

RAPPORTO 2011 SULLE ANTIBIOTICO RESISTENZE E SULL'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATI NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Settore Assistenza Ospedaliera e Sovrintendenza sui Servizi Regionali di Emergenza



*ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Settore Assistenza Ospedaliera e Sovrintendenza sui Servizi Regionali di Emergenza*



RAPPORTO 2011
SULLE ANTIBIOTICO RESISTENZE
E SULL'USO DI ANTIBIOTICI
RILEVATI NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Settore Assistenza Ospedaliera e Sovrintendenza sui Servizi Regionali di Emergenza



PREFAZIONE

Negli ultimi anni il Sistema Sanitario regionale della Campania ha intrapreso concrete azioni di razionalizzazione, che hanno avuto come obiettivo principale il miglioramento e la riorganizzazione della rete dei servizi sanitari, nonché la ristrutturazione delle risorse ad essi destinate. Tuttavia, l'attuazione di tali interventi richiede la contestuale programmazione di un costante monitoraggio sull'efficacia con cui essi producono gli effetti attesi, sia in termini di risultati economici, che di ricadute favorevoli sugli indicatori di salute dei cittadini.

Uno dei settori dell'assistenza sanitaria nel quale risulta più evidente lo stretto legame tra razionalizzazione economica ed "outcome" di salute è quello rappresentato dalla prescrizione di antibiotici, il cui andamento incontrollato può produrre effetti gravosi ed immediati sul rapporto costo/efficacia delle attività prescrittive, ma può anche generare, a medio-lungo termine, ricadute forse ancor più deleterie sull'efficacia di tali presidi terapeutici, tuttora indispensabili strumenti di cura, la cui efficacia dovrebbe essere preservata il più a lungo possibile.

È per tale ragione che il "Rapporto regionale sulle antibiotico resistenze 2011", giunto alla sua seconda edizione, rappresenta uno strumento di particolare utilità per fornire un quadro conoscitivo, costantemente aggiornato e scientificamente qualificato, sugli effetti delle politiche antibiotiche adottate in ambito ospedaliero, monitorandone sia l'appropriatezza che i loro possibili effetti negativi sull'efficacia dei principi attivi disponibili.

L'ampio coinvolgimento delle strutture specialistiche ed il notevole sforzo organizzativo richiesti dalla pubblicazione di tale documento testimoniano la sensibilità e l'attenzione che la Regione Campania rivolge alla problematica delle antibiotico resistenze e del corretto uso di antibiotici. Tali sforzi richiedono altrettanta attenzione da parte di tutti gli attori del SSR che, a vario titolo, sono chiamati quotidianamente a fornire il proprio apporto al miglioramento delle politiche prescrittive.

Sen. Prof. Raffaele Calabrò



Il documento è stato elaborato da:

Dr. Renato Pizzuti

Dirigente del Settore Assistenza Ospedaliera e Sovrintendenza sui Servizi Regionali di Emergenza – Assessorato alla Sanità Regione Campania

Dr. Bruno Sarnelli

Coordinamento per la Sorveglianza ed il controllo delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria – Assessorato alla Sanità Regione Campania

Hanno contribuito alla redazione del documento:

Dr. F. D'Agostino

Direzione Medica di Presidio A.O.R.N. "RUMMO" - BN

Dr. G. Signoriello

Servizio di Statistica Sanitaria A.O.U. "Seconda Università di Napoli"

Hanno partecipato alla sorveglianza delle antibiotico resistenze:

A.O. "CARDARELLI"	Dr. G. Amato
A.O. "MONALDI-COTUGNO-CTO"	Dr. M. Conte, Dr. S. Cuccurullo
A.O. "SANTOBONO-PAUSILLIPON"	Dr. R. Campagnuolo, Dr. M. Di Lillo, Dr. I. Ricciardi
A.O. "S.ANNA e S.SEBASTIANO"	Dr. G. Canzano
A.O. "S.GIOVANNI e RUGGI"	Dr. M. Rega
A.O. "MOSCATI"	Dr. G. Buonopane, Dr. M. Taddeo
A.O. "RUMMO"	Dr. D. Izzo, Dr. F. D'Agostino
A.O.U. "SUN"	Dr. A. Folgore
A.O.U. "FEDERICO II"	Dr. V. D. Iula, Dr. E. Montella
P.O. "MOSCATI" AVERSA	Dr. M. Mungiguerra



Questo rapporto sarà disponibile sul sito della Regione Campania all'indirizzo:

http://www.sito.regione.campania.it/documenti/2012/Rapporto_2011_antibioticoresistenze.pdf

*ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Settore Assistenza Ospedaliera e Sovrintendenza sui Servizi Regionali di Emergenza*

INDICE

1 LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICORESISTENZE IN CAMPANIA NEL 2011	pag 3
1.1 Introduzione	pag 3
1.2 Laboratori partecipanti al Sistema di sorveglianza nel 2011	pag 5
1.3 Inclusioni, transcodifiche ed analisi svolte nel 2011	pag 6
2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2011	pag 10
2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi	pag 10
<i>Escherichia coli</i>	pag 10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pag 14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pag 17
<i>Acinetobacter baumannii</i>	pag 20
Altri Gram negativi	pag 22
2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi	pag 25
<i>Staphylococcus aureus</i>	pag 25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	pag 28
Enterococchi	pag 30
3 CONCLUSIONI	pag 33
APPENDICE	pag 35
Sperimentazione di una metodologia di studio dell'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero	
<i>Caratteristiche generali della sorveglianza</i>	pag 36
<i>Il Protocollo</i>	pag 38
<i>Risultati</i>	pag 40
<i>Discussione</i>	pag 49

1 LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICO RESISTENZE IN CAMPANIA NEL 2011

1.1 Introduzione

Con l'introduzione del "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (*SI.RE.AR.*), avvenuta nel 2010, il Sistema Sanitario Regionale della Campania si è dotato di uno strumento conoscitivo che ha permesso di realizzare per la prima volta, con metodi standardizzati, rilevazioni estese e sufficientemente rappresentative sul fenomeno delle antibiotico resistenze, ricorrendo a metodologie di sorveglianza di ampio utilizzo in ambito nazionale ed europeo, in quanto già programmate e diffuse dal "*European Centre for Disease Prevention and Control*" - ECDC per la sorveglianza europea delle antibiotico resistenze.

Tale iniziativa, sul piano istituzionale, ha trovato i suoi presupposti fondamentali in due Atti di Programmazione del Governo Regionale:

- con la D.G.R.C. 1715 del 28/09/2007, nell'ambito di un Programma regionale di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza, sono state programmate su scala regionale anche le attività specifiche di sorveglianza delle antibiotico resistenze, che prevedono la partecipazione degli Ospedali campani a più ampie rilevazioni su scala regionale e nazionale, in collaborazione con le Istituzioni italiane ed europee di riferimento, quali l'Istituto Superiore di Sanità – ISS - e l'"*European Centre for Disease Prevention and Control*" - ECDC;
- il "Piano Regionale della Prevenzione", approvato con D.G.R.C. n. 309 del 21 giugno 2011 in attuazione all'intesa Stato Regioni del 29 aprile 2010, nell'ambito delle diverse Linee di intervento programmate per la prevenzione ed il controllo delle malattie infettive, è intervenuto anche nella programmazione della sorveglianza delle antibiotico resistenze, descrivendone programmi ed obiettivi ed impegnando l'Assessorato alla Sanità all'istituzione di un "*Registro Regionale delle Antibiotico resistenze*".

I risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dal "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (*Si.Re.Ar.*), in quanto standardizzati e confrontabili con quelli sovranazionali, hanno reso possibile già nel primo anno di osservazioni un primo confronto del dato regionale con quello italiano ed europeo. Tali risultati sono descritti nel *Rapporto regionale delle antibiotico resistenze del 2010*, consultabile sul sito della Regione Campania all'indirizzo http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file_12346_GNR.pdf

Le predette rilevazioni, realizzate dalla rete *SI.RE.AR.* nel 2010, avevano messo in evidenza nella nostra regione alcune criticità, alcune delle quali corrispondevano sostanzialmente a quelle

già indicate nel rapporto *EARSS-net* 2010 (ECDC) come peculiari del dato epidemiologico italiano, mentre altre sembrano riguardare più specificamente il nostro contesto regionale:

- la rapida affermazione dei meccanismi di resistenza ai *carbapenemi* in alcune *Enterobacteriaceae*;
- l'andamento particolarmente preoccupante, sia in Italia che in Campania, delle resistenze a *cefalosporine di III generazione* e *fluorochinoloni* da parte di molti Enterobatteri;
- la circolazione endemica, in particolari Aree assistenziali, di ceppi multi resistenti di *Acinetobacter baumannii*;
- la notevole diffusione di ceppi invasivi di *Stafilococco aureo meticillino-resistente – MRSA*;
- il forte incremento della non suscettibilità ai *macrolidi* da parte di *Streptococcus pneumoniae*, osservato in Italia – ed ancor più in Campania;
- la crescente diffusione di *Enterococchi* invasivi resistenti agli *amino glicosidi ad alta concentrazione*;

D'altro canto, lo stesso Rapporto *Si.Re.Ar.* 2010 sulle antibiotico resistenze in Campania, ha richiamato fortemente l'attenzione su di una caratteristica generale del fenomeno, osservata con particolare criticità anche in Campania: ovvero la crescente onerosità delle politiche antibiotiche associata al progressivo peggioramento della loro efficacia, tanto da aver richiesto nel 2011 interventi di programmazione da parte del Governo regionale, i quali indirizzano le attività prescrittive verso "*scelte terapeutiche più vantaggiose in termini di costo/efficacia*".

Pertanto, considerato che l'andamento allarmante del fenomeno antibiotico-resistenze risente fortemente, in ambito ospedaliero, dalle pressioni selettive determinate dalle politiche prescrittive locali, con ricadute anche sulla diffusione generale del fenomeno in medicina di comunità, è apparsa evidente la necessità di rendere quanto prima operativi presso i soggetti prescrittori, rappresentati in questo caso dai singoli Presidi ospedalieri, anche quegli strumenti standardizzati di rilevazione ed analisi sull'uso degli antibiotici, i quali sino ad oggi, nel nostro S.S.R., non sono stati applicati in maniera sistematica ed omogenea.

Tali strumenti risultano utili sia per valutare l'appropriatezza delle attività prescrittive, ma anche, considerato il legame esistente tra l'inappropriatezza prescrittiva e l'inefficienza economica, per monitorare la correttezza gestionale delle politiche antibiotiche locali, in quanto la standardizzazione dei metodi di rilevazione ed analisi, anche in questo caso, permette di ottenere risultati locali confrontabili con quelli regionali, nazionali ed europei, e quindi consente di valutare in termini di *benchmarking* le attività prescrittive locali.

Tale considerazione ha motivato nel 2011 l'introduzione sperimentale nel nostro S.S.R., in cui erano già state avviate le rilevazioni sulle antibiotico resistenze, di una ulteriore metodologia di sorveglianza standardizzata, già applicata in ambito Europeo, la quale si propone - e consente - di effettuare, oltre allo studio delle ICA, anche accurate rilevazioni su diverse caratteristiche dell'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero.

Si tratta dello "*Studio puntuale di prevalenza delle Infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici*", il cui Protocollo è stato introdotto per la prima volta dall'ECDC nel 2010, con



uno Studio pilota condotto in un campione selezionato di Ospedali di 15 Paesi europei; nel 2011 la sperimentazione è stata ampliata, coinvolgendo un maggior numero di Stati membri, tra cui l'Italia, ed ha riguardato 57.464 pazienti in 211 Ospedali europei, tra cui 3 Ospedali della Campania. La rilevazione dei dati italiani, nel 2011 è stata coordinata dall'Agenzia Sanitaria e Sociale dell'Emilia Romagna, che ha fornito anche una parte delle analisi di ritorno sui dati locali e generali.

Sulla scorta dell'esperienza conclusasi positivamente nel primo anno di sperimentazione, soprattutto in considerazione del giudizio favorevole sulla sostenibilità del Protocollo riscontrato presso le 3 Strutture Pilota, la sorveglianza è stata notevolmente estesa nel 2012, coinvolgendo 4.432 pazienti in 24 strutture ospedaliere della Campania.

Nelle prime tre sezioni di questo rapporto vengono descritti i risultati delle rilevazioni sulle antibiotico resistenze effettuate nelle strutture ospedaliere della Campania nel 2011 dal "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (*Si.Re.Ar.*).

Il documento di riferimento per l'analisi degli indicatori di antibiotico resistenza descritti in questo documento è il rapporto *EARSS-net "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011"*, consultabile sul sito del ECDC all'indirizzo:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>

Nella Appendice viene descritta la metodologia di rilevazione dell'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, adottata in via sperimentale nel 2011 in tre Ospedali campani. In questo rapporto vengono pubblicati, in forma anonima e con il consenso delle Strutture partecipanti, anche alcuni dei risultati dell'indagine sperimentale del 2011. Dal momento che il campione di popolazione selezionato non può essere considerato sufficientemente rappresentativo della realtà regionale, i risultati vengono illustrati solo a scopo esemplificativo, proponendoli quali possibili modelli di analisi da sviluppare nel 2012 su di un campione notevolmente più esteso e rappresentativo.

1.2 Laboratori partecipanti al Sistema di Sorveglianza nel 2011

Il campione di Laboratori selezionati per la sorveglianza effettuata nel 2011 è rimasto invariato per numero e composizione rispetto alle rilevazioni condotte dal *Si.Re.Ar.* nel 2010, sebbene alcune modifiche degli assetti aziendali abbiano prodotto l'accorpamento dei Laboratori dell'ex Azienda Ospedaliera "Cotugno" e dell'ex Azienda Ospedaliera "Monaldi" in un'unica provenienza Aziendale (A.O. "Dei Colli").

La scelta di non attuare modifiche ed ampliamenti della partecipazione dei Laboratori al Sistema di sorveglianza, rispetto al 2010, è stata motivata sia dalla particolare fase di riorganizzazione intervenuta nel corso del 2011 in alcune Aree di Laboratorio della Campania, ma anche e soprattutto dalla transizione che ha riguardato alcuni importanti aspetti metodologici che caratterizzano la sorveglianza.



Infatti, nel corso del 2011, diversi Laboratori di microbiologia della Campania hanno attuato, in maniera cronologicamente disomogenea, la transizione dai criteri interpretativi dell'antibiogramma proposti dal "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI, ex NCCLS) a quelli di proposti dal "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST).

Invece il Gruppo di Lavoro dei Laboratori aderenti alla rete *Si.Re.Ar.*, in virtù del coordinamento regionale realizzato nel 2010, ha stabilito di rimandare all'inizio del 2012 la conversione, coordinata e contestuale, dei propri sistemi analitici ad EUCAST. Pertanto, la decisione di non includere nel 2011 altri Laboratori Partecipanti alla Sorveglianza è stata dettata dall'esigenza di non introdurre elementi di disomogeneità nei criteri interpretativi dei risultati analitici, il cui controllo sarebbe risultato complesso e non del tutto affidabile.

1.3 Inclusione dei casi, transcodifiche ed analisi svolte nel 2011

Nel 2011 l'analisi si è soffermata sulle stesse *associazioni patogeno - antibiotico* previste dal *Si.Re.Ar.* nel 2010, in parte coincidenti con quelle previste da *AR-ISS* ed *EARSS-net*, includendo però anche ulteriori associazioni e sedi d'isolamento di interesse clinico e/o epidemiologico.

È rimasto invariato il criterio di inclusione dei casi, basato sulla definizione di "nuova infezione invasiva" adottata dal Protocollo *AR-ISS* dell'Istituto Superiore di Sanità: (1) *il primo isolamento da sangue o liquor di un paziente;* (2) *l'isolamento dello stesso patogeno ottenuto almeno dopo 1 mese (30 giorni) dalla segnalazione precedente, indipendentemente da eventuali isolamenti occorsi nel frattempo;* (3) *l'isolamento di un patogeno diverso.*

Pertanto, in base ai predetti criteri, sono stati esclusi come dati ridondanti, per ciascun paziente, gli isolati dello stesso patogeno ottenuti nello stesso materiale nei 30 giorni successivi il primo isolamento. Nel caso di isolamento dello stesso patogeno sia da sangue che da liquor, si è tenuto conto solo delle resistenze rilevate sull'isolato da liquor.

Anche nel 2011 si è scelto di adoperare, per la transcodifica, l'elaborazione e l'archiviazione dei dati, il software dalla *World Health Organization*, denominato *WHONET* ed il programma accessorio di transcodifica *Balink*, disponibili gratuitamente sul sito <http://www.whonet.org/>.

Così come nel 2010, anche nelle rilevazioni del 2011 si è scelto di calcolare *per ciascun patogeno* la *percentuale di isolati clinici, relativi a nuove infezioni invasive, che esprimono resistenza ad un determinato antibiotico*, analogamente ad *AR-ISS* ed *EARSS-net*, stratificando i germi per materiale di isolamento.

A tale proposito occorre ribadire che una delle finalità della rete *Si.Re.Ar.* è stata quella di programmare un periodo di osservazione almeno triennale (2010-2012), al termine del quale sarà possibile effettuare le prime analisi di *tendenza*. Fino alla conclusione di tale triennio, verranno segnalate solo alcune differenze *significative* tra i tassi 2010-2011 osservate in Campania; in particolare, sono state prese in considerazione quelle differenze che, oltre a trovare corrispondenza

nelle tendenze osservate in Italia dalla rete *EARSS-net*, si presentano con incrementi sensibilmente più ampi di quelli registrati dalla rete Europea in Italia o negli altri Paesi membri.

Le Tabelle 1, 2, 3 e 4 sintetizzano le informazioni incluse nella sorveglianza ed elaborate nel corso del 2011: sono stati inclusi, in base ai criteri descritti nel paragrafo precedente, 30.493 isolati, dei quali 4.118 provenienti da infezioni invasive, ovvero da sangue o liquor. Il numero degli isolati inclusi nella sorveglianza è maggiore di circa il 7% rispetto al numero dei pazienti inclusi (28.482). Tale differenza riconosce almeno tre concause:

- alcuni pazienti presentano co-infezione nella stessa sede di isolamento;
- alcuni microrganismi sono stati isolati in più sedi nello stesso paziente;
- in alcuni pazienti lo stesso microrganismo è stato isolato oltre 30 giorni dopo il primo isolamento nello stesso materiale.

Tabella 1. Distribuzione di isolati e pazienti inclusi nel 2011 per Azienda Ospedaliera/Sanitaria.

Azienda	n° isolati	% isolati	n°pazienti	%pazienti
A.O. "MOSCATI"	2.441	8,01%	2.286	8,03%
A.O. "RUMMO"	2.521	8,27%	2.349	8,25%
A.O. "S.ANNA e S.SEBASTIANO"	2.754	9,03%	2.582	9,07%
A.O. "CARDARELLI"	4.221	13,84%	3.961	13,91%
A.O. "DEI COLLI"	4.459	14,62%	4.165	14,62%
A.O. "SANTOBONO-PAUSILLIPON"	2.224	7,29%	2.040	7,16%
A.O. "S.GIOVANNI e RUGGI"	3.813	12,50%	3.571	12,54%
A.O.U. "FEDERICO II"	5.164	16,94%	4.832	16,97%
A.O.U. "SUN"	1.475	4,84%	1.368	4,80%
A.S.L. CASERTA – P.O. AVERSA	1.421	4,66%	1.328	4,66%
Totale	30.493	100,00%	28.482	100,00%

Tabella 2. Microrganismi isolati nel 2011 dai Laboratori della rete Si.Re.Ar.

Microrganismo	n° isolati	% isolati	n° pazienti	% pazienti
<i>Escherichia coli</i>	5.945	19,50%	5.421	19,03%
<i>Staphylococcus aureus</i> ss. aureus	3.687	12,09%	3.236	11,36%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.645	8,67%	2.314	8,12%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.131	6,99%	2.038	7,16%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.021	6,63%	1.937	6,80%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss. pneumoniae	1.698	5,57%	1.607	5,64%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.310	4,30%	1.240	4,35%
<i>Proteus mirabilis</i>	887	2,91%	837	2,94%
<i>Candida albicans</i>	792	2,60%	769	2,70%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	780	2,56%	752	2,64%
<i>Enterobacter cloacae</i>	748	2,45%	725	2,55%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	747	2,45%	728	2,56%
<i>Enterococcus faecium</i>	582	1,91%	567	1,99%
<i>Staphylococcus hominis</i> ss. hominis	516	1,69%	510	1,79%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	353	1,16%	348	1,22%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	319	1,05%	306	1,07%
<i>Serratia marcescens</i>	284	0,93%	256	0,90%
<i>Morganella morganii</i> ss. morganii	235	0,77%	224	0,79%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	225	0,74%	211	0,74%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	173	0,57%	149	0,52%
<i>Citrobacter freundii</i>	171	0,56%	162	0,57%
<i>Staphylococcus warneri</i>	171	0,56%	170	0,60%
<i>Haemophilus influenzae</i>	168	0,55%	166	0,58%
<i>Citrobacter koseri</i> (diversus)	158	0,52%	153	0,54%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	149	0,49%	145	0,51%
<i>Altri organismi</i>	3.598	11,80%	3.511	12,33%
Totale	30.493	100,00%	28.482	100,00%

Tabella 3. Distribuzione degli isolati invasivi (dettaglio sangue e liquor) per specie microbica.

Microrganismo	n°isolati	% isolati	n°pazienti	%pazienti	isolati liquor	isolati sangue
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	794	20,28%	785	20,03%	37	757
<i>Escherichia coli</i>	350	8,50%	343	8,47%	6	344
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	338	8,21%	329	8,13%	13	325
<i>Staphylococcus hominis ss. hominis</i>	338	8,21%	334	8,25%	7	331
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	254	6,17%	251	6,20%	6	248
<i>Enterococcus faecalis</i>	218	5,29%	213	5,26%	10	208
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	216	5,25%	212	5,24%	7	209
<i>Acinetobacter baumannii</i>	200	4,86%	200	4,94%	14	186
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	133	3,23%	132	3,26%	14	119
<i>Enterococcus faecium</i>	105	2,55%	104	2,57%	6	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	0,61%	25	0,62%	8	17
Altri organismi	1.080	26,86%	1.064	27,03%	61	1.019
Totale	4.051	100,00%	3.992	100,00%	189	3.862

Tabella 4. Distribuzione degli isolati per sede/materiale

Sede/materiale di isolamento	n° isolati	% isolati	n°pazienti	%pazienti
Urina	8.104	26,58%	7.726	27,13%
Sangue	3.862	12,67%	3.576	12,56%
Feci	2.713	8,90%	2.705	9,50%
Faringe	2.120	6,95%	2.049	7,19%
Vagina	1.707	5,60%	1.675	5,88%
Aspirato bronchiale	1.471	4,82%	1.401	4,92%
Escreato	1.148	3,76%	1.029	3,61%
Aspirato tracheale	363	1,19%	298	1,05%
Tratto respiratorio basso	346	1,13%	332	1,17%
Liquido cerebro spinale	189	0,62%	184	0,65%
Altri materiali	8.470	27,78%	7.507	26,36%
Totale	30.493	100,00%	28.482	100,00%

2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2011

2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi

Escherichia coli

Le tabelle 2 e 3 mostrano come *E. coli*, considerando tutti i materiali e/o le sedi di provenienza, sia risultato il microrganismo isolato con maggiore frequenza nel 2011 da parte dei Laboratori partecipanti alla rete *Si.Re.Ar.*, ed il secondo agente per quanto concerne gli isolati invasivi (sangue, liquor). I risultati sulle sue resistenze rilevate nel 2011 sono rappresentati sinteticamente nella sottostante Tabella 6.

La Tabella 5, inoltre, propone alcuni confronti rispetto al precedente anno, relativi solo a quelle resistenze che hanno mostrato incrementi significativi e di entità particolarmente elevata rispetto al corrispondente dato nazionale ed europeo.

Per quanto riguarda le resistenze di *E. coli* (isolati invasivi) rilevate in Europa, la rete di sorveglianza *EARSS-net* segnala un *trend* 2008-2011 in incremento per le resistenze verso le *Cefalosporine di III generazione* (mediamente il 9,1% nel 2011); tale *tendenza* è resa ancor più preoccupante dal fatto che risultano in aumento anche i casi in cui tale resistenza si manifesta come *co-resistenza* a *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi*. In Italia la proporzione di ceppi resistenti alle *Cefalosporine di III generazione* resta tra le più alte d'Europa (19,8%); il *trend* italiano è stato in costante e marcato aumento tra il 2007 ed il 2010, mentre nel 2011 non sembra mostrare variazioni statisticamente significative.

Inoltre, *EARSS-net* segnala che nel 2011 l'85% degli isolati invasivi di *E. coli* resistenti alle *Cefalosporine di III generazione* sono risultati anche produttori di *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)*, attive su gran parte dei *beta-lattamici*, comprese *Cefalosporine di III generazione* e *monobattami*. Ciò trova riscontro nella sempre più ampia diffusione, tra le *Enterobacteriaceae*, delle *ESBL* di tipo *CXM* (tale diffusione è favorita anche ad un meccanismo di trasmissione plasmidica particolarmente efficace), ma anche nell'incremento delle *ESBL* di tipo *OXA*, le quali risultano scarsamente inibite dall'*acido clavulanico* e quindi rendono sempre meno efficaci anche le *Aminopenicilline* protette.

Nel 2011 in Campania, dei 334 isolati invasivi di *E. coli* testati contro *Cefalosporine di III generazione* nei Laboratori del *Si.Re.Ar.*, 127 risultavano resistenti; 97 di questi isolati erano stati testati per la presenza di *ESBL*, che risultava presente in 89 casi (91,75%).

Negli isolati invasivi di *E. coli* rilevati da *Si.Re.Ar.* in Campania nella sorveglianza 2011 si è osservato un allarmante incremento delle resistenze a *Cefotaxime* e *Ceftazidime* rispetto al 2010 (Tab. 5). L'incremento osservato è statisticamente significativo ed è pari, rispettivamente, a 15,2% (IC 95% = 7,8 - 22,6) e a 16,7% ((IC 95% = 9,0 - 24,4). Anche in tal caso, l'incremento delle resistenze è, in massima parte, da attribuire all'incremento della produzione di *ESBL*. La tabella 6 non fa riferimento alle variazioni osservate ma ai risultati di tutte le rilevazioni svolte nel 2011.

Tabella 5. Confronto 2010-11 della resistenza alle Cefalosporine di III generazione negli isolati invasivi di *E.coli* rilevati in Campania

Antibiotico	2010			2011			Variazione % 2010-2011
	n° isolati	% Resistenti	95% C.I.	n° isolati	% Resistenti	95% C.I.	
	n° isolati invasivi = 282			n° isolati invasivi = 350			
Cefotaxima	239	22,2%	17.2-28.1	334	37,4%	32.2-42.9	+15,2% (7,8 - 22,6)
Ceftazidima	243	24,3%	19.1-30.3	310	41,0%	35.5-46.7	+16,7% (9,0 - 24,4)

La resistenza ai *Carbapenemi* in *E. coli* è stata prospettata dal rapporto *EARSS-net* 2011 come "...una grave minaccia che richiede una stretta sorveglianza in futuro..."; essa in Europa riguarda per il momento solo 25 isolati invasivi su 59.326 totali (0.04%), la maggior parte dei quali (10 isolati pari al 40%) sono stati riportati dalla Grecia.

Tale resistenza è mediata da *metallo-beta-lattamasi* (come gli enzimi *VIM* o *IMP*, o l'enzima emergente *NDM*) o *serino-carbapenemasi* (come gli enzimi *KPC*), che permette la resistenza alla maggior parte dei *beta-lattamici* disponibili; l'aumento delle resistenza combinate e la diffusione delle *ESBL* può contribuire ad un indiscriminato ricorso terapeutico ai *Carbapenemi*, e tale pressione selettiva favorisce l'ulteriore diffusione delle *Enterobacteriaceae* produttrici di *Carbapenemasi* (CPE).

Un documento di valutazione del rischio pubblicato nel 2011 dall'ECDC in merito alla diffusione delle CPE, pubblicato sul sito ECDC all'indirizzo http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf sottolinea che l'uso di precauzioni standard, soprattutto il rispetto delle procedure di igiene delle mani, è fondamentale per prevenire la diffusione degli organismi multi resistenti, ed in particolare delle CPE, sia ambito ospedaliero che in medicina di comunità. Lo stesso documento afferma la necessità di promuovere fortemente l'uso prudente di antibiotici ed il ricorso a tutte le misure di controllo per ridurre la selezione e la trasmissione di tali forme di resistenza.

Sia in Campania che in Italia le dimensioni del problema "*Carbapenemasi*" in *E.coli* risulta ancora contenuto in un ambito di proporzioni vicino a quello della media Europea, ma dal momento che in Campania l'andamento del fenomeno *KPC* ha assunto dimensioni ben più allarmanti in altri Enterobatteri, come *K.pneumoniae* (vedi seguito), è necessaria una stretta vigilanza per evitare la diffusione delle *Carbapenemasi* anche alle altre *Enterobacteriaceae*.



La resistenza ai *Fluorochinoloni* degli isolati invasivi di *E. coli*, rilevata da *EARSS-net* in Italia, anche nel 2011 resta tra le più alte d'Europa (40,5% contro una media europea del 20,9%), sebbene l'incremento 2010-2011 non sia risultato statisticamente significativo. Anche in Campania resta confermata una proporzione molto elevata (circa 49%) di isolati invasivi resistenti, sostanzialmente stabile rispetto al 2010 (Tabella 6).

Anche per gli *Aminoglicosidi* i livelli di resistenza di *E.coli* rilevati in Italia da *EARSS-net* (18,3%) sono nettamente più elevati rispetto al dato generale Europeo (9,3%), con un *trend* che mostra un significativo incremento nel periodo 2008-2011. La situazione rilevata in Campania dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2011 riflette sostanzialmente la peculiarità negativa del dato italiano, costituita dalle alte resistenze di *E.coli* per questa classe di molecole.

Tabella 6. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Escherichia coli*

<i>Escherichia coli</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 5945						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 350					URINA Numero di isolati = 3824						
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicillina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	5820	68,1	0,7	31,1	66.9-69.3	AMP	333	76,9	0,3	22,8	71.9-81.2	AMP	3791	66,9	0,8	32,3	65.4-68.4
Piperacillina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	1832	61,9	3,3	34,8	59.6-64.1							PIP	1318	61,2	3,3	35,5	58.5-63.8
Amoxicilina/Ac. Clavul.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	5687	16,3	17	66,8	15.4-17.3	AMC	323	23,5	20,1	56,3	19.1-28.6	AMC	3710	16,2	16	67,8	15.0-17.4
Piperacilina/Tazob.	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	2489	4,7	3,7	91,7	3.9-5.6							TZP	1710	3,7	3,6	92,7	2.9-4.7
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	5774	21,6	0,4	77,9	20.5-22.7	CTX	334	37,4	0	62,6	32.2-42.9	CTX	3747	18,7	0,6	80,7	17.5-20.0
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	5372	23,7	0,5	75,8	22.6-24.9	CAZ	310	41	0,6	58,4	35.5-46.7	CAZ	3458	20,4	0,4	79,1	19.1-21.8
Ceftriaxona	Cephems	Cephalosporin III	CRO	954	14,8	1,9	83,3	12.0-17.7							CRO	655	12,7	1,8	85,5	10.7-15.1
Aztreonam	Monobactams		ATM	2034	25,9	0,5	73,6	24.0-27.9							ATM	1372	20,6	0,6	78,9	18.5-22.9
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	5482	35,7	0,5	63,8	34.4-37.0	CIP	314	49	0,3	50,6	43.4-54.7	CIP	3749	33,2	0,5	66,3	31.7-34.7
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	3731	37,8	0,7	61,4	36.2-39.4	LVX	257	47,5	0,8	51,8	41.3-53.8	LVX	2095	36,2	0,6	63,2	34.1-38.3
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	3798	30	1,8	68,2	28.6-31.5							NOR	3321	30,5	1,6	67,9	28.9-32.1
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	5826	0,7	0,4	98,9	0.5-1.0	AMK	337	0,9	1,8	97,3	0.2-2.8	AMK	3773	0,6	0,3	99,1	0.4-0.9
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	5851	14,7	0,3	84,9	13.8-15.6	GEN	338	21,3	0	78,7	17.1-26.1	GEN	3800	14,1	0,3	85,6	13.0-15.3
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	4245	14,5	5,3	80,3	13.5-15.6	TOB	250	23,6	8	68,4	18.6-29.5	TOB	2844	13,2	4,9	81,9	12.0-14.5
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	4581	0,7	0,1	99,3	0.5-1.0	IPM	337	0,6	0	99,4	0.1-2.4	IPM	2538	0,7	0,2	99,1	0.4-1.1
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	5247	0,4	0	99,5	0.3-0.6	MEM	318	0	0	100	0.0-1.6	MEM	3360	0,5	0	99,5	0.3-0.8
Trimetoprim/Sulfamet.	Folate pathway inhibitors		SXT	5223	38,7	0	61,3	37.4-40.0							SXT	3353	38	0	62	36.4-39.7
Fosfomicina	Fosfomycins	Fosfomycins	FOS	1973	2,1	0,9	97	1.5-2.9							FOS	1737	2,1	0,9	97,1	1.5-2.9
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	3852	3	4,5	92,5	2.5-3.6							NIT	3377	3,1	4,5	92,3	2.6-3.8

Klebsiella pneumoniae

In Campania *Klebsiella pneumoniae* è risultato, nel 2011, il secondo agente *Gram-negativo*, dopo *E.coli*, per frequenza di isolamento da infezioni invasive (Tab. 3); ciò corrisponde alle caratteristiche di distribuzione osservate da *EARSS-net* in Europa ed in Italia nello stesso anno.

La frequentissima espressione di *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)* in *K.pneumoniae* giustifica l'elevata diffusione della resistenza alle *Cefalosporine di III generazione*. La rete *EARSS-net* ha rilevato in Italia che il 45,9% dei gli isolati invasivi è resistente a questa classe di molecole, contro una media europea del 30,1%. La Tabella 8 mostra che in Campania le resistenze verso tali molecole mostrate da *K.pneumoniae* sono risultate più diffuse che in Italia, al pari di quanto osservato in altre *Enterobacteriaceae*; l'incremento osservato tra 2010 e 2011 non è risultato statisticamente significativo.

In *K.pneumoniae* i meccanismi di resistenza ai *beta-lattamici* sono analoghi a quelli riscontrati in *E.coli*, ma la loro maggiore capacità di diffusione inter-specie ed intra-specie è legata alla possibilità di acquisire rapidamente determinanti di resistenza mediati da plasmidi. Anche in tal caso, l'elevata frequenza di ESBL comparsa in *K.pneumoniae* negli ultimi anni ha fortemente aumentato il ricorso ai *Carbapenemi*, e favorito in tal modo la rapida diffusione delle resistenze a quest'ultima classe di antibiotici, che in alcune Aree critiche ospedaliere ha rappresentato uno dei più rilevanti problemi assistenziali emersi nell'ultimo quinquennio, colpendo in maniera più evidente l'Italia insieme alcuni altri Paesi, quali Stati Uniti, Israele, Grecia, ed assumendo in generale proporzioni allarmanti su scala europea e mondiale (ECDC).

In merito ai meccanismi di resistenza ai Carbapenemi, occorre segnalare che gli enzimi più frequentemente coinvolti, ovvero le *serino-betalattamasi* di classe A quali KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemasi*) e le *metallo-betalattamasi* di classe B quali VIM (*Verona integron-encoded metallo-betalattamasi*), NDM (*New Delhi metallo-betalattamasi*) e IMP (*Imipenemasi*) recentemente vengono riscontrati con una certa frequenza anche in *E.coli*. Inoltre, in diversi Paesi europei sono stati segnalati *outbreak* ospedalieri sostenuti da ceppi di *K.pneumoniae* che esprimono una combinazione di enzimi di classe D ad attività *oxacillinasica*, quali *OXA-48* (responsabile anche di ridotta suscettibilità ai Carbapenemi) con *beta-lattamasi* del tipo *CTX-M15*, risultandone un fenotipo multi resistente (*EARSS-net* 2011).

La rete europea nel 2011 ha rilevato 14.594 isolati di *K.pneumoniae*, di cui 1.323 (9,1%) sono risultati resistenti ai *Carbapenemi*. La maggior parte degli isolati resistenti (1.115 isolati; 84,3%) sono stati riportati dalla Grecia, seguita da Italia (164 isolati, 26,7%) e Cipro (13 isolati, 15,7%). Il *trend* per il periodo 2008-2011 risulta significativamente in incremento in alcuni Paesi (Grecia, Ungheria e Italia).

Il dato delle resistenze ai *Carbapenemi* registrato in Campania nel 2011 ha assunto proporzioni particolarmente preoccupanti, risultando considerevolmente più elevato rispetto alla media italiana ed ancor più rispetto a quella europea, come mostrato nella Tabella 7: il 44,4% dei 216 isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati dalla rete *Si.Re.Ar.* sono risultati resistenti ai Carbapenemi, con un incremento rispetto al 2010 del 17,9% per Imipenem, e del 15,7% per Meropenem, entrambe statisticamente significativi.

Tabella 7. Confronto 2010-11 della resistenza ai Carbapenemi negli isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati in Campania.

Antibiotico	2010 n° isolati invasivi = 163			2011 n° isolati invasivi = 216			Variazione 2010-2011
	n° isolati	% Resistenti	95% C.I.	n° isolati	% Resistenti	95% C.I.	Differenza (IC 95%)
<i>Imipenem</i>	154	24,7	18.3-32.4	195	42,6	35.6-49.9	+17,9% (8,2 - 27,6)
<i>Meropenem</i>	150	28,7	21.8-36.7	196	44,4	37.4-51.7	+15,7% (5,7 - 25,7)

Per quanto concerne le resistenze ai *Fluorochinoloni*, su 15.329 isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati in Europa da *EARSS-net* nel 2011, 4.668 (30,5%) sono risultati resistenti. In Italia la frequenza di isolati resistenti sale al 45,7%, con un *trend* per il periodo 2008-2011 in incremento significativo; anche per quanto riguarda la resistenza agli *Aminoglicosidi*, la proporzione di isolati invasivi resistenti registrata in Italia dalla rete *EARSS-net* nel 2011 (34,6%) è risultata più elevata rispetto a quella europea (26,2%), con un *trend* significativo 2008-2011.

In Campania, la rete SI.RE.AR. ha osservato in *K.pneumoniae* proporzioni di ceppi resistenti a *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi* più elevate di quelle osservate da *EARSS-net* in Italia.

La crescente tendenza alla multi-resistenza mostrata in Europa da parte *K.pneumoniae* negli ultimi anni (22,3% di ceppi con resistenza combinata a *Cefalosporine di III generazione*, *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi* nel 2011), associata al preoccupante incremento della diffusione dei ceppi resistenti ai *Carbapenemi*, rende sempre più problematico l'approccio terapeutico a tali forme emergenti di multi resistenza, il che è considerato un problema di salute pubblica di crescente rilevanza in Europa. Ciò ha indotto l'ECDC a pubblicare, durante il 2011, due documenti di valutazione del rischio dedicati alla diffusione delle *Enterobacteriaceae* produttrici di *Carbapenemasi* (CPE), nei quali viene sottolineata la necessità di attuare più severe misure di controllo, quali la ricerca attiva dei casi, ed il ricorso a precauzioni supplementari nella cura di pazienti portatori di CPE. Inoltre, viene incoraggiato lo sviluppo di Linee guida nazionali sul controllo della diffusione delle CPE all'interno di ciascun Paese, e la notifica attiva alle Autorità sanitarie dei casi confermati di CPE.

Tabella 8. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Klebsiella pneumoniae*

<i>Klebsiella pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 1698						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 216					RESPIRATORI Numero di isolati = 309						
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	1655	16,4	3,3	80,4	14.7-18.3	AMK	201	34,3	7,5	58,2	27.9-41.4	AMK	298	23,5	3	73,5	18.9-28.8
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	1660	26,4	1,1	72,5	24.3-28.6	GEN	200	37,5	0,5	62	30.8-44.6	GEN	295	39,7	1,4	59	34.1-45.6
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1223	40	2,9	57,1	37.2-42.8	TOB	175	68	2,3	29,7	60.5-74.7	TOB	207	58,5	2,4	39,1	51.4-65.2
Amoxicilina/Acido clavul.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	1593	40,4	5,6	54	38.0-42.9	AMC	193	68,4	3,1	28,5	61.3-74.8	AMC	281	55,9	6,4	37,7	49.9-61.8
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	733	39,7	4	56,3	36.2-43.4	TZP	123	70,7	3,3	26	61.7-78.4	TZP	104	51,9	3,8	44,2	41.9-61.7
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	1642	42,7	1,7	55,6	40.3-45.1	CTX	199	69,8	1,5	28,6	62.8-76.0	CTX	291	55	3,1	41,9	49.1-60.8
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1575	47	0,3	52,8	44.5-49.5	CAZ	193	74,6	0	25,4	67.7-80.5	CAZ	289	59,5	0,7	39,8	53.6-65.2
Trimetoprima/Sulfametos.	Folate pathway inhib.		SXT	1474	40,8	0	59,2	38.3-43.4	SXT	189	64	0	36	56.7-70.8	SXT	264	51,9	0	48,1	45.7-58.0
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	758	32,8	30,6	36,5	29.5-36.3												
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1446	24,5	2,6	72,9	22.3-26.8	IPM	195	42,6	4,1	53,3	35.6-49.9	IPM	294	35,7	4,1	60,2	30.3-41.5
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	1568	24,4	0,5	75,1	22.3-26.6	MEM	196	44,4	1	54,6	37.4-51.7	MEM	271	38	0,7	61,3	32.3-44.1
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	1651	99,3	0,6	0,1	98.7-99.6	AMP	199	98,5	1	0,5	95.3-99.6	AMP	290	100	0	0	98.4-100
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	391	98,2	0	1,8	96.2-99.2	PIP	19	94,7	0	5,3	71.8-99.7	PIP	64	100	0	0	92.9-100
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1489	40,1	1	58,9	37.6-42.6	CIP	191	67,5	1	31,4	60.3-74.0	CIP	261	54	0,4	45,6	47.7-60.1
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1257	41,6	0,5	57,9	38.9-44.4	LVX	147	66	0	34	57.7-73.5	LVX	264	57,6	0,4	42	51.4-63.6

Pseudomonas aeruginosa

Nel suo rapporto 2011, la rete europea *EARSS-net* evidenzia l'elevata frequenza di resistenze combinate espresse da *P.aeruginosa*: il 15,3% degli isolati invasivi (17,3% in Italia) presentava resistenze combinate ad almeno tre classi di antibiotici su cinque, tra *Piperacillina+tazobactam*, *Ceftazidime*, *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi*, mentre il 4,6% era resistente a tutte e cinque le Classi di molecole. Considerate le molteplici resistenze intrinseche (o le basse suscettibilità) che caratterizzano *P.aeruginosa*, è evidente come qualsiasi ulteriore resistenza acquisita da parte di tale opportunistica possa determinare notevoli limitazioni nell'approccio terapeutico, specie nelle infezioni gravi.

Inoltre, anche la sua tolleranza a diversi disinfettanti o detergenti tende a favorire la diffusione in ambienti ospedalieri, per cui *P.aeruginosa* è tra gli agenti più frequentemente isolati dalle infezioni correlate all'assistenza, particolarmente in Aree critiche come le Terapie intensive, dove è una delle principali cause di batteriemie e polmoniti.

Occorre, tuttavia, precisare che anche nel 2011, così come nell'anno precedente, *EARSS-net* conclude l'analisi dei *trend* osservati in Europa definendo la *situazione sostanzialmente stabile*, con pochi Paesi in cui si osservano *trend* di resistenza significativi, sia in aumento che in diminuzione, per quanto concerne gli agenti antimicrobici inclusi nella sorveglianza europea.

Le classi antimicrobiche che rimangono attive comprendono alcuni tra i *Fluorochinoloni*, gli *Aminoglicosidi*, i *beta-lattamici* (*Piperacillina-tazobactam*, *Ceftazidime*, *Cefepime*, *Imipenem*, *Doripenem* e *Meropenem*) e la *Colistina*. Diversi meccanismi di resistenza di *P.aeruginosa* a questi agenti possono essere acquisiti attraverso modifiche e/o derepressioni mutazionali riguardanti alcune attività enzimatiche, alcuni *target* degli antibiotici, o i sistemi di efflusso, ma anche attraverso trasmissione *plasmidica* di enzimi in grado di modificare *beta-lattamici* ed *aminoglicosidi*.

In Campania, nel 2011 sono stati rilevati dalla rete *Si.Re.Ar*. 133 isolati invasivi di *P.aeruginosa* (Tabella 9), dei quali:

- il 32,9% era resistente a *Piperacillina-tazobactam*. La resistenza rilevata in Italia da *EARSS-net* è pari al 21,9% (contro il 16,5% rilevato mediamente in Europa), con un *trend* che non mostra significative variazioni;
- il 30,6% era resistente a *Ceftazidime*; in Italia tale proporzione per *EARSS-net* è stata del 16,2% (con un *trend* decrescente non significativo) contro il 14,2% in Europa;
- il 45,9% era resistente alla *Levofloxacina*; in Europa *EARSS-net* ha rilevato mediamente il 22,5% di resistenze ai *Fluorochinoloni*, mentre in Italia la prevalenza era del 26,1% con un *trend* significativamente decrescente;
- per gli *Aminoglicosidi*, il 38,8% degli isolati in Campania era resistente alla *Gentamicina*; per *EARSS-net*, il 17,7% degli isolati invasivi ottenuti in Europa era resistente a tale classe di molecole, con *trend* in incremento in alcuni Paesi (Francia, Portogallo, Austria) ma non in Italia, dove la rete europea ha rilevato il 20,4% di ceppi resistenti, con un *trend* significativamente decrescente;
- riguardo i *Carbapenemi*, in Campania il 37,9% degli isolati era resistente verso *Imipenem*, mentre il 33,0% lo era verso *Meropenem*; per la rete europea, in Italia il 20,6% dei



ceppi di *P. aeruginosa* invasivi era resistente ai *Carbapenemi*, contro il 17.9 % in Europa; anche per tale classe di molecole l'Italia ha mostrato un *trend* quadriennale decrescente.

I predetti livelli di resistenza di *P.aeruginosa*, in Campania sono risultati più elevati rispetto a quelli mediamente registrati in Italia; inoltre, in diversi casi le proporzioni di ceppi resistenti osservate nel 2011 superano quelle dell'anno precedente. Tuttavia, sia le ridotte dimensioni del campione in esame che il tempo di osservazione non adeguato, inducono a rinviare le conclusioni sull'andamento di tali resistenze al termine di un periodo di osservazione almeno triennale (2010-2012), che renderà possibile una prima analisi statistica dei *trend* osservati nel periodo.

Tabella 9. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2645						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 133					RESPIRATORI Numero di isolati = 736						
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	%R						%R					%R						
			Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	2519	12,2	5,5	82,3	11.0-13.6	AMK	117	16,2	2,6	81,2	10.3-24.4	AMK	706	17,6	6,4	76,1	14.9-20.7
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	2506	30,3	8,5	61,2	28.5-32.1	GEN	117	37,6	6,0	56,4	29.0-47.1	GEN	700	37,0	7,0	56,0	33.4-40.7
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1941	29,5	3,0	67,5	27.5-31.6	TOB	98	38,8	1,0	60,2	29.3-49.2	TOB	517	38,9	2,1	59,0	34.7-43.3
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	720	30,4	0,0	69,6	27.1-33.9	PIP	16	50,0	0,0	50,0	25.5-74.5	PIP	216	39,8	0,0	60,2	33.3-46.7
Piperacilina/Tazobac.	Beta-lactam+Inhib.		TZP	1888	26,8	0,1	73,1	24.8-28.9	TZP	76	32,9	0,0	67,1	22.8-44.7	TZP	570	27,9	0,0	72,1	24.3-31.8
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	2411	19,4	14,3	66,3	17.9-21.0	FEP	116	25,0	16,4	58,6	17.6-34.1	FEP	709	20,5	17,6	61,9	17.6-23.7
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	2369	22,9	13,0	64,2	21.2-24.7	CAZ	98	30,6	10,2	59,2	21.9-40.8	CAZ	705	21,8	18,4	59,7	18.8-25.1
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	2435	23,7	8,0	68,2	22.0-25.5	IPM	116	37,9	10,3	51,7	29.2-47.4	IPM	704	34,8	6,7	58,5	31.3-38.5
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	2327	22,1	5,0	72,9	20.4-23.9	MEM	112	33,0	8,0	58,9	24.6-42.6	MEM	613	33,1	6,4	60,5	29.4-37.0
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	2310	35,5	6,0	58,5	33.6-37.5	CIP	115	41,7	1,7	56,5	32.7-51.3	CIP	655	41,4	5,0	53,6	37.6-45.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1778	39,6	8,4	52,0	37.3-41.9	LVX	74	45,9	10,8	43,2	34.4-57.8	LVX	532	47,7	7,7	44,5	43.4-52.0
Colistín	Lipopeptides		COL	1694	5,0	0,1	95,0	4.0-6.2	COL	80	11,2	0,0	88,8	5.6-20.7	COL	555	3,8	0,0	96,2	2.4-5.8

Acinetobacter baumannii

A.baumannii è un batterio *Gram negativo* non fermentante, patogeno opportunisto, che da circa un decennio ha assunto particolare rilevanza, essendo divenuto uno dei principali responsabili di epidemie nosocomiali in Aree assistenziali critiche – in particolare nelle Terapie intensive – ed in pazienti immunocompromessi: tali forme epidemiche sono sempre più spesso sostenute da ceppi multi resistenti, rispetto ai quali sorgono notevoli difficoltà nell’approccio terapeutico.

Le infezioni più frequentemente sostenute da *A.baumannii* sono rappresentate da polmoniti associate a ventilazione meccanica, infezioni delle vie urinarie, batteriemie, infezioni associate a catetere vascolare, meningiti ed infezioni dei tessuti molli. La mortalità è elevata, sebbene non sempre sia facile stabilire una stretta relazione di causa-effetto tra infezione e decesso, visto che l’esito fatale molto spesso riguarda pazienti con elevata co-morbidità ed un notevole grado di compromissione generale.

In precedenza sono stati già menzionati i diversi meccanismi di resistenza cui ricorre *A.baumannii*, quali *cefalosporinasi* e *beta-lattamasi*, alcuni meccanismi di refrattarietà quali la *modifica della PBP* o di alcune *Porine* (*33-kDa* e *CarO*), ma anche la produzione di *carbapenemasi*; essi nel complesso hanno reso inefficaci la maggior parte delle molecole che fino ad alcuni anni fa erano ancora utilizzate con un certo successo terapeutico.

La stessa suscettibilità “in vitro” di *A.baumannii* a *Colistina* e *Tigeciclina* non trova corrispondenza in una reale efficacia terapeutica delle due molecole, alle quali le stesse *Linee Guida EUCAST* non attribuiscono *breakpoint* di sensibilità, per la mancanza di evidenze dell’efficacia clinica. Alcuni studi hanno descritto anche una certa efficacia dei trattamenti con *Ampicillina-sulbactam*, ma tuttora non esiste ancora accordo sui *breakpoint* e sull’effettiva esistenza di prove d’efficacia.

Anche in Campania, la maggior parte degli isolati proviene da infezioni respiratorie ed urinarie che, al pari delle infezioni invasive, sono sempre più spesso sostenute da ceppi multiresistenti. L’andamento epidemico che talvolta assumono gli episodi infettivi riguarda sempre più frequentemente le Terapie intensive, per cui è necessario incrementare la diffusione delle misure di precauzione da adottare nel caso di pratiche assistenziali rivolte ai pazienti affetti o colonizzati, che consentano di limitare il più possibile la trasmissione da paziente a paziente.

I risultati delle antibiotico resistenze mostrate dagli isolati clinici di *A.baumannii* rilevati dai Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* nel 2011, sono illustrati nella Tabella 10.

La europea *EARSS-net* non ha effettuato nel 2011 rilevazioni sulla suscettibilità degli isolati invasivi di *A.baumannii*.



Tabella 10. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Acinetobacter baumannii*

<i>Acinetobacter baumannii</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 1.310						SANGUE Numero di isolati = 186						RESPIRATORI Numero di isolati = 563					
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	415	90,4	0,0	9,6	87.0-93.0	AMK	96	93,8	0,0	6,2	86.4-97.5	AMK	141	96,5	0,0	3,5	91.6-98.7
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	1249	85,3	4,6	10,0	83.2-87.2	GEN	175	85,7	3,4	10,9	79.4-90.4	GEN	531	87,9	6,2	5,8	84.7-90.5
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1014	81,2	7,2	11,6	78.6-83.5	TOB	162	86,4	3,1	10,5	79.9-91.1	TOB	418	83,0	7,4	9,6	79.0-86.4
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	1239	84,8	7,7	7,4	82.7-86.7	FEP	177	85,3	10,2	4,5	79.0-90.0	FEP	543	87,1	8,8	4,1	83.9-89.7
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	1224	92,5	4,7	2,9	90.8-93.9	CTX	170	94,7	2,9	2,4	89.9-97.4	CTX	521	95,0	3,8	1,2	92.7-96.6
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1269	90,5	2,2	7,3	88.7-92.0	CAZ	179	91,1	4,5	4,5	85.7-94.7	CAZ	549	93,3	0,7	6,0	90.8-95.2
Trimetoprima/Sulfamet.	Folate pathway inhib.		SXT	1158	91,8	0,0	8,2	90.0-93.3	SXT	173	92,5	0,0	7,5	87.2-95.8	SXT	498	94,6	0,0	5,4	92.1-96.3
Tigecycline	Glycylglycines		TGC	668	7,8	15,7	76,5	5.9-10.2	TGC	65	16,9	20,0	63,1	9.1-28.7	TGC	327	8,3	15,9	75,8	5.6-12.0
Colistín	Lipopeptides		COL	948	0,6	0,0	99,4	0.3-1.6	COL	123	0,0	0,0	100,0	0-3,2	COL	479	1,0	0,0	99,0	0.3-2.4
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1101	89,6	1,0	9,4	87.6-91.3	IPM	128	93,0	0,8	6,2	86.7-96.6	IPM	543	95,0	0,7	4,2	92.7-96.6
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	411	87,8	1,2	10,9	84.1-90.7	MEM	96	92,7	0,0	7,3	85.0-96.8	MEM	142	95,1	0,0	4,9	89.8-97.8
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1170	93,5	1,0	5,5	91.9-94.8	CIP	179	95,5	1,1	3,4	91.0-97.9	CIP	490	97,1	1,0	1,8	95.1-98.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1038	93,3	0,9	5,9	91.6-94.7	LVX	117	94,9	0,9	4,3	88.7-97.9	LVX	510	97,6	0,4	2,0	95.8-98.7

Altri Gram negativi

I dati di sensibilità agli antibiotici in *Proteus mirabilis* ed *Enterobacter cloacae* rilevati dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2011 vengono ugualmente riportati dalla rete di sorveglianza della Campania, nonostante i due microrganismi non rientrino tra i patogeni oggetto della sorveglianza sugli isolati invasivi svolta dalla rete europea *EARSS-net*.

Per tali organismi, quindi, non è possibile proporre il confronto con i dati nazionali ed europei. Tuttavia si è scelto di inserirli ugualmente nel monitoraggio svolto in Campania, allo scopo di poter estendere le osservazioni sulla diffusione delle ESBL (*beta-lattamasi a spettro esteso*) e della *Enterobacteriaceae* resistenti ai *Carbapenemi* (CPE).

Le Tabelle 11 e 12 mostrano i dati sulle resistenze di *P.mirabilis* ed *E.cloacae* osservati in Campania nel 2011 dai Laboratori della rete *Si.Re.Ar.*: l'esiguità delle osservazioni riguardanti gli isolati invasivi genera, in entrambe i casi, intervalli di confidenza molto ampi. Tuttavia, se si estendono le osservazioni a tutti i materiali, gli indicatori risultano più attendibili.

Essi sembrano confermare gli elevati livelli di resistenza vs *Aminoglicosidi*, *Cefalosporine di III generazione* e *Fluoroquinoloni* che, particolarmente nel caso delle ultime due classi, attestano un possibile *trend* in incremento (rispetto al 2010), la cui significatività statistica sarà valutata al termine del triennio di osservazioni 2010-2012.

Tabella 11. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Proteus mirabilis*

<i>Proteus mirabilis</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati =887						SANGUE Numero di isolati =31					URINA Numero di isolati =442						
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	839	4,6	1,4	93,9	3.3-6.3	AMK	29	0	3,4	96,6	0.0-14.6	AMK	430	3,7	0,7	95,6	2.2-6.1
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	848	23,6	2	74,4	20.8-26.6	GEN	30	56,7	0	43,3	37.7-74.1	GEN	437	19,5	1,4	79,2	16.0-23.6
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	586	22,2	9,9	67,9	18.9-25.8	TOB	21	52,4	9,5	38,1	30.4-73.6	TOB	303	16,8	8,9	74,3	12.9-21.6
Amoxicilina/Acido clavul.	Beta-lactam+Inhib.		AMC	408	22,3	5,6	72,1	18.4-26.7	AMC	24	29,2	29,2	41,7	13.5-51.3	AMC	213	21,1	4,2	74,6	15.9-27.3
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	825	57,3	3	39,6	53.8-60.7	AMP	27	81,5	0	18,5	61.3-93.0	AMP	435	55,6	4,6	39,8	50.8-60.3
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	311	33,4	3,9	62,7	28.2-39.0	PIP	3	66,7	0	33,3	12.5-98.2	PIP	210	31,9	5,2	62,9	25.7-38.7
Piperacilina/Tazobac.	Beta-lactam+Inhib.		TZP	280	5	1,8	93,2	2.9-8.4	TZP	17	0	0	100	0.0-22.9	TZP	139	5	0,7	94,2	2.2-10.4
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	822	23,2	1,2	75,5	20.4-26.3	CTX	27	44,4	0	55,6	26.0-64.3	CTX	433	19,4	0,5	80,1	15.8-23.5
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	785	25,2	1,4	73,4	22.2-28.4	CAZ	26	50	3,8	46,2	30.4-69.6	CAZ	399	21,3	0,8	77,9	17.5-25.7
Trimetoprima/Sulfamet.	Folate pathway inhib.		SXT	740	50,9	0	49,1	47.2-54.6	SXT	20	75	0	25	50.6-90.4	SXT	381	47,8	0	52,2	42.7-52.9
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	758	1,5	0,1	98,4	0.8-2.7	MEM	29	0	0	100	0.0-14.6	MEM	366	0,5	0	99,5	0.1-2.1
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	769	24,4	7,5	68	21.4-27.6	CIP	29	51,7	10,3	37,9	32.9-70.1	CIP	432	16,4	5,1	78,5	13.1-20.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	501	25,9	5,4	68,7	22.2-30.0	LVX	25	56	0	44	35.3-75.0	LVX	175	20	6,3	73,7	14.5-26.9
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	475	12,6	1,1	86,3	9.8-16.0							NOR	384	12,2	1	86,7	9.2-16.0

Tabella 12. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterobacter cloacae*

<i>Enterobacter cloacae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati =748						SANGUE Numero di isolati =64						URINA Numero di isolati =155					
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	727	2,2	2,1	95,7	1.3-3.6	AMK	62	6,5	0	93,5	2.1-16.6	AMK	150	5,3	2	92,7	2.5-10.5
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	727	24,1	2,1	73,9	21.1-27.4	GEN	61	29,5	1,6	68,9	18.9-42.7	GEN	151	35,1	0,7	64,2	27.6-43.3
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	489	22,7	6,3	71	19.1-26.7	TOB	34	26,5	8,8	64,7	13.5-44.7	TOB	99	26,3	10,1	63,6	18.2-36.3
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	685	38,2	3,9	57,8	34.6-42.0	CTX	56	48,2	1,8	50	34.8-61.8	CTX	149	52,3	6,7	40,9	44.0-60.5
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	659	39	3,2	57,8	35.3-42.9	CAZ	55	41,8	3,6	54,5	28.9-55.8	CAZ	145	49,7	5,5	44,8	41.3-58.1
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	675	6,8	0,9	92,3	5.1-9.0	IPM	61	11,5	1,6	86,9	5.1-22.9	IPM	101	5,9	1	93,1	2.4-12.9
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	684	10,1	0,3	89,6	8.0-12.7	MEM	57	12,3	0	87,7	5.5-24.3	MEM	137	19	0,7	80,3	13.0-26.8
Trimetoprima/Sulfamet.	Folate pathway inhib.		SXT	629	24,8	0	75,2	21.5-28.4	SXT	43	20,9	0	79,1	10.6-36.4	SXT	117	37,6	0	62,4	29.0-47.1
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	632	22,6	2,4	75	19.4-26.1	CIP	57	24,6	3,5	71,9	14.6-38.1	CIP	151	19,9	2	78,1	14.0-27.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	533	16,9	0,9	82,2	13.9-20.4	LVX	43	18,6	2,3	79,1	8.9-33.9	LVX	87	31	0	69	21.8-41.9
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	246	6,9	1,2	91,9	4.2-11.0							NOR	119	12,6	0,8	86,6	7.5-20.2
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	245	30,2	46,1	23,7	24.6-36.4							NIT	119	28,6	39,5	31,9	20.9-37.7

2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi

Staphylococcus aureus

La diffusione negli ambienti ospedalieri delle forme *oxacillino-resistenti* dello *S.aureus*, denominato "*Stafilococco aureo meticillino resistente*" (*MRSA*), continua a rappresentare una delle priorità dei programmi di controllo a livello globale: infatti, gli *MRSA* tuttora rappresentano la più frequente forma di antibiotico-resistenza osservata nelle infezioni nosocomiali, contribuendo ad aggravare il decorso ed i conseguenti oneri delle infezioni ospedaliere sostenute complessivamente da *S.aureus*; infatti, le forme sostenute da *MRSA* causano degenze ospedaliere più prolungate ed una mortalità più elevata, a causa della sempre minore efficacia dei regimi terapeutici alternativi.

S.aureus acquisisce resistenza alla *meticillina* ed tutti gli altri *beta-lattamici* attraverso espressione del gene *mecA*, che codifica per una variante *PBP2a* delle *penicillin-binding protein*, dotata di bassa affinità per i *beta-lattamici*. È stato scoperto recentemente un nuovo gene *mecC*, il quale, sotto l'influenza di vari fattori genetici, può determinare diversi gradi di espressione della resistenza alla *meticillina*, che vanno da "fenotipicamente suscettibile" ad "altamente resistente"; tali espressioni fenotipiche sono dipendenti dalla quantità di *PBP2* prodotta. Sotto la spinta selettiva della somministrazione di *beta-lattamici*, una popolazione caratterizzata da una espressione eterogenea della *meticillino-resistenza*, può rapidamente convertirsi attraverso l'espansione dei cloni altamente resistenti.

Il meccanismo di resistenza alla *Rifampicina* consiste in una mutazione nel gene *rpoB*, che porta alla produzione di *RNA polimerasi* con bassa affinità per la molecola. Tale resistenza si realizza più frequentemente nei casi di monoterapia, per cui il farmaco dovrebbe essere somministrato preferibilmente in combinazione con altri antimicrobici.

La resistenza ai *Fluorochinoloni* è mediata da mutazioni nei geni *ParC* o *ParE* (subunità di topoisomerasi IV), o ancora del gene *GyrA* (subunità della DNA girasi/topoisomerasi IV); possono, inoltre, intervenire meccanismi di resistenza legati a modifiche dei sistemi di efflusso.

Il meccanismo più comune di resistenza al *Linezolid* è una mutazione nel sito *target* del *rRNA* nella subunità ribosomiale *23s*. Sono recentemente noti anche meccanismi non mutazionali che determinano la metilazione del gene del *rRNA 23s*.

In Europa la percentuale di *MRSA*, rilevata nel 2011 da *EARSS-net*, in otto dei 28 Paesi partecipanti rimane ancora al di sopra del 25%, soprattutto nell'Europa meridionale ed orientale; nel periodo 2008-2011 sono stati osservati *trend* significativi in incremento in quattro Paesi (Ungheria, Lussemburgo, Polonia e Romania). Tuttavia, i dati 2011 riferiti dalla rete *EARSS-net*, in maniera concorde con la maggior parte dei programmi di sorveglianza svolti negli ultimi anni nei singoli Paesi, mostrano che *complessivamente* in Europa le percentuali di *MRSA* (mediamente il 16,7% nel 2011) hanno continuato a diminuire o a stabilizzarsi, così come nella maggior parte dei singoli Paesi europei. Tale risultato trova probabilmente la sua spiegazione nel notevole sforzo di miglioramento dei programmi di controllo delle infezioni nosocomiali messi in campo in diversi Paesi europei, e nel sensibile decremento della circolazione di alcuni cloni *MRSA* dominanti (*EARSS-net* 2011)



Anche in Italia la rete *EARSS-net* non ha rilevato incrementi significativi della *meticillino-resistenza* (38,2% nel 2011). In Campania la rete *Si.Re.Ar.* nel 2011 ha rilevato la resistenza alla *oxacillina* nel 29,4% degli isolati invasivi di *S. aureus* (Tabella 13).

La rete *EARSS-net* nel 2011 ha rilevato mediamente, nei 28 Paesi partecipanti alla rete, l'1,1% di ceppi di *S.aureus* resistenti alla *Rifampicina*; in 18 di essi *EARSS-net* rilevava frequenze al di sotto dell'1%, in 6 Paesi tra 1% e 5% (tra questi l'Italia con il 4,3%), nei rimanenti quattro Paesi al di sopra del 5%. In Campania la rete *Si.Re.Ar.* nel 2011 ha rilevato tra gli isolati invasivi di *S.aureus* l'8,1% di ceppi resistenti alla *Rifampicina*.

Infine, in Europa, su 22.563 isolati invasivi di *S.aureus* rilevati nel 2011 dai 28 Paesi europei della rete *EARSS-net*, sono stati segnalati solo 14 casi di resistenza al *Linezolid*. Nello stesso anno, *Si.Re.Ar.* in Campania non ha rilevato isolati di *S.aureus* non suscettibili al *Linezolid*.

Tabella 13. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Staphylococcus aureus*

<i>Staphylococcus aureus</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 3687					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 338					RESPIRATORI Numero di isolati = 506							
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	%R					%R					%R							
			Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.
Oxacilina	Penicillins	Penicillins (Stable)	OXA	3324	19,4	0	80,6	18.1-20.8	OXA	286	29,4	0	70,6	24.3-35.1	OXA	437	21,3	0	78,7	17.6-25.5
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	2562	92,8	0	7,2	91.7-93.8	PEN	250	94	0	6	90.1-96.5	PEN	298	91,6	0	8,4	87.7-94.4
Amoxicilina/Acido clavulanico	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	1585	18,3	0	81,7	16.4-20.3	AMC	158	29,7	0	70,3	22.8-37.6	AMC	229	9,2	0	90,8	5.9-13.9
Eritromicina	Macrolides		ERY	3547	35,6	0,6	63,8	34.0-37.2	ERY	322	37	1,2	61,8	31.8-42.6	ERY	489	34,4	0	65,6	30.2-38.8
Clindamicina	Lincosamides		CLI	3507	32,9	0,6	66,5	31.4-34.5	CLI	320	34,7	0	65,3	29.5-40.2	CLI	487	31,8	0,6	67,6	27.7-36.2
Rifampicina	Ansamycins		RIF	3295	7,4	0,8	91,7	6.5-8.4	RIF	285	8,1	0	91,9	5.3-12.1	RIF	437	3,7	1,4	95	2.2-6.0
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	3268	16,9	0,7	82,3	15.6-18.2	GEN	295	16,3	1	82,7	12.4-21.1	GEN	469	14,9	0,4	84,6	11.9-18.5
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	1877	0	0	100	0.0-0.3	LNZ	201	0	0	100	0.0-2.3	LNZ	293	0	0	100	0.0-1.6
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	3116	16,9	4	79,1	15.6-18.3	LVX	315	25,1	4,1	70,8	20.5-30.3	LVX	472	12,5	4	83,5	9.7-15.9
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	2200	11,4	0,4	88,2	10.1-12.8	TCY	204	16,2	0,5	83,3	11.6-22.1	TCY	230	12,6	0,9	86,5	8.7-17.8
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	3247	0	0,3	99,7	0.0-0.3	TEC	277	0	0	100	0.0-1.8	TEC	435	0	0,2	99,8	0-1.4
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	3346	0	0,6	99,4	0.0-0.2	VAN	287	0	0	100	0.0-1.7	VAN	438	0	0,5	99,5	0.0-1.9
Trimetoprima/Sulfamet.	Folate pathway inhib.		SXT	3314	4,3	0	95,7	3.6-5.1	SXT	284	7	0	93	4.4-10.8	SXT	434	2,3	0	97,7	1.2-4.3

Streptococcus pneumoniae

Il meccanismo di resistenza alle *penicilline* in *S.pneumoniae* è basato su alterazioni delle *PBP* (*penicillin-binding protein*), che si traducono nella ridotta affinità a questa classe di antibiotici. Tali alterazioni consistono in un processo di mutazione continua che determina la ridotta sensibilità, espressa attraverso diversi gradi di resistenza. Gli isolati che esprimono resistenza intermedia sono chiaramente meno suscettibili rispetto a quelli pienamente sensibili; tuttavia, il trattamento con dosi elevate di *benzil-penicilline* o *aminopenicilline* delle infezioni (non meningee) sostenute da ceppi *intermedi* spesso può ottenere ugualmente successo terapeutico.

Le classi di antimicrobici che agiscono attraverso il legame alla *subunità ribosomiale 23s*, impedendone il legame con il *mRNA*, ovvero i *Macrolidi*, i *Lincosamidi* e le *Streptogramine* (MLS), riconoscono meccanismi di resistenza comuni, dovuti all'espressione del gene *erm* che codifica enzimi di metilazione della struttura della *subunità 23s*. Un altro meccanismo di resistenza particolarmente efficace nei confronti delle classi MLS è rappresentato da un meccanismo di efflusso mediato dal gene *mefE*, che può determinare resistenza ad alto livello verso i Macrolidi (MIC>128 mg/l). Inoltre, alcuni sierotipi di *S.pneumoniae*, più frequentemente responsabili delle infezioni respiratorie in età pediatrica, esprimono la doppia resistenza a *penicilline/macrolidi*. Per cui, ogni fattore di selezione che favorisce l'instaurarsi della resistenza verso una delle due classi, agisce da driver per l'espressione fenotipica della resistenza anche all'altra classe.

Infine, *S.pneumoniae* può acquisire meccanismi di resistenza vs *Levofloxacina* e *Moxifloxacina* attraverso mutazioni nei geni *PARC* (subunità della *topoisomerasi IV*) e/o *GyrA* (subunità della *DNA girasi/topoisomerasi IV*). Inoltre, la resistenza ai *Fluorochinoloni* può essere conferita da alterazioni dei meccanismi di efflusso delle stesse molecole.

Già nelle precedenti edizioni annuali dei rapporti *EARSS-net*, veniva richiamata l'attenzione sul "quadro dinamico" che caratterizza l'antibiotico-resistenza espressa da *S. pneumoniae* verso alcune classi di molecole, soprattutto *non beta-lattamici*. Da ciò deriva la necessità di modificare la tendenza, osservata nei Paesi dove sono più diffusi i *Gram-positivi* resistenti ai *beta-lattamici*, di ricorrere al trattamento empirico delle infezioni delle basse vie respiratorie con molecole alternative, quali *Macrolidi* e *Fluorochinoloni*, in quanto ciò può determinare maggiore pressione selettiva anche su *S. pneumoniae*, favorendo l'affermazione dei predetti meccanismi di resistenza a *Macrolidi* e *Fluorochinoloni*.

I dati 2011 registrati in l'Italia attraverso la rete *EARSS-net* mostravano una proporzione di ceppi invasivi (sangue e liquor) di *S. pneumoniae non suscettibili alla Penicillina* (PNSP) pari al 6,9%, mentre il dato medio europeo era del 8,8%. I Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* hanno rilevato in Campania 25 isolati di *S. pneumoniae* da *emoculture* e *liquor*. L'esiguità numerica del campione non consente di ottenere intervalli di confidenza adeguati per un confronto tra le frequenze degli PNSP ottenute in Campania (18,1%) e quelle osservate a livello nazionale ed europeo (Tabella 14).

Tuttora in Italia (ECDC 2011) la diffusione di *S.pneumoniae invasivi non suscettibili ai Macrolidi* (MNSP), pari al 29.0%, resta molto più elevata rispetto a quella osservata mediamente in Europa (14,6%). La non suscettibilità ai Macrolidi rilevata in Campania per *S.pneumoniae* dalla rete *Si.Re.Ar.* (60.9%) è più elevata di quella italiana, ferme restando le limitazioni sull'interpretazione statistica del dato, che sono fortemente influenzate delle ridotte dimensioni campionarie.

Tabella 14 Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Streptococcus pneumoniae*

<i>Streptococcus pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 173						SANGUE e LIQUOR Numero di isolati = 25						RESPIRATORI Numero di isolati = 96					
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amoxicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMX	105	8,6	3,8	87,6	4.3-16.1	AMX	20	5	0	95	0.3-26.9	AMX	49	10,2	2	87,8	3.8-23.0
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	150	7,3	16	76,7	3.9-13.0	PEN	22	4,5	13,6	81,8	0.2-24.8	PEN	84	4,8	15,5	79,8	1.6-12.5
Eritromicina	Macrolides		ERY	159	64,8	3,1	32,1	56.8-72.1	ERY	23	60,9	0	39,1	38.8-79.6	ERY	90	64,4	3,3	32,2	53.5-74.0
Clindamicina	Lincosamides		CLI	48	54,2	0	45,8	39.3-68.4	CLI	5	40	0	60	7.3-83.0	CLI	30	60	0	40	40.7-76.8
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	160	5	5	90	2.3-10.0	CTX	24	8,3	4,2	87,5	1.4-28.4	CTX	87	4,6	8	87,4	1.5-12.0
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	121	0	0	100	0.0-3.8	LNZ	20	0	0	100	0.0-20.0	LNZ	64	0	0	100	0.0-7.1
Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	163	6,1	0,6	93,3	3.1-11.3	LVX	23	0	0	100	0.0-17.8	LVX	91	9,9	1,1	89	4.9-18.4
Moxifloxacin	Quinolones	Fluoroquinolones	MFX	130	5,4	0	94,6	2.4-11.2	MFX	22	0	0	100	0.0-18.5	MFX	73	8,2	0	91,8	3.4-17.6
Cloramfenicol	Phenicols		CHL	91	16,5	0	83,5	9.8-26.1	CHL	19	21,1	0	78,9	7.0-46.1	CHL	39	23,1	0	76,9	11.7-39.7
Trimetoprima/ Sulfametossazolo	Folate pathway inhib.		SXT	153	19	17	64,1	13.3-26.3	SXT	22	18,2	22,7	59,1	6.0-41.0	SXT	88	20,5	13,6	65,9	12.9-30.7
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	147	0	0	100	0.0-3.2	VAN	21	0	0	100	0.0-19.2	VAN	87	0	0	100	0.0-5.3
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	151	42,4	2	55,6	34.5-50.7	TCY	19	52,6	0	47,4	29.5-74.8	TCY	88	46,6	1,1	52,3	36.0-57.5

Enterococchi

Nella distribuzione degli isolati clinici rilevati nel 2011 in Campania dalla rete *Si.Re.Ar.*, *E.faecalis* ed *E.faecium* mostrano frequenze di isolamento che sono rispettivamente al quarto posto (con 2131 isolamenti) ed al tredicesimo posto (con 582 isolamenti), mentre per gli isolati invasivi gli stessi agenti sono risultati rispettivamente sesto (con 218 isolati) e decimo (con 105 isolati). Dunque, dal punto di vista puramente numerico, quello delle antibiotico resistenze espresse dagli *Enterococchi* potrebbe dunque apparire come un problema non di primo piano; ciò nonostante, le antibiotico resistenze mostrate dagli *Enterococchi* a livello europeo continuano a destare preoccupazione, particolarmente in alcune Aree assistenziali, per una serie di motivi.

In primo luogo, i dati epidemiologici mondiali raccolti nel corso degli ultimi due decenni hanno documentato il ruolo degli *Enterococchi* come importanti patogeni nosocomiali, legato all'espansione di alcuni *sub cluster* policlonali: *CC17* in *E.faecium*; *CC2* e *CC9* in *E.faecalis*. Inoltre, l'emergere di particolari cloni e complessi clonali di *E.faecalis* e *E.faecium* è stato parallelo all'aumento della resistenza ai *Glicopeptidi* ed agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione*. Dunque, la rilevanza assunta dagli *Enterococchi* negli ultimi anni nei programmi di sorveglianza sulle antibiotico resistenze è strettamente collegata al ruolo da essi assunto quali patogeni nelle infezioni nosocomiali, nonché all'evoluzione dei loro profili di resistenza, che rendono spesso complesso il loro trattamento terapeutico, particolarmente nei degenti delle Aree critiche (*EARSS-net 2011*).

Gli Enterococchi sono intrinsecamente resistenti a diverse classi di antibiotici, quali *Cefalosporine*, *Sulfonamidi* ed *Aminoglicosidi*: per questi ultimi, la resistenza naturale si esprime a basse concentrazioni.

I possibili meccanismi di resistenza degli *Enterococchi* ai *beta-lattamici* sono principalmente di due tipi: la produzione di *beta-lattamasi*, estremamente rara, e la modifiche della produzione delle *PBP*, in particolare *PBP5*, che in *E.faecium* è causa di un alto livello resistenza alla *Penicillina*. Dal momento che la resistenza alle *Aminopenicilline* attualmente è poco frequente in *E.faecalis*, queste molecole rappresentano ancora la prima scelta per il trattamento di infezioni causate da tale patogeno. In *E.faecium*, invece, la resistenza all'*Ampicillina* è aumentata in modo significativo negli ultimi anni, a causa della larga diffusione di ceppi *Ampicillina-resistenti* appartenenti al *sub cluster policlonale CC17*.

Accanto alla resistenza intrinseca agli *Aminoglicosidi* a basso livello, che causa una diminuzione dell'*uptake* cellulare, gli *Enterococchi* possono sviluppare meccanismi di resistenza ad *alte concentrazioni* di *Streptomycin* e *Gentamicina*, che ne annullano l'effetto sinergico con i *beta-lattamici*.

Tali meccanismi possono riguardare alcune mutazioni di una proteina *target* dell'azione dell'antibiotico, all'interno della *subunità 30s* ribosomiale. Inoltre, sono stati identificati diversi enzimi in grado di modificare otto *Aminoglicosidi* diversi: tra questi, l'enzima bifunzionale *APH(2'')/AAC(6')*, che conferisce resistenza ad alto livello a tutti gli *Aminoglicosidi* tranne che alla *Streptomycin*, ed è ormai diffuso in tutta Europa (*EARSS-net 2011*).

La resistenza ai *Glicopeptidi* è dovuta alla sintesi di precursori modificati della parete cellulare che mostrano una ridotta affinità per tali molecole. Dei 6 fenotipi identificati, due hanno rilevanza clinica in *E.faecalis* ed *E.faecium*: *VanA*, con alto livello resistenza alla *Vancomicina* e un livello variabile di resistenza a *Teicoplanina*; *VanB*, con un livello di resistenza variabile, nella maggior parte dei casi, solo alla *Vancomicina*. La resistenza alla *Vancomicina* da parte di *E.faecalis* negli scorsi decenni aveva mostrato un drastico incremento negli Stati Uniti, che è stato attribuito all'ampio uso ospedaliero di *Vancomicina*. In Europa il consumo ospedaliero del farmaco è stato inferiore, ma la pressione selettiva è stata rappresentata da una molecola strettamente correlata ai *Glicopeptidi*, la *avoparcina*, ampiamente utilizzata come integratore in zootecnia, dalla fine degli anni '70 fino al 1998, quando il suo utilizzo è stato vietato nell'UE.

La rete europea di sorveglianza *EARSS-net*, nel rapporto 2011, riferisce che in Europa il livello di resistenza agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione* di *E.faecalis* resta generalmente elevato (33,7% per *Gentamicina*), con la maggior parte dei Paesi che segnala livelli di resistenza tra il 25% e il 50%: proprio l'Italia è caratterizzata dal livello più elevato (50%), anche se il leggero incremento registrato nel 2011 non è risultato statisticamente significativo. Tuttavia, i livelli europei osservati negli ultimi quattro anni (*trend* 2008-2011) sembrano stabili, con alcuni Paesi che mostrano *trend* significativamente decrescenti. I Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* hanno rilevato in Campania 218 isolati invasivi di *E.faecalis* (Tabella 16), nei quali i livelli di resistenza agli *Aminoglicosidi HC* appaiono ancora allarmanti, almeno quanto quelli complessivamente osservati in Italia; tuttavia, anche in questo caso si scelto di rinviare eventuali conclusioni sul *trend* in incremento, dopo aver realizzato un periodo almeno triennale di osservazioni (2010-2012), necessario a migliorare l'attendibilità statistica delle valutazioni.

Anche i livelli di resistenza alla *Vancomicina* osservati per *E.faecium* dalla rete europea *EARSS-net* (7,3%) appaiono stabili o, in alcuni Paesi, in decremento. In Italia la frequenza osservata (4,2%) sembra testimoniare una tendenza alla stabilizzazione del fenomeno.

Anche in Campania nel 2011 non sembrano essere intervenute modifiche sostanziali nella diffusione di *E.faecium* resistenti ai *Glicopeptidi* (Tabella 15), ma anche in tal caso le ridotte dimensioni campionarie e la brevità del periodo di osservazione non consentono ancora conclusioni del tutto affidabili.

Tabella 15. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecium*

<i>Enterococcus faecium</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 582					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 105					URINA Numero di isolati = 95							
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	538	83,5	0,2	16,4	80.0-86.5	AMP	94	90,4	0	9,6	82.1-95.2	AMP	88	77,3	1,1	21,6	66.9-85.3
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	296	85,8	0	14,2	81.2-89.5	PEN	60	93,3	0	6,7	83.0-97.8	PEN	37	83,8	0	16,2	67.3-93.2
Gentamicin-Alta concentraz.	Aminoglycosides		GEH	326	71,8	0,3	27,9	66.5-76.6	GEH	47	78,7	0	21,3	63.9-88.8	GEH	56	73,2	0	26,8	59.4-83.8
Streptomicina-alta concentraz	Aminoglycosides		STH	325	83,4	0	16,6	78.8-87.2	STH	47	85,1	0	14,9	71.1-93.3	STH	56	89,3	0	10,7	77.5-95.6
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	495	1,6	0,2	98,2	0.7-3.3	TEC	87	0	0	100	0.0-5.3	TEC	77	1,3	0	98,7	0.1-8.0
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	507	2	0,4	97,6	1.0-3.8	VAN	87	0	1,1	98,9	0.0-5.3	VAN	78	3,8	0	96,2	1.0-11.5
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	271	0	2,2	97,8	0.0-1.7	LNZ	54	0	1,9	98,1	0.0-8.3	LNZ	48	0	2,1	97,9	0.0-9.2
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	354	26,6	57,3	16,1	22.1-31.6							NIT	87	27,6	47,1	25,3	18.8-38.4

Tabella 16. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2011 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecalis*

<i>Enterococcus faecalis</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2131					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 218					URINA Numero di isolati = 635							
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	1948	20,4	0	79,6	18.6-22.3	AMP	201	23,9	0	76,1	18.3-30.5	AMP	598	25,9	0	74,1	22.5-29.6
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	923	29,7	0	70,3	26.8-32.8	PEN	101	34,7	0	65,3	25.7-44.9	PEN	241	39,4	0	60,6	33.2-45.9
Gentamicin-Alta concentraz.	Aminoglycosides		GEH	1310	46,7	0,5	52,8	44.0-49.4	GEH	116	55,2	0,9	44	45.7-64.3	GEH	421	51,8	0,2	48	46.9-56.7
Streptomicina-alta concentraz	Aminoglycosides		STH	1309	43,9	0,5	55,7	41.2-46.6	STH	116	54,3	0,9	44,8	44.8-63.5	STH	421	45,8	0	54,2	41.0-50.7
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	1608	1,6	0,1	98,3	1.1-2.4	TEC	168	1,8	0	98,2	0.5-5.6	TEC	424	2,8	0	97,2	1.5-5.0
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	1657	2	1,1	96,9	1.4-2.8	VAN	171	1,8	1,8	96,5	0.5-5.5	VAN	427	3,3	0,9	95,8	1.9-5.6
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	1071	1,1	1,3	97,6	0.6-2.0	LNZ	133	1,5	1,5	97	0.3-5.9	LNZ	357	2,2	2,5	95,2	1.0-4.5
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	1437	2,1	4,2	93,7	1.4-3.0							NIT	588	2,2	3,9	93,9	1.2-3.8

3 CONCLUSIONI

I primi due obiettivi definiti al momento dell'introduzione della Sorveglianza regionale delle antibiotico resistenze nel Sistema Sanitario Regionale della Campania, ovvero la continuità delle rilevazioni all'interno della rete *Si.Re.Ar.* e la stabilizzazione dei flussi informativi regionali, sono stati realizzati con il coordinamento fornito dal Settore Assistenza Ospedaliera.

Successivamente, l'azione di monitoraggio condotta nei primi due anni di osservazioni è stata avviata verso la sua logica evoluzione, programmata anch'essa come obiettivo della rete *Si.Re.Ar.*, che consiste nella condivisione dei dati regionali con quelli della rete europea *EARSS-net*.

Ciò ha impegnato le Strutture laboratoristiche campane, individuate dall'Ente regionale, a far confluire le proprie rilevazioni in una attività di sorveglianza nazionale affidata all'Istituto Superiore di Sanità, denominata *Progetto AR-ISS* (Antibiotico-Resistenza – Istituto Superiore di Sanità), che opera all'interno della Rete Europea di Sorveglianza delle Resistenze agli Antimicrobici *EARSS* (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), coordinata dal ECDC.

All'inizio del 2012, sulla base di un Protocollo d'intesa siglato nell'ottobre 2011 tra l'ISS e la Regione Campania, è stato avviato il trasferimento dei dati ottenuti dalle rilevazioni regionali, coordinate dal Settore Assistenza Ospedaliera, verso l'Istituto Superiore di Sanità, il quale provvederà a far confluire tale fonte informativa nella sorveglianza europea *EARSS-net*, integrandola con quella italiana.

Questo notevole sforzo di condivisione scientifica ed organizzativa, a cui corrisponde un consistente impegno di risorse lavorative da parte dei diversi livelli della rete di sorveglianza regionale, non troverebbe giustificazioni adeguate se dovesse limitarsi alla sola definizione di un miglior quadro d'insieme.

Occorre che a questa indubbia qualificazione degli strumenti conoscitivi dedicati al problema delle antibiotico resistenze, corrisponda la volontà di far scaturire decisioni basate sull'individuazione di problemi comuni in ambito nazionale ed europeo, e di proporre risposte adeguate alle specifiche criticità emerse nella nostra realtà regionale.

Tali decisioni riguardano le azioni di miglioramento delle politiche antibiotiche, che dovranno essere programmate non solo verso obiettivi di ottimizzazione del rapporto costo/efficacia, ma anche verso l'attuazione di significative modifiche delle abitudini prescrittive: queste ultime non potranno prescindere della necessità di preservare l'efficacia dei presidi terapeutici adottati, limitando in futuro le pressioni selettive che attualmente continuano a favorire la diffusione dei meccanismi di antibiotico resistenza.

Entrando nel merito delle evidenze emerse nel 2011, si era già fatto cenno nelle note introduttive ad alcune delle criticità messe in risalto nel Rapporto sulle antibiotico resistenze rilevate in Campania nel 2010. Le note conclusive devono, purtroppo, mettere in evidenza, nell'ambito delle osservazioni sulla sorveglianza svolta nel 2011, il persistere di tali criticità, una parte delle quali appare persino avviata verso una accentuazione significativa:

- tra le *Enterobacteriaceae*, il notevole livello di diffusione raggiunto delle resistenze alle *Cefalosporine di III generazione* (dovuto alla sempre più ampia diffusione delle ESBL), ed ai *Fluorochinoloni*;
- il preoccupante fenomeno della rapida diffusione delle *carbapenemasi* tra alcuni patogeni *Gram-negativi*, quali *K.pneumoniae*, a cui si associa il rischio di una loro rapida diffusione anche tra altre *Enterobacteriaceae* a più alta prevalenza;
- il persistente pericolo rappresentato dai ricorrenti *cluster* in Aree assistenziali critiche, quali le Terapie intensive, sostenuti da ceppi multi resistenti, come *Acinetobacter baumannii*;
- nell'ambito dei *Gram-positivi*, il persistere, ed in certi casi l'aggravarsi, di alcuni fenomeni più marcatamente osservati in Italia ed in Campania rispetto al resto d'Europa, quali l'elevata diffusione degli *Enterococchi* resistenti agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione*, dello *Stafilococco aureo meticillono-resistente*, della resistenza combinata a *Macrolidi-Lincosamidi-Streptogramine* (MLS) da parte di *S.pneumoniae*.

Alla luce di tali evidenze è auspicabile che, attraverso la costruzione di adeguati percorsi di comunicazione e formazione, sia possibile aumentare la consapevolezza con la quale i clinici tengano costantemente presente il contesto in cui ricadono le proprie scelte prescrittive. Occorre, a tal fine, favorire la più ampia diffusione di strumenti conoscitivi costantemente aggiornati, in grado di fornire un quadro dinamico del fenomeno.



APPENDICE

Sperimentazione di una metodologia di studio sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero

Caratteristiche generali dello Studio

Nelle note introduttive sono state descritte le motivazioni che hanno determinato la scelta di introdurre sperimentalmente nella nostra rete ospedaliera una metodologia standardizzata di rilevazione dell'uso di antibiotici. Si è anche specificato che tale metodologia rientra in un Protocollo più ampio, realizzato dal "European Centre for Disease Prevention and Control" - ECDC, che viene utilizzato anche per la sorveglianza europea delle Infezioni correlate all'assistenza (ICA).

Il Protocollo ECDC fornisce agli Stati Membri ed agli ospedali europei una metodologia standard per rispondere all'articolo II.8.c "Raccomandazioni del Parlamento EU" 2009/C 151/01 del 9 giugno 2009 sulla sicurezza del paziente, incluse la prevenzione ed il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Esso recepisce anche le principali variabili del protocollo ESAC, così da soddisfare anche la Raccomandazione parlamentare 2002/77/Ec del 15 novembre 2001 sull'uso prudente di antibiotici nell'uomo. Si tratta di uno Studio Puntuale di Prevalenza delle ICA, che è stato applicato per la prima volta in Europa nel 2010, in uno studio pilota che ha coinvolto 15 Paesi membri, con la partecipazione di 32 Ospedali e l'inclusione di 9.600 pazienti.

Nel 2011 è stato applicato in Europa il Protocollo definitivo, nel corso di uno studio che ha coinvolto 221 Ospedali e 57.464 pazienti. La Campania è stata invitata a partecipare a quest'ultimo studio con 3 Ospedali, appartenenti a tre categorie di diverse dimensioni: meno di 200 posti letto (P.O. "Villa Malta" – ASL Salerno), tra 200 e 500 p.l. (A.O.R.N. "Rummo" di Benevento) e tra 500 e 1.000 p.l. (A.O.U. "Federico II" di Napoli). L'Agenzia Sanitaria della Regione Emilia Romagna ha coordinato il programma per gli Ospedali italiani, fornendo successivamente il dato di ritorno elaborato dall'ECDC, relativo alle principali variabili rilevate presso ciascuna struttura, che nei *report* di ogni struttura vengono confrontate con i corrispondenti dati italiani ed europei.

Per ciascuno dei tre Ospedali Campani è stata prevista l'individuazione e la formazione dei "team" di *Rilevatori*, prevedendo che ne fosse individuato uno ogni 200 p.l.: i *team* erano composti mediamente da tre Unità (preferibilmente un Infettivologo e/o microbiologo, un clinico e/o igienista, un infermiere ICI). L'offerta formativa regionale è stata realizzata attraverso un Corso di formazione tenutosi tre settimane prima delle rilevazioni, strutturato in 15 ore di formazione, in buona parte interattive, distribuite in due giornate, garantendo il tutoraggio da parte di personale precedentemente formato presso l'Agenzia Sanitaria e sociale della Regione Emilia Romagna.


I tre Ospedali campani coinvolti nella sperimentazione del 2011 hanno portato a termine le rilevazioni nel mese di Ottobre. Presso ciascuna delle tre Aziende le informazioni relative alla praticabilità ed alla sostenibilità dello Studio sono risultate complessivamente incoraggianti; ciò ha indotto a programmare per il 2012 una nuova rilevazione, stavolta molto più ampia, che ha visto la partecipazione di tutte le Aziende Sanitarie, Ospedaliere ed Universitarie della Campania, coinvolgendo 23 strutture ospedaliere e 4.402 pazienti: anche la nuova fase di rilevazione 2012 si è conclusa entro Ottobre in tutti gli Ospedali.

Una parte consistente delle informazioni raccolte attraverso il Protocollo ECDC, dettagliatamente descritte nella prossima sezione, riguarda appunto l'uso di antibiotici, ed in particolare:

- le caratteristiche demografiche dei pazienti sottoposti a trattamento antibiotico;
- le molecole utilizzate;

- il *timing* del trattamento;
- i fattori di rischio a cui sono esposti i pazienti trattati;
- le indicazioni di trattamento presenti nella documentazione sanitaria;
- la diagnosi di sito d'infezione (intesa come sede dell'infezione che il clinico ha inteso trattare);
- i microrganismi eventualmente isolati.

Figura 1. Scheda di rilevazione dati estratta dal Protocollo PPS-ECDC



**STUDIO DI PREVALENZA EUROPEO SULLE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI
NEGLI OSPEDALI PER ACUTI**

Scheda A. Questionario Paziente

Dati paziente (da compilare per tutti i pazienti)

Codice Ospedale | _____ |

Reparto/Unità (denominaz.) | _____ |

Specialità reparto | _____ |

Data della rilevazione: ___ / ___ / ___ (gg/mm/aaaa)

Codice paziente: _____

Età in anni: ___; se età < 2 anni: ___ mesi

Sesso: M F Data del ricovero: ___ / ___ / ___ (gg/mm/aaaa)

Specialità del consulente/paziente: | _____ |

Intervento chirurgico durante la degenza:

No

Sì, Minimamente invasivo/non-NHSN

Sì, NHSN

UNK

McCabe score:

Malattia non fatale

Malattia fatale

Malattia progressivamente fatale

UNK

Catetere vascolare centrale: No Sì UNK

Catetere vascolare periferico: No Sì UNK

Catetere urinario: No Sì UNK

Intubazione: No Sì UNK

Paziente riceve antibiotico(i)⁽¹⁾: No Sì SE SI

Paziente presenta una HAI ATTIVA⁽²⁾: No Sì

Antibiotico (nome generico/commerciale)	Via di somm.	Indicazioni Trattamento	Diagnosi sito infezione	Motivazioni

Via di somm.: P: parenterale, O: orale, R: rettale, I: inalazione; Indicazioni di trattamento: CI - LI - HI: trattamento infezione comunitaria (CI), infezione acquisita in lungo degenza/cure intermedie (LI) OPPURE infezione ospedaliera (HI); profilassi: S1: singola dose, S2: un giorno, S3: >1giorno, MP: profilassi medica; O: altro; UNK: Nd; Diagnosi sito d'infezione: vedere lista (codebook), solo se è un trattamento, non per le profilassi; Motivazioni: SI/NO

	HAI 1	HAI 2	HAI 3
Codice infezione			
Device rilevante in situ ⁽³⁾	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No <input type="radio"/> UNK	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No <input type="radio"/> UNK	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No <input type="radio"/> UNK
HAI presente al ricovero	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No
Data di insorgenza ⁽⁴⁾	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
Origine dell'infezione	<input type="radio"/> Ospedale corrente <input type="radio"/> Altro ospedale acuti <input type="radio"/> Altra origine/ Nd	<input type="radio"/> Ospedale corrente <input type="radio"/> Altro ospedale acuti <input type="radio"/> Altra origine/ Nd	<input type="radio"/> Ospedale corrente <input type="radio"/> Altro ospedale acuti <input type="radio"/> Altra origine/ Nd
Se BSI: fonte ⁽⁵⁾			
	Codice MO	R ⁽⁶⁾	Codice MO
			R ⁽⁶⁾
	Codice MO	R ⁽⁶⁾	Codice MO
			R ⁽⁶⁾
Microorganismo 1			
Microorganismo 2			
Microorganismo 3			

(1) Riferto al giorno dello studio, eccetto per la profilassi chirurgica dove si considerano le 24 ore precedenti alle 8 am del giorno dello studio, se sì, compilare la parte relativa all'antibiotico; (2) [Infezione con insorgenza > Giorno 3 di ricovero, OPPURE coincide con SSI (chirurgia nei 30 giorni precedenti/anno), OPPURE dimesso da ospedale per acuti nelle 48 ore prima, OPPURE CDI e dimesso < 28 giorni prima OPPURE insorgenza < Giorno 3 dopo procedurale/device invasiva al Giorno1 o Giorno2] E [HAI confermata dai criteri OPPURE Paziente in trattamento per HAI E l'infezione rientra nelle definizioni tra il primo giorno di trattamento e il giorno dello studio]; SE SI, compilare parte HAI

(3) devices di rilevanza clinica (intubazione in caso di polmoniti nosocomiali PN, CVC/PVC in caso di BSI, catetere urinario se infezione delle vie urinarie) presenti nelle 48 ore precedenti l'insorgenza dell'infezione (anche uso intermittente), nei 7 giorni precedenti in caso di infezione delle vie urinarie; (4) Solo in caso di infezioni non presenti o attive al momento del ricovero (gg/mm/aaaa); (5) C-CVC, C-PVC, S-PUL, S-UTI, S-DIG, S-SSI, S-SST, S-OTH, UO, UNK; (6) Fenotipo di antibiotico resistenza 0,1,2 oppure 9, vedere tabella.

Il *software* dedicato all'informatizzazione, denominato *HELICSwIn.Net-1.3*, è stato fornito gratuitamente dal *ECDC*. Le informazioni sull'uso di antibiotici vengono registrate sotto un unico record per ciascun paziente, contestualmente alle informazioni anagrafiche ed a quelle riguardanti l'eventuali insorgenze di ICA, ma i diversi gruppi di informazioni vengono informatizzati in archivi separati, collegati da una chiave primaria costituita dal record paziente. Per cui il Protocollo rende possibili, per ciascun paziente, rilevazioni simultanee e contestuali sui diversi gruppi di dati (dati anagrafici, dati sull'eventuale presenza e/o sulle caratteristiche delle ICA, dati sull'uso di antimicrobici), ma consente anche di effettuare in maniera separata le analisi e le possibili stratificazioni delle due principali variabili oggetto della sorveglianza (ICA ed uso di antimicrobici).

Pertanto, oltre alla buona sostenibilità, la metodologia presenta il vantaggio di consentire di sviluppare agevolmente *analisi standardizzate sull'uso di antimicrobici*: in particolare, queste *riguardano prevalentemente l'approccio prescrittivo*, la cui rilevazione standardizzata su larga scala

risulta in genere più complessa rispetto alle consuete rilevazioni dei dati di consumo (questi ultimi desumibili direttamente o indirettamente da diverse altre fonti).

Occorre ribadire che **l'obiettivo delle rilevazioni è stato quello di descrivere quale infezione il medico intendesse trattare e le modalità del trattamento**. Per questa ragione, i Rilevatori hanno avuto cura di esaminare tutte le informazioni contenute nella cartella clinica, valutando la necessità di raccogliere anche informazioni aggiuntive ottenute dal personale infermieristico, farmacisti o medici; ma è stato **fortemente raccomandato ai Rilevatori di non discutere l'appropriatezza dei trattamenti**, al fine di non dare al personale di reparto la sensazione di voler valutare le prescrizioni, o peggio di voler intervenire per modificarle.

Il Protocollo

Si riporta di seguito la parte del Protocollo ECDC utilizzata per la rilevazione degli antimicrobici.

PAZIENTI:

Sono stati inclusi tutti i pazienti presenti in reparto alle 8.00 del mattino o prima e non dimessi al momento della rilevazione; non sono stati inclusi i pazienti trasferiti (sia in entrata che in uscita) da o verso un altro reparto dopo le 8 AM.

Sono stati esclusi dalla rilevazione anche:

- a. pazienti in day hospital e day-surgery
- b. pazienti visitati (o in dialisi) in regime ambulatoriale (*outpatient*)
- c. pazienti in pronto soccorso

Per ciascun paziente sono stati rilevati i dati utili a costruire i denominatori ed a identificare la presenza di infezioni correlate all'assistenza e l'uso di antibiotici sistemici il giorno dello studio.

La raccolta dati, in ciascun reparto, è stata conclusa in un solo giorno. In tutti e tre gli Ospedali campani, il tempo totale utilizzato per completare la rilevazione non ha superato le 3 settimane previste dal Protocollo ECDC.

Per ciascun paziente sono state raccolte le seguenti **informazioni generali**:

- **Reparto: nome**
- **Specialità del reparto**
- **Data della rilevazione**
- **Codice interno del paziente**
- **Età**
- **Sesso**
- **Data di ricovero in ospedale**
- **Specialità del consulente/paziente**

Per ciascun paziente sono state raccolte informazioni sui seguenti **fattori di rischio**:

- **Intervento chirurgico durante la degenza**:
 - a. nessun intervento;
 - b. intervento chirurgico secondo definizione NHSN;
 - c. intervento minimamente invasivo/non-NHSN.
- **McCabe score**: punteggio sulla severità delle condizioni cliniche di base del paziente:
 - a. *malattia non-fatale*, con sopravvivenza attesa superiore a 5 anni (es.: diabete, carcinoma e/o neoplasia ematologica con >80% di sopravvivenza a 5 anni, malattie infiammatorie, patologie ostetriche, infezioni);
 - b. *malattia fatale*, con sopravvivenza attesa da 1 a 5 anni (es.: Leucemia cronica, mieloma, linfoma, carcinoma metastatico, malattia renale in stadio terminale, sindrome degenerativa dei motoneuroni, sclerosi multipla non trattabile, Alzheimer/demenza, Diabete in stadio avanzato che necessita/post-amputazione);
 - c. *malattia progressivamente fatale*, con sopravvivenza attesa inferiore ad 1 anno; es.: stadio finale di neoplasie ematologiche maligne, insufficienza cardiaca (EF<25%), patologia epatica in stadio terminale, insufficienza multipla d'organo in terapia intensiva, malattia polmonare con cuore polmonare;
- **Catetere vascolare centrale**: il paziente ha un catetere venoso centrale al momento dello studio; una linea centrale viene definita, secondo i criteri ECDC, come "Un catetere intravascolare che termina nel cuore o in prossimità di esso o in un grande vaso e che viene utilizzato per infusione, prelievo di sangue o monitoraggio emodinamico. Devono essere considerati vasi centrali (al fine di registrare le infezioni primarie del sangue correlate a catetere centrale): aorta, arteria polmonare, vena cava superiore, vena cava inferiore, vena brachiocefalica, giugulare interna, succlavia, iliaca (esterna e comune), femorale, arteria/vena ombelicale."
- **Catetere vascolare periferico**: il paziente ha un catetere venoso o arterioso periferico al momento dell'indagine;
- **Catetere urinario**: il paziente ha un catetere urinario inserito al momento dell'indagine;
- **Intubazione**: il paziente è intubato con o senza ventilazione meccanica (tubo endotracheale o tracheotomia) al momento dell'indagine;

Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti **dati sull'uso di antibiotici**:

- **Antibiotico (nome generico/commerciale)**: è stato riportato solo il principio attivo o il nome commerciale.
- **Via di somministrazione**: P=parenterale; O=orale; R=rettale; I=inalazione
- **Indicazioni di trattamento**. il paziente riceve un antibiotico sistemico per:
 - a. infezione comunitaria;
 - b. infezione acquisita in lungo degenza (es. RSA);
 - c. ICA - infezione associata all'assistenza;

- **Profilassi chirurgica o medica:**
 - a. SP1: profilassi chirurgica in singola dose;
 - b. SP2: profilassi chirurgica per un giorno;
 - c. SP3: profilassi chirurgica >1 giorno;
 - d. MP: profilassi medica;
- **Diagnosi sito d'infezione:** sono state raccolte informazioni solo se l'indicazione al trattamento era la terapia di una infezione (non la profilassi); indica la sua presunta sede anatomica.
- **Motivazioni:** risposta SI/NO, a seconda che le motivazioni del trattamento antibiotico fossero riportate nella cartella clinica.

La profilassi chirurgica è stata registrata se somministrata il giorno prima, dalle 8:00 alle 8:00 del mattino del giorno dello studio. Per tutti gli altri trattamenti antibiotici (ad es. terapia, profilassi medica), sono stati registrati gli antibiotici sistemici somministrati o pianificati (inclusi i trattamenti intermittenti, ad es. a giorni alterni) il giorno dello studio solo.

Risultati

Si è già sottolineato, precedentemente, che la descrizione dei risultati dello studio condotto sperimentalmente nel 2011 riguarda un campione troppo limitato per essere rappresentativo della realtà regionale; tuttavia, in questo rapporto vengono ugualmente illustrate, a scopo esemplificativo, alcune delle possibili elaborazioni e/o stratificazioni che potranno costituire parte dello schema di analisi da adottare sul campione preso in considerazione nel 2012 (tutte le Aziende, 23 Ospedali, 4'402 pazienti), che risulterà molto più rappresentativo. Le Tabelle da 17 a 21, ed i Grafici da 1 a 4, sintetizzano alcuni dei risultati dello Studio.

Preliminarmente, la Tabella 17 descrive le caratteristiche anagrafiche dei pazienti inclusi nello Studio.

Nella Tabella 18 sono stati stratificati i pazienti in trattamento e gli antibiotici somministrati, in base all'indicazione di trattamento rilevata nella documentazione sanitaria. In Italia il 43,66% dei pazienti inclusi nello studio è risultato in trattamento con antimicrobici, in Europa il 34,86% ed in Campania il 38,03%. La principale criticità che emerge dalla stratificazione per indicazione di trattamento è rappresentata dall'*uso eccessivo della profilassi antibiotica* (sia medica che chirurgica) osservato in Italia (e nei tre Ospedali campani) rispetto agli Ospedali europei.

In particolare, nei tre Ospedali della Campania, l'uso di antimicrobici *in profilassi* riguarda il 67,73% dei pazienti (37,7% profilassi chirurgica, 30,03% profilassi medica).

In Italia, il 48,74% dei pazienti in trattamento riceve antimicrobici a scopo di profilassi (23,51% per profilassi chirurgica, 25,23% profilassi medica).

Al contrario, in Europa solo il 26,86% dei trattamenti antibiotici si somministra per profilassi (15,20% chirurgica, 11,66% medica), mentre circa il 70% dei trattamenti riguarda la terapia per una infezione.

Tabella 17. Anagrafica dei pazienti inclusi nello Studio 2011

		Campania				Italia				Europa			
		<i>(3 ospedali – 823 pazienti)</i>				<i>(51 ospedali – 15.359 pazienti)</i>				<i>(221 ospedali – 57.464 pazienti)</i>			
		Pazienti sorvegliati		Pazienti in trattamento		Pazienti sorvegliati		Pazienti in trattamento		Pazienti sorvegliati		Pazienti in trattamento	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Età	Fino a 14 anni	98	11,91%	32	10,22%	1506	9,81%	515	7,68%	5394	9,39%	1428	7,13%
	Da 15 a 34 anni	129	15,67%	40	12,78%	1523	9,92%	603	8,99%	6321	11,00%	1819	9,08%
	Da 35 a 64 anni	267	32,44%	115	36,74%	4624	30,11%	2073	30,91%	16488	28,69%	6012	30,01%
	Oltre 65 anni	329	39,98%	126	40,26%	7595	49,45%	3474	51,80%	29125	50,68%	10728	53,55%
	Non noto/non rilevato	0	0,00%	0	0,00%	111	0,72%	42	0,63%	136	0,24%	45	0,22%
Sesso	Femmina	408	49,57%	135	43,13%	7589	49,41%	2999	44,71%	30739	53,49%	9686	48,35%
	Maschio	392	47,63%	169	53,99%	7524	48,99%	3596	53,62%	26357	45,87%	10195	50,89%
	Non noto/non rilevato	23	2,79%	9	2,88%	246	1,60%	112	1,67%	368	0,64%	151	0,75%
Totale		823	100,00%	313	100,00%	15359	100,00%	6707	100,00%	57464	100,00%	20032	100,00%

Tabella 18. Trattamenti stratificati per indicazione di trattamento.

	Campania				Italia				Europa			
	<i>(3 ospedali – 823 pazienti)</i>				<i>(51 ospedali – 15.359 pazienti)</i>				<i>(221 ospedali – 57.464 pazienti)</i>			
	Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Terapia	100	31,95%	154	38,60%	3095	46,15%	4.865	52,99%	14010	69,94%	19.327	71,40%
Profilassi chirurgica	118	37,70%	131	32,83%	1577	23,51%	1.802	19,37%	3045	15,20%	3.675	13,60%
Profilassi medica	94	30,03%	113	28,32%	1692	25,23%	2.194	23,58%	2335	11,66%	3.206	11,90%
Non noto/non rilevato	1	0,32%	1	0,25%	270	4,03%	352	3,78%	444	2,22%	569	2,10%
Altre indicazioni	0	0,00%	0	0,00%	73	1,09%	90	0,97%	198	0,99%	277	1,00%
Totale	313	100,00%	399	100,00%	6707	100,00%	9303	100,00%	20032	100,00%	27054	100,00%

La Tabella 19 descrive i più frequenti siti di infezione osservati nei casi in cui la somministrazione di antibiotici era stata motivata dalla cura di una infezione (comunitaria o nosocomiale). In questo caso, in tutte le realtà prese a confronto (Europa, Italia, Campania), si osserva che le prime tre infezioni più frequentemente trattate sono: le infezioni del *tratto respiratorio*, le infezioni *sistemiche* e le infezioni del *tratto urinario*.

La Tabella 20 entra nel merito delle modalità di applicazione della Profilassi chirurgica. Al fine di illustrare tale Tabella occorre premettere alcune brevi note di contesto.

Negli ultimi anni, come è noto, tale tipo di profilassi è stata argomento di alcune Linee Guida ed oggetto di una serie provvedimenti, emanati sia in Italia che in Europa, nei quali vengono indicate le modalità raccomandate per la somministrazione di antibiotici in profilassi chirurgica. In particolare, in Italia è stata introdotta nel 2003 la seconda edizione della "*Linea Guida Nazionale per la Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto*", redatta dal Piano Nazionale Linee Guida e recepita nel 2007 anche in Campania con la Deliberazione n. 123 del 15/02/2010. Inoltre, nel novembre 2009 il Ministero della salute ha presentato il "*Manuale per la sicurezza in sala operatoria: raccomandazioni e check-list*", comprensivo di 16 Raccomandazioni, una delle quali riguarda la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico e la profilassi antibiotica perioperatoria.

La caratteristica principale delle modalità di somministrazione descritte in tali documenti è (salvo casi specifici) la somministrazione di una *singola dose* di antibiotico entro 30-60 minuti dall'incisione. La somministrazione di una *dose aggiuntiva* intra-operatoria di antibiotico è prevista se: l'intervento è ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato; se la procedura chirurgica ha una durata superiore alle quattro ore; se è presente di una notevole perdita di sangue.

Inoltre, le Linee Guida nazionali e regionali indicano come "*... non raccomandato in profilassi chirurgica l'uso di Cefalosporine di III e IV generazione, Carbapenemi, Monobattami, Penicilline a spettro più esteso nei confronti di Gram- associate o meno ad inibitori delle β lattamasi ...*". I motivi che rendono non raccomandato il loro utilizzo in profilassi sono i seguenti: "*... attività anti-stafilococcica non superiore a quella delle Cefalosporine di I generazione, spettro allargato a patogeni raramente coinvolti nella chirurgia di elezione, maggior rischio di selezionare antibiotico resistenze, rapporto costi/benefici sfavorevole in profilassi ...*". Inoltre, è "*... preferibile riservare tali antibiotici, molti dei quali efficaci sui patogeni multi resistenti, agli usi terapeutici ...*".

La Tabella 20 mostra come nei tre Ospedali della Campania solo il 12,71% dei pazienti sottoposti ad antibiotico profilassi chirurgica riceva la somministrazione monodose (come da L.G.), mentre il 72,88% dei pazienti viene sottoposto a profilassi per oltre un giorno. Anche in Italia la profilassi di durata superiore ad un giorno (il 61,57% del totale) rappresenta la maggioranza dei trattamenti, contro il 26,70% delle profilassi singola dose. Al contrario, in Europa, nella maggioranza dei casi (57,34%) la profilassi chirurgica si conclude in un giorno, mentre nel 40,10% dei pazienti si prolunga per oltre un giorno. In sostanza, in Italia (e nei tre Ospedali campani) è stata osservata una marcata tendenza al prolungamento della profilassi antibiotica perioperatoria. Ciò costituisce una criticità che non può essere adeguatamente giustificata dall'eventuale presenza di maggiori fattori di rischio di infezione legato all'intervento operatorio.

Tabella 19. Intenzioni di trattamento antibiotico stratificate per sito di infezione

	Campania <i>(3 ospedali – 823 pazienti)</i>		Italia <i>(51 ospedali – 15.359 pazienti)</i>		Europa <i>(221 ospedali – 57.464 pazienti)</i>	
	N	Trattamenti %	N	Trattamenti %	N	Trattamenti %
Infezioni del tratto respiratorio	41	40,59%	1.149	35,80%	4.609	32,04%
Infezioni sistemiche	18	17,82%	421	13,10%	1.897	13,19%
Infezioni del tratto urinario	17	16,83%	422	13,20%	2.164	15,04%
Infezioni del tratto gastroenterico	9	8,91%	351	10,90%	1.841	12,80%
Infezioni di pelle, tes. molli, ossa e articol.	7	6,93%	345	10,80%	2.275	15,81%
Altre infezioni	9	8,91%	519	16,20%	1.601	11,13%
Totale	101	100,00%	3.207	100,00%	14.387	100,00%

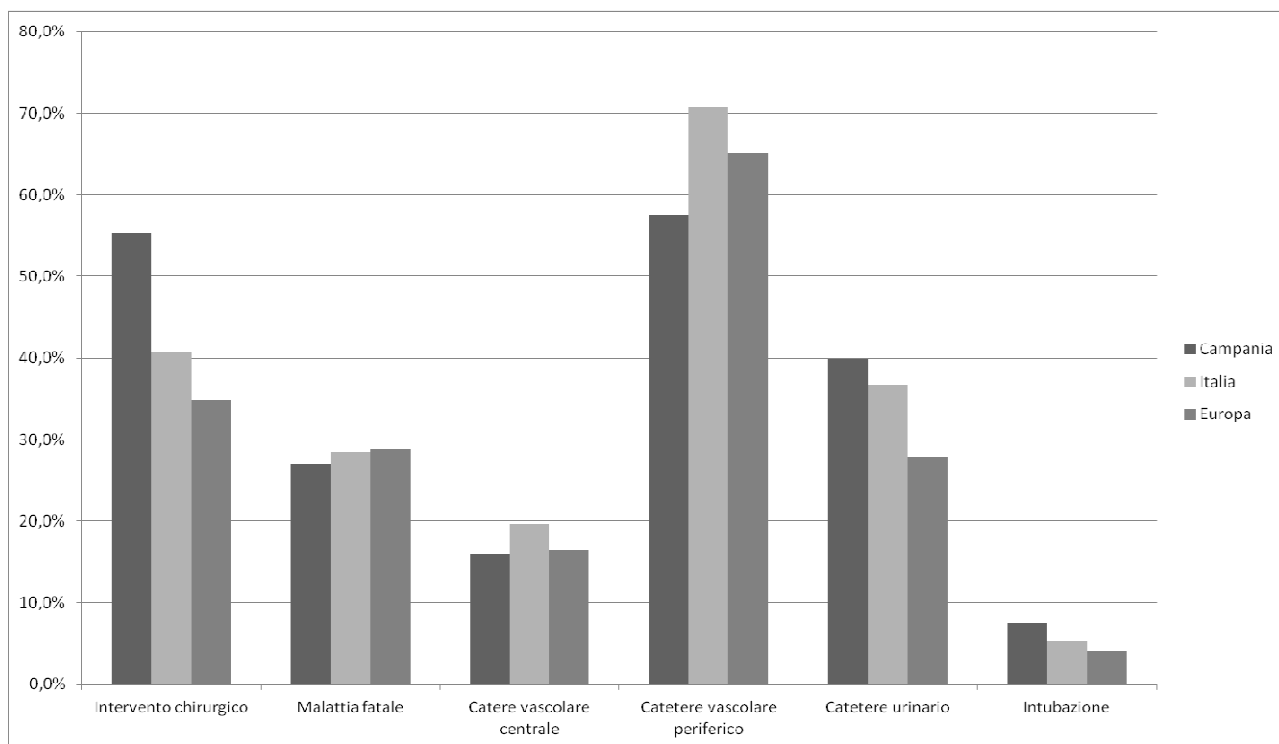
Tabella 20. Profilassi chirurgica stratificata per *timing* della somministrazione.

	Campania (3 ospedali – 823 pazienti)				Italia (51 ospedali – 15.359 pazienti)				Europa (221 ospedali – 57.464 pazienti)			
	Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Profilassi per più di un giorno	86	72,88%	97	74,05%	971	61,57%	1.145	63,54%	1299	42,66%	1.630	44,35%
Profilassi per un giorno	17	14,41%	18	13,74%	185	11,73%	201	11,15%	525	17,24%	614	16,71%
Profilassi in singola dose	15	12,71%	16	12,21%	421	26,70%	456	25,31%	1221	40,10%	1.431	38,94%
Totale	118	100,00%	131	100,00%	1577	100,00%	1802	100,00%	3045	100,00%	3.675	100,00%

Nel Grafico 1 viene illustrato il confronto tra Campania, Italia ed Europa, per quanto riguarda i trattamenti antibiotici stratificati per fattore di rischio di infezione: sia in Italia (e nel campione di Ospedali campanai) che in Europa, il fattore di rischio più frequentemente associato ai trattamenti antibiotici ospedalieri è costituito dalla presenza di un catetere vascolare periferico, seguito dall'intervento chirurgico e dalla presenza del catetere urinario.

Si tratta dei tre fattori di rischio più frequentemente associati alle principali infezioni associate alle pratiche assistenziali; tra tali fattori è generalmente compresa l'intubazione, come rischio per l'insorgenza delle polmoniti associate a *device*, le quali però, pur presentando elevate frequenze relative, riguardano principalmente una sottopopolazione numericamente ridotta, ovvero i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva.

Grafico 1. Trattamento antibiotico per presenza di fattori di rischio di infezione (Campania vs Italia vs Europa)



La Tabella 21 mostra il confronto, tra Campania (campione di tre Ospedali), Italia ed Europa, delle rispettive frequenze con cui vengono utilizzate le diverse classi di antibiotici, sia complessivamente che stratificate per le tre diverse categorie di indicazione al trattamento (trattamento di un'infezione, profilassi chirurgica e profilassi medica).

Tabella 21. Classi di antibiotici somministrati stratificati per indicazione d'uso (ordinamento: totale Campania)

	Campania				Italia				Europa			
	<i>(3 ospedali – 823 pazienti)</i>				<i>(51 ospedali – 15.359 pazienti)</i>				<i>(221 ospedali – 57.464 pazienti)</i>			
	Totale	Terapia	Profilassi chirurgica	Profilassi medica	Totale	Terapia	Profilassi chirurgica	Profilassi medica	Totale	Terapia	Profilassi chirurgica	Profilassi medica
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Cefalosporine (III)	22,31%	10,39%	32,06%	27,43%	17,01%	14,92%	19,76%	18,96%	7,58%	7,24%	7,07%	10,23%
Penicilline+inib. βlattam.	20,30%	14,29%	31,30%	15,04%	16,80%	15,13%	18,53%	17,64%	18,30%	20,56%	11,95%	11,48%
Fluorochinoloni	19,55%	23,38%	13,74%	21,24%	17,45%	19,28%	9,05%	19,74%	11,44%	11,80%	6,15%	14,32%
Carbapenemi	5,26%	10,39%	0,00%	4,42%	5,63%	8,06%	2,00%	3,56%	4,44%	5,64%	0,68%	1,75%
Aminoglicosidi	5,01%	5,84%	3,05%	6,19%	3,03%	3,47%	2,55%	2,60%	3,63%	3,34%	5,17%	3,87%
Glicopeptidi	4,51%	5,19%	3,05%	5,31%	5,44%	6,84%	3,50%	4,06%	4,09%	4,78%	2,48%	2,12%
Macrolidi	3,01%	5,84%	1,53%	0,88%	3,34%	4,79%	1,28%	1,87%	3,59%	4,02%	0,54%	3,37%
Cefalosporine (I)	2,01%	0,00%	6,11%	0,00%	6,60%	0,60%	26,64%	4,38%	5,43%	1,72%	27,29%	3,06%
Cefalosporine (II)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,97%	0,14%	3,83%	0,55%	7,77%	6,61%	18,56%	2,87%
Altri	18,04%	24,68%	9,16%	19,49%	23,73%	26,77%	12,86%	26,64%	33,73%	34,29%	20,11%	46,93%
Totale	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Inoltre, i Grafici 2, 3 e 4 mostrano nel particolare tali confronti rappresentati separatamente, per ciascuno dei tre tipi di indicazione al trattamento.

Grafico 2. Antibiotici utilizzati a scopo terapeutico (confronto: Campania vs Italia vs Europa)

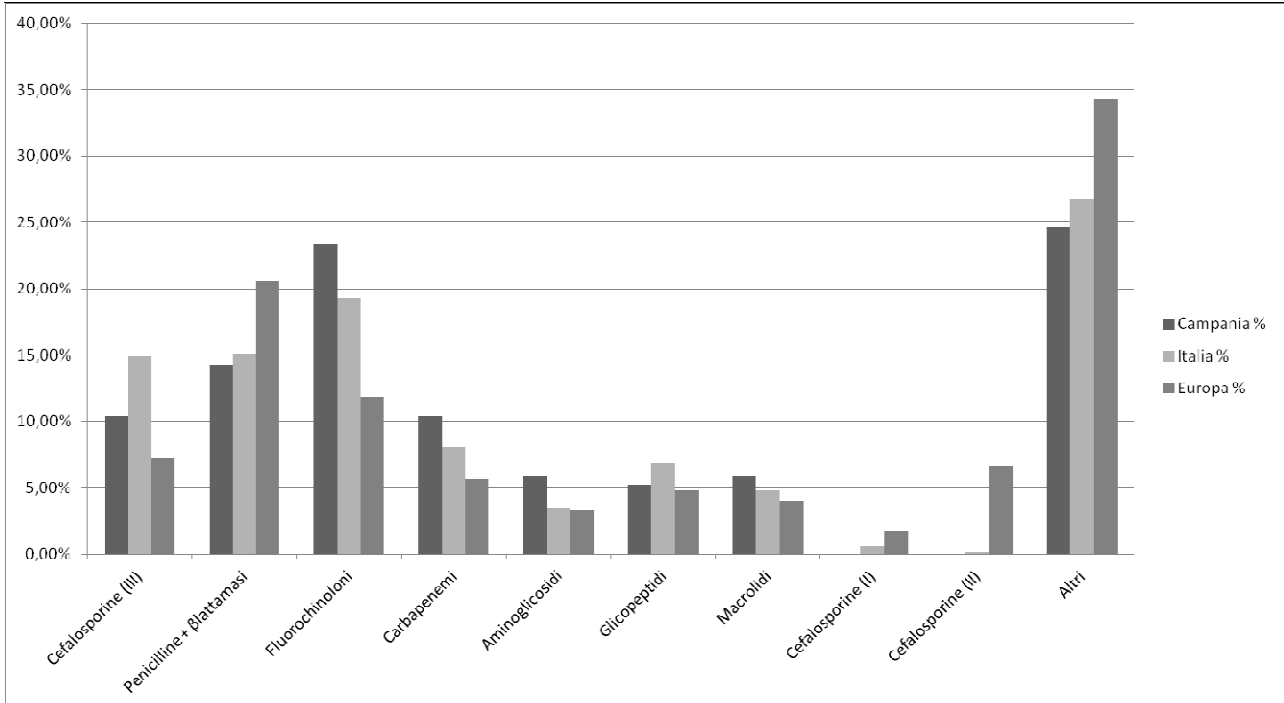


Grafico 3. Antibiotici utilizzati per profilassi chirurgica (Campania vs Italia vs Europa)

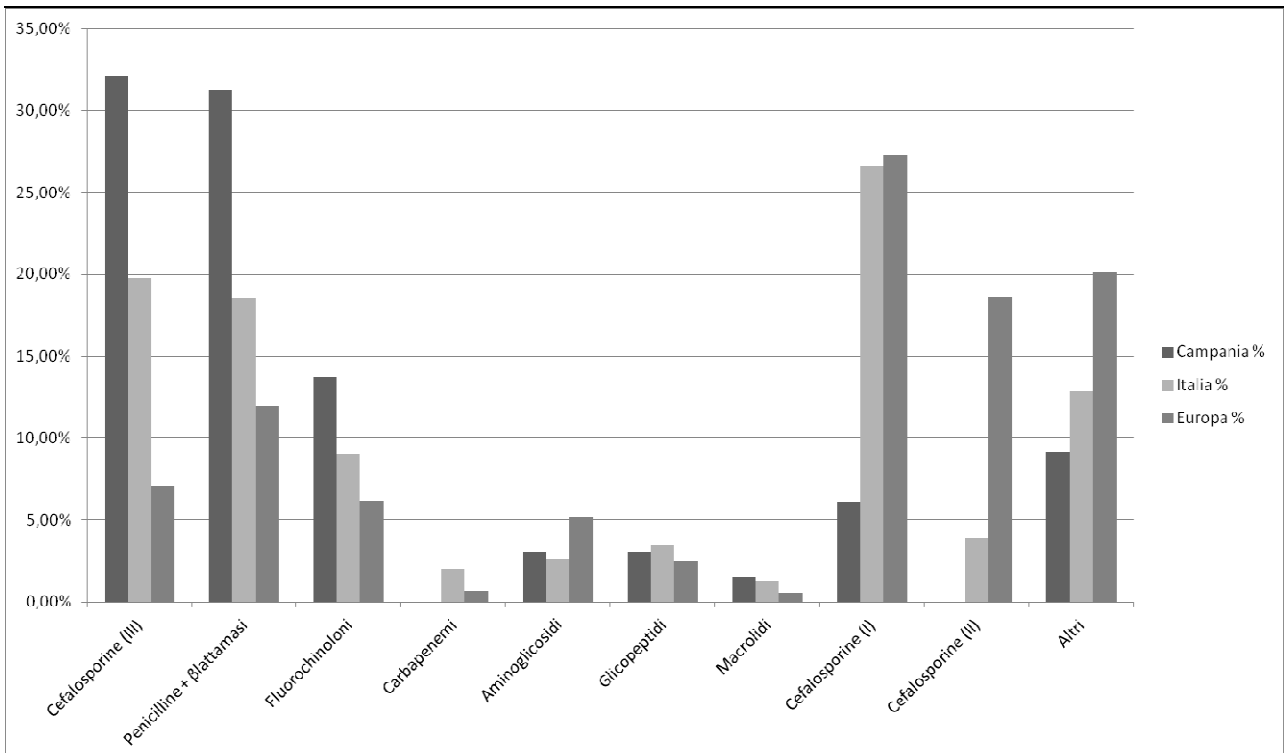
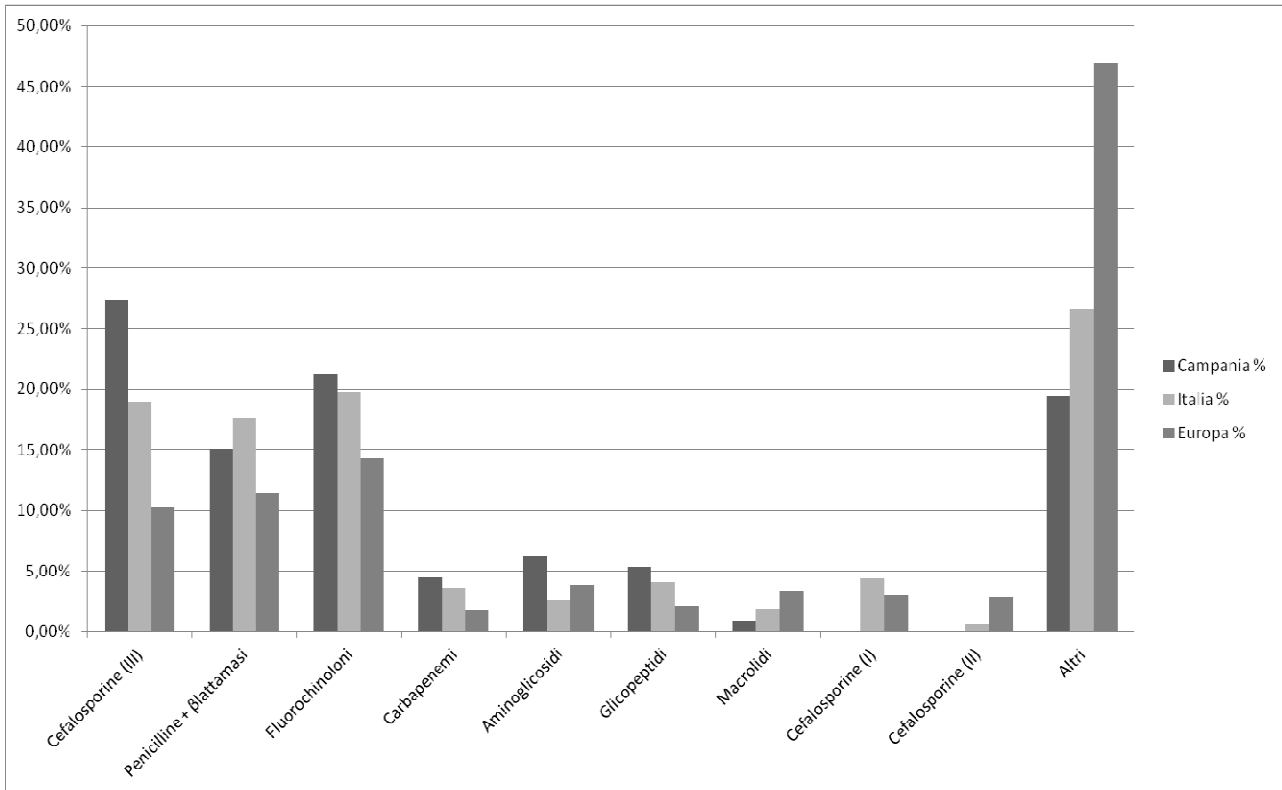


Grafico 4. Antibiotici utilizzati per profilassi medica (Campania vs Italia vs Europa)



Discussione

L'analisi completa e dettagliata di tali confronti, come già precedentemente precisato, non rientra tra gli scopi di questo rapporto. L'obiettivo di questa appendice è stato, invece, quello di descrivere una metodologia di sorveglianza, proposta come strumento standardizzato e praticabile, messo a disposizione degli Ospedali della Campania per rilevare al proprio interno le caratteristiche dell'uso di antibiotici; la standardizzazione del metodo rende possibile la valutazione dei propri indicatori anche in termini di confronto con dati nazionali ed europei. Di tali confronti, sono stati proposti solo alcuni esempi.

Tuttavia, è stato possibile anticipare, a titolo esemplificativo dei futuri temi di approfondimento, alcune osservazioni relative alle criticità più evidenti emerse da questa rilevazione sperimentale:

- il dato riguardante l'utilizzo complessivo di ciascuna delle diverse classi di antibiotici, indipendentemente dall'indicazione (colonne 1, 5 e 9 della Tabella 21), mette in evidenza, in Italia e nei tre Ospedali Campani, un elevato ricorso alle *Cefalosporine di III generazione* (molto accentuato soprattutto nei tre Ospedali della Campania), seguito dalle *Penicilline associate ad inibitori delle β -lattamasi* e dai *Fluorochinoloni*. In Europa, invece, rispetto alle Cefalosporine,

risultano molto più frequentemente utilizzate in ambito ospedaliero le *Penicilline associate ad inibitori delle β -lattamasi* ed i *Fluorochinoloni*.

– Su tale discrepanza incide fortemente il grande ricorso alle *Cefalosporine di III generazione* a scopo di profilassi (sia medica che chirurgica) rilevato nei nostri Ospedali, il che evidenzia come, sia in Italia che nei tre Ospedali Campani, sia presente un approccio prescrittivo che è in evidente discontinuità rispetto alle Linee Guida.

– In particolare, dal Grafico 3 emerge che in profilassi chirurgica le *Cefalosporine di I generazione* costituiscono sia in Italia che in Europa la classe più frequentemente adoperata, seguita, solo nella realtà europea, dalle *Cefalosporine di II generazione*, come da L.G.; queste ultime, invece, in Italia sono utilizzate meno frequentemente. Nel campione di Ospedali campano si assiste ad un uso massiccio delle *Cefalosporine di III generazione* in profilassi perioperatoria, risultando rispettivamente scarso o del tutto assente l'utilizzo di *Cefalosporine di I e II generazione*.

– Analogamente, in profilassi medica le *Cefalosporine di III generazione* ed i *Fluorochinoloni* vengono somministrati con frequenza molto maggiore in Italia (e nel campione ospedaliero della Campania) rispetto a quanto non avvenga negli altri Ospedali europei (Grafico 4). Indipendentemente dalle perplessità sulla reale sussistenza di adeguate motivazioni per le quali la somministrazione di antibiotici per profilassi medica venga praticata molto più diffusamente in Italia rispetto al resto d'Europa, resta evidente l'effetto fortemente negativo, in termini di pressioni selettive sull'ecosistema ospedaliero, prodotto dall'utilizzo indiscriminato a scopo profilattico di molecole che andrebbero preservate per l'utilizzo terapeutico.

In conclusione, la prima parte di questo rapporto ha descritto più dettagliatamente il preoccupante fenomeno rappresentato dalla notevole diffusione di alcuni profili di resistenza osservata in Campania negli ultimi due anni: tale preoccupazione trova ulteriore riscontro nell'osservazione dei *trend* misurati negli ultimi anni dalla rete europea *EARSS-net*. Ebbene, alcune indicazioni provenienti dalla sperimentazione svolta in Campania sulla rilevazione delle caratteristiche d'uso ospedaliero degli antibiotici, forniscono la conferma del ruolo rilevante che gioca attualmente l'inappropriatezza prescrittiva nella propagazione del fenomeno antibiotico resistenze osservato in Campania.

È auspicabile che l'introduzione di tali metodologie nel nostro SSR consenta alla *governance clinica*, operante nella rete ospedaliera della Campania, di diffondere il più possibile la consapevolezza sull'improrogabile necessità di promuovere politiche antibiotiche più attente e responsabili.