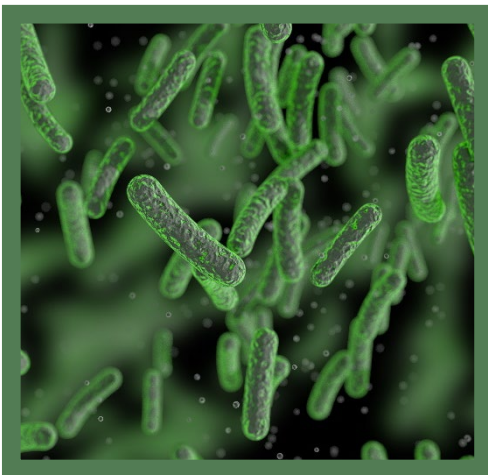




CPE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi

Dati 2019



Istituto Superiore di Sanità

CPE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Dati 2019

Simone Iacchini*, Fortunato "Paolo" D'Ancona*, Veronica Bizzotti*,
Stefania Giannitelli*, Monica Monaco*, Giulia Errico*, Stefania Bellino*,
Patrizio Pezzotti*, Annalisa Pantosti*, Stefania Iannazzo^

**Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità*

^Servizio di Prevenzione ASL Roma 3, già Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute

Istituto Superiore di Sanità

CPE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Dati 2019.

Simone Iacchini, Fortunato "Paolo" D'Ancona, Veronica Bizzotti, Stefania Giannitelli, Monica Monaco, Giulia Errico, Stefania Bellino, Patrizio Pezzotti, Annalisa Pantosti, Stefania Iannazzo
2020, iii, 7 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2020

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. Il protocollo della sorveglianza è stato successivamente aggiornato il 6 dicembre 2019. Da gennaio 2020 è attivo il sistema di segnalazione online con accesso diretto da parte delle Regioni ed è previsto anche un cambio nel nome della sorveglianza in Sorveglianza degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi (*Carbapenem-Resistant Enterobacterales*, CRE CRE). I dati delle segnalazioni sono stati raccolti e analizzati presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità.

Istituto Superiore di Sanità

CPE: national surveillance of bloodstream infections due to carbapenemase producing Enterobacterales. Data 2019.

Simone Iacchini, Fortunato "Paolo" D'Ancona, Veronica Bizzotti, Stefania Giannitelli, Monica Monaco, Giulia Errico, Stefania Bellino, Patrizio Pezzotti, Annalisa Pantosti, Stefania Iannazzo
2020, iii, 7 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2020 (in Italian)

The rapid increase in Italy of bloodstream infections due to carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) led in 2013 the Italian Ministry of Health to start a national surveillance for CPE. The surveillance protocol was reviewed on 6 December 2019. From January 2020 Regional Health Authorities can report cases by accessing to the online case reporting system, furthermore the name of surveillance will change in surveillance of Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE). Reporting and data analysis was conducted by the Department of Infectious Diseases of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy).

Per informazioni su questo documento scrivere a: simone.iacchini@iss.it

Attività realizzata con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – CCM

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

Citare questo documento come segue:

Iacchini S, D'Ancona F, Bizzotti V, Giannitelli S, Monaco M, Errico G, Bellino S, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo S. *CPE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Dati 2019*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2020).

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

A cura del Servizio Comunicazione Scientifica-COS (Direttore *Paola De Castro*)
Redazione: *Sandra Salinetti* (COS) e *Stefania Giannitelli* (Dipartimento Malattie Infettive).
Progetto grafico: *Sandra Salinetti* (COS)

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*



Indice

Indice	i
In sintesi	iii
Il sistema di sorveglianza CPE.....	1
Dati per il 2019	1
Limiti dell'analisi dei dati.....	6
Sviluppi futuri	6
Riferimenti utili.....	7

In sintesi

- Questo rapporto presenta i dati del 2019 relativi alla sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (*Carbapenemase-Producing Enterobacterales*, CPE). I dati si riferiscono alle segnalazioni con una diagnosi effettuata nel periodo 1° gennaio 2019 - 31 dicembre 2019 inviate dalle strutture assistenziali e ricevute dall'ISS entro luglio 2020.
- Oltre 2.400 casi diagnosticati e segnalati nel 2019 evidenziano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi, soprattutto in pazienti ospedalizzati.
- Nel 2019 l'incidenza dei casi segnalati è risultata in aumento rispetto al triennio precedente.
- L'Italia centrale è l'area con maggiore incidenza di casi segnalati ed insieme al Sud Italia ha mostrato un incremento del tasso di incidenza rispetto al 2018.
- I soggetti maggiormente affetti da infezioni da CPE sono maschi, tra 60 e 79 anni di età, ospedalizzati e ricoverati nei reparti di terapia intensiva.
- Il patogeno maggiormente diffuso è *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi di tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi), tuttavia nel 2019 si osserva un consistente aumento di ceppi produttori di carbapenemasi di tipo NDM (New Delhi metallo beta-lattamasi), aumento già osservato in misura minore nel 2018.

Il sistema di sorveglianza CPE

La sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE), istituita nel 2013 con Circolare del Ministero della Salute, raccoglie e analizza le segnalazioni dei casi di batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli* resistenti ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi da tutto il territorio nazionale, con l'obiettivo di monitorare la diffusione e l'evoluzione di queste infezioni e sviluppare strategie di contenimento adeguate.

I dati analizzati si basano sulle segnalazioni anonime e individuali inviate dagli Ospedali/Aziende Ospedaliere e dalle Unità Sanitarie Locali al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dove vengono raccolte, registrate in un database dedicato e analizzate dal Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS.

Dati per il 2019

In Italia, nel 2019 sono stati segnalati 2.457 casi di batteriemie da CPE con un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,6 su 100.000 residenti. Il dato è in aumento rispetto al triennio 2016-2018 dove si registrano rispettivamente 2.183, 2.211 e 2.213 casi di batteriemie da CPE¹ e un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,3 su 100.000 residenti (Figure 1 e 2).

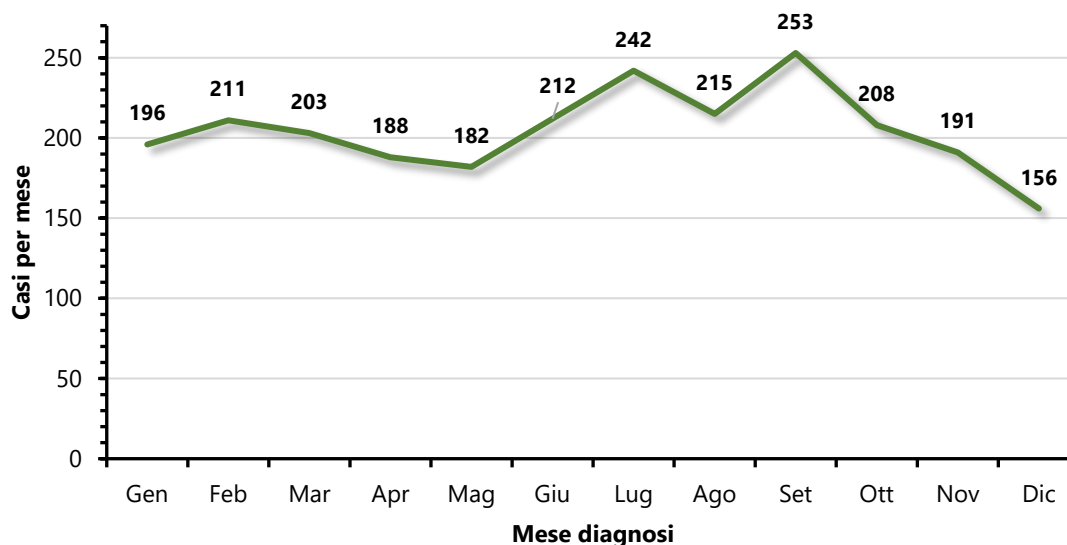


Figura 1. Numero di casi di batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) per mese di diagnosi. Italia, 2019

¹ valori ricalcolati sul database nazionale a luglio 2020

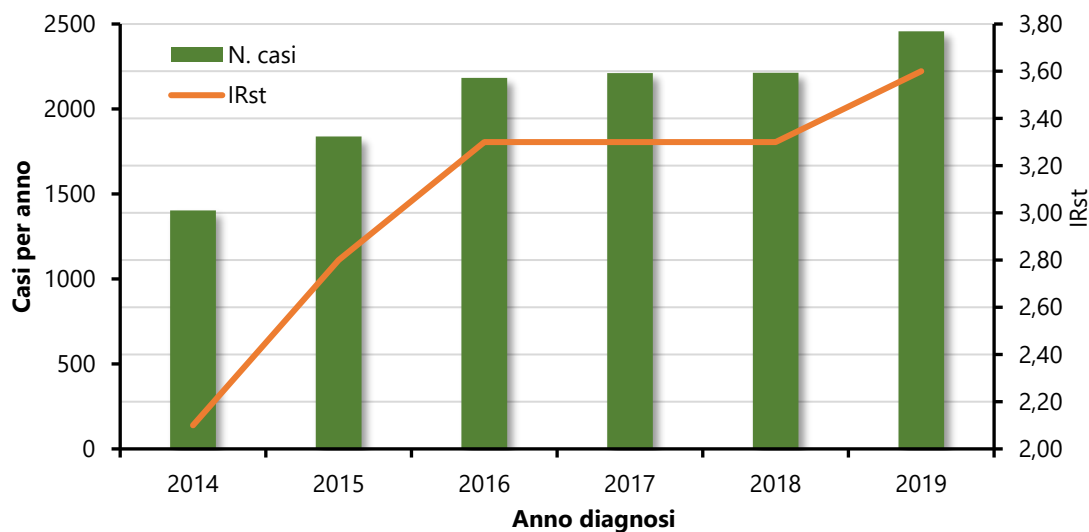


Figura 2: Numero di casi di batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) e tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 residenti (IRst). Italia, 2014-2019

Nel 2019 sono state inviate segnalazioni da 19 Regioni/Province Autonome; non hanno segnalato casi il Molise (nessun caso nel 2018) e la P.A. di Bolzano (2 casi nel 2018). Complessivamente le segnalazioni sono arrivate da 240 Ospedali/Aziende Sanitarie/Unità Sanitarie Locali, in aumento rispetto al 2018 in cui erano 209.

Il Centro Italia è risultata l'area geografica con maggiore incidenza di casi segnalati (IRst=6,1 su 100.000 residenti) seguita da Sud e Isole (IRst=3,8 su 100.000 residenti). Entrambe hanno mostrato un aumento rispetto al 2018 ((IRst rispettivamente 4,4 e 3,1 su 100.000 residenti).

Al contrario, Il Nord ha mostrato una leggera flessione nel 2019, rispetto al 2018 (rispettivamente IRst=2,3 e 2,8 su 100.000 residenti).

Nel Centro, la Regione con la più alta incidenza è il Lazio (IRst=6,9 su 100.000 residenti), nel Sud e Isole la Puglia (IRst=9,5 su 100.000 residenti) e nel Nord la Valle D'Aosta (IRst=9,5 su 100.000 residenti). Nel 2018 l'Emilia-Romagna era risultata la Regione del Nord Italia con la più alta incidenza di casi (IRst=5,2 su 100.000 residenti) (Figura 3).

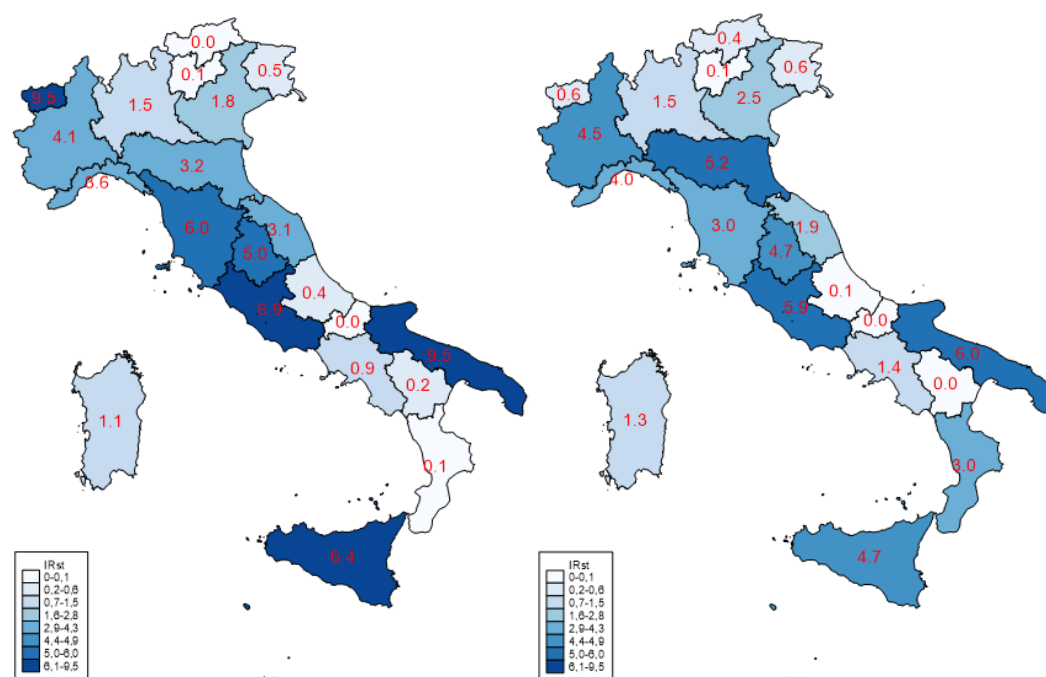


Figura 3. Tasso di incidenza regionale standardizzato per età su 100.000 residenti dei casi segnalati di batteriemie da CPE, diagnosticati nell'anno 2019 (sinistra) e nell'anno 2018 (destra)

La quasi totalità delle batteriemie da CPE diagnosticate nel 2019 è stata causata da *K. pneumoniae* (97,4%), e solo una piccola parte da *E. coli* (2,6%).

I casi segnalati si riferiscono prevalentemente a pazienti di sesso maschile (66,5%), il 95,3% dei casi è di nazionalità italiana. Tra i 90 stranieri, il 38,0% proviene da 8 Paesi dell'Est-Europa e i rimanenti da 27 nazioni diverse; in particolare, il 16,7% degli stranieri proviene dalla Romania. L'età mediana è di 71 anni (range interquartile: 59-79) e la fascia di età maggiormente coinvolta è 60-79 anni (50,8%).

Al momento dell'inizio dei sintomi della batteriemia, l'83,3% dei pazienti si trovava in una struttura ospedaliera, il 13,0% a domicilio e il 3,7% in una struttura residenziale territoriale. Nei casi di ospedalizzazione, l'area di ricovero maggiormente interessata è stata la Terapia intensiva (36,7%), seguita dalla Medicina generale (15,7%) e dalla Chirurgia (11,1%). L'origine presunta della batteriemia è stata attribuita principalmente alla presenza di un catetere venoso centrale/periferico (25,4%), mentre è stata riportata una infezione delle vie urinarie e un'origine primitiva rispettivamente nel 23,1% e 19,3% dei casi (Tabella 1). Rispetto agli anni precedenti queste caratteristiche sono rimaste sostanzialmente invariate.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con batteriemie da CPE segnalate nel 2019

Caratteristica	n.	%
Patogeno		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.393	97,4
<i>Escherichia coli</i>	64	2,6
Sesso*		
Femmina	808	33,5
Maschio	1.601	66,5
Classe di età (anni)**		
0-19	26	1,1
20-39	117	5,0
40-59	470	20,1
60-79	1.190	50,8
80+	540	23,0
Nazionalità***		
Italiana	1.815	95,3
Straniera	90	4,7
Luogo di inizio sintomi§		
Ospedale	2.002	83,3
Domicilio	312	13,0
RSA	89	3,7
Origine presunta dell'infezione§§		
Catetere venoso centrale/periferico	448	25,4
Infezione delle vie urinarie	407	23,1
Primitiva	341	19,3
Infezione addominale	209	11,8
Polmonite	161	9,1
Polmonite associata a ventilazione	95	5,4
Infezione della cute e dei tessuti molli	53	3,0
Infezione da ferita chirurgica	51	2,9
Totale	2.457	
Area di ricovero ospedaliero§§§		
Terapia intensiva	689	36,7
Medicina generale	295	15,7
Chirurgia generale o specialistica	209	11,1
Lungodegenza/Geriatria	102	5,4
Neuro Riabilitativa – Unità Spinale	100	5,3
Ematologia	81	4,3
Altro	400	21,3
Totale	2.002	

* In 48 casi (1,9%), il sesso non è stato riportato

** In 114 casi (4,6%) l'età non è stata riportata

*** In 552 casi (22,5%) la nazionalità non è stata riportata

§ In 54 casi (2,2%) il luogo inizio sintomi non è stato riportato

§§ in 465 casi (18,9%) l'origine dell'infezione non è stata riportata e in 227 casi (9,2%) è stata riportata più di una origine presunta di infezione o un'altra origine di infezione

§§§ In 126 casi (6,3%) il reparto non è stato riportato

Solo nel 66,8% (1.641/2.457) dei casi è stato riportato il tipo di carbapenemasi prodotto dalla specie batterica causa della batteriemia. Nel 46,8% (768/1.641) l'enzima è stato individuato facendo ricorso al solo test fenotipico mentre il test genotipico, da solo o in associazione con il fenotipico, è stato utilizzato nel 53,2% dei casi (873/1.641); questo dato mostra un aumento dell'utilizzo del test genotipico, da solo o in associazione con il fenotipico, rispetto al 2018 (44,1%). Nell'85,9% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi è stato KPC; enzimi di tipo metallo beta lattamasi (MBL) sono stati individuati nell'11,4% dei casi ed enzimi di tipo OXA-48 (oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi) nell'1,3%, mentre in un piccolo numero di isolati (0,5%) è stata riportata la presenza di due diversi enzimi. Questo dato mostra un aumento degli enzimi di tipo metallo beta lattamasi (MBL) rispetto al 2018 (3,4%); l'aumento è presente esclusivamente negli isolati di *K. pneumoniae* (11,1% nel 2019 e 2,7% nel 2018)

Nei 168 isolati in cui è stato utilizzato il test genotipico per identificare l'enzima MBL, sono stati individuati gli enzimi di tipo New Delhi metallo beta lattamasi (NDM) e Verona integron-encoded metallo beta lattamasi (VIM) nell'83,3% (140/168) e 16,7% (28/168) dei casi rispettivamente. Quest'ultimo dato mostra un ulteriore aumento dell'enzima NDM rispetto al biennio 2017 e 2018, quando era stato individuato rispettivamente nel 37,8% (14/37) e 52,5% (21/40) degli isolati con MBL (Tabella 2).

Tabella 2. Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemi nel 2019

Carbapenemasi	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
KPC	1.384	86,4	25	62,5	1.409	85,9
MBL*	178	11,1	9	22,5	187	11,4
KPC+MBL**	3	0,2	0	0,0	3	0,2
OXA-48	17	1,1	5	12,5	22	1,3
MBL*** + OXA-48	2	0,1	1	2,5	3	0,2
KPC + OXA-48	1	0,1	0	0,0	1	0,1
ND	16	1,0	0	0,0	16	1,0
Non indicato	792		24		816	
Totale	2.393		64		2.457	

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

* Genotipo disponibile per 163 MBL: 27 VIM (24 in *K. pneumoniae*; 3 in *E. coli*) e 136 NDM (133 in *K. pneumoniae*; 3 in *E. coli*)

** Genotipo disponibile per 2 MBL: 1 VIM e 1 NDM (solo in *K. pneumoniae*)

*** Genotipo disponibile per 3 MBL: 3 NDM (2 in *K. pneumoniae*; 1 in *E. coli*)

ND Non determinabile (discrepanza tra risultato genotipico e fenotipico)

Limiti dell'analisi dei dati

È importante sottolineare che l'analisi dell'andamento del tasso di incidenza, così come la sua distribuzione sul territorio italiano, potrebbe risentire del fenomeno della sottotifica che risulta di fatto confermata dalle differenze che si osservano confrontando i dati di questa sorveglianza con quelli di altre fonti di dati, tra cui i report regionali, la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS e le pubblicazioni scientifiche. Allo stesso modo, le Regioni potrebbero aver mostrato nel tempo un aumento progressivo dell'aderenza alle segnalazioni, fenomeno che in parte può aver contribuito alla tendenza crescente osservata nel periodo 2014-2016. Inoltre, non si può escludere che 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 rilevante numero di casi in cui non è stato riportato alcun dato sull'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi e il limitato numero di segnalazioni in cui è stata riportata la caratterizzazione genotipica rendono più difficoltoso evidenziare i possibili cambiamenti nella circolazione di ceppi con genotipi diversi.

Sviluppi futuri

Il protocollo della sorveglianza, istituita nel 2013 con Circolare del Ministero della Salute, è stato aggiornato con una Circolare del 6 dicembre 2019 con l'obiettivo di migliorare l'aderenza alla sorveglianza, la qualità dei dati e la tempestività di notifica.

A tale scopo è attivo da gennaio 2020 il sistema di segnalazione online (<https://old.iss.it/site/CRE/default.aspx>) con accesso diretto da parte delle Regioni ed è previsto anche un cambio nel nome della sorveglianza (sorveglianza degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi: *Carbapenem-Resistant Enterobacterales*, CRE).

Riferimenti utili

Per dettagli sulla sorveglianza e sui risultati della sorveglianza negli anni precedenti consultare:

Iacchini S, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo A. *CPE, Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. I dati 2018*. Roma Istituto Superiore di Sanità; 2019. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/rapporto-1-dati-2018.pdf>

Iacchini S, Sabbatucci Ma, Gagliotti C, Rossolini GMa, Moro ML, Iannazzo S, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A. Bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Italy: results from nationwide surveillance, 2014 to 2017. *Euro Surveill* 2019;24(5): pii=1800159. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800159>

Ministero della Salute. Circolare ministeriale "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)", 6 dicembre 2019. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=71962&parte=1%20&serie=null>

Ministero della Salute. Circolare ministeriale "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi (CPE)", 26 febbraio 2013. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie=>

Sabbatucci M, Iacchini S, Iannazzo S, Farfusola C, Marella AM, Bizzotti V, *et al.* *Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 17/18)

Sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) in Italia nel 2017. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2018;31(12). http://old.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE_DICEMBRE.pdf

Istituto Superiore di Sanità

Roma, novembre 2020