

Sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza AR-ISS: dati del primo semestre 2020

Simone Iacchini, Stefania Bellino, Fortunato D'Ancona, Maria Del Grosso, Romina Camilli,
Giulia Errico, Patrizio Pezzotti, Annalisa Pantosti, Monica Monaco e i Referenti Regionali della rete AR-ISS*

Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

National surveillance of antibiotic-resistance AR-ISS: first six months of 2020 data

Introduction

In the year of the SARS-CoV-2 pandemic, antibiotic-resistance (AMR) remains a major threat for global public health. In Europe, Italy is the Country with the highest percentages of AMR, as shown by the National AMR surveillance AR-ISS. The aim of this study was to describe AMR in the first 6 months of 2020, immediately before and during the COVID-19 emergency.

Materials and methods

In the framework of the AR-ISS surveillance, AMR data for the first six months of 2020 were collected from 13 Italian regions (including 93 hospital laboratories). Four selected drug/bug combinations were analysed and the data were compared with those of the same period in 2019.

Results

Data obtained during the COVID-19 pandemic phase (March-June 2020) compared to the pre-pandemic months (January-February 2020) showed an increase in the percentages of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA (+1.0%) and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* - CRKP (+3.0%), and a decrease in the percentages of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* - VRE-*faecium* (-1.7%) and 3d-generation cephalosporins-resistant *Escherichia coli* - CREC (-2.6%). Comparing the overall data for the first six months of 2019 and 2020, it could be noticed a slight decrease in the percentage of MRSA (-2.2%) and CREC (-2.5%); a large increase in the percentage of VRE-*faecium* (+4.4%), and a substantial stability for the CRKP isolates.

Conclusions

In Italy, the impact of the COVID-19 pandemic was marginal for the four considered drug/bug combinations. However, since the AMR percentages remain high, it is important to continue monitoring this phenomenon during the present COVID-19 emergency.

Key words: AR-ISS surveillance; antibiotic-resistance data; invasive infections

paolo.dancona@iss.it

Introduzione

L'antibiotico-resistenza (AR) è uno dei principali problemi di sanità pubblica con un forte impatto sia clinico che economico e l'Italia è tra i Paesi europei con le più alte percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici utilizzate in ambito ospedaliero (1, 2). L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina il sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS), con l'obiettivo primario di descrivere frequenza e andamento dell'AR in un gruppo di patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico (3), in accordo con la sorveglianza europea European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (4). La sorveglianza AR-ISS è stata inclusa nel DPCM del 3 marzo 2017 (5) come sistema di sorveglianza di rilevanza nazionale istituita a livello centrale presso l'ISS. Inoltre, a gennaio 2019, il Ministero della Salute, ha aggiornato il protocollo della sorveglianza AR-ISS con l'obiettivo di migliorarne la performance mediante il coinvolgimento attivo delle Regioni anche attraverso la creazione di reti di sorveglianza regionali. Attualmente,

la sorveglianza AR-ISS raccoglie i dati di AR dai laboratori ospedalieri di microbiologia, tramite le Regioni, su base annuale.

La pandemia da SARS-CoV-2 si intreccia con la problematica dell'AR: l'elevato uso di antibiotici in pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale, come l'azitromicina (6), l'eventuale interruzione dei protocolli di *stewardship* antibiotica e di screening per microrganismi multiresistenti nel periodo più intenso dell'emergenza potrebbero avere causato un aumento della resistenza per l'anno 2020.

L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare i dati di resistenza agli antibiotici del primo semestre 2020, prima dell'emergenza COVID-19 e durante i primi mesi della pandemia, e di fare un confronto con i dati dell'anno precedente.

Materiali e metodi

La sorveglianza AR-ISS ha come obiettivo primario la descrizione dell'AR in un selezionato gruppo di patogeni isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario

(*) I Referenti Regionali della rete AR-ISS sono riportati a p. 50.

che associate all'assistenza sanitaria. Pertanto, sono rilevate le sensibilità agli antibiotici, eseguite di routine dai laboratori ospedalieri di microbiologia, dei ceppi appartenenti a 8 specie batteriche: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*, isolati da sangue o liquor.

Per valutare l'eventuale impatto della pandemia sull'andamento delle resistenze nel primo semestre 2020, sono stati confrontati i dati di resistenza relativi a quattro combinazioni patogeno/antibiotico particolarmente importanti per la sorveglianza AR-ISS e sotto osservazione a livello europeo da parte dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (4) con quelli relativi al primo semestre 2019. In particolare, sono stati considerati: *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VRE-*faecium*), *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione (CREC) e *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi (CRKP). Sono stati anche analizzati i dati di AR di *Acinetobacter species* e *Pseudomonas aeruginosa*, due patogeni frequentemente isolati in pazienti gravi, immunodepressi e/o ricoverati in terapia intensiva.

Poiché i dati di AR-ISS sono raccolti su base annuale (in genere nei mesi di marzo-aprile dell'anno successivo) per essere caricati nel sistema TESSy (The European Surveillance System) dell'ECDC, la raccolta dati del primo semestre 2020 non era programmata, ma nel mese di settembre è stata fatta una richiesta di dati straordinaria, sottolineando la volontarietà della partecipazione.

La sorveglianza AR-ISS si è avvalsa del seguente supporto: referenti regionali che hanno individuato i laboratori partecipanti o, nel caso di sistemi di

sorveglianza con una copertura regionale, hanno messo a disposizione i dati relativi all'intera rete regionale; laboratori di microbiologia che hanno estratto i dati di AR della routine diagnostica; coordinamento centrale epidemiologico e microbiologico da parte del Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS a cui afferisce il responsabile della raccolta delle informazioni e del controllo di qualità dei dati inviati dai laboratori e dalle Regioni.

Risultati

Alla raccolta dati per il primo semestre del 2020 hanno partecipato 13 Regioni con 93 laboratori, cioè il 71% di tutti i laboratori che hanno inviato i dati relativi al 2019. La Tabella 1 mostra la percentuale di resistenza in Italia per le principali combinazioni patogeno/antibiotico relativa al primo semestre del 2020 (distinto anche per i primi due mesi dell'anno rispetto a marzo-giugno) confrontata con la percentuale del primo semestre del 2019 e considerando gli stessi laboratori partecipanti. Confrontando i dati semestrali, si osserva un lieve calo per la percentuale di MRSA (-2,2%) e di CREC (-2,5%), mentre si riscontra un aumento nella percentuale di ceppi VRE-*faecium* (+4,4%) e una sostanziale stabilità per gli isolati di CRKP (Tabella 1 e Figura). Se si analizzano i dati relativi al periodo marzo-giugno 2020, durante la fase pandemica, rispetto ai primi due mesi (gennaio-febbraio), prima della pandemia da COVID-19, si nota un aumento nella percentuale di MRSA (+1,0%) e di CRKP (+3,0%), e un calo nella percentuale di isolati di VRE-*faecium* (-1,7%) e di CREC (-2,6%) (Tabella 1).

Per quanto riguarda i dati regionali, confrontando i primi semestri 2019 e 2020 si osserva una variabilità territoriale, sia come tendenza che come intensità di variazione (Tabella 2). In particolare, riguardo alla percentuale di isolati di MRSA si riscontra un

Tabella 1 - Percentuali di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico in 13 Regioni italiane, primo semestre del 2020 e primo semestre del 2019

Patogeno/antibiotico	R (%) gennaio- febbraio 2020	R (%) marzo- giugno 2020	n. isolati primo semestre 2020	R (%) primo semestre 2020	95 IC (%) primo semestre 2020	R (%) primo semestre 2019	95 IC (%) primo semestre 2019
<i>S. aureus</i> /meticillina (MRSA)	35,5	36,5	3.016	36,1	34,4-37,9	38,3	36,5-40,1
<i>E. faecium</i> /vancomicina (VRE- <i>faecium</i>)	21,8	20,1	1.244	20,6	18,4-22,9	16,2	13,9-18,8
<i>E. coli</i> /cefalosporine terza gen. (CREC)	31,7	29,1	5.107	30,1	28,8-31,4	32,6	31,3-33,9
<i>K. pneumoniae</i> /carbapenemi (CRKP)	34,6	37,6	2.451	36,6	34,6-38,5	36,9	34,9-39,0

R: resistenza. La percentuale di resistenza ad una classe si riferisce alla resistenza ad almeno un antibiotico di quella classe; IC: intervallo di confidenza.

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina; VRE-*faecium*: *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina; CREC: *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione; CRKP: *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

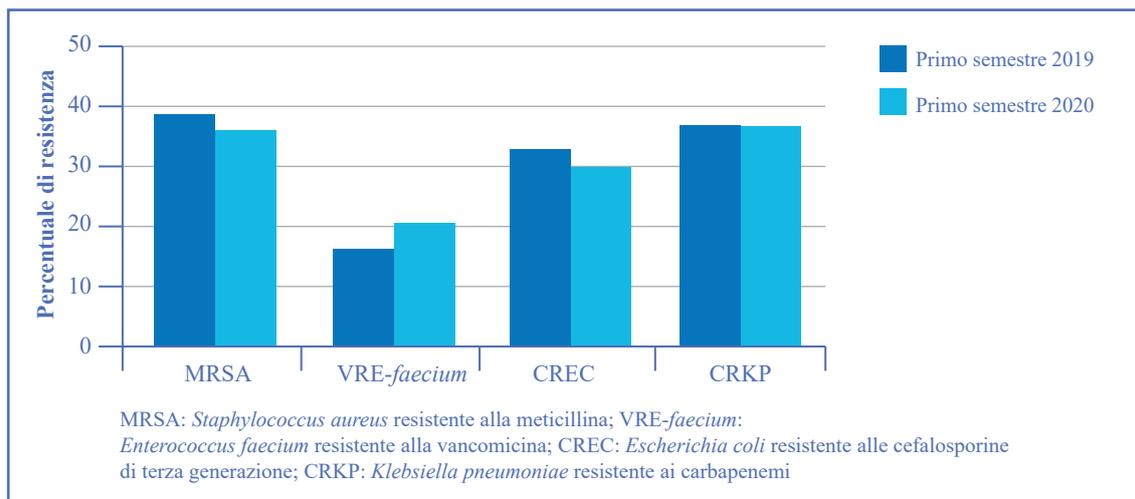


Figura - Percentuale di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico in 13 Regioni italiane, primo semestre del 2019 e primo semestre del 2020

Tabella 2 - Percentuali di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico in 13 Regioni italiane, primo semestre del 2020 e primo semestre del 2019

Regioni	Primo semestre 2020				Primo semestre 2019			
	MRSA n. %	VRE- <i>faecium</i> n. %	CREC n. %	CRKP n. %	MRSA %	VRE- <i>faecium</i> %	CREC %	CRKP %
Piemonte	68 29,4	36 19,4	139 34,5	64 37,5	33,3	16,7	35,0	34,8
Valle d'Aosta	34 35,3	5 0	53 47,2	19 42,1	38,9	0	46,8	31,2
Lombardia	95 26,3	74 23,0	232 21,1	86 15,1	28,6	17,6	18,5	20,4
PA di Bolzano	104 6,4	16 12,5	173 13,9	37 2,7	18,5	0	17,3	9,7
Veneto	702 35,6	341 14,1	1315 28,6	459 24,8	37,9	14,5	31,6	21,7
Friuli Venezia Giulia	209 22,0	41,0 21,9	547 15,2	102 5,9	33,2	17,5	18,3	11,7
Toscana	514 30,7	179 12,3	976 32,6	460 28,9	30,3	14,7	34,5	34,0
Umbria	212 41,5	75 49,3	278 32,7	97 40,2	36,3	41,7	33,3	44,8
Marche	104 30,8	53 37,7	143 27,3	74 44,6	20,0	19,4	29,1	42,1
Lazio	346 47,4	132 36,4	436 33,9	248 33,1	55,6	34,0	40,8	31,2
Campania	338 39,9	143 14,0	352 41,5	227 30,8	43,7	9,8	46,1	42,4
Puglia	105 31,4	39 15,4	152 34,2	95 58,9	39,6	17,2	46,1	58,1
Sicilia	228 50,9	102 19,6	276 46,0	448 64,3	51,7	5,8	44,0	56,5

n.: numero totale di isolati che includono sensibili, intermedi e resistenti; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina; VRE-*faecium*: *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina; CREC: *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione; CRKP: *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

aumento in 3/13 Regioni (da 0,4% a 10,8%), tutte del Centro, mentre nelle altre Regioni il dato è in calo o stazionario. Riguardo alla percentuale di VRE-*faecium* l'aumento riguarda 9/13 Regioni (da 2,4% a 18,3%), distribuite su tutto il territorio nazionale; la percentuale di CREC aumenta solo in 3/13 Regioni (da 0,4% a 2,6%), del Nord-Ovest e del Sud, mentre la percentuale di CRKP aumenta in 7/13 Regioni (da 0,8% a 10,9%), in tutte le aree

geografiche (Tabella 3). In nessuna Regione si osserva lo stesso trend per tutte le quattro coppie patogeno/antibiotico.

Rispetto al dato nazionale del 2019 (7), nel primo semestre 2020 si sono osservati lievi aumenti nelle percentuali di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* a piperacillina-tazobactam, ceftazidime e carbapenemi (rispettivamente 25,0%, 20,1% e 15,2%); valori particolarmente elevati della

Tabella 3 - Differenze percentuali di resistenza e andamento tra il primo semestre del 2020 e il primo semestre del 2019 relative alle principali combinazioni patogeno/antibiotico nelle 13 Regioni italiane

Area geografica	Regioni	MRSA	VRE- <i>faecium</i>	CREC	CRKP
Nord-Ovest	Piemonte	-3,9 ↓	2,7 ↑	-0,5 ↓	2,7 ↑
	Valle d'Aosta	-3,6 ↓	0,0 -	0,4 ↑	10,9 ↑
	Lombardia	-2,3 ↓	5,4 ↑	2,6 ↑	-5,3 ↓
Nord-Est	PA di Bolzano	-12,1 ↓	12,5 ↑	-3,4 ↓	-7 ↓
	Veneto	-2,3 ↓	-0,4 ↓	-3 ↓	3,1 ↑
	Friuli Venezia Giulia	-11,2 ↓	4,4 ↑	-3,1 ↓	-5,8 ↓
Centro	Toscana	0,4 ↑	-2,4 ↓	-1,9 ↓	-5,1 ↓
	Umbria	5,2 ↑	7,6 ↑	-0,6 ↓	-4,6 ↓
	Marche	10,8 ↑	18,3 ↑	-1,8 ↓	2,5 ↑
	Lazio	-8,2 ↓	2,4 ↑	-6,9 ↓	1,9 ↑
Sud e Isole	Campania	-3,8 ↓	4,2 ↑	-4,6 ↓	-11,6 ↓
	Puglia	-8,2 ↓	-1,8 ↓	-11,9 ↓	0,8 ↑
	Sicilia	-0,8 ↓	13,8 ↑	2 ↑	7,8 ↑

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina; VRE-*faecium*: *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina; CREC: *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione; CRKP: *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

resistenza a carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni (> 80%) si sono riscontrati per *Acinetobacter* species.

Conclusioni

L'impatto della pandemia di COVID-19 sulla resistenza agli antibiotici sembra essere stato marginale, almeno nei mesi iniziali della pandemia in Italia (primo semestre 2020). Il dato più rilevante è la variabilità tra Regioni: vi sono variazioni di segno opposto per cui il dato globale mostra solo un lieve decremento della percentuale di MRSA e CREC, un aumento di VRE-*faecium* e una invarianza di CRKP.

Anche per altri patogeni Gram-negativi, quali *Acinetobacter* species e *Pseudomonas aeruginosa*, la percentuale di resistenza alle principali classi di antibiotici si mantiene ai livelli elevati già riscontrati in precedenza.

Il limite di questo studio è rappresentato dalla partecipazione di 13 Regioni/Province Autonome, che quindi non sono rappresentative dell'intero territorio nazionale, anche se includono il 71% dei laboratori ospedalieri di microbiologia che partecipano alla sorveglianza. Pertanto, malgrado questo limite, le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per i patogeni sotto sorveglianza, se confrontate con il trend nazionale, si mantengono elevate e talvolta in aumento rispetto agli anni precedenti (7, 8).

È importante continuare a monitorare la resistenza agli antibiotici in questo periodo in cui si prolunga l'emergenza COVID-19 per verificare

se la pandemia e le conseguenti modifiche dei comportamenti dentro e fuori le strutture sanitarie abbiano un impatto sulla resistenza agli antibiotici. È quanto mai cruciale mantenere l'efficacia di questi farmaci essenziali, soprattutto per i pazienti fragili e sottoposti a procedure invasive che sono ad alto rischio per lo sviluppo di infezioni.

Citare come segue:

Iacchini S, Bellino S, D'Ancona F, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, et al. Sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, dati primo semestre 2020. *Boll Epidemiol Naz* 2020; 1(1):46-50.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 2015;109(7):309-18. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030
2. Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Prestinaci F, Lucarelli C, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A e il Gruppo AR-ISS. *AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del quinquennio 2012-2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/22).
3. Ministero della Salute. Circolare del 18 gennaio 2019. Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS). Protocollo 2019. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme//erNormsanPdf?anno=2019&codLeg=67715&parte=1%20&serie=null> ultimo accesso 14/12/2020.

4. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net> ultimo accesso 14/12/2020.
5. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 109 del 12/5/2017.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19, luglio 2020. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/rapporto-sull-uso-dei-farmaci-durante-l-epidemia-covid-19-anno-2020> ultimo accesso:14/12/2020.
7. Bellino S, Iacchini S, Monaco M, D'Ancona F, Del Grosso M, R Camilli, C, Errico G, Pantosti A, Pezzotti P. *AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2019*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2020).
8. Bellino S, D'Ancona F, Iacchini S, Monaco M, Pantosti A, Pezzotti P. *AR-ISS: Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Rapporto n. 1 - I dati 2018*. Istituto Superiore di Sanità; 2019. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf> ultimo accesso 14/12/2020.

*Referenti Regionali della rete AR-ISS

B. Sarnelli (Campania), G. Basaglia (Friuli Venezia Giulia), A. Silvestri, V. Puro, A. Di Caro (Lazio), L. Merlino, E. Brivio, M. Bersani, A. Vitali (Lombardia), C. Martini, M.M. D'Errico, B. Pieretti (Marche), R. Raso, A. Rocchetti (Piemonte), R. Prato, D. Martinelli, M. Chironna, M.T. Montagna (Puglia), V. Moser, E.M. Erme, R. Aschbacher, E. Pagani (PA Bolzano), G. Murolo, S. Stefani, A. Giammanco (Sicilia), F. Pieralli, S. Forni, G.M. Rossolini (Toscana), G. Bucaneve, M. Palumbo, A. Mencacci (Umbria), R. Novati, P.E. Nebiolo, C. Giacomazzi (Valle d'Aosta), M. Saia, G. Scroccaro, C. Scarpato (Veneto).