

CPE, Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. I dati 2018



CPE

Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)

Rapporto N. 1 - I dati 2018

Novembre 2019

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

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



In sintesi

Questo rapporto presenta i dati della sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) nel 2018. I dati fanno riferimento alle segnalazioni con una diagnosi effettuata nel periodo 1 gennaio 2018-31 dicembre 2018 inviate dalle strutture assistenziali e ricevute dall'ISS entro luglio 2019.

- ✓ Oltre 2.000 casi diagnosticati e segnalati nel 2018 evidenziano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi, soprattutto in pazienti ospedalizzati.
- ✓ Nel periodo 2016-2018, l'incidenza dei casi segnalati è costante.
- ✓ L'Italia centrale è l'area con maggiore incidenza di casi segnalati ed è l'unica ad aver mostrato un aumento del tasso di incidenza rispetto al 2017.
- ✓ I soggetti maggiormente coinvolti sono maschi, in una fascia di età compresa tra 60 e 79 anni, ospedalizzati e ricoverati nei reparti di terapia intensiva.
- ✓ Il patogeno maggiormente diffuso è *Klebsiella pneumoniae* con enzima KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi); a fine 2018, si osserva però un aumento di altri enzimi, in particolare NDM (New Delhi metallo beta lattamasi).



Sommario

In sintesi	2
Il sistema di sorveglianza	4
I dati per il 2018.....	5
Limiti dell'analisi dei dati	9
Sviluppi futuri.....	10
Riferimenti utili.....	11



Il sistema di sorveglianza

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 *K. pneumoniae* ed *E. 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.



I dati per il 2018

In Italia, nel 2018 sono stati segnalati 2.207 casi di batteriemie da CPE con un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,2 su 100.000 residenti. Il dato è in linea con quello del biennio 2016-2017 dove si registravano rispettivamente 2.183 e 2.210 casi di batteriemie da CPE 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, 2018

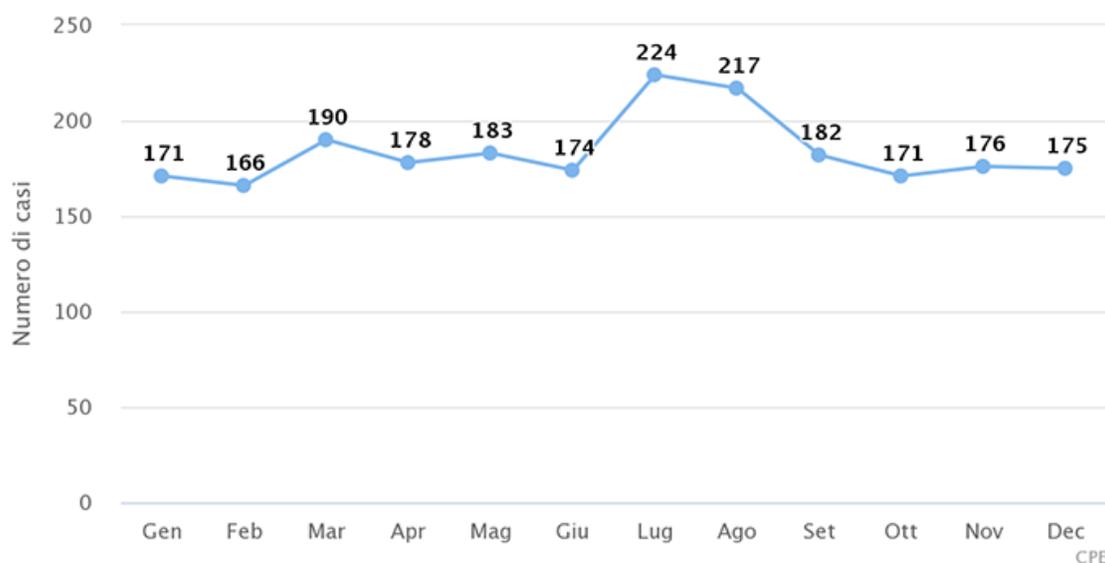
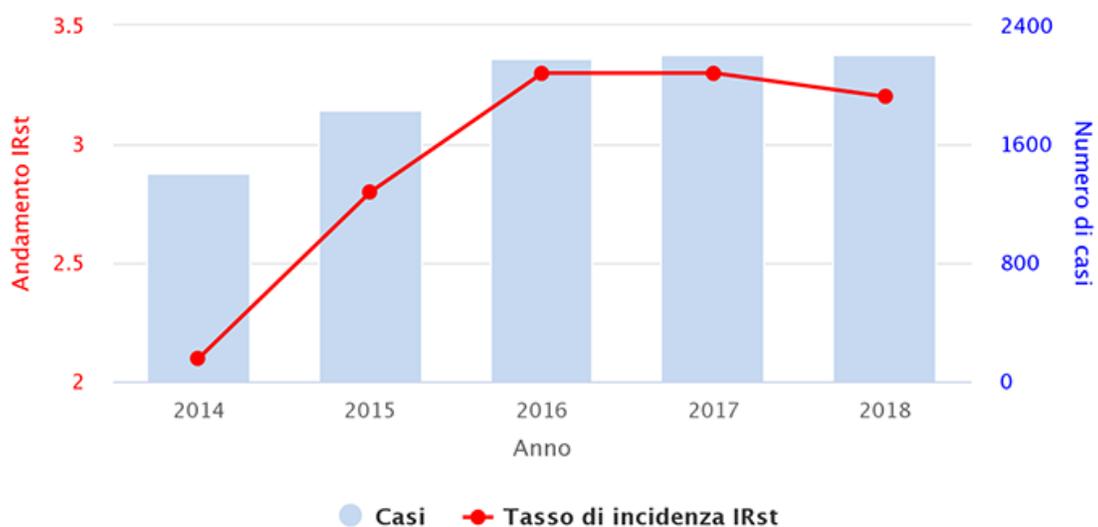
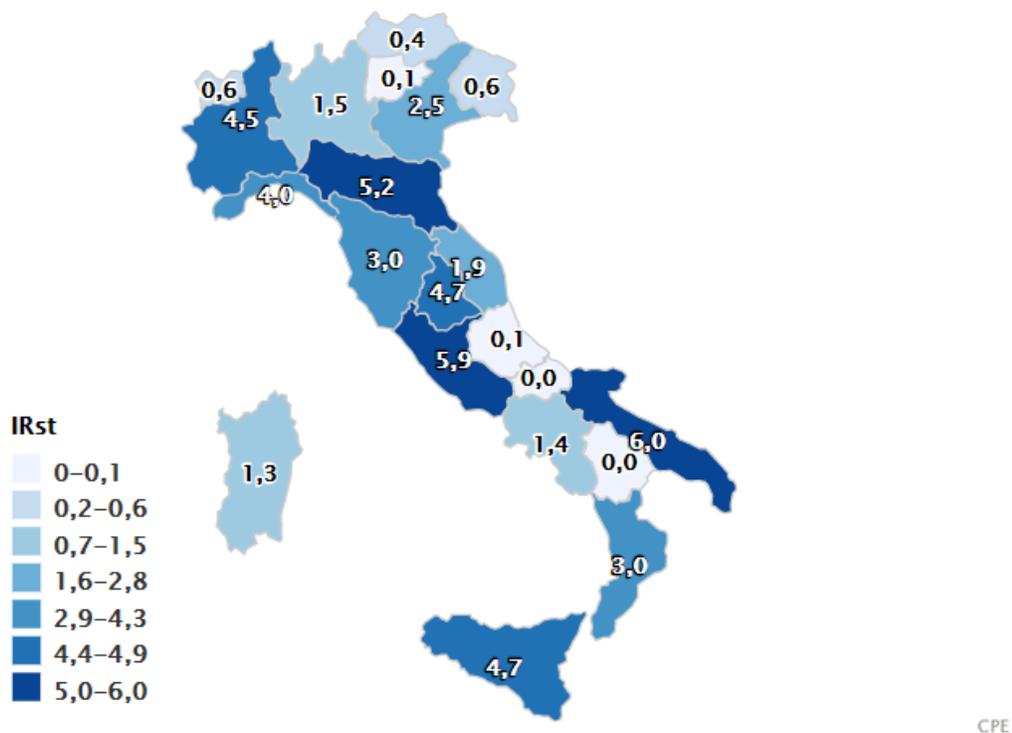


Figura 2: Numero di casi di batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) e tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 residenti (IRst). Italia, 2014-2018



Nel 2018 sono state inviate segnalazioni da 19 Regioni/Province Autonome; non hanno segnalato casi il Molise e la Basilicata che, insieme alla Valle d'Aosta, non avevano segnalato casi neanche nel 2017. Complessivamente le segnalazioni sono giunte da 209 Ospedali/Aziende sanitarie/Unità sanitarie locali. Il Centro Italia è risultata l'area geografica con maggiore incidenza di casi (IRst=4,4 su 100.000 residenti) seguita da Sud e Isole (IRst=3,1 su 100.000 residenti) e dal Nord (IRst=2,8 su 100.000 residenti). Il Centro Italia ha mostrato un aumento di incidenza dei casi rispetto al 2017 (IRst 3,8 su 100.000 residenti). Al contrario, le aree del Nord, e del Sud e Isole hanno mostrato una leggera flessione del tasso di incidenza (IRst 2017 rispettivamente 3,1 e 3,2 su 100.000 residenti). Nel Centro, la Regione con la più alta incidenza è il Lazio (IRst=5,9 su 100.000 residenti), nel Sud e Isole la Puglia (IRst=6,0 su 100.000 residenti) e nel Nord l'Emilia-Romagna (IRst=5,2 su 100.000 residenti). Nel 2017 la Liguria era risultata la Regione del Nord Italia con la più alta incidenza di casi (IRst 6,7 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 2018



La quasi totalità delle batteriemie da CPE diagnosticate nel 2018 è stata causata da *K. pneumoniae* (97,7%), e solo una piccola parte da *E. coli* (2,3%).

I casi segnalati si riferiscono prevalentemente a pazienti di sesso maschile (65,2%); il 94% dei casi è di nazionalità italiana. Tra i 98 stranieri, il 34,0% proviene da 6 Paesi dell'Est Europa; in

particolare, il 19,6% degli stranieri dalla Romania e i rimanenti da 28 nazioni diverse. L'età mediana è di 70 anni (*range* interquartile: 58-79). La fascia di età maggiormente coinvolta è 60-79 anni (48,5%).

Al momento dell'inizio dei sintomi della batteriemia la maggior parte dei pazienti si trovava in una struttura ospedaliera (86,1%); l'11,7% si trovava a domicilio e solo il 2,1% 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 (38,3%), seguito dalla medicina generale (15,9%) e dalla chirurgia (11,3%). L'origine presunta della batteriemia è stata attribuita principalmente alla presenza di un catetere venoso centrale/periferico (24,6%), mentre è stata riportata una infezione delle vie urinarie e un'origine primitiva rispettivamente nel 21,6% e 21,9% 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 2018

		N	%
Patogeno	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.157	97,7
	<i>Escherichia coli</i>	50	2,3
Sesso*	Femmine	758	34,8
	Maschi	1.418	65,2
Età (anni)**	0-19	39	1,8
	20-39	119	5,6
	40-59	443	20,8
	60-79	1.033	48,5
	80+	494	23,2
Nazionalità***	Italiana	1.540	94,0
	Straniera	98	6,0
Luogo di inizio sintomi §	Ospedale	1,848	86,1
	Domicilio	252	11,7
	Residenza sanitaria assistenziale (RSA)	46	2,1
Origine presunta dell'infezione §§	Catetere venoso centrale/periferico	402	24,6
	Primitiva	358	21,9
	Infezione delle vie urinarie	353	21,6
	Infezione addominale	225	13,7
	Polmonite	153	9,3
	Polmonite associata a ventilazione	74	4,5
	Infezione della cute e dei tessuti molli	37	2,3
	Infezione della ferita chirurgica	35	2,1
Totale		2.207	
Reparti §§§	Terapia Intensiva	667	38,3
	Medicina Generale	277	15,9
	Chirurgia generale o specialistica	196	11,3
	Ematologia	116	6,7
	Lungodegenza/Geriatria	104	6,0
	Neuro Riabilitazione - Unità Spinale	48	2,8
	Altri reparti	334	19,2
	Totale		1.848

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

**In 79 casi (3,6%) l'età non è stata riportata

***In 569 casi (25,8%) la nazionalità non è stata riportata

§ In 61 casi (2,8%) il luogo di inizio dei sintomi non è stato riportato

§§ in 319 casi (14,5%) l'origine dell'infezione non è stata riportata e in 251 casi (11,4%) è stata riportata più di una origine presunta di infezione o un'altra origine di infezione

§§§ In 106 casi (5,7%) il reparto non è stato riportato

Solo nel 64% (1.409/2.208) dei casi è stato riportato il tipo di carbapenemasi presente nel batterio causa della batteriemia. L'enzima è stato individuato facendo ricorso principalmente al solo test fenotipico (55,9%; 788/1.409) mentre l'utilizzo del test genotipico da solo o in associazione con il fenotipico è stato utilizzato nel 44,1% dei casi (621/1.409). Nel 92,8% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi è stato KPC; enzimi di tipo metallo beta lattamasi (MBL) sono stati individuati nel 3,4% dei casi e enzimi di tipo OXA-48 (oxacillinasi-48 con attività carbapenemastica) nel 2,2%. In un piccolo numero di isolati (0,6%) è stata riportata la presenza di due diversi enzimi.

Nei 40 isolati in cui è stato utilizzato il test genotipico per identificare l'enzima MBL, sono stati individuati i genotipi New Delhi metallo beta lattamasi (NDM) e Verona integron-encoded metallo beta lattamasi (VIM) nel 52,5% (21/40) e 47,5% (19/40) dei casi rispettivamente. Quest'ultimo dato mostra un aumento dell'enzima NDM rispetto al 2017, quando era stato individuato nel 37,8% (14/37) degli isolati con MBL e l'enzima VIM era risultato più frequente (62,2%, 23/37) (Tabella 2).

Tabella 2: Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemi nel 2018

Carbapenemasi	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Totale	
	n	%	n	%	n	%
KPC	1300	94,3	12	40,0	1312	93,1
MBL**	37	2,7	11	36,7	48	3,4
KPC+MBL***	6	0,4	0	0,0	6	0,4
OXA-48	26	1,9	5	16,7	31	2,2
MBL**** + OXA-48	2	0,1	0	0,0	2	0,1
KPC + OXA-48	1	0,1	0	0,0	1	0,1
N.D.	7	0,5	2	6,7	9	0,6
non indicato	778		20		798	
Totale	2157		50		2207	

KPC: *K. pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48 con attività carbapenemastica; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lattamasi; NDM: New Delhi metallo beta lattamasi
*Genotipo disponibile per 34 MBL: 15 VIM (12 in *K. pneumoniae*; 3 in *E. coli*) e 19 NDM (14 in *K. pneumoniae*; 5 in *E. coli*)

**Genotipo disponibile per 4 MBL: 4 VIM (solo in *K. pneumoniae*)

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

§ N.D.: Non interpretabile (discrepanza tra risultato genotipico e fenotipico)

Limiti dell'analisi dei dati

È importante sottolineare che 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 può aver contribuito al *trend* crescente osservato 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 fenomeno della sottonotifica è di fatto confermato dalle differenze che si osservano confrontando i dati di questa sorveglianza con quelli di altre fonti di dati tra cui report regionali, la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS e pubblicazioni scientifiche.

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 casi in cui è stata riportata la caratterizzazione genotipica rendono più difficoltoso evidenziare i possibili cambiamenti nella circolazione di ceppi con genotipi diversi.

Sviluppi futuri

Per la sorveglianza delle batteriemie da CPE è in atto una revisione della circolare ministeriale del 2013 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, ottenuta mediante metodiche fenotipiche e/o genotipiche, e che prevede anche 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.



Riferimenti utili

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

- 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=>
- Sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) in Italia nel 2017. Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità. Volume 31 - Numero 12. Dicembre 2018
http://old.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE_DICEMBRE.pdf
- Iacchini Simone, Sabbatucci Michela, Gagliotti Carlo, Rossolini Gian Maria, Moro Maria Luisa, Iannazzo Stefania, D’Ancona Fortunato, Pezzotti Patrizio, Pantosti Annalisa. 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>
- 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. Rapporti ISTISAN 17/18 ISSN: 1123-3117 (cartaceo), 2384-8936 (online)
http://old.iss.it/binary/publ/cont/17_18_web.pdf

L'immagine in copertina è tratta dalla Public Health Image Library (PHIL) dei CDC. Il Content Provider è: CDC/ Melissa Dankel



