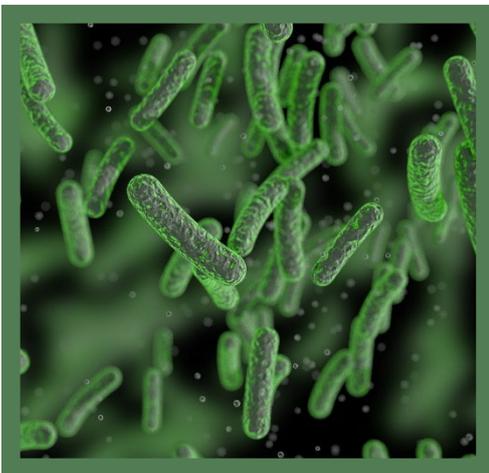




CRE:
sorveglianza nazionale delle
batteriemie da enterobatteri
resistenti ai carbapenemi

Dati 2020



Istituto Superiore di Sanità

CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2020

Simone Iacchini*, Fortunato "Paolo" D'Ancona*, Patrizio Pezzotti*, Sauro Sisi*, Monica Monaco*, Giulia Errico*, Stefania Bellino*, Annalisa Pantosti*, Michela Sabbatucci[^], Patrizia Parodi[^]

**Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità*

[^] Direzione Generale della Prevenzione sanitaria, Ministero della Salute

Istituto Superiore di Sanità

CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2020.

Simone Iacchini, Fortunato "Paolo" D'Ancona, Patrizio Pezzotti, Sauro Sisi, Monica Monaco, Giulia Errico, Stefania Bellino, Annalisa Pantosti, Michela Sabbatucci, Patrizia Parodi.
2021, iii, 7 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2021

Il rapido incremento in Italia dei casi di batteriemie causate da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (*Carbapenem-Resistant Enterobacterales*, CRE) e produttori di carbapenemasi (*Carbapenemase-Producing Enterobacterales*, 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: "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)". Da gennaio 2020 è attivo il sistema di segnalazione online con accesso diretto da parte delle Regioni. I dati delle segnalazioni sono stati raccolti e analizzati presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità.

Istituto Superiore di Sanità

CRE: national surveillance of bloodstream infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Data 2020.

Simone Iacchini, Fortunato "Paolo" D'Ancona, Patrizio Pezzotti, Sauro Sisi, Monica Monaco, Giulia Errico, Stefania Bellino, Annalisa Pantosti, Michela Sabbatucci, Patrizia Parodi.
2021, iii, 7 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2021 (in Italian)

The rapid increase in Italy of bloodstream infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) 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: "Review of the instruction for the surveillance and control of infections due to CRE". From January 2020 Regional Health Authorities can report cases by accessing to the online case reporting system. 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, Pezzotti P, Sisi S, Monaco M, Errico G, Bellino S, Pantosti A, Sabbatucci M, Parodi P. *CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2021).

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

In sintesi	iii
Il sistema di sorveglianza	1
Dati per il 2020.....	1
Limiti dell'analisi dei dati.....	6
Sviluppi futuri.....	6
Riferimenti utili.....	7

In sintesi

- Questo rapporto presenta i dati della sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) nel 2020 come da circolare del Ministero della Salute del 6 dicembre 2019. I dati fanno riferimento alle segnalazioni con una diagnosi effettuata nel periodo 1° gennaio 2020 - 31 dicembre 2020 inviate dalle strutture assistenziali e ricevute dall'ISS entro ottobre 2021.
- Oltre 2.200 casi diagnosticati e segnalati nel 2020 confermano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi, soprattutto in pazienti ospedalizzati.
- Nel 2020 l'incidenza dei casi segnalati è in diminuzione rispetto al 2019 ma stabile rispetto al triennio 2016-2018.
- L'Italia centrale è l'area con maggiore incidenza di casi segnalati.
- 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), nel 2020 si conferma la diffusione dell'enzima NDM (New Delhi metallo beta lattamasi) già osservata nel 2019.

Il sistema di sorveglianza

La sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), istituita con circolare del Ministero della Salute del 6/12/2019 "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)" che sostituisce la precedente sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) istituita nel 2013, 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 segnalate dagli Ospedali/Aziende ospedaliere e dalle Unità sanitarie locali al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) tramite segnalazione diretta sul portale dedicato dove vengono raccolte e analizzate dal Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS.

Dati per il 2020

In Italia, nel 2020 sono stati segnalati 2.225 casi di batteriemie da CRE con un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,3 su 100.000 residenti. La distribuzione per mese è mostrata in Figura 1.

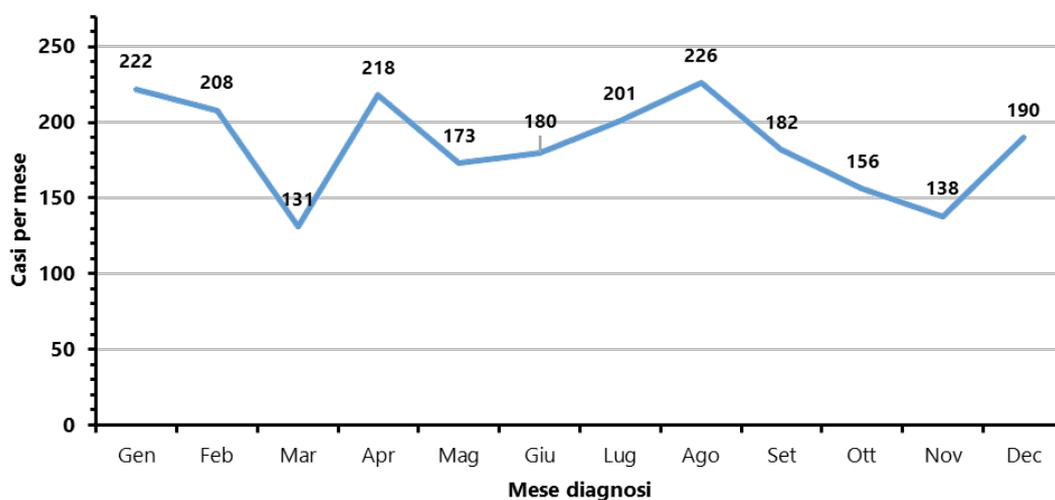


Figura 1. Numero di casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per mese di diagnosi. Italia, 2020

Il dato è in diminuzione rispetto al 2019 dove si registravano 2.457 casi e un IRst di 3,6 su 100.000 residenti, ma in linea rispetto al triennio 2016-2018 dove si registravano rispettivamente 2.183, 2.211 e 2.213 casi di batteriemie da CRE e un IRst di 3,3 su 100.000 residenti (Figura 2).

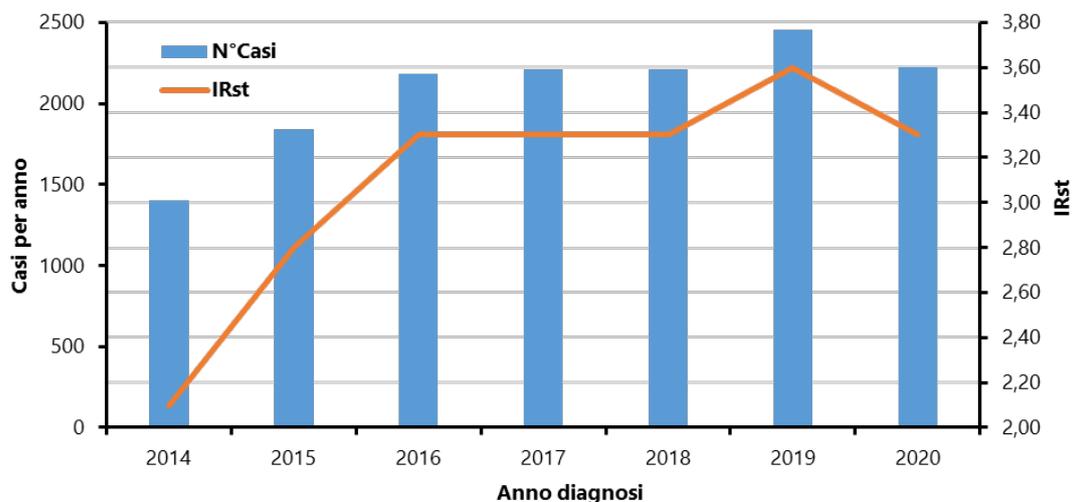


Figura 2. Numero di casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) e tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 residenti (IRst). Italia, 2014-2020

Nel 2020 sono state inviate segnalazioni da 19 Regioni/Province Autonome; non hanno segnalato casi il Molise (nessun caso nel 2019) e la Basilicata (1 caso nel 2019). Complessivamente le segnalazioni sono giunte da 269 Ospedali/Aziende sanitarie/Unità sanitarie locali, in aumento rispetto al 2019 (240).

Il Centro Italia è risultata l'area geografica con maggiore incidenza di casi (IRst=4,3 su 100.000 residenti) seguita da Sud e Isole (IRst=3,6 su 100.000 residenti) e dal Nord (IRst=2,6 su 100.000 residenti).

Il Centro e il Sud Italia hanno mostrato una diminuzione di incidenza dei casi rispetto al 2019 (IRst rispettivamente 6,1 e 3,8 su 100.000 residenti). Al contrario il Nord ha mostrato un lieve aumento del tasso di incidenza (IRst 2019 2,3 su 100.000 residenti).

Nel Centro, la Regione con la più alta incidenza è la Toscana (IRst=5,8 su 100.000 residenti), nel Sud e Isole la Sicilia (IRst=7,2 su 100.000 residenti) e nel Nord il Piemonte (IRst=5,4 su 100.000 residenti). Nel 2019 le regioni con più alta incidenza risultavano La Valle d'Aosta per il Nord (IRst=9,5 su 100.000 residenti), il Lazio per il Centro (IRst=6,9 su 100.000 residenti) e la Puglia per il Sud e Isole (IRst=9,5 su 100.000 residenti) (Figura 3).

La quasi totalità delle batteriemie da CRE diagnosticate nel 2020 è stata causata da *K. pneumoniae* (96,7%), e solo una piccola parte da *E. coli* (3,3%).

I casi segnalati si riferiscono prevalentemente a pazienti di sesso maschile (66,7%); il 99,9% dei casi è residente in Italia. L'età mediana è di 70 anni (range interquartile: 58-78). La fascia di età maggiormente coinvolta è 60-79 anni (52%).

Al momento dell'inizio dei sintomi della batteriemia la maggior parte dei pazienti si trovava in una struttura ospedaliera (84,3%); l'11,9% si trovava a domicilio e il 3,8% 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 (36,5%), seguito dalla medicina generale (17,8%) e dalla chirurgia (12,3%).

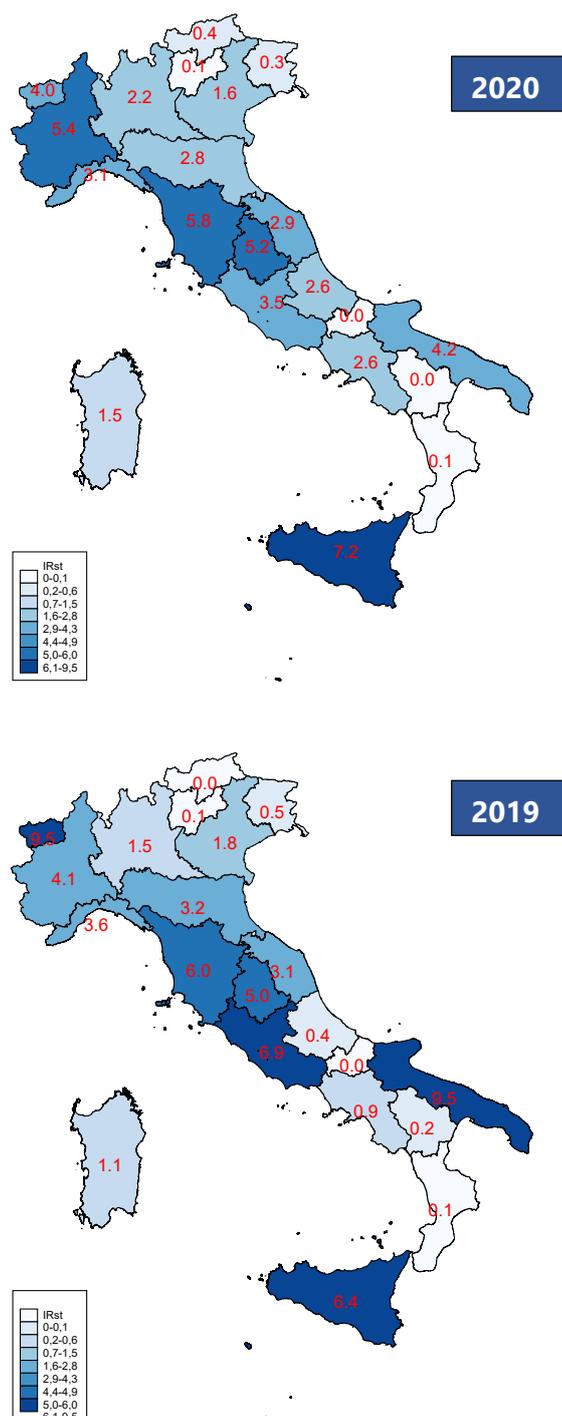


Figura 3. Tasso di incidenza regionale standardizzato per età su 100.000 residenti dei casi segnalati di batteriemie da CRE, diagnosticati nell'anno 2020 (alto) e nell'anno 2019 (basso)

L'origine presunta della batteriemia è stata attribuita principalmente alla presenza di un catetere venoso centrale/periferico (26,1%), mentre è stata riportata una infezione delle vie urinarie e un'origine primitiva rispettivamente nel 19,7% 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 CRE segnalate nel 2020

Caratteristica	n.	%
Patogeno		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.152	96,7
<i>Escherichia coli</i>	73	3,3
Sesso*		
Femmina	728	33,3
Maschio	1.460	66,7
Classe di età (anni)**		
0-19	90	4,2
20-39	90	4,2
40-59	405	18,8
60-79	1.122	52,0
80+	449	20,8
Nazionalità***		
Italiana	1.959	99,9
Straniera	2	0,1
Luogo di inizio sintomi§		
Ospedale	1.821	84,3
Domicilio	256	11,9
RSA	82	3,8
Origine presunta dell'infezione§§		
Catetere venoso centrale/periferico	403	26,1
Infezione delle vie urinarie	304	19,7
Primitiva	298	19,3
Polmonite	184	11,9
Infezione addominale	150	9,7
Polmonite associata a ventilazione	87	5,6
Colonizzazione intestinale	48	3,1
Infezione della cute e dei tessuti molli	43	2,8
Infezione da ferita chirurgica	29	1,9
Totale	2.225	
Area di ricovero ospedaliero§§§		
Terapia intensiva	563	36,5
Medicina generale	274	17,8
Chirurgia generale o specialistica	189	12,3
Lungodegenza/Geriatria	95	6,2
Ematologia	66	4,3
Neuro Riabilitativa – Unità Spinale	66	4,3
Malattie infettive tropicali	62	4,0
Oncologia	31	2,0
Recupero e riabilitazione funzionale	24	1,6
Astanteria	15	1,0
Altro	157	10,2
Totale	1.821	

*In 37 casi (1,7%), il sesso non è stato riportato; **In 69 casi (3,1%) l'età non è stata riportata;

***In 264 (11,9%) la nazionalità di residenza non è stata riportata; § In 66 casi (3,0%) il luogo inizio sintomi non è stato riportato; §§ in 449 casi (20,2%) l'origine dell'infezione non è stata riportata e in 230 casi (10,3%) è stata riportata più di una origine presunta di infezione;

§§§ In 279 casi (15,3%) il reparto non è stato riportato

Nel 78% (1.735/2.225) dei casi è stato riportato il tipo di carbapenemasi. L'enzima è stato individuato mediante test genotipico da solo o in associazione con il fenotipico nel 79,2% dei casi (1.374/1.735). Nel 20,8% (361/1.735) dei casi è stato riportato solo il test fenotipico. Questi dati mostrano un aumento dei casi (66,8% nel 2019) in cui viene riportato il tipo di carbapenemasi ed un aumento dell'utilizzo del test genotipico da solo o in associazione con il test fenotipico (53,2% nel 2019). Nell'83,7% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi è stato KPC; nel 7,4% dei casi sono stati individuati enzimi di tipo metallo beta-lattamasi (MBL); enzimi di tipo OXA-48 (oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi) nell'1,8% dei casi, mentre nel 4,4% degli isolati è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi (Tabella 2).

Questo ultimo dato mostra un aumento rispetto al 2019 dove la presenza contemporanea di due diversi geni è stata riportata nello 0,5% degli isolati.

Nei 183 isolati in cui è stato utilizzato il test genotipico per identificare l'enzima MBL, sono stati individuati i geni che codificano per la New Delhi metallo beta-lattamasi (NDM) e Verona integron-encoded metallo beta-lattamasi (VIM) rispettivamente nel 78,1% (143/183) e 21,3% (39/183) dei casi, mentre in 1 caso è stato individuato il gene codificante per Imipenemasi (IMP) (Tabella 2).

La carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata prevalentemente nella regione Toscana.

Tabella 2. Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemi nel 2020

Carbapenemasi	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Serina Proteasi						
KPC	1418	84,4	35	63,6	1453	83,7
OXA-48	28	1,7	4	7,3	32	1,8
Metallo beta lattamasi						
NDM	79	4,7	5	9,1	84	4,8
VIM	26	1,5	8	14,5	34	2,0
MBL*	10	0,6	1	1,8	11	0,6
Doppia carbapenemasi						
KPC + NDM	10	0,6	0	0,0	10	0,6
KPC + VIM	3	0,2	0	0,0	3	0,2
KPC + IMP	1	0,1	0	0,0	1	0,1
KPC + MBL*	3	0,2	0	0,0	3	0,2
KPC + OXA-48	6	0,4	0	0,0	6	0,3
OXA-48 + NDM	49	2,9	0	0,0	49	2,8
OXA-48 + VIM	2	0,1	0	0,0	2	0,1
OXA-48 + MBL*	1	0,1	0	0,0	1	0,1
Non interpretabile§	44	2,6	2	3,6	46	2,7
Non indicato	452		17		469	
Altro§§	20		1		21	
Totale	2152		73		2225	

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; IMP: Imipenemasi

* Tipo di metallo beta lattamasi non specificata

§ Non interpretabile (discrepanza tra risultato genotipico e fenotipico);

§§ Altro: Altro test per la produzione di carbapenemasi (es. test di idrolisi colorimetrici)

Limiti dell'analisi dei dati

È importante sottolineare che l'analisi della tendenza 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 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 fenomeno della sottotifica 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. Per i dati del 2020 bisogna anche considerare una possibile perdita di aderenza alle segnalazioni come conseguenza dell'emergenza sanitaria dovuta al Covid-19.

La presenza di casi in cui non è stato riportato alcun dato sull'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi e la mancata caratterizzazione genotipica in alcuni isolati 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 on line con accesso diretto da parte delle Regioni. Circa il 41% delle segnalazioni relative all'anno 2020 sono state notificate ancora attraverso il formato cartaceo. Come previsto dalla circolare è stato programmato che, per l'anno 2021, le comunicazioni potranno essere inviate solamente attraverso la piattaforma dedicata (formato elettronico).

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*. Roma: Ministero della Salute; 2013. <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=45499>

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*. Roma: Ministero della Salute; 2019. <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=71962>

Sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) in Italia nel 2017. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2018;31(12). https://www.iss.it/documents/20126/45616/ONLINE_DICEMBRE.pdf/95ed06d8-6a6a-6771-e5ea-b56058d228a3?t=1581097365435

Iacchini S, Sabbatucci M, Gagliotti C, Rossolini GM, 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>

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; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/18). https://www.iss.it/documents/20126/45616/17_18_web.pdf/cff033d4-8df9-422a-fba3-0c5295af0750?t=1581095695989

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

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). https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-2_2020.pdf/7fc39392-3c34-907e-229a-e919e2a7eca4?t=160553707512

Istituto Superiore di Sanità
Roma, novembre 2021