

AR-ISS, Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza
I dati 2018



AR-ISS

Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza

Rapporto N. 1 - I dati 2018

Novembre 2019

L'elaborazione dei dati e la realizzazione del Rapporto sono a cura di:
Stefania Bellino, Fortunato "Paolo" D'Ancona, Simone Iacchini, Monica Monaco, Annalisa Pantosti e Patrizio Pezzotti - Dipartimento Malattie infettive, Istituto Superiore di Sanità (ISS); Stefania Iannazzo - Ministero della Salute

Si ringraziano i referenti regionali, i referenti della sorveglianza AR-ISS presso le Regioni e i referenti dei laboratori partecipanti alla rete AR-ISS.

Si ringrazia Carlo Gagliotti e Marcello Meledandri per aver rivisto le versioni preliminari e dato utili suggerimenti alla realizzazione del Rapporto.

Il Rapporto è scaricabile on line al seguente indirizzo:
www.epicentro.iss.it/resistenza_antibiotici/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf



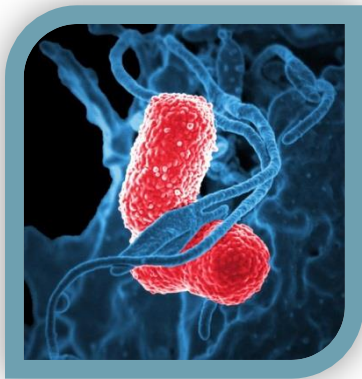
In sintesi

- ✓ In Italia, nel 2018 le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli 8 patogeni sotto sorveglianza si mantengono più alte rispetto alla media europea, tuttavia in generale si è osservato un *trend* in calo rispetto agli anni precedenti.
- ✓ Le percentuali di resistenza alle cefalosporine di terza generazione (29%) e ai fluorochinoloni (42%) in *Escherichia coli* si sono confermate molto maggiori rispetto alla media europea, anche se in leggero calo rispetto agli ultimi anni.
- ✓ Si è osservata una diminuzione significativa nella percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi, che sono passati dal 37% nel 2016 al 30% nel 2018, mentre per *E. coli* anche se il valore si è confermato molto basso (0,6%) è risultato in leggero aumento rispetto agli anni precedenti. La resistenza ai carbapenemi è risultata comune, anche se in diminuzione, nelle specie *Pseudomonas aeruginosa* (16%) e *Acinetobacter* (82%).
- ✓ Tra i batteri gram-negativi, nel 2018 il 33% degli isolati di *K. pneumoniae* sono risultati multi-resistenti (resistenti ad almeno tre classi di antibiotici), valore che si riduce al 15% per *P. aeruginosa* e a 11% per *E. coli*; una percentuale particolarmente alta (76%) è stata osservata per *Acinetobacter*.
- ✓ Per *Staphylococcus aureus*, la percentuale di isolati resistenti alla meticillina (MRSA) si è mantenuta stabile intorno al 34%, mentre incrementi significativi si sono riscontrati nella percentuale di isolati di *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina, passata dal 6% nel 2012 al 19% nel 2018. La tendenza in costante crescita è stata osservata anche a livello europeo.
- ✓ Per *Streptococcus pneumoniae* si è osservata una tendenza alla diminuzione sia per la percentuale di isolati resistenti alla penicillina che per quelli resistenti all'eritromicina.

In Italia, gli ultimi dati disponibili mostrano che i livelli di antibiotico-resistenza e di multi-resistenza nelle specie batteriche sotto sorveglianza sono ancora molto alti, evidenziando un importante problema di sanità pubblica. Infatti, nonostante gli sforzi per la riduzione del fenomeno, le azioni messe in campo finora in ambito nazionale (come lo sviluppo di protocolli in tema di strategie di lotta contro le infezioni correlate all'assistenza e strategie di controllo, la promozione di un uso appropriato degli antibiotici, la rilevazione della comparsa di nuovi meccanismi di resistenza, la valutazione degli effetti delle azioni intraprese per contrastare il fenomeno) sono risultate per il momento insufficienti a contrastarlo efficacemente. In questo contesto, il "Piano Nazionale di

Contrasto dell'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020", che costituisce un documento di indirizzo per il contrasto dell'antibiotico-resistenza a livello nazionale, regionale e locale, rappresenta un'occasione per un miglior coordinamento e per una maggiore incisività delle attività al fine di ottenere risultati significativi di miglioramento. Gli obiettivi generali della strategia includono la riduzione della frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti e delle infezioni associate all'assistenza sanitaria in ospedale e in comunità. Nello specifico gli obiettivi principali sono misurati attraverso tre indicatori che le Regioni si sono impegnate a perseguire con Piani e programmi dedicati:

- monitorare il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero e territoriale
- promuovere la consapevolezza nella comunità nell'uso appropriato degli antibiotici
- definire un programma di sorveglianza e controllo delle infezioni correlate all'assistenza.



Per il raggiungimento di questi obiettivi sono necessari sistemi di sorveglianza che, sulla base di indicatori solidi, permettano di monitorare l'andamento delle resistenze e di fornire *feed back* a livello nazionale e locale. Un uso prudente degli antibiotici, la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e strategie di controllo rivolte a tutti i settori sanitari rappresentano azioni fondamentali contro la selezione e la trasmissione di batteri resistenti.

Sommario

In sintesi	2
Antibiotico-resistenza: un problema di sanità pubblica	5
Il sistema di sorveglianza AR-ISS	5
I dati per il 2018.....	7
I <i>trend</i> 2012-2018	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16
Enterococchi.....	17
<i>Enterococcus faecalis</i>	17
<i>Enterococcus faecium</i>	18
<i>Escherichia coli</i>	18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
<i>Acinetobacter species</i>	21
Referenti dei laboratori partecipanti alla rete AR-ISS nel 2018	23
Referenti regionali.....	24
Riferimenti utili.....	25



Antibiotico-resistenza: un problema di sanità pubblica

L'antibiotico-resistenza è uno dei principali problemi di sanità pubblica con un forte impatto sia clinico che economico. Negli ultimi decenni ha assunto una rilevanza mondiale tale da indurre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'Unione Europea (UE) ad adottare strategie e azioni coordinate atte a contenere il fenomeno. L'Italia da anni è tra i Paesi in Europa con le più alte percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici utilizzate in ambito ospedaliero. Per combattere questo fenomeno, il 2 novembre 2017 è stato approvato, con un'intesa in Conferenza Stato-Regioni, il PNCAR 2017-2020 che, adottando un approccio *One Health*, definisce il percorso che le istituzioni nazionali, regionali e locali devono seguire per un miglior controllo dell'antibiotico-resistenza nei prossimi anni, individuando strategie coerenti con gli obiettivi dei Piani di azione dell'OMS e dell'UE. L'attività di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano è una delle aree di attività del PNCAR ed è un punto chiave per verificare l'impatto delle strategie adottate e il raggiungimento di alcuni degli indicatori del Piano stesso.

Il sistema di sorveglianza AR-ISS

In Italia, dal 2001 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina in ambito umano il sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, costituito da una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia clinica reclutati su base volontaria, con l'obiettivo primario di descrivere frequenza e andamento dell'antibiotico-resistenza in un gruppo di patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico. La sorveglianza AR-ISS è stata inclusa nel DPCM del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" come sistema di sorveglianza di rilevanza nazionale istituita a livello centrale presso l'ISS. Inoltre, a gennaio 2019, il Ministero della Salute (Circolare del 18/1/2019), ha aggiornato il protocollo della sorveglianza AR-ISS con l'obiettivo di migliorarne la *performance* mediante il coinvolgimento attivo delle Regioni anche attraverso le reti di sorveglianza regionali, quando possibile. Tutto ciò ha permesso di aumentare considerevolmente la rappresentatività regionale e nazionale, passando dal 21% nel 2017 al 36% nel 2018.

Attraverso AR-ISS, l'Italia partecipa alla sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) coordinata dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) che raccoglie dati di antibiotico-resistenza di 30 Paesi europei attraverso la piattaforma informatica, Tessa (The European Surveillance System). I dati italiani sono quindi elaborati, analizzati e confrontati con quelli degli altri Paesi europei e pubblicati ogni anno in occasione della Giornata europea sull'uso consapevole degli Antibiotici (18 novembre). I dati raccolti sono disponibili on line sul sito dell'ECDC nelle pagine dedicate al "Surveillance Atlas of Infectious Diseases".



La sorveglianza AR-ISS ha come obiettivo primario la descrizione dell'antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di patogeni isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in

ambito comunitario che associate all'assistenza sanitaria. Pertanto sono rilevate le sensibilità agli antibiotici, eseguite di *routine* dai laboratori ospedalieri di microbiologia clinica, dei ceppi appartenenti a 8 specie: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*, isolati da sangue o liquor.

La sorveglianza AR-ISS si è avvalsa del seguente supporto:

- referenti regionali che hanno individuato i laboratori partecipanti o, nel caso di sistemi di sorveglianza con una copertura regionale, hanno messo a disposizione i dati relativi all'intera rete regionale
- laboratori di microbiologia che hanno estratto i dati di antibiotico-resistenza della *routine* diagnostica
- coordinamento centrale epidemiologico e microbiologico da parte del Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS, responsabile della raccolta delle informazioni, del controllo di qualità dei dati inviati dai laboratori, della raccolta e dello studio dei ceppi batterici con particolari fenotipi di resistenza inviati dai laboratori (nell'ambito di studi *ad hoc* per approfondimenti su tematiche specifiche rilevanti per la sanità pubblica), delle analisi e della divulgazione dei dati.



I dati per il 2018

Nel 2018 hanno partecipato alla sorveglianza nazionale AR-ISS 98 laboratori distribuiti su tutto il territorio Italiano (erano 55 nel 2017). Rispetto all'anno precedente è aumentata la copertura nazionale (dal 21% al 36%), espressa come proporzione dei giorni di ospedalizzazione in un anno ottenuti dalle SDO (Schede di dimissione ospedaliera) per gli ospedali partecipanti alla sorveglianza rispetto al totale delle strutture in Italia.

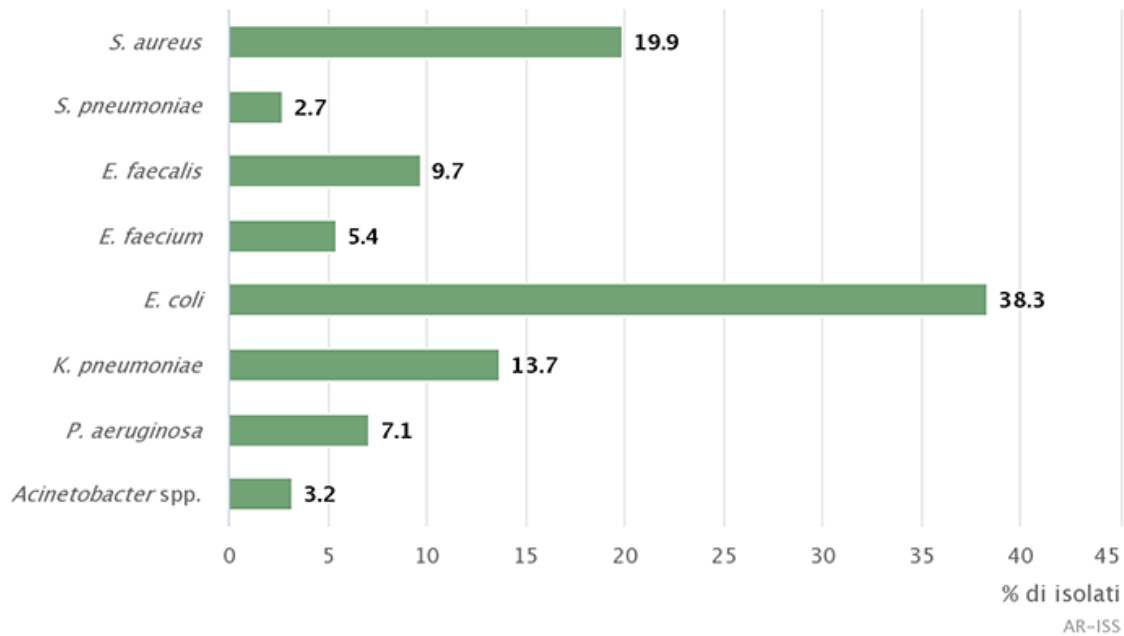
La Tabella 1 riporta i dati di copertura per Regione, da cui emerge che la Sicilia è l'unica ad avere una copertura ancora molto bassa. Sei Regioni (Valle d'Aosta, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Campania) e le Province Autonome di Bolzano e Trento hanno partecipato alla sorveglianza con le proprie reti regionali.

Tabella 1. Copertura nazionale e per Regione, Italia 2018 (dati SDO)

Regioni	Copertura (%)
Piemonte	26,7
Valle d'Aosta	86,7
Lombardia	17,5
P.A. Bolzano	72,2
P.A. Trento	81,9
Veneto	69,5
Friuli Venezia Giulia	74,3
Liguria	18,4
Emilia-Romagna	77,9
Toscana	62,9
Umbria	51,0
Marche	19,7
Lazio	19,8
Abruzzo	16,9
Molise	59,2
Campania	41,9
Puglia	15,6
Basilicata	26,5
Calabria	25,7
Sicilia	8,5
Sardegna	31,3
ITALIA	35,8

La Figura 1 riporta la distribuzione del numero di isolati per patogeno (in totale 43.212). Il 99% è stato ottenuto da sangue e l'1% da liquor. Nella maggiore parte degli isolati è stato isolato *E. coli* (38,3%), seguito da *S. aureus* (19,9%), *K. pneumoniae* (13,7%), *E. faecalis* (9,7%), *P. aeruginosa* (7,1%), *E. faecium* (5,4%), *Acinetobacter* spp. (3,2%) e *S. pneumoniae* (2,7%).

Figura 1. Percentuale di isolati per patogeno, Italia 2018



La maggior parte dei pazienti con infezione invasiva da patogeni sotto sorveglianza è risultata di sesso maschile (56,8%) e con più di 65 anni di età (69,2%) (Tabella 2).

Dal punto di vista dell'area di ricovero, il maggior numero di isolati è pervenuto dall'area Specialità medica (46,2%), seguita dal Reparto di emergenza (18,3%) e dalla Terapia intensiva (14,4%).

Non si sono evidenziate differenze rilevanti fra i diversi patogeni nella distribuzione per sesso, età e area di ricovero.

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti, Italia 2018*

Totale pazienti 43.212	n	%
Sesso	41.242	
Femmina	17.837	43,3
Maschio	23.405	56,8
Classe di età (anni)	41.846	
0-17	1.445	3,5
18-64	11.446	27,4
≥65	28.955	69,2
Area di ricovero ospedaliero	41.973	
Specialità medicina	19.378	46,2
Specialità chirurgica	4.151	9,9
Terapia intensiva	6.058	14,4
Emergenza	7.664	18,3
Pediatria/neonatologia	298	0,7
Ginecologia/ostetricia	322	0,8
Altro	4.102	9,8

* Le percentuali sono state calcolate escludendo la categoria "non riportato"

Le Tabelle 3 e 4 mostrano il profilo di antibiotico-resistenza relativo agli 8 patogeni sotto sorveglianza. Relativamente ai batteri Gram-positivi (Tabella 3) le percentuali di resistenza più alte si osservano per *S. aureus* a meticillina (33,9%), eritromicina (34,6%) e levofloxacina (34,3%); per *S. pneumoniae* a eritromicina (20,3%); per gli enterococchi agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (tra il 35% e il 72%) e per *E. faecium* ai glicopeptidi (18%).

Relativamente ai batteri Gram-negativi (Tabella 4), percentuali di resistenza particolarmente critiche si osservano per *E. coli* alle penicilline e alle cefalosporine di terza generazione (>20%); per *K. pneumoniae* alle penicilline (tra il 46% e il 56%, eccetto l'ampicillina alla quale è sempre resistente), alle cefalosporine di terza generazione (52%) e ai carbapenemi (tra il 24% e il 31%); per *P. aeruginosa* a piperacillina-tazobactam (23,9%), alle cefalosporine di terza generazione

(19%) e ai carbapenemi (tra l'11% e il 17%); per *Acinetobacter* spp. si sono confermati valori molto alti di resistenza (sopra il 70%) verso le principali classi di antibiotici.

Tabella 3. Batteri gram-positivi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2018

Patogeno / Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)	95% IC R (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Meticillina	Oxacillina/Cefoxitina	8.323	33,9	32,9-34,9
Macrolidi	Eritromicina	7.279	34,6	33,5-35,7
Lincosamidi	Clindamicina	7.710	26,9	25,9-27,9
Aminoglicosidi	Gentamicina	7.127	11,1	10,4-11,9
Fluorochinoloni	Levofloxacina	6.559	34,3	33,2-35,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Penicilline	Penicillina	930	2,8	1,8-4,1
Cefalosporine III generazione	Ceftriaxone	806	0,4	0,1-1,1
	Cefotaxime	923	0,4	0,1-1,1
Macrolidi	Eritromicina	1.099	20,3	17,9-22,8
Tetracicline	Tetraciclina	800	17,2	14,7-20,0
Sulfamidici	Cotrimossazolo	348	7,2	4,7-10,4
<i>Enterococcus faecalis</i>				
Penicilline	Ampicillina	4.061	1,3	1,0-1,7
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Streptomicina	2.842	35,4	33,6-37,1
	Gentamicina	2.957	39,9	38,1-41,7
Glicopeptidi	Vancomicina	4.109	1,6	1,2-2,0
	Teicoplanina	4.078	1,8	1,4-2,2
<i>Enterococcus faecium</i>				
Penicilline	Ampicillina	2.257	86,7	85,2-88,0
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Streptomicina	1.683	72,0	69,8-74,1
	Gentamicina	1.653	57,0	54,5-59,4
Glicopeptidi	Vancomicina	2.291	18,9	17,4-20,6
	Teicoplanina	2.280	18,4	16,8-20,0

R, Resistenza; IC, Intervallo di Confidenza



Tabella 4. Batteri gram-negativi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2018

Patogeno / Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)	95% IC R (%)
<i>Escherichia coli</i>				
Penicilline	Ampicillina	7.533	64,5	63,4-65,6
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	15.252	38,8	38,0-39,6
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	14.850	28,5	27,8-29,2
	Ceftazidime	16.042	21,9	21,3-22,6
Carbapenemi	Imipenem	11.379	0,3	0,2-0,4
	Meropenem	15.382	0,3	0,2-0,4
	Ertapenem	12.671	0,6	0,5-0,8
Aminoglicosidi	Amikacina	15.813	0,9	0,7-1,0
	Gentamicina	15.901	16,0	15,5-16,6
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	15.997	41,5	40,7-42,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Penicilline	Ampicillina	2.517	99,6	99,3-99,8
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	5.227	56,2	54,8-57,5
	Piperacillina-Tazobactam	5.751	45,6	44,3-46,9
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	5.225	52,5	51,2-53,9
	Ceftazidime	5.786	52,2	50,1-53,4
Carbapenemi	Imipenem	4.237	24,4	23,1-25,7
	Meropenem	5.634	26,3	25,2-27,5
	Ertapenem	4.634	31,3	29,9-32,6
Aminoglicosidi	Amikacina	5.628	14,0	13,1-14,9
	Gentamicina	5.694	27,0	25,8-28,1
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	5.731	52,5	51,2-53,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Penicilline	Piperacillina-Tazobactam	2.938	23,9	22,4-25,5
Cefalosporine III generazione	Ceftazidime	2.974	19,9	18,5-21,4
	Cefepime	2.617	18,8	17,3-20,3
Carbapenemi	Imipenem	2.329	16,7	15,2-18,2
	Meropenem	2.988	11,2	10,1-12,4
Aminoglicosidi	Amikacina	2.908	5,5	4,7-6,4
	Gentamicina	2.983	12,8	11,7-14,1
<i>Acinetobacter species</i>				
Carbapenemi	Imipenem	1.091	79,7	77,1-82,0
	Meropenem	1.377	78,9	76,7-81,1
Aminoglicosidi	Amikacina	1.050	68,7	65,8-71,5
	Gentamicina	1.369	77,0	74,7-79,2
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	1.347	81,0	78,8-83,1

R, Resistenza; IC, Intervallo di Confidenza

La Figura 2 mostra la percentuale di resistenza nelle Regioni italiane per il 2018 di quattro combinazioni patogeno/antibiotico particolarmente importanti per la sorveglianza e sotto osservazione a livello europeo da parte dell'ECDC:

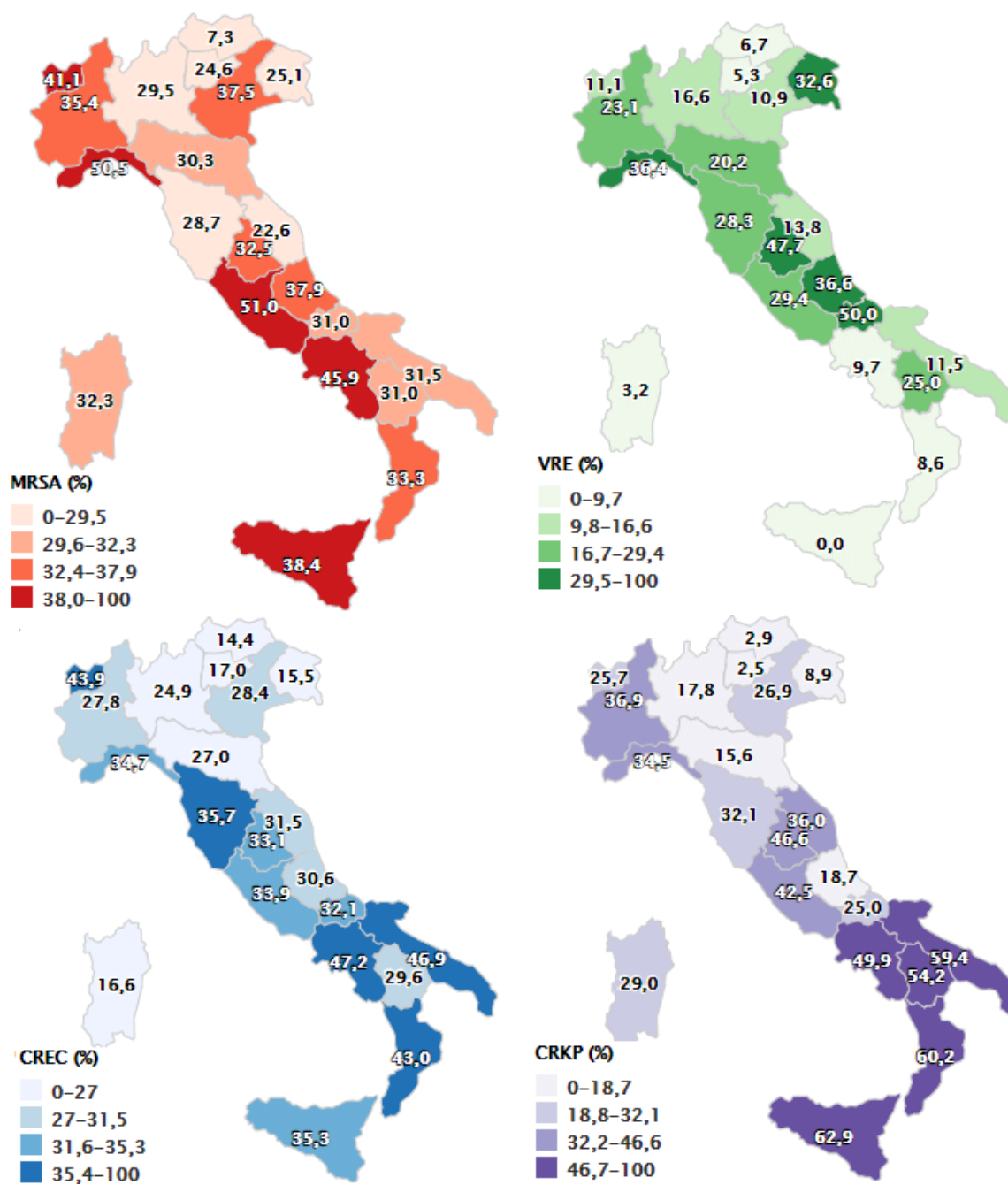
- *S. aureus* resistente alle meticillina (MRSA)
- *E. faecium* resistente alla vancomicina (VRE-*faecium*)
- *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione (CREC)
- *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi (CRKP).

La percentuale di resistenza della *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi in questo report si riferisce alla resistenza ad almeno un antibiotico tra imipenem, meropenem ed ertapenem. La percentuale di resistenza quindi può risultare più elevata rispetto a quella riportata nella sorveglianza EARS-Net (ECDC) che considera la resistenza soltanto a imipenem e/o meropenem, escludendo ertapenem.

Tendenzialmente si rileva una certa variabilità territoriale e, solo per la resistenza ai carbapenemi, i valori più alti si concentrano prevalentemente nelle Regioni meridionali.



Figura 2. Percentuali di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico sotto sorveglianza per Regione, anno 2018*

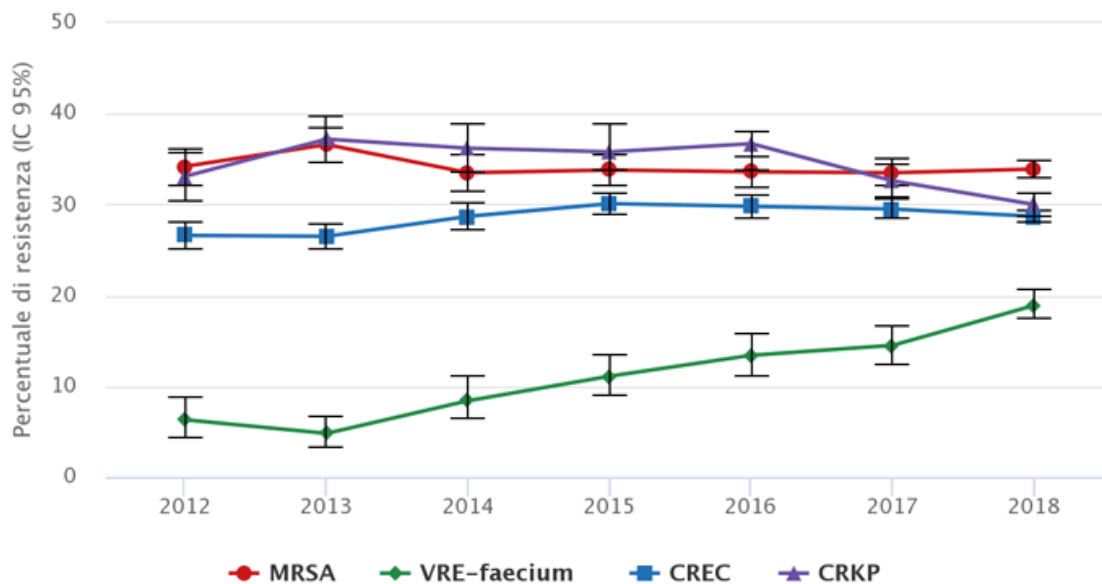


*Le classi di intensità di resistenza sono identificate in base ai quartili della distribuzione nazionale

I trend 2012-2018

La Figura 3 mostra l'andamento temporale negli ultimi 7 anni (2012-2018) delle quattro combinazioni patogeno/antibiotico prese in esame e sotto osservazione a livello europeo. La percentuale di MRSA si è mantenuta stabile nel tempo intorno al 34%, mentre incrementi significativi sono stati riscontrati nella percentuale dei ceppi di *E. faecium* resistenti alla vancomicina, come osservato anche nel resto d'Europa. Un lieve aumento nella percentuale di isolati di *E. coli* resistenti alle cefalosporine di terza generazione si è riscontrato fino al 2015, successivamente il valore si è mantenuto stabile (intorno al 30%). Va evidenziato un calo significativo nella percentuale di isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (dal 36,7% nel 2016 al 30% nel 2018) negli ultimi due anni di osservazione. Le percentuali medie di resistenza a livello europeo risultano sistematicamente inferiori a quelle osservate in Italia. Nel 2018, i valori medi europei dei principali profili di resistenza sono stati i seguenti: MRSA 16,4%, VRE-*faecium* 17,3%, CREC 15,1%, CRKP 7,5%.

Figura 3. Percentuale di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico, Italia 2012-2018*



AR-ISS

MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina
 VRE-*faecium*, *E. faecium* resistente alla vancomicina
 CREC, *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione
 CRKP, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi*

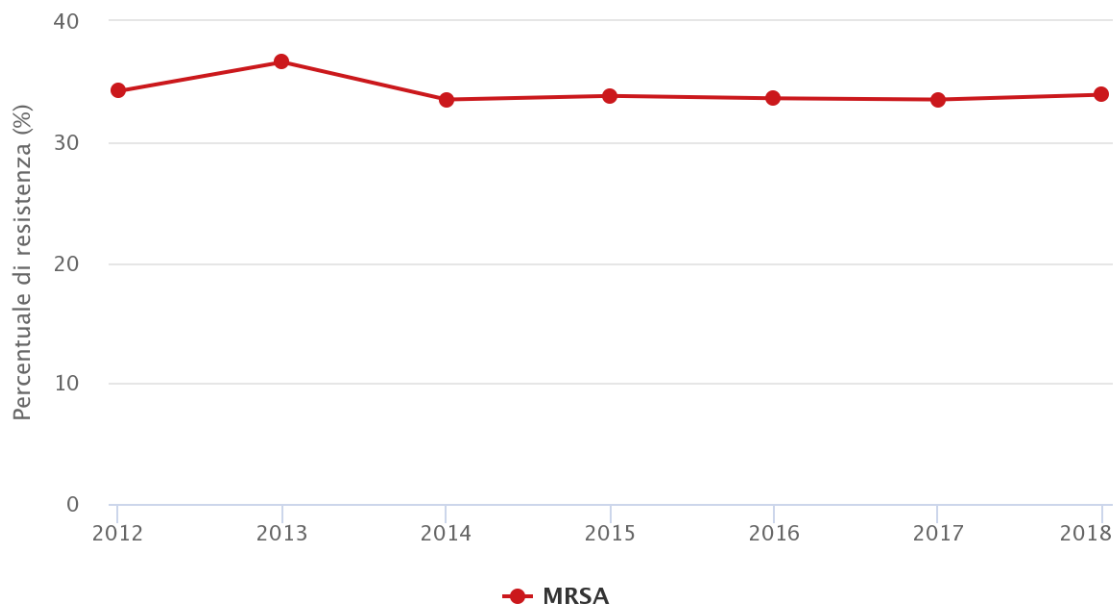
*Questi andamenti sono stati confermati da un modello di analisi multivariata in cui si è tenuto conto delle caratteristiche demografiche dei pazienti, del reparto ospedaliero di ricovero, dell'area geografica e della variabilità tra i laboratori partecipanti.

Le Figure 4-11 rappresentano l'andamento temporale delle percentuali di resistenza a diverse classi di antibiotici o a singoli antibiotici per ognuno degli 8 patogeni sotto sorveglianza. La resistenza a una classe è stata definita come resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe.

Staphylococcus aureus

In Italia, la percentuale di MRSA continua a mantenersi stabile, intorno al 34%, mentre a livello europeo, dove si osserva un valore medio pari a circa la metà di quello del nostro Paese, negli ultimi anni si è osservato un lieve calo (Figura 4).

Figura 4. *S. aureus*: resistenza alla meticillina, Italia 2012-2018



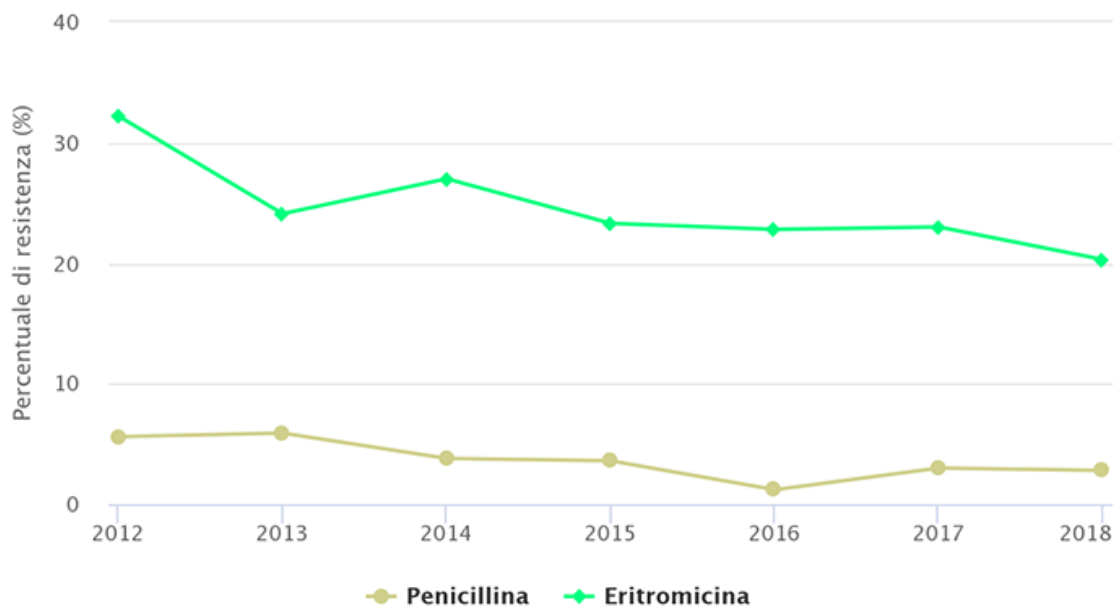
AR-ISS

S. aureus è un importante patogeno dell'uomo e può causare sia infezioni lievi della cute che infezioni gravi quali polmoniti, meningiti, endocarditi e osteomieliti. *S. aureus* è diffuso sia a livello comunitario che ospedaliero dove rappresenta una delle principali cause di batteriemia. La diffusione di *S. aureus* resistente alla meticillina (oxacillina/cefoxitina) e ad altri agenti beta-lattamici rappresenta un importante problema di sanità pubblica. Per molti anni il trattamento di elezione per combattere gli MRSA è stato basato sull'uso dei glicopeptidi, in particolare vancomicina; tuttavia, l'uso eccessivo e non prudente di questo antibiotico ha portato all'emergere di ceppi con diminuita sensibilità alla vancomicina. Da qualche anno sono stati introdotti nella pratica clinica nuovi antibiotici, quali linezolid e daptomicina, per il trattamento delle infezioni gravi da MRSA.

Streptococcus pneumoniae

In Italia, negli ultimi anni si è osservata una tendenza alla diminuzione nella percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina (dal 5,6% nel 2012 al 2,8% nel 2018) e all'eritromicina (dal 32,2% nel 2012 al 20,3% nel 2018) (Figura 5).

Figura 5. *S. pneumoniae*: resistenza a penicillina ed eritromicina, Italia 2012-2018



AR-ISS

S. pneumoniae (o pneumococco) è il più frequente agente eziologico delle infezioni respiratorie batteriche a livello comunitario, soprattutto in bambini, anziani e pazienti immunocompromessi. Si trasmette attraverso le secrezioni respiratorie e può causare gravi patologie, come la polmonite, la meningite e la sepsi, ma anche epiglottite, osteomielite, endocardite, artrite settica. L'Italia, come la maggior parte dei Paesi europei, ha implementato un programma di vaccinazione sia per i bambini, con vaccini coniugati polivalenti (PCV), che per gli adulti ad alto rischio (come anziani e immunocompromessi) cui è raccomandata una schedula sequenziale (vaccino PCV seguito da vaccino polisaccaridico). La diffusione della resistenza alla penicillina (e ai beta-lattamici in generale) nei ceppi di pneumococco rappresenta un aspetto particolarmente temibile, con ripercussioni sulle terapie (soprattutto della meningite). Inoltre, anche la resistenza ad altre classi di antibiotici è un fenomeno da controllare, soprattutto i macrolidi molto utilizzati anche in maniera inappropriata nella terapia delle infezioni del tratto respiratorio.

Una più elevata copertura vaccinale, una migliore copertura sierotipica e una maggiore efficacia dei vaccini coniugati hanno, probabilmente, avuto un impatto anche sull'epidemiologia dei ceppi di *S. pneumoniae* non sensibili agli antibiotici. Il monitoraggio a lungo termine della non sensibilità antimicrobica sarà fondamentale per rilevare la comparsa di sierotipi non vaccinali e non sensibili.

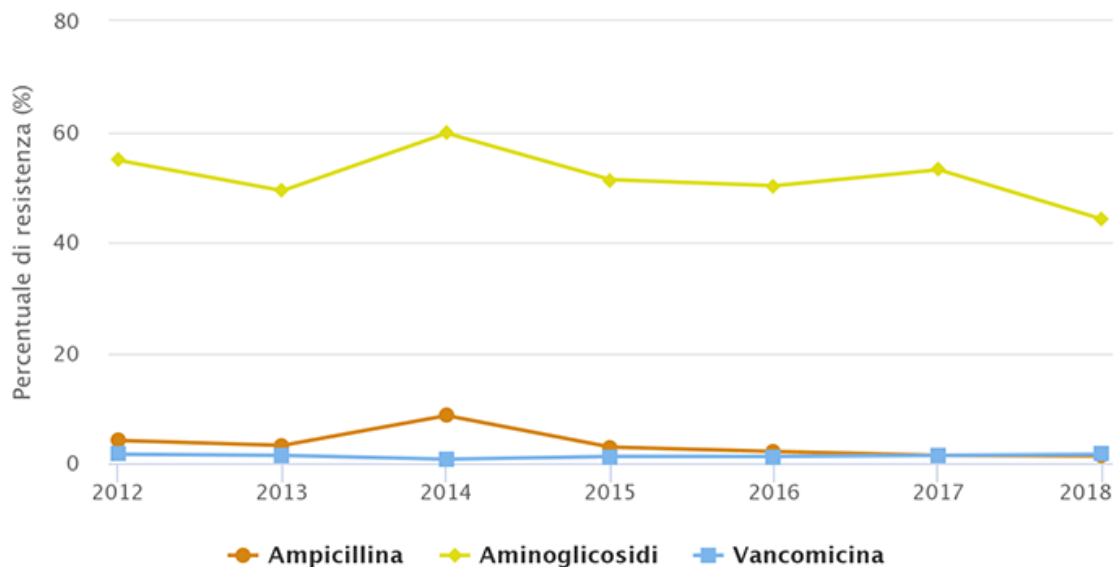
Enterococchi

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. Al genere *Enterococcus* appartengono più di 50 specie, prevalentemente rappresentate da *E. faecalis* ed *E. faecium*, ritenuti tra i più importanti patogeni ospedalieri. Gli enterococchi sono intrinsecamente resistenti a diversi antibiotici, tra cui cefalosporine, sulfonamidi e aminoglicosidi a basse concentrazioni. Gli aminoglicosidi, come gentamicina o streptomina, hanno un effetto sinergico in combinazione con penicilline o glicopeptidi per la terapia delle infezioni da enterococchi. Questo effetto sinergico si perde se i ceppi presentano un alto livello di resistenza agli aminoglicosidi.

Enterococcus faecalis

In Italia, nel 2018, la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina/streptomina) in *E. faecalis* è stata del 44,1%. Tuttavia si osserva una leggera tendenza alla diminuzione, come in molti altri Paesi europei; inoltre, dai dati emerge che la resistenza alla vancomicina si è mantenuta bassa, poco sopra l'1% (Figura 6).

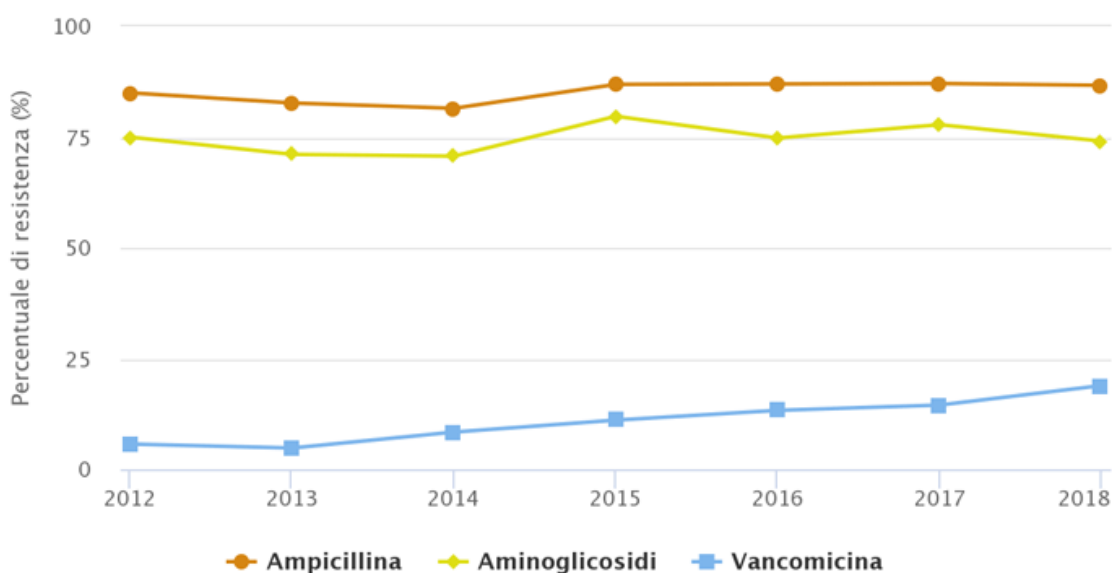
Figura 6. *E. faecalis*: resistenza all'ampicillina, agli aminoglicosidi e alla vancomicina Italia 2012-2018



Enterococcus faecium

La percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio in *E. faecium* si è mantenuta sempre più elevata (>70%) rispetto a *E. faecalis*, così come quella all'ampicillina (>80%) (Figura 7). In Italia, come in molti altri Paesi europei, si è osservato un incremento significativo nella percentuale di resistenza alla vancomicina che, nel 2018, è risultata pari al 18,9%. È evidente la necessità di un attento monitoraggio per comprendere meglio l'epidemiologia, la diversità dei ceppi e i fattori di rischio associati all'infezione.

Figura 7. *E. faecium*: resistenza ad ampicillina, aminoglicosidi e vancomicina, Italia 2012-2018

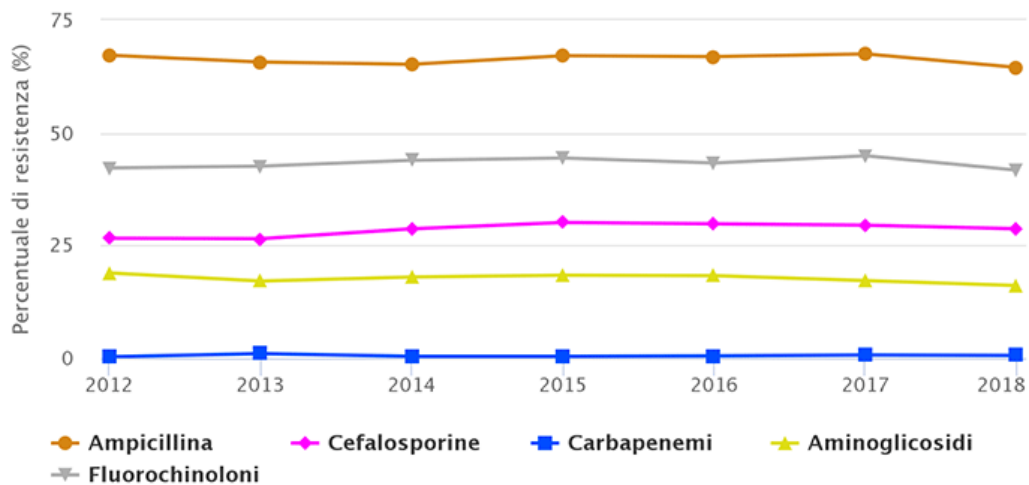


AR-ISS

Escherichia coli

In Italia, tra il 2012 e il 2018, sono state rilevate solo piccole oscillazioni nelle percentuali di isolati di *E. coli* resistenti alle principali classi di antibiotici. In particolare nel 2018 il 64,5% degli isolati sono risultati resistenti all'ampicillina, il 28,7% alle cefalosporine di terza generazione (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime), lo 0,6% ai carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem), il 16,1% agli aminoglicosidi (amikacina, gentamicina) e il 41,7% ai fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina) (Figura 8). Questi valori sono risultati maggiori rispetto alla media europea. Inoltre, la percentuale di resistenza combinata, misurata come resistenza a fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi è stata dell'11,5%, quasi il doppio rispetto alla media europea. 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 Enterobatteriacee resistenti, incluso *E. coli*, è necessaria una maggiore attenzione alla gestione del trattamento e a una riduzione d'uso di questi antibiotici.

Figura 8. *E. coli*: resistenza ad ampicillina, cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, Italia 2012-2018



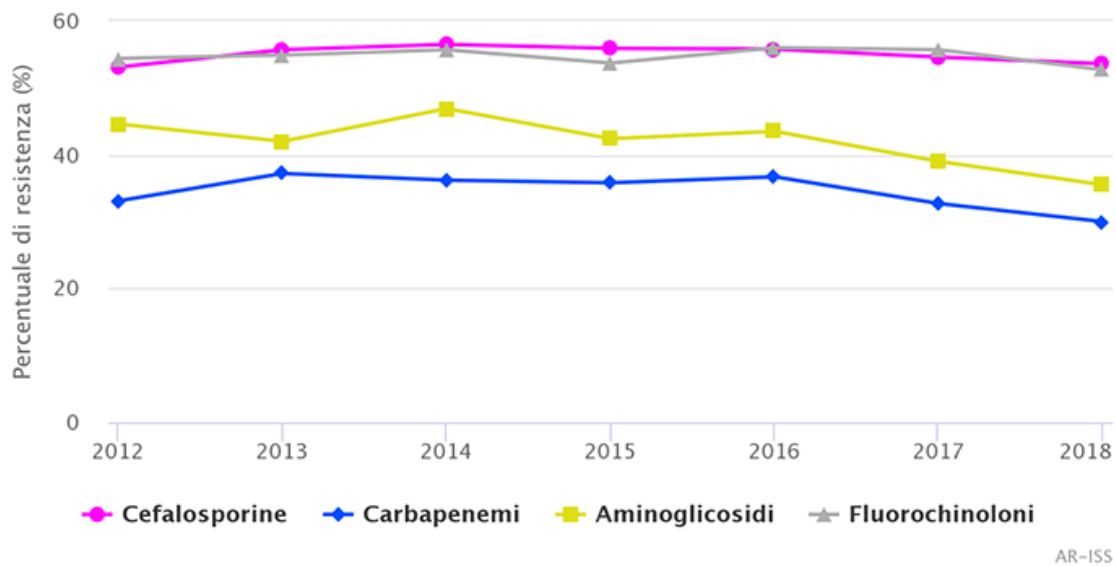
AR-ISS

E. coli fa parte del normale microbiota intestinale dell'uomo, ma è anche la causa più frequente di sepsi e infezioni del tratto urinario, sia di origine comunitaria che ospedaliera; inoltre è associato a infezioni intra-addominali e meningiti neonatali ed è uno dei principali agenti causali delle infezioni di origine alimentare nel mondo. La resistenza in *E. coli* si sviluppa rapidamente attraverso mutazioni o mediante acquisizione di elementi genetici mobili che codificano meccanismi di resistenza, come la produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e carbapenemasi. Le ESBL sono enzimi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, comprese le cefalosporine di terza generazione, e 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. Tuttavia, una minaccia crescente è la resistenza ai carbapenemi mediata da carbapenemasi, che può conferire resistenza praticamente a tutti gli antibiotici beta-lattamici disponibili.

Klebsiella pneumoniae

In Italia, dopo un periodo di sostanziale stabilità, negli ultimi due anni, è stata osservata una diminuzione significativa nella percentuale di isolati di *K. pneumoniae* resistenti a carbapenemi (dal 36,7% nel 2016 al 30,0% nel 2018) e aminoglicosidi (dal 43,5% nel 2016 al 35,5% nel 2018), mentre la resistenza alle cefalosporine di terza generazione e ai fluorochinoloni si è mantenuta piuttosto stabile (entrambe intorno al 53% nel 2018) (Figura 9). Inoltre, la percentuale di resistenza combinata, misurata come resistenza a fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi è stata del 33,2%, molto più alta della media europea (intorno al 20%).

Figura 9. *K. pneumoniae*: resistenza a cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, Italia 2012-2018

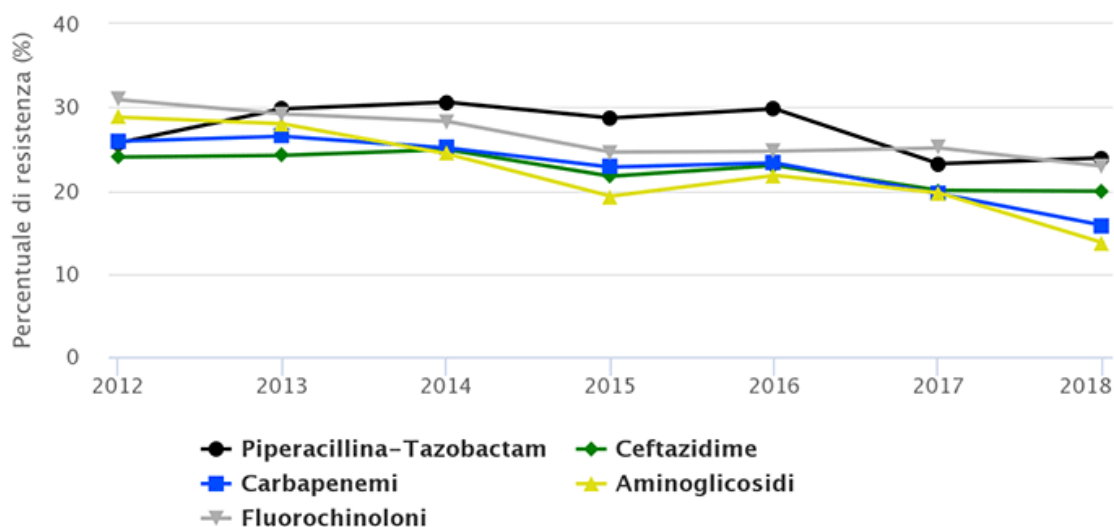


K. pneumoniae è un patogeno opportunisto che normalmente colonizza l'apparato gastrointestinale umano, la cute e il tratto respiratorio superiore. La maggior parte delle infezioni causate da *K. pneumoniae* sono ospedaliere e includono principalmente infezioni dell'apparato respiratorio e batteriemie associate a un'alta mortalità. Nel tempo *K. pneumoniae* ha sviluppato resistenza a diverse classi di antibiotici, limitando così le opzioni terapeutiche disponibili. La produzione di beta-lattamasi di classe A rende il batterio intrinsecamente resistente alle penicilline e alle cefalosporine a spettro ristretto. Negli ultimi anni la produzione di ESBL capaci di rendere inefficaci i beta-lattamici ad ampio spettro, incluse le cefalosporine di terza generazione, 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 beta-lattamici, cefalosporine di terza o quarta generazione e fluorochinoloni.

Pseudomonas aeruginosa

In Italia, dal 2012 al 2016, non si sono riscontrate variazioni di rilievo nella percentuale di isolati di *P. aeruginosa* resistenti alle principali classi di antibiotici utilizzati per il trattamento di queste infezioni invasive, mentre negli ultimi due anni si è osservata una generale diminuzione (Figura 10). Nel 2018, la percentuale di resistenza più alta è stata osservata per piperacillina-tazobactam (23,9%), seguita da fluorochinoloni (22,9%), ceftazidime (19,9%), carbapenemi (15,8%) e aminoglicosidi (13,7%). Questi valori sono risultati abbastanza in linea con la media europea.

Figura 10. *P. aeruginosa*: resistenza a piperacillina-tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, Italia 2012-2018



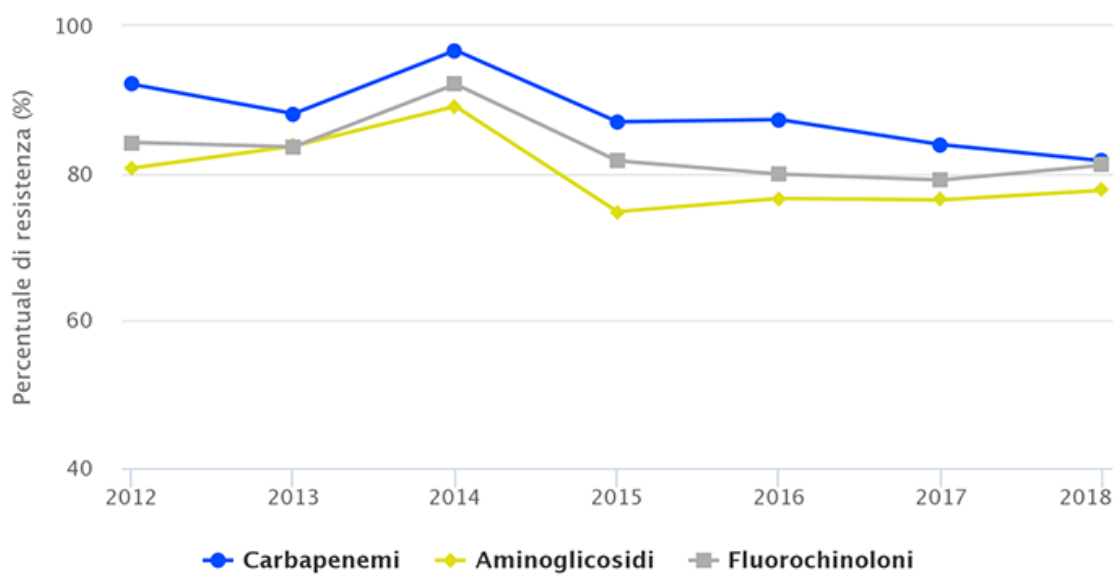
AR-ISS

P. aeruginosa è un batterio presente nell'ambiente e nelle acque. È un patogeno opportunisto e una delle principali cause di infezione nei pazienti ospedalizzati immunocompromessi. Provoca comunemente polmonite associata all'assistenza sanitaria (inclusa quella associata alla ventilazione meccanica), infezioni del sangue e del tratto urinario. *P. aeruginosa* è intrinsecamente resistente alla maggior parte degli agenti antimicrobici a causa della sua capacità selettiva di impedire a varie molecole antibiotiche di penetrare nella sua membrana esterna. 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.

Acinetobacter species

In Italia, per l'*Acinetobacter* spp., si sono riscontrati valori di resistenza e di multi-resistenza particolarmente elevati e significativamente superiori alla media europea. In particolare, la multi-resistenza ha superato già da alcuni anni il 70% (Figura 11). Nel 2018 la percentuale più alta di resistenza si è osservata per i carbapenemi (81,7%), seguita dai fluorochinoloni (81,1%) e aminoglicosidi (77,7%).

Figura 11. *Acinetobacter* spp.: resistenza ai carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, Italia 2012-2018



AR-ISS

Il genere *Acinetobacter* è costituito da un gran numero di specie. Il gruppo dell'*Acinetobacter baumannii* comprende le principali specie patogene per l'uomo, associate soprattutto alle infezioni correlate all'assistenza sanitaria, tra cui polmonite, sepsi e infezioni del tratto urinario. I fattori di rischio per l'infezione comprendono l'età avanzata, la presenza di gravi patologie concomitanti, lo stato di immunosoppressione, gravi traumi o lesioni da ustioni, procedure invasive, ventilazione meccanica e degenza ospedaliera prolungata. Le specie di *Acinetobacter* sono intrinsecamente resistenti alla maggior parte degli agenti antimicrobici grazie alla loro capacità selettiva di impedire a varie molecole di penetrare nella loro membrana esterna. I gruppi antimicrobici che rimangono attivi includono alcuni fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi e polimixine. I ceppi multi-resistenti rappresentano un grosso problema di sanità pubblica, poiché le opzioni terapeutiche per il trattamento delle infezioni causate da questi microrganismi sono molto limitate e l'implementazione delle misure di controllo pone alcune difficoltà. Tra le misure da adottare per contrastare la diffusione delle infezioni da *Acinetobacter* multi-resistente ci sono la rapida diagnosi di laboratorio, lo screening e l'isolamento dei pazienti ad alto rischio, le procedure di controllo delle infezioni e la *stewardship* antibiotica.

Referenti dei laboratori partecipanti alla rete AR-ISS nel 2018

Abruzzo: V. Savini, AUSL Pescara, *Pescara*; **Basilicata:** E. Vitullo, N. Nuzzolese, Osp. Madonna delle Grazie, *Matera*; **Calabria:** C. Girdali, AO Cosenza- P.O Annunziata, *Cosenza*; G. Matera, AOU Mater Domini, *Catanzaro*; P. Minchella, AO Pugliese Ciaccio, *Catanzaro*; **Campania:** G. Amato, A.O. A. Cardarelli, *Napoli*; M. Bernardo, A.O. Specialistica dei Colli, *Napoli*; R. Campagnuolo, A. O. Santobono-Pausillipon-Presidio Santobono, *Napoli*; M. R. Catania, A.O.U. Federico II, *Napoli*; E. Cavalcanti, IRCCS "Fondazione Pascale" (Istituto Nazionale Tumori), *Napoli*; P. De Cristofano, P.O. S. Giovanni Bosco, *Napoli*; P. De Rosa, P.O. Castellammare di Stabia, *Castellammare di Stabia (NA)*; A. Folgore/M. R. Iovene, A.O.U. Università Degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", *Napoli*; C. Grasso, P.O. Sant'Angelo dei Lombardi, *Avellino*; R. Greco, A.O. S. Anna e S. Sebastiano *Caserta*; D. Izzo/F. D'Agostino, A.O. G. Rummo, *Benevento*; M. Mungiguerra, P.O. G. Moscati, *Aversa(CE)*; M. Rega/S. Noviello, A.O. S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, *Salerno*; I. Ricciardi, A.O. Santobono-Pausillipon-Presidio Pausillipon, *Napoli*; P. Sabatini, P.O. Nocera Inferiore, *Nocera Inferiore (SA)*; B. Sarnelli, P.O. Loreto Mare, P.O. dei Pellegrini, P.O. Ascalesi, *Napoli*; S. Spagnuolo, P.O. San Paolo, *Napoli*; M. Taddeo, A.O. S. G. Moscati, *Avellino*; **Emilia-Romagna:** A. Calderaro, A.O.U. Ospedali Riuniti, *Parma*; C. Carillo/A. Barozzi, A.O.U. S. Anna di Ferrara, *Ferrara*; E. Carretto Osp. S. Maria Nuova, *Reggio-Emilia*; M. Malpeli, Osp. Fidenza, *Fidenza (PR)*; M. C. Re/S. Ambretti, A.O.U. S. Orsola-Malpighi, *Bologna*; V. Sambri/ M. F. Pedna, Lab. Unico Centro Servizi AUSL della Romagna, *Cesena (FC)*; M. Sarti, Nuovo Osp. Civile S. Agostino-Estense, *Modena*; M. Sarti/ C. Venturelli, A.O.U. Policlinico, *Modena*; R. Schiavo/M. Confalonieri/I. Peroni, Osp. Piacenza, *Piacenza*; **Friuli Venezia Giulia:** G. Basaglia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale", *Pordenone*; M. Busetti, A.S.U.I. di Trieste, *Trieste*; A. Sartor, A.S.U.I. di Udine, *Udine*; **Lazio:** P. Bernaschi, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, *Roma*; A. Di Caro, Ospedale Lazzaro Spallanzani, *Roma*; M. Meledandri, Presidio S. Filippo Neri, *Roma*, G. Parisi, Osp. S. Camillo, Padiglione Malpighi, *Roma*; T. Spanu, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, *Roma*; **Liguria:** C. Burgarello, Osp. S. Paolo, *Savona*; P. A. Dusi, Osp. di Sanremo, *Sanremo*; **Lombardia:** E. Bianchi, ASST-Melegnano e della Martesana-P.O. Vizzolo Predabissi, *Melegnano*; P. Cichero, Osp. S. Raffaele, *Milano*; C. Farina, A.S.S.T. Papa Giovanni XXIII, *Bergamo*; A. Grancini, Fondazione IRCCS Ca' Granda Osp. Maggiore Policlinico, *Milano*, P. Mirri, Osp. Civile, *Legnano (MI)*; D. Morelli, Istituto Nazionale Tumori, *Milano*; A. Papa, Osp. Valduce, *Como*; B. Pini, Osp. A. Manzoni ASST di Lecco, *Lecco*; S. Signorelli, ASST Vercate Osp. di Vercate, *Vercate (Monza Brianza)*; **Marche:** F. Orecchioni, Ospedale Torrette Umberto I, *Ancona*; **Molise:** C. Pepe, Osp. F. Veneziale, *Isernia*; R. Russo, Osp. S. Timoteo, *Termoli (CB)*; M. Scutellà, P.O. A. Cardarelli, *Campobasso*; **P.A. Bolzano:** R. Aschbacher, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio Sanitario di Bolzano, *Bolzano*; **P.A. Trento:** P. Gualdi, Osp. S. Maria del Carmine, *Rovereto (TN)*; P. Lanzafame/M. Gaino, Osp. S. Chiara, *Trento*; **Piemonte:** G. De Intinis, OIRM-S. Anna, *Torino*; L. Fossati, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Osp. Molinette, *Torino*; F. Milano, Osp. S. Andrea, *Vercelli*; F. Piana, A.O. S. Croce e Carle, *Cuneo*; A. Rocchetti, A.O. S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, *Alessandria*; I. Vada, Osp. Cardinal Massaia, *Asti*; **Puglia:** R. De Nittis, Azienda Mista Ospedaliera Universitaria OO.RR Foggia, *Foggia*; G. Miragliotta/A. Mosca, Università degli Studi di Bari Facoltà di Medicina e Chirurgia-Dipart. DIM, *Bari*; **Sardegna:** C. Crociani, Osp. G. Brotzu, *Cagliari*; S. Rubino, A.O.U. di Sassari, *Sassari*; **Sicilia:** A. Giammanco/R. Immordino/T. Fasciana, A.O.U.P. GIACCONE, *Palermo*; A. Imbriani, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, *Catania*; **Toscana:** S. Barnini, A.O.U. Pisana-Osp. Cisanello, *Pisa*; T. Batignani, Osp. riuniti Val di Chiana Senese-Nottola, *Montepulciano (SI)*; L. Bianchi, Osp. S. Jacopo, *Pistoia*; M. G. Cusi/S. Cresti, Policlinico S. Maria Alle Scotte, *Siena*; C. Dodi, Osp. Generale Provinciale S. Giuseppe, *Empoli (FI)*; R. Degli Innocenti, Nuovo Osp. S. Stefano di Prato, *Prato*; I. Galanti, Osp. S. Donato, *Arezzo*; P. Pecile, A.O.U. Careggi, *Firenze*; A. Rebuffat, Osp. di Campostaggia, *Poggibonsi*; S. Valentini, Osp. di Grosseto, *Grosseto*; **Umbria:** A. Mariottini/P. Andreani, Osp. S. Maria, *Terni*; A. Mencacci, Osp. S. Maria della Misericordia, *Perugia*; **Valle d'Aosta:** C. Giacomazzi, Osp. Regionale U. Parini, *Aosta*; **Veneto:** C. Lazzarini, Osp. di S. Donà di Piave, *San Donà di Piave (VE)*; G. Lo Cascio, A.O.U. Integrata di Verona, *Verona*; G. Mezzapelle, Ospedali Riuniti Madre Teresa di Calcutta di Monselice, *Monselice (PD)*; E. Modolo, Osp. di Belluno-Presidio Ospedaliero S. Martino, *Belluno*; C. Motta, Osp. Mater Salutis di Legnago, *Legnago (VR)*; E. Pizzato, Osp. Alto Vicentino, *Santorso (VI)*; M. Rasso, Osp. S. Bortolo di Vicenza, *Vicenza*; R. Rigoli, Osp. Cà Foncello di Treviso, *Treviso*; L. Rossi, A.O. di Padova, *Padova*; P. Sartore, Osp. Civile di Cittadella, *Cittadella (PD)*; C. Scarparo, P.O. di Mestre-Osp. Dell'Angelo, *Mestre (VE)*; A. Tessari, Osp. S. Maria della Misericordia di Rovigo, *Rovigo*; M. Zoppelletto, Osp. S. Bassiano di Bassano del Grappa, *Bassano del Grappa (VI)*

Referenti regionali

Regione	Referente regionale AMR	Referente regionale sorveglianza	Microbiologo
Abruzzo	M. Di Giacomo; G. Parruti	V. Savini; P. Fazii	
Basilicata	M.R. Puzo		
Calabria	B. Caroleo	A. Bisbano	P. Minchella
Campania	B. Sarnelli	B. Sarnelli	B. Sarnelli
Emilia Romagna	M. L. Moro	E. Ricchizzi	S. Ambretti
Friuli Venezia Giulia	S. Brusafarro	G. Basaglia	G. Basaglia
Lazio	A. Silvestri	V. Puro	A. Di Caro
Liguria	C. Sticchi	C. Sticchi	P. A. Dusi; A. Marchese
Lombardia	L. Merlino	E. Brivio	M. Bersani; A. Vitali
Marche	C. Martini	M.M. D'Errico	B. Pieretti
Molise	G. Ripabelli		
Piemonte	R. Raso		A. Rocchetti
Puglia	R. Prato	D. Martinelli; M. Chironna	M.T. Montagna
P.A. Bolzano	V. Moser	E. M. Erne	R. Aschbacher; E. Pagani
P.A. Trento	L. Fabbri	L. Fabbri	P. Lanzafame
Sardegna	P. Castiglia		
Sicilia	G. Murolo	S. Stefani	S. Stefani; A. Giammanco
Toscana	F. Pieralli	F. Pieralli; S. Forni	G. M. Rossolini
Umbria	G. Bucaneve	M. Palumbo	A. Mencacci
Val d'Aosta	R. Novati	P. E. Nebiolo	C. Giacomazzi
Veneto	M. Saia	G. Scroccaro	C. Scarparo



Riferimenti utili

- Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf
- Istituto Superiore di Sanità. Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS) Protocollo 2019
<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=67715&parte=1%20&serie=null>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Report 2017 <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data>
- Surveillance Atlas of Infectious Diseases: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

Le immagini dei microorganismi riportate in questo report sono tratte dalla Public Health Image Library (PHIL) dei CDC. Le immagini sono state fornite dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)



