotti¹, Fortunato D'Ancona¹, Stefania Iannazzo² e Annalisa Pantosti¹

¹Dipartimento di Malattie Infettive, ISS

²Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute

RIASSUNTO - Il rapido incremento in Italia dei casi di batteriemie causate da enterobatteri resistenti ai carbapenemi e produttori di carbapenemasi (CPE) ha spinto il Ministero della Salute a istituire nel 2013 un Sistema di sorveglianza dedicato. I dati delle segnalazioni sono stati raccolti e analizzati presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità. Nell'anno 2017 sono stati segnalati 2.208 casi di batteriemie da CPE con un aumento del 57% rispetto ai dati del 2014 (1.403), ma in linea con quelli del 2016 (2.183). I casi risultano più frequenti nei maschi (63%) e sembrano riguardare principalmente soggetti oltre i 60 anni di età (71%), ospedalizzati e ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva (36%).

Parole chiave: batteriemia; Italia; Enterobacteriaceae

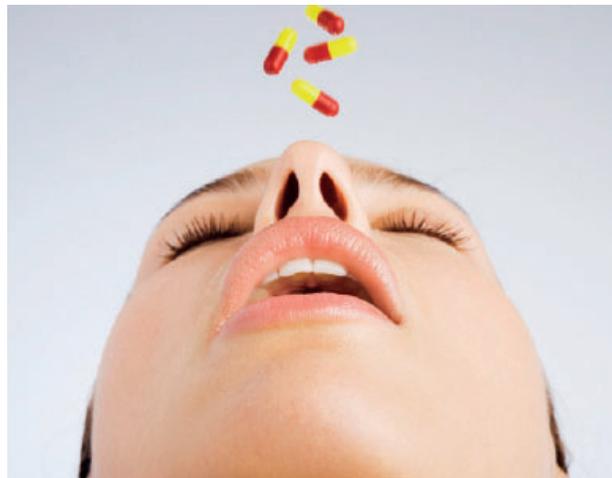
SUMMARY (*Surveillance of bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in Italy in 2017*) - The rapid increase in Italy of bloodstream infections due to carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) led in 2013 the Italian Ministry of Health to start a national surveillance for CPE. Reporting and data analysis was conducted by the Department of Infectious Diseases of the Italian National Institute of Health. In the year 2017, 2,208 cases were reported corresponding to an increase of 57% if compared to 2014 (1,403) but in line with those of 2016 (2,183). Cases were more frequently reported in males (63%) and mainly occurred in subjects over 60 years (71%), in hospitalized patients admitted in intensive care units (36%).

Key words: bacteriemia; Italy; Enterobacteriaceae

simone.iacchini@iss.it

L'aumento della resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri tramite la produzione di carbapenemasi è un fenomeno di portata globale (1, 2). In particolare, nel nostro Paese si è verificato dal 2010 un rapido aumento dei casi di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, il cui fenotipo di resistenza è associato prevalentemente alla produzione dell'enzima *Klebsiella pneumoniae Carbapenemasi* (KPC) e dal 2013 l'Italia è considerata un Paese endemico per enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) (3-5). L'aumento dei casi delle infezioni da CPE, spesso resistenti a terapie antibiotiche di seconda linea (6) con una elevata mortalità soprattutto nei casi di batteriemie (7), insieme al consistente impatto che queste infezioni hanno sui costi sanitari e sulla perdita di produttività (8), rendono il

fenomeno una seria minaccia per la salute pubblica. Per questa ragione, il Ministero della Salute (Mds) ha istituito, nel febbraio 2013, un Sistema di sorveglianza nazionale che raccoglie i casi di batteriemie da *K. pneumoniae* ed *Escherichia coli* resistente ai carbapenemi e/o produttore di carbapenemasi segnalati nel nostro Paese con l'obiettivo di monitorare la diffusione e l'evoluzione di queste infezioni e sviluppare strategie di contenimento adeguate (9). Una prima valutazione dei dati 2013-2016 è già stata pubblicata (10); in questo fascicolo del *Notiziario* sono riportati i dati relativi alle segnalazioni dell'anno 2017 descrivendo l'entità, l'estensione e l'evoluzione del fenomeno rispetto agli anni precedenti, le caratteristiche delle persone coinvolte e alcuni aspetti microbiologici della resistenza ai carbapenemi. ▶



Sistema di sorveglianza e metodi di studio

La circolare del MdS chiede di segnalare i casi di batteriemie da *E. coli* o *K. pneumoniae* che presentino almeno una delle seguenti caratteristiche:

1. non sensibilità a imipenem e/o meropenem;
2. produzione di carbapenemasi.

Le segnalazioni inviate dagli Ospedali/Aziende ospedaliere e Unità Sanitarie Locali al MdS e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sono state raccolte, registrate in un database dedicato e analizzate dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS.

Le schede utilizzate per le segnalazioni contengono informazioni relative alla struttura/persona notificante, i dati demografici del paziente (età, sesso, nazionalità), informazioni relative alla data e al luogo di inizio dei sintomi della batteriemia, alla presunta origine dell'infezione e informazioni relative alla data di campionamento, al patogeno isolato e all'eventuale conferma fenotipica/genotipica della produzione di carbapenemasi. Le informazioni riportate in questo studio sono quelle presenti nel database al 18 luglio 2018. Sono state escluse dall'analisi le segnalazioni che non riportavano nessuna data di riferimento (36 segnalazioni da inizio sorveglianza) o il microrganismo isolato (38 segnalazioni per il 2017; 1,7%) oppure non rispondevano alla definizione di caso (50 segnalazioni per il 2017; 2,2%). Il tasso di incidenza è stato standardizzato per età utilizzando l'European Standard Population 2013 (www.isdscotland.org/Products-and-Services/GPD-Support/Population/Standard-Population). Per l'analisi è stato utilizzato il software Stata 13.

Dati sui casi di batteriemie per l'anno 2017 e loro distribuzione sul territorio italiano

Nell'anno 2017 sono stati segnalati 2.208 casi di batteriemie da CPE, in aumento rispetto ai 1.403 casi segnalati nel 2014 (Figura 1). Il tasso di incidenza grezzo (IR) e standardizzato per età (IRst) su 100.000 residenti è stato rispettivamente di 3,6 e 3,3 nel 2017, più alto se confrontato con il dato del 2014 (IR = 2,3 e IRst = 2,1). Complessivamente, nel quadriennio 2014-2017 si è assistito a un aumento statisticamente significativo dell'incidenza dei casi di CPE (IRR = 1,16, 95% IC: 1,13-1,18); tuttavia, se si considera solo il biennio 2016-2017 i valori dell'incidenza risultano simili (IRR = 1,01, 95% IC: 0,95-1,07, $p = 0,67$) (Figura 2).

Le segnalazioni nell'anno 2017 sono giunte da 18 regioni/province autonome; non hanno segnalato casi la Valle D'Aosta, il Molise e la Basilicata. Complessivamente, le segnalazioni sono giunte da

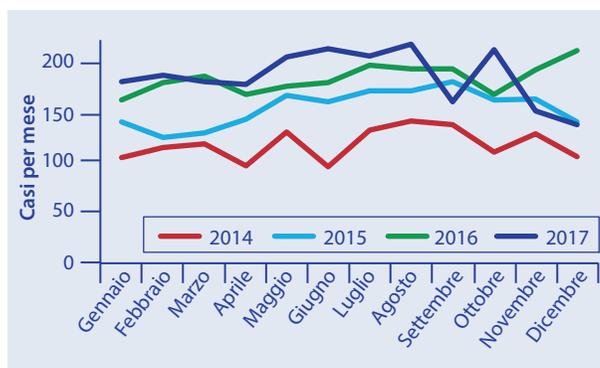


Figura 1 - Numero di casi di batteriemie causate da CPE (enterobatteri produttori di carbapenemasi) per mese e anno. Italia 2014-2017



Figura 2 - Tasso di incidenza per anno standardizzato per età su 100.000 residenti (IRst) dei casi di batteriemie da CPE segnalate. Italia 2014-2017

214 Ospedali/Aziende sanitarie/Unità Sanitarie Locali. Il Centro Italia è risultata l'area geografica con maggiore incidenza di casi (IRst = 3,8) seguita dal Sud e Isole (IRst = 3,2) e dal Nord (IRst = 3,1). Per il Centro la regione con maggiore incidenza di casi è stato il Lazio (IRst = 5,0), per il Sud e Isole la Sicilia e la Puglia (IRst = 5,3) e per il Nord la Liguria (IRst = 6,7); quest'ultima è stata anche la regione italiana con l'incidenza maggiore seguita dall'Emilia-Romagna (IRst = 6,1) e dalle regioni Puglia e Sicilia (Figura 3).

Caratteristiche dei pazienti con batteriemia da CPE nell'anno 2017

La quasi totalità delle batteriemie da CPE segnalate nel 2017 sono state causate da *K. pneumoniae* (97,7%), mentre solo una piccola parte da *E. coli* (2,3%). I casi segnalati erano prevalentemente di sesso maschile (62,7%); il 95,2% dei casi era di nazionalità italiana. Tra gli stranieri, il 41,9% proveniva da 8 Paesi dell'Est Europa; in particolare, il 19,8% degli stranieri proveniva dalla Romania, i restanti provenivano da 25 Paesi diversi. L'età mediana è risultata di 70 anni (range interquartile: 57-79). La fascia di età maggiormente coinvolta è stata quella tra i 60 e 79 anni (48,3%). Al momento dell'inizio dei sintomi della batteriemia i pazienti si trovavano prevalentemente in una struttura ospedaliera (86,9%), mentre nel 10,5% dei casi si trovavano a domicilio e solo il 2,7% si trovava in una struttura residenziale territoriale. Nei casi in cui il paziente aveva manifestato i sintomi in ospedale, il reparto maggiormente coinvolto è stato la Terapia Intensiva (36,0%), seguito dalla Medicina Generale (14,0%) e dalla Chirurgia (12,1%). L'origine presunta della batteriemia è stata principalmente un'infezione delle vie urinarie o la presenza di un catetere venoso centrale/periferico (22,8% e 22,2% rispettivamente) mentre nel 20% dei casi è stata riportata una presunta origine primitiva (Tabella 1).

Caratteristiche microbiologiche dei CPE isolati nel 2017

Nel 60% (1.321/2.208) degli isolati resistenti ai carbapenemi è stato riportato il tipo di carbapenemasi responsabile della resistenza. L'enzima è stato

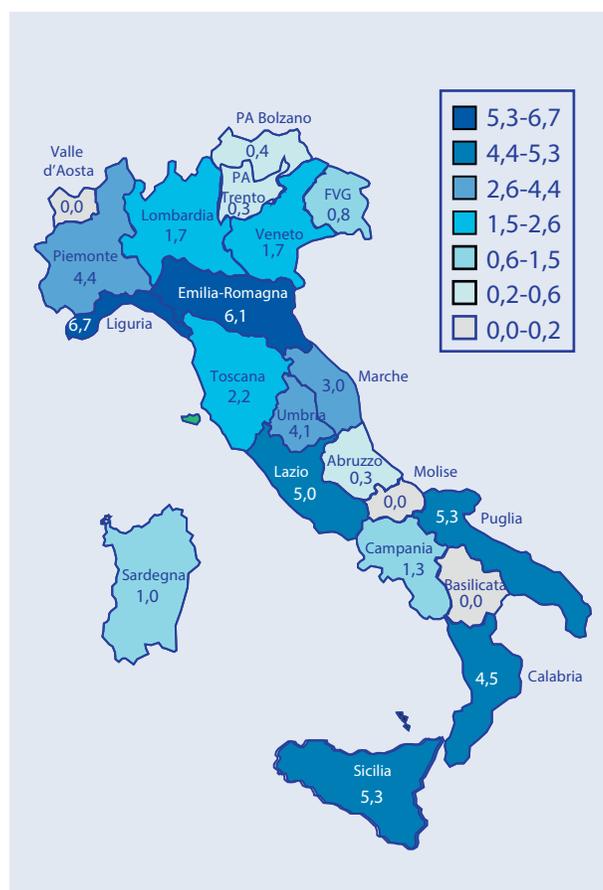


Figura 3 - Tasso di incidenza regionale standardizzato per età su 100.000 residenti dei casi segnalati di batteriemie da CPE nel 2017

individuato facendo ricorso principalmente al solo test fenotipico (54,9%; 725/1.321); l'utilizzo combinato del test fenotipico con quello genotipico è stato utilizzato nel 26,9% dei casi (355/1.321) mentre nel 18,2% dei casi (241/1.321) si è fatto ricorso al solo test genotipico. Nel 93,6% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi è stato KPC; enzimi di tipo metallo-beta-lattamasi (MBL) sono stati individuati nel 2,8% dei casi e OXA-48 nell'1,7%. La presenza di due diversi enzimi è stata riportata in un piccolo numero di isolati (1,4%). Nei 37 casi in cui è stato utilizzato il test genotipico per identificare l'enzima MBL, la carbapenemasi più frequentemente individuata è stata Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM) (62,2%) mentre l'enzima New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) è stato individuato nel 37,8% dei casi (Tabella 2). ▶

Tabella 1 - Caratteristiche dei pazienti con batteriemie da CPE segnalate nel 2017

Variabile	n.	%
Patogeno		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.158	97,7
<i>Escherichia coli</i>	50	2,3
Sesso^a		
Femmine	812	37,3
Maschi	1.365	62,7
Età (anni)^b		
0-19	30	1,4
20-39	108	5,0
40-59	484	22,6
60-79	1.033	48,3
80+	485	22,7
Nazionalità^c		
Italiana	1.701	95,2
Straniera	86	4,8
Luogo di inizio sintomi^d		
Ospedale	1.825	86,9
Domicilio	220	10,5
RSA	56	2,7
Origine presunta dell'infezione^e		
Infezione delle vie urinarie	367	22,8
Catetere venoso centrale/periferico	356	22,2
Primitiva	321	20,0
Infezione addominale	220	13,7
Polmonite	175	10,9
Polmonite associata a ventilazione	74	4,6
Infezione della ferita chirurgica	50	3,1
Infezione della cute e dei tessuti molli	44	2,7
Totale	2.208	
Reparti^f		
Terapia Intensiva	631	36,0
Medicina Generale	245	14,0
Chirurgia generale o specialistica	212	12,1
Lungodegenza/Geriatria	98	5,6
Neuro Riabilitazione - Unità Spinale	69	3,9
Ematologia	66	3,8
Altri reparti	433	24,7
Totale	1.825	

(a) In 31 casi (1,4%), il sesso non è stato riportato

(b) In 68 casi (3,1%) l'età non è stata riportata

(c) In 421 casi (19,1%) la nazionalità non è stata riportata

(d) In 107 casi (4,8%) il luogo di inizio dei sintomi non è stato riportato

(e) In 282 casi (12,8%) l'origine dell'infezione non è stata riportata e in 319 casi (14,5%) è stata riportata più di un'origine presunta di infezione o un'altra origine di infezione

(f) In 71 casi (3,9%) il reparto non è stato riportato

Tabella 2 - Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemi nel 2017

Tipo di carbapenemasi	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
KPC	1.215	94,0	22	78,6	1.237	93,6
MBL ^a	32	2,5	5	17,9	37	2,8
KPC+MBL ^b	9	0,7	0	0,0	9	0,7
OXA-48	21	1,6	1	3,6	22	1,7
MBL ^c + OXA-48	6	0,5	0	0,0	6	0,5
KPC + OXA-48	2	0,2	0	0,0	2	0,2
Non determinabile ^d	8	0,6	0	0,0	8	0,6
Non indicato	865		22		887	
Total	2.158		50		2.208	

KPC: *K. pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase

(a) Genotipo disponibile per 27 MBL: 21 VIM (solo in *K. pneumoniae*) e 6 NDM (5 in *K. pneumoniae*; 1 in *E. coli*); (b) genotipo disponibile per 4 MBLs: 2 VIM e 2 NDM (solo in *K. pneumoniae*); (c) genotipo disponibile per 6 MBLs: 6 NDM (solo in *K. pneumoniae*); (d) discrepanza tra il risultato genotipico e fenotipico

Sintesi, limiti dello studio e conclusioni

I dati di incidenza sulle batteriemie da CPE per il 2017 confermano il persistere in Italia di una situazione endemica e tra le più critiche in Europa. Tuttavia il trend in aumento rispetto agli anni precedenti sembra aver raggiunto un livello di stabilità nell'ultimo biennio. Il fenomeno sembra diffuso in tutto il territorio italiano con un'incidenza leggermente più elevata nel Centro Italia. I casi di batteriemie da CPE sembrano riguardare principalmente maschi ospedalizzati di età compresa tra i 60 e i 79 anni ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva come conseguenza di infezioni del tratto urinario o a causa dell'utilizzo di cateteri venosi. Poiché le infezioni da CPE sembrano riguardare principalmente pazienti italiani, l'impatto di popolazioni straniere o migranti da Paesi con alti livelli di endemia per CPE sembra a oggi essere marginale. Come confermano precedenti studi (11, 12), i casi da CPE in Italia riguardano soprattutto batteriemie causate da ceppi di *K. pneumoniae* produttori dell'enzima KPC, mentre altre carbapenemasi come MBL o associazioni di più enzimi sono presenti con minore frequenza.

Nel dare una corretta interpretazione all'analisi dei dati vanno evidenziati alcuni limiti dello studio. In particolare, l'analisi del trend del tasso di incidenza, così come la sua distribuzione sul territorio italiano, potrebbe risentire del fenomeno della sottotifica. In particolare le Regioni potrebbero aver mostrato nel tempo un aumento progressivo dell'aderenza alle segnalazioni, fenomeno che in parte contribuirebbe al trend crescente nel periodo 2014-2017. Inoltre non possiamo escludere che a tutt'oggi alcune Regioni mostrino un'aderenza maggiore alle segnalazioni rispetto ad altre tale da sovrastimare la differenza di incidenza di casi che si osservano tra alcune Regioni. Il fenomeno della sottotifica è di fatto confermato dalle differenze che si osservano confrontando i dati del sistema di sorveglianza con quelli di altre fonti di dati tra cui report regionali, pubblicazioni scientifiche e la sorveglianza dell'antibiotico resistenza AR-ISS (10).

Un'altra limitazione dello studio è dovuta al fatto che la definizione di caso nella sorveglianza nazionale istituita dal Ministero non prevede la necessità di stabilire se il ceppo sia produttore di carbapenemasi ma, per la sua segnalazione, è sufficiente che sia resistente ai carbapenemi. Conseguentemente potrebbero essere stati inclusi nell'analisi ceppi con meccanismi di resistenza diversi dalla produzione di carbapenemasi (riduzione della permeabilità di mem-



brana in combinazione con sovraespressione di enzimi di tipo AmpC o ESBL). Tuttavia studi precedenti (5, 12) mostrano come in Italia questi meccanismi siano presenti solo in una piccola percentuale degli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi, suggerendo che i casi in cui non è stato riportato l'enzima responsabile della resistenza siano per la vasta maggioranza riferibili a CPE.

Sebbene la circolare del Ministero riporti anche raccomandazioni inerenti il controllo delle infezioni da CPE tra cui l'utilizzo di protocolli specifici per lo screening dei soggetti a rischio, e negli ultimi anni siano state pubblicate anche raccomandazioni internazionali, i nostri dati non indicano un'inversione di tendenza e il fenomeno continua ad essere un serio problema di salute pubblica. Nell'ottobre 2017 Il Ministero della Salute ha messo a punto un piano nazionale per il contrasto alla resistenza antimicrobica (PNCAR) che prevede di rafforzare il sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), di ottimizzare il monitoraggio sull'uso degli antibiotici e promuovere l'applicazione di protocolli efficaci nel prevenire le ICA (13). In particolare, per la sorveglianza delle batteriemie da CPE, è in atto una revisione della circolare ministeriale che prevede di raccogliere tutti i casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) mantenendo sempre una particolare attenzione alla determinazione della produzione di carbapenemasi da parte dei CPE, ottenuta mediante metodiche fenotipiche e/o genotipiche. La nuova circolare prevede, tra le altre cose, un sistema di segnalazione on-line con accesso diretto da parte delle regioni con l'obiettivo ►



di migliorare l'aderenza alla sorveglianza, la qualità dei dati e la tempestività di notifica. La sorveglianza alle batteriemie da CRE/CPE rappresenterà quindi nei prossimi anni un importante sistema di monitoraggio per valutare l'impatto del PNCAR. ■

Ringraziamenti

Si ringraziano Veronica Bizzotti e Anna Maria Marella per il lavoro svolto nella raccolta e archiviazione dei dati e tutti i Centri che hanno partecipato attivamente alla sorveglianza.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017;8(4):460-9.

2. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(9):821-30.
3. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(2):153-63.
4. Surveillance Atlas of Infectious Diseases tool (<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>).
5. Giani T, Pini B, Arena F, et al. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill* 2013;18(22):pii=20489.
6. Van Duin D, Doi Y. Outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are we at the end of the road? *J Clin Microbiol* 2015;53(10):3116-7.
7. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943-50.
8. Otter JA, Burgess P, Davies F, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(3):188-96.
9. Italia. Circolare del Ministero della Salute n. 4968, 26 febbraio 2013 (www.trovanorme.salute.gov.it/norme/rendernormsanPdf?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie=).
10. Sabbatucci M, Iacchini S, Iannazzo S, et al. Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017 (Rapporti ISTISAN 17/18).
11. Albiger B, Glasner C, Struelens M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015;20(45):pii=30062.
12. Monaco M, Giani T, Raffone M, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014;19(42):pii=2093.
13. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 (www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf).