

STUDIO PILOTA

TITOLO: “SORVEGLIANZA GENOMICA DI STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE ALLA METICILLINA (MRSA) ISOLATO DA BATTERIEMIE”

INTRODUZIONE

Staphylococcus aureus è uno dei patogeni dell'uomo più importanti e diffusi a livello globale ed è responsabile sia di infezioni lievi della cute che di infezioni gravi quali batteriemie, polmoniti, meningiti, endocarditi ed osteomieliti. *S. aureus* è diffuso sia a livello comunitario che ospedaliero dove rappresenta una delle principali cause di batteriemia.

In particolare, per le sue caratteristiche di potenziale multiresistenza, *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) costituisce una delle problematiche più importanti di sanità pubblica con conseguenze gravi in termini di aumento della mortalità, della morbilità, della durata delle degenze ospedaliere e dei costi sanitari. Le infezioni dovute a MRSA sono associate a tassi di mortalità più elevati rispetto alle infezioni causate da ceppi di *S. aureus* sensibili alla meticillina (MSSA).

MRSA rappresenta una causa primaria di infezioni correlate all'assistenza (ICA). È stato stimato che, nei paesi EU/SEE, tra tutte le ICA causate da batteri resistenti agli antibiotici, MRSA è responsabile di quasi il 44% dei casi e di oltre il 20% di eccesso di mortalità (1). In Italia, il più recente studio nazionale di prevalenza puntuale sulle infezioni correlate all'assistenza negli ospedali per acuti ha mostrato che, tra i microrganismi Gram-positivi, *S. aureus* è ai primi posti nelle infezioni del sangue, essendo responsabile del 10,8% di tutte le batteriemie (2).

In Italia, la frequenza delle batteriemie dovute a MRSA è monitorata annualmente nell'ambito della Sorveglianza Nazionale dell'Antibiotico-Resistenza AR-ISS che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina dal 2001, trasmettendo i dati alla rete europea EARS-Net. L'Italia è uno dei paesi europei con le più alte percentuali di resistenza alla meticillina nei ceppi di *S. aureus* dai primi anni 2000, percentuale che si è mantenuta stabile dal 2016 attestandosi intorno al 34%, pur con forti disomogeneità a livello regionale (3, 4). Tuttavia, AR-ISS è una sorveglianza di laboratorio basata sulla raccolta e sull'analisi dei dati di sensibilità agli antibiotici, prodotti di routine dai laboratori di microbiologia ospedalieri e non prevede la raccolta dei dati clinici dei pazienti.

L'istituzione di una sorveglianza nazionale delle infezioni da MRSA stabile e in grado di fornire dati omogenei, rappresentativi, tempestivi e qualitativamente robusti rappresenta uno strumento importante per la costruzione del sistema di sorveglianza nazionale delle ICA.

A tale proposito, a fine 2019 è stato firmato l'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità per la realizzazione del progetto CCM dal titolo: “Sostegno alla Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza anche a supporto del PNCAR”, con lo scopo di contrastare le infezioni correlate all'assistenza (ICA). Nell'accordo, uno degli obiettivi specifici riguarda l'istituzione della sorveglianza delle infezioni da MRSA con particolare focus sulle batteriemie, con la finalità di ridurre la frequenza delle batteriemie da MRSA in tutti gli ambiti di assistenza sanitaria.

Con l'istituzione della sorveglianza nazionale delle batteriemie da MRSA potranno essere raccolte le notifiche di tutti i casi di batteriemie da MRSA che si verificheranno sul territorio

nazionale, unitamente a informazioni demografiche e cliniche dei pazienti, quali l'origine della batteriemia, se si tratta di infezione nosocomiale o comunitaria, e i possibili fattori di rischio. Inoltre, in accordo con le recenti linee di indirizzo internazionali (ECDC, WHO) che promuovono la sorveglianza genomica dei patogeni antibiotico-resistenti, la sorveglianza delle batteriemie da MRSA potrà essere implementata con la sorveglianza genomica, a supporto dei dati fenotipici, per ottenere dati utili allo studio dell'evoluzione, delle dinamiche di popolazione e della distribuzione geografica dei cloni MRSA.

RAZIONALE

Per verificare fattibilità e sostenibilità della sorveglianza nazionale delle batteriemie da MRSA e implementare a livello nazionale il programma di sorveglianza genomica, si avvia uno studio pilota che ha come obiettivo l'analisi dei dati clinici dei pazienti e la caratterizzazione genomica di ceppi isolati. La sorveglianza genomica dei patogeni antibiotico-resistenti, sostenuta a livello globale dall'OMS e in Europa dall'ECDC, attraverso la rete di sorveglianza genomica EURGen-Net, è al momento focalizzata su enterobatteri resistenti ai carbapenemi ma prevede una espansione verso altri patogeni responsabili di ICA. La sorveglianza genomica è uno strumento di monitoraggio costante che permette di ottenere informazioni approfondite sulle caratteristiche genetiche dei ceppi per lo studio dell'evoluzione, della distribuzione geografica, delle dinamiche di popolazione dei cloni multi-resistenti e degli elementi di resistenza trasmissibili, al fine di identificare, più rapidamente, cloni ad alto rischio con potenziale epidemico ed ottenere una comprensione più dettagliata delle vie di trasmissione.

OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA PILOTA

1. Stimare la proporzione di batteriemie da MRSA associate all'assistenza mediante una distinzione puntuale di:
 - Batteriemie associate all'assistenza insorte in ambiente ospedaliero
 - Batteriemie associate all'assistenza insorte in comunità
 - Batteriemie acquisite in comunità
2. Descrivere le caratteristiche genotipiche dei ceppi MRSA isolati da batteriemie acquisite nei diversi ambiti per associarle alle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti (es. fattori di rischio) con particolare riguardo ai ceppi acquisiti in ambito assistenziale, anche a scopo di prevenzione e controllo
3. Seguire l'evoluzione epidemiologica dei cloni MRSA presenti nel nostro paese confrontandoli anche con quelli circolanti in altri paesi EU o a livello globale.

Inoltre, questo studio si propone di:

1. Valutare l'appropriatezza degli strumenti proposti: protocollo, definizioni, raccolta dati mediante piattaforma web
2. Stimare il carico di lavoro necessario.

PROTOCOLLO

TIPOLOGIA DI STUDIO: Osservazionale di tipo Trasversale

CRITERI DI INCLUSIONE: Un ceppo batterico di *S. aureus* isolato dal sangue di un paziente con batteriemia

LABORATORI PARTECIPANTI

Sarà invitata a partecipare una ristretta selezione di laboratori della rete AR-ISS che inviano i dati di sensibilità agli antibiotici all'interno della sorveglianza nazionale AR-ISS.

CEPPI OGGETTO DI STUDIO E RACCOLTA DATI DEL PAZIENTE

L'obiettivo della raccolta è ottenere circa 250 ceppi MRSA da sequenziare nell'ambito della sorveglianza pilota. In base a una stima fatta sul numero di ceppi di *S. aureus* e MRSA isolati nel 2020 dai laboratori partecipanti alla sorveglianza AR-ISS, dovranno essere reclutati 25-30 laboratori AR-ISS (circa il 20% dei laboratori della rete AR-ISS) che servono grandi ospedali del SSN distribuiti su tutto il territorio. Ogni laboratorio partecipante allo studio pilota dovrà raccogliere i primi 10 ceppi MRSA nel periodo **13 luglio - 16 settembre 2022**.

Dovranno essere raccolti i ceppi di *S. aureus* isolati da infezioni invasive (sangue o liquor) che presentino:

- Resistenza a oxacillina (MIC>2 mg/L) e/o cefoxitina (MIC>4 mg/L, oppure diametro d'inibizione <22mm se si effettua lo screen test mediante disco diffusione) e/o
- Gene *mecA* o *mecC* rilevati mediante test molecolare.

Dovrà essere conservato solo il primo isolato per paziente.

I ceppi batterici che rispondono ai suddetti requisiti dovranno essere conservati da ciascun laboratorio ed inviati con codice anonimizzato in ISS. Al raggiungimento del numero di ceppi richiesto o al termine del periodo di raccolta, ogni laboratorio dovrà contattare l'ISS per concordare i dettagli della spedizione. Per ogni ceppo inviato, dovrà essere allegato anche il referto dell'antibiogramma prodotto dal sistema automatizzato.

FLUSSO DEI DATI

Per la raccolta delle caratteristiche microbiologiche del ceppo inviato e delle informazioni demografiche e cliniche dei pazienti, limitate alle informazioni presenti nella cartella clinica, dovrà essere compilata una scheda informatizzata (maschera web), appositamente predisposta e gestita dall'ISS, disponibile nel sito web CRE-MRSA-ISS al seguente link

https://w3.iss.it/site/CRE/MRSA_login.aspx.

I dati da inserire, relativi al paziente e al ceppo, sono indicati nell'allegato 1.

RICHIESTA DELLE CREDENZIALI PER L'ACCESSO AL SITO WEB

Per ottenere le credenziali di accesso, collegarsi all'indirizzo https://w3.iss.it/site/CRE/MRSA_login.aspx e completare il modulo on-line con tutti i dati richiesti per la registrazione. L'ISS, preso atto della richiesta di nuova utenza, invierà all'indirizzo dell'utente registrato un primo messaggio di posta elettronica di avvenuta registrazione ed uno successivo con username e password strettamente personali.

ISS: COLLEZIONE DEI CEPPI E SEQUENZIAMENTO GENOMICO

I ceppi raccolti saranno conservati presso l'ISS (è previsto l'invio di un corriere a carico dell'ISS) e sequenziati mediante tecnologia NGS per lo studio delle caratteristiche genomiche, delle relazioni clonali e la filogenesi mediante analisi dei Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). I risultati dello studio saranno trasmessi ai laboratori e saranno oggetto di un report finale e di una pubblicazione scientifica su rivista internazionale *peer reviewed*.

I laboratori partecipanti saranno citati in qualità di co-autori.

Nell'eventualità che i ceppi fossero utilizzati per altri studi, i laboratori saranno informati e le attività concordate. La partecipazione allo studio, come le altre attività della sorveglianza nazionale AR-ISS è su base volontaria.

GESTIONE DEI DATI

I dati relativi al paziente (Allegato 1) saranno raccolti e inviati all'ISS in forma anonima da parte dei laboratori partecipanti attraverso la compilazione della maschera web appositamente predisposta per questo studio.

I laboratori partecipanti indicheranno un codice relativo al ceppo batterico isolato che non sarà in nessun modo riferibile al paziente da cui è stato isolato. L'ISS sarà il titolare dei dati. La conservazione dei dati avverrà in formato digitale, attraverso archiviazione su apposito server in ISS. Non è previsto un termine per la cancellazione dei dati. Non è prevista la raccolta del consenso al trattamento dei dati personali in quanto trattasi di dati anonimi e di attività di approfondimento relativi ad una importante tematica di antibiotico-resistenza (batteriemie da MRSA) per la quale i dati vengono già trattati nell'ambito della Sorveglianza Nazionale dell'Antibiotico-Resistenza AR-ISS 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 (5, 6). Il Comitato Etico Nazionale (CEN) presso l'ISS ha espresso parere favorevole all'avvio dello studio pilota.

GRUPPO DI LAVORO

Istituto Superiore di Sanità:

Monica Monaco, Annalisa Pantosti, Giulia Errico, Maria Del Grosso, Michela Pagnotta, Fortunato “Paolo” D’Ancona, Roberta Creti, Sauro Sisi, Adriano Grossi, Giulia Fadda.

Altre Istituzioni/Aziende Sanitarie:

Maria Luisa Moro, Carlo Gagliotti (Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna, Bologna), Gian Maria Rossolini, Tommaso Giani (Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze), Stefania Stefani (Laboratorio di Microbiologia Molecolare Medica e Antibiotico Resistenza, MMAR-Università di Catania), Angelo Pan (Malattie Infettive, ASST, Cremona) Giancarlo Basaglia (Azienda Sanitaria Friuli Occidentale, ASFO, Pordenone).

CONTATTI

Per problematiche microbiologiche e relative all'invio dei ceppi:

Monica Monaco
Istituto Superiore di Sanità
monica.monaco@iss.it
tel. 06 49903288

Giulia Errico
Istituto Superiore di Sanità
giulia.errico@iss.it
tel. 06 49902357

Michela Pagnotta
Istituto Superiore di Sanità
michela.pagnotta@iss.it
tel. 06 49902809

Per supporto tecnico-informatico:

Gianluca Maggio Cavallaro
g.maggio@studiomit.it

BIBLIOGRAFIA:

1. Di Ruscio F, Guzzetta G, Bjørnholt JV, Leegaard TM, Moen AEF, Merler S, Freiesleben de Blasio B. Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 16;116(29):14599-14605. doi: 10.1073/pnas.1900959116. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31262808; PMCID: PMC6642346.
2. “Secondo studio di prevalenza italiano sulle infezioni correlate all’assistenza e sull’uso di antibiotici negli ospedali per acuti - Protocollo ECDC”. Dipartimento Scienze della Salute Pubblica e Pediatriche, Università di Torino. 2018.
3. Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, Giufrè M, Sisi S, D’Ancona F, Pantosti A, Pezzotti P, Parodi P. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell’Antibiotico-

Resistenza. Dati 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021).

4. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
5. DPCM 3 marzo 2017 “Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie, in attuazione del Decreto legge n. 179 del 2012” - GU Serie Generale n.109 del 12-5-2017
6. Istituto Superiore di Sanità. Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell’antibiotico-resistenza AR-ISS, protocollo 2022, versione 17 marzo 2022, circolare del Ministero della Salute numero 0019060-25/03/2022-DGPRES-DGPRES-P. https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pdf/2022-0325%20nuovo_protocollo_ARISS.pdf