

Resistenza agli antibiotici

Maria Teresa Sandri, Davide Carcione

L'antibiotico-resistenza è una grave minaccia per la salute pubblica, con conseguenze quali aumento di costi dell'assistenza sanitaria, degenze ospedaliere prolungate, fallimenti terapeutici e incremento di mortalità. Riguardo alle infezioni batteriche invasive, poter riconoscere e intervenire tempestivamente utilizzando un antimicrobico efficace è importantissimo al fine di ridurre il rischio di esito infausto. Purtroppo l'incremento delle resistenze batteriche causa giorno dopo giorno una minore disponibilità nel reperire agenti antimicrobici in grado di eradicare infezioni causate da germi che presentano multiresistenze. Le alte percentuali di isolamento di Gram-negativi produttori di ESBL (Extensively Spectrum Beta-Lattamase) combinate ad altre resistenze ne rappresenta ormai da anni un esempio allarmante. Oltre al suo impatto sul risultato del trattamento dei singoli pazienti, la frequente incidenza di batteri Gram-negativi ESBL ha portato ad un aumento dell'uso di carbapenemici, favorendo così ulteriormente la comparsa e la diffusione di batteri produttori di carbapenemasi. L'aumento della resistenza ai carbapenemi osservato nei dati di sorveglianza EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) è un risultato dell'aumento di batteri produttori di carbapenemasi in Europa, precedentemente segnalata nella letteratura scientifica e in studi mirati, come l'indagine europea promosso dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) sugli enterobatteri produttori di carbapenemasi.

Alternative di trattamento antibiotico, per i pazienti infetti con batteri che presentano resistenze ai carbapenemici e altri meccanismi di resistenza, sono confinati ad un trattamento terapeutico di combinazione con agenti antimicrobici come le polimixine (es. colistina). Inoltre, sebbene i dati sulla sensibilità alle polimixine risultino dal programma EARS-Net limitati, la segnalazione degli isolati con resistenza alle polimixine, soprattutto nei paesi con già elevati livelli di resistenza carbapenemi, è un'indicazione della perdita ulteriore di opzioni di trattamento antimicrobico efficace per le infezioni batteriche Gram-negative.

Esistono, tuttavia, incoraggianti esempi di inversione di tendenze all'incremento di resistenza. Tra i batteri Gram-positivi è stata riportata una continua diminuzione della percentuale di MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) negli ultimi anni. Diversi studi hanno indicato l'importanza nel riconoscere il target corretto dei pazienti in modo da destinarli una antibiotico-terapia mirata per ridurre l'incidenza di isolati multiresistenti. Nonostante ciò, gli *Staphylococcus aureus* MRSA rimangono una sfida di sanità pubblica in Europa nel 2013, con una media ponderata relativa agli isolati nella popolazione europea del 18%, e ben sette paesi che superano tale media e segnalano percentuali di MRSA superiori al 25%.

Le diverse incidenze percentuali geografiche rilevate in EARS-Net sono probabilmente legate alle differenze nell'uso di antimicrobici, a diversi approcci relativi al controllo delle infezioni e alle pratiche di assistenza sanitaria in uso nelle strutture sanitarie di questi paesi. L'uso prudente di antimicrobici, strategie di controllo di infezione sono i capisaldi di quegli efficaci interventi volti a impedire la selezione e la trasmissione di batteri resistenti agli antibiotici. L'importanza di questi interventi è stata ulteriormente sottolineata da due valutazioni di rischio nel programma ECDC *Enterobacteriaceae* Produttori di Carbapenemasi (CPE).

Bibliografia

1. *Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012*
2. *Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013.*
3. *Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2014.*

AUDIT DAY 2016

Centro Cardiologico Monzino Irccs

Nell'anno 2015 tra i batteri Gram-positivi che meritano essere analizzati dal punto di vista antibiotico-resistenza, nel nostro ospedale abbiamo registrato una percentuale di *Staphylococcus aureus* MRSA pari al 47% (42% nel 2014, 40% nel 2013 e 43% nel 2012). Tra i pazienti chirurgici solo 4 colturali sono risultati positivi per MRSA. Il maggior numero di MRSA sono stati isolati in Unità Coronarica (7 isolati), registrando così un incremento del 5% rispetto al 2014 e del 7% rispetto al 2013. Confrontando i dati nazionali inerenti gli anni 2012, 2013 e 2014 riportati nella tabella qui sotto (tratti dal sito ECDC), si può notare come la nostra struttura registri una percentuale del 10% circa superiore a quella nazionale.

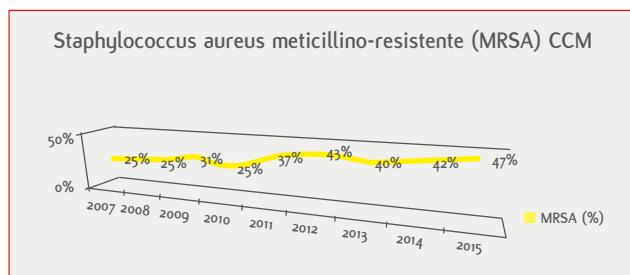


Fig.1 Percentuale annuale di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente MRSA

STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILLINO-RESISTENTE MRSA ISOLATI IN ITALIA (ECDC REPORT 2014)									
Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	S (%)	I (%)	R (%)
Italy	2012	MRSA	1060	0	576	1636	64.8	0.0	35.8
Italy	2013	MRSA	1536	0	858	2394	64.2	0.0	35.2
Italy	2014	MRSA	1417	0	716	2133	66.4	0.0	33.6

Tra i batteri gram-negativi, le resistenze principali sono le β -lattamasi a spettro esteso in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, la resistenza ad alto livello alle cefalosporine di terza generazione tra le specie di *Enterobacter spp.* e *Citrobacter freundii*, le multi resistenze tra i Gram-negativi non enterobacte-

riacee osservate in *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*.

Il Centro Cardiologico Monzino, tra le enterobatteriacee produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), annovera *Escherichia coli* (15%) e *Klebsiella pneumoniae* (6%) nel 2012, *Escherichia coli* (12%), *Klebsiella pneumoniae* (33%) e *Proteus mirabilis* (17%) nel 2013, mentre nel 2014 *Escherichia coli* (17%), *Klebsiella pneumoniae* (38%) e *Proteus mirabilis* (11%). Nel 2015 si registra un decremento sostanziale, 30% circa per *Klebsiella pneumoniae* mentre la percentuale di isolati di *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* rimane invariata. Si registra invece, per il primo anno, un 8% per *Enterobacter cloacae complex* (Fig.2).

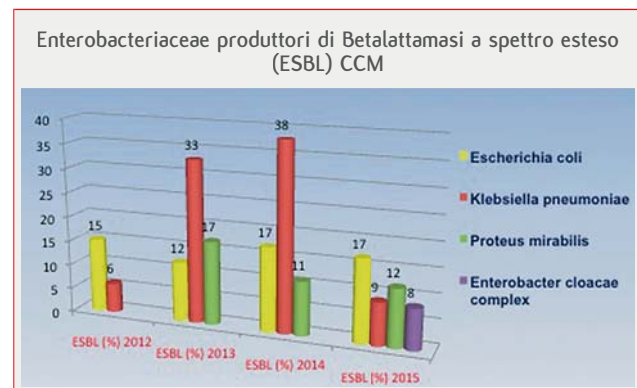


Fig.2 Percentuale annuale di Enterobacteriaceae produttori di β -lattamasi a spettro esteso

Per quanto riguarda i germi resistenti ai carbapenemi nel 2015 sono stati isolati 8 ceppi di *Enterobacteriaceae*, dei quali 5 isolati in Unità di Cardiologia d'Urgenza, tutti identificati come *Klebsiella pneumoniae*. La percentuale di Klebsielle CRE (Carbapenemase resistant enterobacteriaceae) è stata del 35%. Osservando il trend delle resistenze CRE dal 2012 al 2015, il dato che appare evidente è la totale assenza di isolati di *Escherichia coli* ed *Enterobacter cloacae complex* presenti nell'ultimo triennio, facendo registrare pertanto un 100% di CRE da *Klebsiella pneumoniae* (fig.3). Un altro batterio che presenta resistenza ai carbapenemi con meccanismo definito di "impermeabilizzazione", diverso da quello appena descritto, è lo *Pseudomonas aeruginosa*. Quest'ultimo nel 2013 è stato isolato in 7 casi su 41, facendo così registrare un 17% di *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi, 5% in meno rispetto

all'anno 2012, tenendosi ancora al disotto della media percentuale nazionale, come era successo nel 2012. Nel 2014 invece registriamo un importante incremento del 12%, mentre nel 2015 non si registrano particolari incrementi (1%). Altri batteri Gram-negativi che possono mostrare profili di resistenza sono: *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Nel 2013 sono stati inoltre isolati 3 *Acinetobacter baumannii* dei quali n=2 isolati (67%) con un profilo di antibiotipo MDR (Multi-Drug Resistant) (n=1 isolato in TIPO e n=1 isolato in UCI); mentre nel 2012 era stato isolato un solo *Acinetobacter baumannii* in TIPO e con profilo MDR.

I ceppi di *Stenotrophomonas maltophilia* isolati nel 2013 sono stati n=5 (n=2 in TIPO, n=2 in UCI, n=1 in CH2) con un incremento di due isolati rispetto al 2012 (tot n=3, 1 in TIPO, 1 in UCI, 1 in SCO). Nel 2014 si registra un decremento inerente gli isolati di *Acinetobacter baumannii*, solo 2 isolati (1 da broncoaspirato e 1 da urinocoltura da catetere solo quest'ultimo ha presentato un profilo di antibiotipo MDR (Multi-Drug Resistant). Lo *Stenotrophomonas maltophilia* è stato isolato in 6 pazienti (n=2 isolati in terapia intensiva, n=2 isolati in Cardiologia d'Urgenza, n=1 in cardiocirurgia e n=1 in Unità Coronarica).

Nel 2015 gli isolati di *Acinetobacter baumannii* sono stati n=2 entrambi in Unità Coronarica (1 da materiale da ferita ed 1 da materiale respiratorio) entrambi con profilo MDR. Infine si registra un solo isolato di *Stenotrophomonas maltophilia* in reparto Solventi da materiale respiratorio.

Ricordiamo che la sorveglianza di quest'ultimo batterio è anch'essa di fondamentale importanza in quanto il Trimetoprim-sulfametoxazolo è l'unico antibiotico efficace.

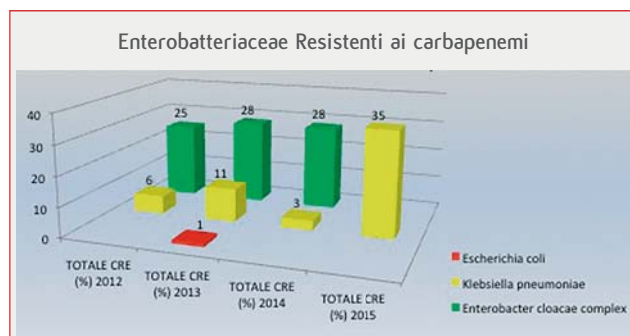


Fig.3 Percentuale di Enterobacteriaceae Resistenti ai Carbapenemi (CRE)

KLEBSIELLA PNUMONIAE RESISTENTI AI CARBAPENEMI ISOLATI IN ITALIA (ECDC REPORT 2014)

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	S (%)	I (%)	R (%)
Italy	2012	Carbapenemi	580	19	246	845	68.6	2.2	29.1
Italy	2013	Carbapenemi	930	24	499	1453	64.0	1.7	34.3
Italy	2014	Carbapenemi	838	44	433	1315	63.7	3.3	32.9

ESCHERICHIA COLI RESISTENTI AI CARBAPENEMI ISOLATI IN ITALIA (ECDC REPORT 2014)

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	S (%)	I (%)	R (%)
Italy	2012	Carbapenemi	3010	3	8	3021	99.6	0.1	0.3
Italy	2013	Carbapenemi	3956	8	25	3989	99.2	0.2	0.6
Italy	2014	Carbapenemi	3683	5	8	3696	99.6	0.1	0.2

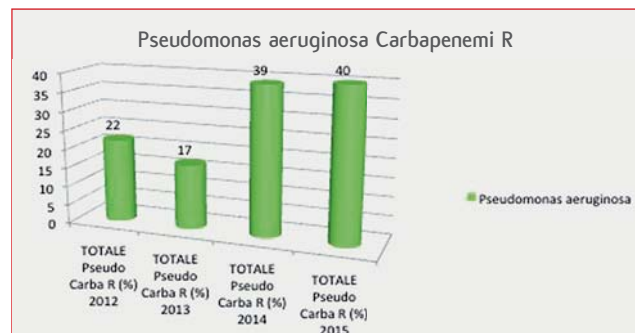


Fig.4 Percentuale di Pseudomonas aeruginosa resistente ai Carbapenemi

PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESISTENTE AI CARBAPENEMI ISOLATI IN ITALIA (ECDC REPORT 2014)

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	S (%)	I (%)	R (%)
Italy	2012	Carbapenemi	482	29	171	682	70.7	4.3	25.1
Italy	2013	Carbapenemi	545	39	204	788	69.2	4.9	25.9
Italy	2014	Carbapenemi	530	34	189	753	70.4	4.5	25.1