



RAPPORTO 2010

SULL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

RILEVATE DALLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA

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





RAPPORTO 2010 SULL'ANTIBIOTICO RESISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATI NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA

B. Sarnelli (a), R. Pizzuti (a),
Gruppo dei referenti per la sorveglianza dell'antibiotico resistenza

(a) Settore Assistenza Ospedaliera e Sovrintendenza sui Servizi Regionali di Emergenza
Assessorato alla Sanità Regione Campania

ISBN: 978-88-31204-04-0 (online)

I Edizione: Regione Campania, 2011

II Edizione: Regione Campania, 2019



Questo rapporto è consultabile sul sito della Regione Campania all'indirizzo:

<http://www.regione.campania.it/regione/it/tematiche/antibiotico-resistenza-ed-infezioni-correlate-all-assistenza-64in>



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 partecipato alla sorveglianza:

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. V. Crivaro, Dr. M. Rega
A.O. "MOSCATI"	Dr. G. Buonopane, Dr. M. Taddeo
A.O. "RUMMO"	Dr. F. D'Agostino, Dr. D. Izzo
A.O.U. "SUN"	Dr. A. Folgore, Dr. M. Iovene, Dr. G. Signoriello
A.O.U. "FEDERICO II"	Dr. V. D. Iula, Dr. E. Montella
P.O. "MOSCATI" AVERSA	Dr. M. Mungiguerra





PREFAZIONE

Il miglioramento del rapporto costo/efficacia cui deve tendere l'erogazione delle prestazioni sanitarie a carico del sistema Sanitario Regionale ha assunto particolare significato in questa delicata fase di riequilibrio della spesa sanitaria della Campania, caratterizzata da importanti interventi di razionalizzazione, programmati ed attuati con un notevole e responsabile sforzo dei diversi livelli politico/amministrativi e sanitari regionali.

Il costante monitoraggio dell'efficacia delle attività prescrittive in ambito farmaceutico rappresenta uno dei principali strumenti messi in campo per l'attuazione dei predetti interventi di razionalizzazione previsti dalla linea programmatica del PSR 2011-2013, poiché consente di affiancare alle azioni di contenimento della spesa le necessarie garanzie di appropriatezza delle stesse attività sanitarie oggetto degli interventi gestionali.

In tale contesto la Regione Campania si è impegnata a realizzare strumenti conoscitivi, quali il presente "Rapporto regionale sulle antibiotico resistenze", che possono costituire una notevole opportunità di qualificazione tecnico-scientifica delle azioni correttive economico-gestionali, in quanto forniscono, in senso prospettico, un immediato riscontro sugli "outcome" delle politiche antibiotiche, che per diversi aspetti caratterizzano ed influenzano significativamente le attività prescrittive regionali.

Pertanto, è opportuno che venga data efficace e capillare diffusione dei risultati di tale rapporto tra i diversi livelli politico-gestionali e sanitari che sono a vario titolo coinvolti nell'attuazione di quelle misure di appropriatezza già programmate nell'ambito dei percorsi prescrittivi farmaceutici. È altresì necessario assicurare continuità e sistematicità alle stesse rilevazioni, al fine di arricchire il patrimonio di informazioni messe a disposizione dei diversi attori del SSR coinvolti in tale sforzo di miglioramento.

Sen. Prof. Raffaele Calabrò

INDICE

1 IL SISTEMA REGIONALE PER LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICORESISTENZE (SI.RE.AR.)	pag 9
1.1 Introduzione	pag 9
1.2 Rilevazioni precedenti l'avvio di SI.RE.AR. in Campania	pag 11
1.3 Obiettivi	pag 12
1.4 Selezione dei Laboratori partecipanti	pag 13
1.5 Informazioni raccolte: tipologia, formato e strumenti di elaborazione	pag 15
1.6 Inclusioni, esclusioni, transcodifiche ed analisi	pag 16
2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2010	pag 18
2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi	pag 18
<i>Escherichia coli</i>	pag 18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pag 21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pag 24
<i>Acinetobacter baumannii</i>	pag 26
Altri Gram negativi	pag 28
2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi	pag 31
<i>Staphylococcus aureus</i>	pag 31
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	pag 33
Enterococchi	pag 35
3 CONCLUSIONI	pag 37

1 IL SISTEMA REGIONALE PER LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICO RESISTENZE (SI.RE.AR.)

1.1 Introduzione

Negli ultimi anni è cresciuta notevolmente l'attenzione rivolta al fenomeno delle antibiotico resistenze da parte delle diverse componenti del nostro Sistema Sanitario regionale, nelle quali esso viene diffusamente percepito come un rilevante problema di salute pubblica, per i suoi effetti negativi sia sugli esiti assistenziali che sull'assetto economico-gestionale delle Aziende Sanitarie. In altri termini, è ben noto, tanto in ambito ospedaliero quanto in medicina di comunità, come ultimamente l'utilizzo degli antibiotici in terapia ed in profilassi produca una percentuale di insuccessi sempre più alta, sebbene i protocolli adottati, sia per quantità che per tipologia di principi attivi somministrati, diventino sempre più complessi ed onerosi.

L'onerosità di tali politiche prescrittive è tutt'oggi testimoniata da alcuni dati sulla spesa farmaceutica (periodo Gennaio-Agosto 2011 - SFERA/AIFA), i quali mostrano, tra l'altro, come 2 antibiotici, *amoxicillina clavulanato* e *ceftriaxone*, siano tuttora tra i primi 15 Principi attivi per spesa a carico del SSN in Campania (rispettivamente 9° e 12° posto), per oltre 19 milioni di euro su 180 spesi complessivamente dal SSN per tutti i 15 Principi attivi nei primi 8 mesi 2011.

Nello stesso periodo in Campania le *cefalosporine di 3ª generazione* risultano al 6° posto per spesa convenzionata SSN tra i principi attivi ATC4 (sottoposti a monitoraggio intensivo), per oltre 19 milioni di euro su 269 spesi dal SSN per i primi 10 principi attivi ATC4. Infine, fonti OSMED sulla prescrizione di antibiotici riferiscono che in Campania nel 2010 le *DDD/1000 abitanti die* dispensate siano state pari a 35, contro le 23.5 dispensate mediamente in Italia: tale forte discrepanza, non certo motivata dalla presenza di criticità nella diffusione delle malattie infettive in Campania, è invece principalmente dovuta ad un inappropriato approccio prescrittivo, diffusamente presente nella nostra Regione.

La Struttura Commissariale che ha governato in Campania il Piano di rientro della Spesa Sanitaria nel periodo 2009-2011, ha ritenuto di dover attuare, con un Decreto *ad hoc* (n. 55 del 12/07/2011), un intervento correttivo che ha inteso indirizzare la prescrizione di antibiotici verso criteri di *appropriatezza*, orientando le politiche antibiotiche verso "*scelte terapeutiche più vantaggiose in termini di costo/efficacia*".

Dunque, la periodica valutazione dell'*efficacia terapeutica* degli antibiotici attualmente disponibili, *a cui rapportarne i costi*, rappresenta un passaggio imprescindibile al fine di porre compiutamente in essere una correzione delle attività prescrittive verso i predetti criteri di *appropriatezza*.

Sino al 2007, nei confronti del fenomeno antibiotico resistenze non è stato possibile realizzare, con un coinvolgimento istituzionale adeguatamente ampio, quelle stesse attività conoscitive che negli ultimi anni sono andate, invece, consolidandosi in altri Sistemi Sanitari Regionali italiani, divenendo sistemiche nell'ambito di un più vasto scenario di iniziative istituzionali Europee.



Tuttavia, alla fine del 2007 il Governo regionale ha emanato un Atto di indirizzo e coordinamento per le Aziende Sanitarie ed Ospedaliere della Campania (D.G.R.C. 1715 del 28/09/2007), con il quale si affidava al Settore Assistenza Ospedaliera dell'Assessorato alla Sanità il coordinamento delle attività di prevenzione e controllo delle infezioni associate alle pratiche assistenziali.

Nell'ambito di tale provvedimento, per la prima volta sono state programmate su scala regionale alcune attività specifiche di sorveglianza delle antibiotico resistenze. Tale programmazione ha previsto che in ciascuna Struttura Ospedaliera si attuasse, oltre al monitoraggio locale del fenomeno, anche una progressiva introduzione di sistemi di sorveglianza standardizzati, che consentissero agli Ospedali campani di partecipare 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.

In tale contesto, all'inizio del 2009 è stato siglato un Protocollo d'intesa con l'Istituto Superiore di Sanità, grazie al quale è stato implementato, in due delle principali Aziende Ospedaliere della Campania, il Protocollo di sorveglianza definito dal Progetto "Micronet", promosso dal Ccm (Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie), che consente la rilevazione automatica dei dati microbiologici prodotti da ciascuna Struttura e la loro periodica analisi statistico - epidemiologica, anche in forma aggregata con i dati nazionali.

Inoltre, precedentemente l'avvio di MICRONET, altre quattro Strutture Ospedaliere della Campania avevano già aderito al 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.

A queste attività la Regione Campania ha fornito ulteriore supporto istituzionale con l'emanazione del "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: infatti, il Piano operativo regionale individua, tra le diverse Linee di intervento per la prevenzione ed il controllo delle malattie infettive, anche le attività di sorveglianza delle antibiotico resistenze, indicandone gli strumenti attuativi alle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere. In particolare, la stessa Deliberazione ha impegnato l'Assessorato alla Sanità all'istituzione di un "*Registro Regionale delle Antibiotico resistenze*", affidando al Settore Assistenza Ospedaliera il coordinamento delle attività delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere che aderiscono a tale Sistema di Sorveglianza.

Infine, nell'ottobre 2011, la Regione Campania, ancora in applicazione alla predetta D.G.R.C. 1715/07, ha sottoscritto un ulteriore Protocollo d'intesa con l'Istituto Superiore di Sanità, che consente l'adesione al Progetto AR-ISS, e l'ingresso nella rete *EARS-net*, da parte di un maggior numero di Laboratori selezionati dall'Ente regionale, affidando al Settore Assistenza Ospedaliera i compiti di coordinamento delle attività regionali di rilevazione.

Tali presupposti hanno condotto all'attivazione del "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (SI.RE.AR.).

1.2 Rilevazioni precedenti l'avvio di SI.RE.AR. in Campania

Tra il 2009 e l'inizio del 2010 il Settore Assistenza Ospedaliera dell' Assessorato alla Sanità ha acquisito un primo gruppo di dati sulle antibiotico resistenze, rilevati attraverso le due Strutture Ospedaliere partecipanti a *MICRONET* e le quattro che avevano aderito ad *AR-ISS*.

Sebbene tali rilevazioni non fossero sufficientemente ampie per essere rappresentative del Sistema Sanitario Regionale campano, descrivevano un quadro indicativo della distribuzione generale delle antibiotico resistenze riscontrate in Campania, confermando per molti aspetti, sia pure con alcune peculiarità, molte criticità già riscontrate dalla rete europea *EARS-net* in Italia:

- In primo luogo, da queste rilevazioni iniziali attivate in Campania, è apparso confermato l'aumento della diffusione delle *Enterobacteriaceae* resistenti ai *Carbapenemi*, una preoccupante tendenza emersa negli ultimi anni in Europa ed in Italia, con dati che, per i ceppi invasivi di *Klebsiella pneumoniae*, collocano pericolosamente il nostro Paese in una fascia tra le più critiche degli Stati membri UE.
- Al pari di quanto emerso dalle rilevazioni Italiane, anche in Campania gli isolati da infezioni invasive di *Pseudomonas aeruginosa* avevano mostrato, sin dalle rilevazioni iniziali, frequenze di resistenza nei confronti dei *Carbapenemi* e degli altri principi attivi maggiormente utilizzati verso tale Gram-negativo (*ceftazidima*, *piperacillina-tazobactam*, *fluorochinoloni* ed *aminoglicosidi*), più elevate rispetto alle medie europee rilevate da *EARS-net* nel 2010.
- I primi dati *MICRONET* ed *AR-ISS* rilevati in Campania tra 2009 e 2010, mostravano una elevata diffusione dei ceppi di *Acinetobacter baumannii* multiresistenti. La relativa esiguità numerica del campione iniziale non consentiva valutazioni conclusive. Tuttavia il dato potrebbe comunque sottendere la possibilità che nello stesso periodo si fossero verificati anche in Campania, come in altre Regioni italiane, episodi epidemici di infezioni invasive sostenute da *A. baumannii* multiresistenti, probabilmente concentrati in aree assistenziali critiche. La maggiore frequenza di resistenze multiple, infatti, era osservabile tra i ceppi di *A. baumannii* isolati da *infezioni correlate alle pratiche assistenziali* (ICA) in *Unità di terapia intensiva*, principalmente polmoniti associate a ventilazione assistita ed infezioni urinarie, per le quali sono disponibili opzioni terapeutiche molto limitate e che, pertanto, aggravano la complessità assistenziale dei pazienti affetti, contribuendo alla loro prognosi negativa.
- Inoltre, i predetti dati hanno evidenziato che anche in Campania, negli isolati invasivi di Enterobatteri ad alta prevalenza, quali *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*, erano riscontrabili frequenze di antibiotico resistenza nei confronti di *Fluorochinoloni*, *Cefalosporine di terza generazione* ed *Aminoglicosidi* paragonabile alle frequenze italiane, le quali risultano a loro volta significativamente più elevate rispetto alle medie europee.
- Nell'ambito dei Gram-positivi, anche in Campania i livelli di *meticillino-resistenza* dei ceppi invasivi di *Staphylococcus aureus* sembravano allinearsi con quelli Italiani, significativamente elevati rispetto alla media europea (*EARS-net* 2010). Per quanto riguarda gli *Enterococchi*, la proporzione di isolati invasivi di *E. faecalis* resistenti agli *Aminoglicosidi* (*Gentamicina*

/Streptomina HC) riscontrata in Campania, risultava particolarmente elevata, ricalcando il trend italiano 2007/10, che colloca tale frequenza tra le più alte d'Europa (ECDC 2010). Le resistenze alla Vancomicina rilevate nel 2010 nei ceppi di *E. faecium*, isolati in Italia da batteriemie, hanno mostrato un significativo decremento; anche in Campania i dati iniziali, sebbene numericamente contenuti, sembravano non destare particolare allarme.

Occorre ribadire che tali riscontri preliminari, ricavati dai primi dati rilevati in Campania, non erano ancora sufficientemente rappresentativi della realtà complessiva regionale; infatti le osservazioni, basandosi su dimensioni campionarie limitate, erano non significative ai fini inferenziali, nonché insufficienti per avviare una descrizione attendibile dei trend di medio termine.

Tuttavia hanno fornito utili indicazioni, che hanno motivato in Campania un maggiore sforzo organizzativo per l'istituzione di un Sistema di sorveglianza delle antibiotico resistenze che, al fine di ottenere un sufficiente livello di rappresentatività, coinvolgesse un numero adeguato di Strutture ospedaliere.

Inoltre, i primi risultati di queste esperienze iniziali hanno contribuito ad orientare le scelte successive, che hanno riguardato le modalità e gli strumenti con i quali attivare un Sistema di sorveglianza in grado di approfondire le analisi sui predetti temi.

1.3 Obiettivi

Il Sistema di Sorveglianza delle antibiotico resistenze in Campania (SI.RE.AR.) si propone il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- Realizzare una Rete di Laboratori di microbiologia che, per dimensione e tipologia delle Strutture arruolate, sia sufficientemente rappresentativa della realtà epidemiologica regionale.
- Rendere stabile il flusso delle informazioni provenienti dalla rete dei Laboratori, relativo agli isolamenti batterici, agli antibiogrammi, ai materiali biologici, alla disciplina di provenienza.
- Formulare periodicamente analisi statistico-epidemiologiche per quantificare i livelli di antibiotico resistenza dei principali microrganismi patogeni, valutarne i trend temporali nel medio periodo, quantificare le infezioni invasive e la circolazione dei batteri multi resistenti.
- Condividere tali informazioni con Istituzioni scientifiche nazionali ed europee (ISS e ECDC) per contribuire alla formazione di un quadro di insieme nazionale ed europeo da cui far scaturire decisioni di carattere generale sulle politiche antibiotiche, avvalendosi in tal modo di strumenti di analisi standardizzati per il confronto dei dati regionali con quelli della Rete europea.
- Rendere disponibile, per le strutture sanitarie regionali, dati costantemente aggiornati che consentano la valutazione degli esiti delle politiche antibiotiche locali.

1.4 Selezione dei Laboratori partecipanti

È stata realizzata, tra febbraio e maggio 2011, una indagine conoscitiva sui *Laboratori Ospedalieri di microbiologia della Campania*, candidabili all'adesione al Sistema di sorveglianza. In questa fase è stata adottata la scelta di ottenere l'adesione solo di Strutture ospedaliere: tale scelta è stata motivata dalla necessità di dare priorità alla raccolta di informazioni di maggior interesse per il Sistema europeo *EARS-net*, relative all'analisi delle infezioni invasive (colture di sangue e liquor), di solito non comprese tra le attività delle Strutture territoriali. Inoltre, si è ritenuto di dover migliorare anche le informazioni sulle antibiotico resistenze riscontrate nelle infezioni correlate alle pratiche assistenziali, più frequenti nelle Terapie intensive ospedaliere.

In una prossima fase, sarà importante estendere il Sistema anche a Strutture territoriali, per migliorare l'osservazione del fenomeno delle antibiotico resistenze anche in medicina di comunità. Tuttavia, occorre precisare che molte delle Strutture ospedaliere selezionate erogano abitualmente anche prestazioni microbiologiche in regime ambulatoriale, per cui parte delle informazioni ottenute dai Laboratori ospedalieri riguarda, in varia misura, anche la popolazione non ospedalizzata.

L'indagine conoscitiva ha sottoposto alle Aziende candidate un questionario, i cui quesiti riguardavano quattro categorie di informazioni:

- caratteristiche generali della Struttura ospedaliera (case mix, service mix);
- caratteristiche strumentali ed organizzative del Laboratorio;
- caratteristiche operative e volumi prestazionali;
- verifiche esterne di qualità analitica (VEQ);
- dotazioni di sicurezza.

Le Strutture ospedaliere rispondenti sono state 44, su 53 operative in Campania al momento dell'indagine:

Tabella 1. Colture eseguite nel 2010 dai 44 Laboratori di microbiologia ospedalieri rispondenti

Indagini microbiologiche 2010			Colture positive 2010			Emocolture 2010		
totale	media	range	totale	media	range	totale	media	range
605.826	13.768	1.500-76.408	88.872	2019	310-7.680	56.220	1.277	125-7.440

I 44 Laboratori rispondenti sono stati stratificati, in base ai volumi prestazionali, in 6 classi, indicate nella Tabella successiva:

Tabella 2. Distribuzione dei 44 Laboratori rispondenti in base al n. di colture/anno

Numero di colture/anno	<=2000	2001 - 5000	5001-10000	10001-24000	> 24.000
N. di Laboratori per classe di n° colture/anno	6	10	11	8	9
N° colture /anno effettuate in totale in ciascuna classe	5.452	35.078	88.091	103.920	373.285

Le due tabelle precedenti mostrano che nel 2010 i 44 Laboratori Ospedalieri rispondenti il hanno eseguito in totale 605.826 esami colturali, con una media di 13.768 colture/anno per Laboratorio.

Le caratteristiche di dispersione e l'ampiezza della distribuzione delle Strutture in base ai carichi di lavoro, tuttavia, ha indotto ad optare per l'arruolamento di quei Laboratori che, oltre a rispondere ai requisiti di qualità analitica (partecipazione a programma VEQ), effettuassero *almeno 24.000 colture/anno*, di cui *almeno 2000 emocolture*, ed ottenessero *almeno 2000 colture positive/anno* (salvo un caso particolare, descritto in seguito). Solo 9 Laboratori erano in possesso di tali caratteristiche: questi, elencate nella Tabella 3, nel 2010 hanno effettuato in totale 373.285 colture, pari al *61,7% delle indagini colturali eseguite da tutti i 44 Laboratori rispondenti*.

I Laboratori selezionati operano tutti all'interno di Aziende Ospedaliere ed Universitarie con almeno 500 posti letto, distribuite nei *cinque territori provinciali* della Campania, tutte dotate di Dipartimenti di emergenza, Unità Mediche, Unità Chirurgiche, Unità onco-ematologiche, Unità di Terapia Intensiva e di Malattie infettive.

La scelta di selezionare inizialmente questi Laboratori soddisfa sufficientemente sia i criteri di rappresentatività demografica, che i requisiti relativi alla presenza di casi rilevati nelle Discipline di interesse, consentendo anche una notevole semplificazione organizzativa per questa prima fase del Programma (acquisizione delle informazioni sulla maggior parte delle colture attraverso un numero contenuto di strutture).

Tabella 3. Attività diagnostiche effettuate nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR.

Laboratorio/Azienda	Colture 2010	Emocolture 2010	Colture positive 2010
A.O. "CARDARELLI"	45.261	5.040	4.800
A.O. "MONALDI-COTUGNO-CTO"	37.731	6.240	6.000
A.O. "SANTOBONO-PAUSILLIPON"	40.079	7.440	7.632
A.O. "S.ANNA e S.SEBASTIANO"	55.514	3.840	3.252
A.O. "S.GIOVANNI e RUGGI"	24.000	4.200	5.880
A.O. "MOSCATI"	31.492	2.210	3.900
A.O. "RUMMO"	28.800	7.200	6.840
A.O.U. "SUN"	34.000	2.680	4.800
A.O.U. "FEDERICO II"	76.408	3.600	7.680
Totale	373.285	42.450	50.784

A questi 9 Laboratori si è aggiunto il Laboratorio del Presidio Ospedaliero di Aversa, amministrato dalla ASL di Caserta, in quanto questa Struttura già da alcuni anni partecipava autonomamente al Progetto AR-ISS, garantendo i requisiti di qualità analitica e la regolarità del flusso richiesti dall'Istituto Superiore di Sanità: per cui tale Laboratorio è stato arruolato indipendentemente da altre caratteristiche organizzative.

1.5 Informazioni raccolte: tipologia, formato e strumenti di elaborazione

I dati richiesti ai Laboratori partecipanti, in questa fase, riguardavano i saggi di sensibilità agli antibiotici eseguiti su tutti gli isolati clinici ottenuti nel 2010 in ciascuna Struttura.

Nel periodo di rilevazione tutti i Laboratori aderenti al Sistema di sorveglianza applicavano i criteri interpretativi dell'antibiogramma proposti dal "*Clinical and Laboratory Standards Institute*" (CLSI, ex NCCLS) statunitense.

Occorre premettere che nel primo anno di sorveglianza è stata adottata la scelta di acquisire una base dati considerevolmente più ampia di quanto effettivamente necessario alle analisi preventivate; inoltre la valorizzazione delle categorie non era stata rigidamente predefinita attraverso un *tracciato record* precostituito. Tale scelta è stata motivata da alcune ragioni:

- si è trattato di una raccolta retrospettiva, che non consentiva di definire preliminarmente in maniera univoca le variabili ed i campi del *tracciato record*, per cui è stato preferito effettuare la



transcodifica delle variabili dopo aver preliminarmente valutato l'organizzazione generale di ciascuno degli archivi forniti dalle Strutture partecipanti;

- nel primo anno di attività del Sistema si è ritenuto utile analizzare non solo le caratteristiche generali di diffusione delle *infezioni batteriche invasive*, come previsto da *AR-ISS* ed *EARS-net*, ma anche di quelle a più alta prevalenza. Per cui i materiali presi in considerazione, oltre a *sangue* e *liquor*, sono stati anche *urina* e *materiali respiratori* (*tracheo-aspirato*, *bronco aspirato*, *lavaggio bronco-alveolare*, *brushing protetto*);
- prima dell'analisi, è stato necessario valutare, in ciascuna Struttura, se fossero state adottate scelte particolari riguardo i pannelli di antibiotici testati per patogeno e per materiale, che potessero risultare confondenti per l'analisi generale.

Non è stato possibile ottenere alcune informazioni sui pazienti, relative alla durata del ricovero ed al tipo di pratica assistenziale; come disciplina di ricovero è stata acquisita quella indicata al momento del prelievo.

Per l'archiviazione e l'elaborazione dei dati è stato utilizzato il software dalla *World Health Organization*, denominato *WHONET*, reso gratuitamente disponibile per ciascuna Struttura sul sito <http://www.whonet.org/>, insieme al programma accessorio di transcodifica *Beclink*.

Sono stati utilizzati i *tutorials* disponibili sul sito *WHONET.org*, per fornire a ciascun Laboratorio le specifiche per l'estrazione di *file* in formato *txt* o *excel*, contenenti i dati sugli isolati clinici. I dati potevano essere estratti dai *LIS* o direttamente dagli strumenti analitici che, nel caso dei Laboratori selezionati, erano solo di tre tipologie.

Prossimamente è prevista la raccolta dei dati relativi al 2011; sono prevedibili alcune criticità di carattere generale, legate agli effetti del Piano di riorganizzazione delle rete ospedaliera intervenuto in Campania nello stesso periodo. Inoltre, nello stesso anno sono intervenuti in Campania anche provvedimenti specifici sulla rete dei Laboratori, i quali hanno comportato ridimensionamenti, riassetto organizzativi e/o nuove dotazioni strumentali. Inoltre negli ultimi mesi del 2011 si è avviato in Campania il passaggio dai criteri interpretativi *CLSI* a quelli *EUCAST*.

Sarà pertanto valutata nei prossimi mesi la possibilità di effettuare per il 2011 una rilevazione che riguardi almeno gli aspetti principali della sorveglianza, in modo che, per le osservazioni essenziali, venga conservata la continuità con le rilevazioni programmate per il 2012, così da consentire la costruzione dei *trend* del periodo 2010-2012 .

1.6 Inclusioni, esclusioni, transcodifiche ed analisi

Successivamente all'acquisizione dei file contenenti gli archivi delle singole Strutture, le variabili relative a *patogeni*, *materiali*, *antibiotici* e *discipline di provenienza* sono state transcodificate secondo i criteri di *WHONET*.

Il criterio utilizzato per l'arruolamento dei casi e l'esclusione dei dati ridondanti si è basato sulla definizione di "nuova infezione invasiva" adottata dal Protocollo *AR-ISS* (Antibiotico resistenza 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, sono stati esclusi, per ciascun paziente, gli isolati dello stesso patogeno ottenuti nello stesso materiale (sangue o liquor) 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.

Lo stesso criterio di esclusione dei ridondanti (solo il primo isolamento per paziente) è stato applicato restrittivamente anche agli altri materiali provenienti da infezioni non invasive.

Inoltre, nel caso di alcune tipologie di Strumenti analitici, si è tenuto conto del fatto che l'estrazione dei dati analitici *direttamente da strumento* (non da *risultato validato*), per quelle associazioni germe/molecola rispetto alle quali le Ditte produttrici dei diagnostici indicavano la *limitazione d'uso* per la *bassa affidabilità* del risultato, avvenisse senza il mascheramento di questi risultati non validabili. Pertanto, i risultati relativi a tali associazioni, se estratti direttamente dagli strumenti, sono stati *esclusi successivamente* all'estrazione.

La frequente assenza di alcune informazioni relative alle caratteristiche del ricovero dei pazienti (durata, trattamento, ecc.), e la difficoltà di effettuare estensivamente controlli in *linkage* con altre fonti quali le *SDO*, ha comportato alcune incertezze sulla possibilità di definire accuratamente il denominatore "*pazienti esposti*". Pertanto i risultati non sono stati espressi in termini di *proporzione di pazienti affetti da patogeni resistenti su pazienti esposti*, ma si è calcolato *per ciascun patogeno*, analogamente ad *AR-ISS* ed *EARS-net*, l'indicatore costituito dalla *proporzione di isolati clinici, relativi a nuove infezioni invasive, che esprimono resistenza ad un determinato antibiotico*, stratificando i germi per materiale di isolamento.

L'analisi si è soffermata particolarmente sulle *associazioni patogeno - antibiotico* previste da *AR-ISS* ed *EARS-net*; tuttavia, specie per gli Enterobatteri, è stata contemplata la possibilità di estendere il calcolo dell'indicatore anche ad una serie di molecole facoltative, privilegiando quelle per le quali non sono previste resistenze naturali.

È stata presa in considerazione, come *resistenza ad una determinata Classe di antibiotici*, l'espressione della *resistenza ad almeno una delle molecole appartenenti a tale classe*. Tale criterio ha comportato diversi vantaggi pratici nell'analisi, rendendo in parte possibile anche un primo confronto dei dati con le rilevazioni effettuate dalla rete europea *EARS-net*.

Nell'utilizzo di tale criterio si è tenuto conto delle condizioni in cui non è possibile estendere i criteri di equivalenza dei principi attivi a tutte le molecole di una Classe, come, ad esempio, nel caso della *Amikacina* all'interno degli *aminoglicosidi*, o della *Moxifloxacina* tra i *chinolonici*, le quali, per alcuni patogeni, presentano maggiore efficacia rispetto ad altre molecole della stessa Classe.

2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2010

2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi

Escherichia coli

I livelli di antibiotico resistenza degli isolati invasivi di *E.coli* verso le *Aminopenicilline*, le *Cefalosporine di III generazione*, i *Fluorochinoloni* e gli *Aminoglicosidi*, registrati dalla rete europea *EARS-net* negli ultimi quattro anni, sono tuttora in significativo aumento in Europa, sia in termini di *mono-* che di *multi-* resistenze.

L'Italia negli ultimi 4 anni (2007-10) è stata interessata da un marcato aumento dei *trend* delle resistenze verso le stesse Classi di molecole; in particolare, i livelli di resistenza a *Cefalosporine di III generazione* e *Fluorochinoloni* da parte di *E. Coli* registrati da *EARS-net* in Italia sono tra i più elevati in Europa. Ciò impone al nostro Paese l'attuazione di strette misure di sorveglianza nei prossimi anni.

I risultati sulle antibiotico resistenze di *E. coli* registrate nel 2010 in Campania da parte dei Laboratori partecipanti alla rete SI.RE.AR. sono sinteticamente rappresentati nella Tabella 4.

In *E. coli* la resistenza alle penicilline ad ampio spettro, come *Ampicillina* ed *Amoxicillina*, è dovuta all'espressione di determinanti plasmidici codificanti *beta-lattamasi*, principalmente del gruppo *TEM* (*TEM1* è ritenuta responsabile di circa il 60% delle resistenze espresse) ed in misura minore del tipo *SHV*. Una o più sostituzioni aminoacidiche in *TEM* o in *SHV* possono alterare il loro spettro di attività, includendo *cefalosporine di III generazione* e *monobattami*.

La resistenza alle *cefalosporine di III generazione* è quindi in gran parte dovuta alla presenza di *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)*, attive su gran parte dei *beta-lattamici*, comprese *Cefalosporine di III generazione* e *monobattami*. Negli ultimi anni tale fenomeno ha assunto un andamento critico, legato soprattutto al sensibile incremento della diffusione da parte delle *ESBL* del tipo *CTX-M*, rispetto alle più storiche *lattamasi* del gruppo *TEM*, *SHV* o *OXA*; la rapida diffusione delle *CTX-M* tra gli Enterobatteri è dovuto ad un meccanismo di trasmissione plasmidica particolarmente efficace. Il gruppo *OXA*, inoltre, risulta scarsamente inibito dall'*acido clavulanico*, aggravando l'inefficacia terapeutica delle *aminopenicilline*, anche se protette.

Basandosi sulle differenti capacità idrolitiche dei predetti gruppi di *ESBL* – si ritiene che la resistenza al *Ceftazidime* possa essere assunta come più diretto indicatore dell'espressione di *beta-lattamasi TEM* e *SHV* derivate, mentre la resistenza a *Cefotaxime* è maggiormente indicativa di attività enzimatica di tipo *CTX-M*.

Il 54,2% degli isolati invasivi di *E. coli* registrati nel 2010 in Europa dalla rete *EARS-net* erano resistenti alle *aminopenicilline*; in Italia lo era il 64%.

Per quanto riguarda le *cefalosporine di III generazione*, nei 28 Paesi partecipanti ad *EARS-net* sono stati registrati 4.705 ceppi invasivi di *E. coli* resistenti, pari all' 8,5%. La proporzione di ceppi resistenti a questa Classe rilevati dalla rete europea in Italia è stata nel 2010 tra le più alte, con un trend in costante e marcato aumento negli ultimi quattro anni: tra il 2007 ed il 2010 in Italia si è passati dal 13 al 22% di resistenza.

Inoltre, tra i ceppi di *E. coli* resistenti alle *cefalosporine di III generazione* isolati da emocolture nel 2010 in Europa, la gran parte (tra 65% e 100%) si è dimostrata *ESBL-positiva*.

I risultati ottenuti nel 2010 in Campania dalla sorveglianza SI.RE.AR. (Tabella 4), si attestano su livelli confrontabili con quelli riferiti per l'Italia dall'ultimo rapporto *EARS-net 2010*: dei 267 isolati di *E. coli* da emocolture, testati nei Laboratori della rete SI.RE.AR. verso l'*Ampicillina* nel 2010, 206 (il 77%) erano resistenti. Dei 243 ceppi testati verso *Ceftazidime* in Campania nel 2010, 59 (il 24.3%) erano resistenti.

Per quanto concerne la resistenza ai *Fluorochinoloni*, l'*ECDC* segnala, accanto a meccanismi conosciuti da diversi anni, la recente diffusione, tra *E. coli* ed altri Enterobatteri, di ulteriori meccanismi che rappresentano una preoccupante prospettiva, a causa della loro rapida trasferibilità attraverso plasmidi e della loro frequente associazione con enzimi del tipo *CTX-M* e *CMY*, efficaci contro le *Cefalosporine di III generazione*. Tra questi, le proteine Qnr che impediscono il legame dei *Chinolonici* con la *DNA topoisomerasi*, l'enzima di acetilazione *AAC(6')-Ib-cr* e la pompa di efflusso *QepA* (ECDC 2010).

Anche per la resistenza dei ceppi invasivi di *E. coli* ai *fluorochinoloni*, l'Italia, nel rapporto *EARS-net 2010*, mostra una proporzione di ceppi resistenti tra le più critiche del Continente (circa il 40% di resistenti contro il 20,7% mediamente registrato in Europa), seconda solo a Cipro.

In Campania i Laboratori della rete SI.RE.AR. nel 2010 hanno rilevato la resistenza alla *Ciprofloxacina* in 121 dei 251 isolati di *E. coli* da emocolture (48.2%), superiori alla media Italiana rilevata da *EARS-net*.

Infine, nel 2010 la rete di sorveglianza SI.RE.AR. ha osservato, su 270 di *E. coli* isolati da emocolture testati verso gli *aminoglicosidi*, una proporzione di resistenti pari al 17%, più elevata rispetto al dato riscontrato della rete *EARS-net* in Europa (4.911 isolati su 56.237, pari al 8.7% del totale), e più vicina alla media italiana (15%). Occorre precisare che la non suscettibilità all'*Amikacina* è di gran lunga meno frequente rispetto a quelle verso *Gentamicina* e *Tobramicina*; ma sono queste ultime due molecole ad essere state prese in considerazione, sia da *EARS-net* che dalla sorveglianza in Campania, per valutare le frequenze di resistenza alla Classe degli *aminoglicosidi*, per cui il confronto con altri dati deve tener conto di tale scelta nelle associazioni germe/antibiotici prese in considerazione per tale Classe di molecole.

Tabella 4. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Escherichia coli*

<i>Escherichia coli</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 4298						SANGUE Numero di isolati = 282						URINA Numero di isolati = 2634					
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	4074	65,1	1	33,9	63.6-66.6	AMP	267	77,2	0,4	22,5	71.6-82.0	AMP	2513	62,8	1,3	35,9	60.9-64.7
Piperacillina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	2499	52,2	7	40,8	50.2-54.2							PIP	1874	49,1	7,9	43	46.8-51.4
Amoxicilina/Ac. Clavul.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	4078	14,3	16,6	69,2	13.2-15.4	AMC	269	20,4	23	56,5	15.8-25.8	AMC	2515	13,9	14,7	71,5	12.6-15.3
Piperaclilina/Tazob.	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	1560	4,7	2,2	93,1	3.7-5.9							TZP	2476	2,9	2,9	94,3	2.0-4.2
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	3243	16,9	0,3	82,8	15.6-18.2	CTX	239	22,2	0	77,8	17.2-28.1	CTX	1791	15,9	0,4	83,7	14.3-17.7
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	3942	17,1	0,6	82,3	15.9-18.3	CAZ	243	24,3	1,2	74,5	19.1-30.3	CAZ	2484	15,9	0,6	83,6	14.5-17.4
Ceftriaxona	Cephems	Cephalosporin III	CRO	749	14,6	0,3	85,2	12.2-17.4							CRO	728	14,6	0,3	85,2	12.2-17.4
Aztreonam	Monobactams		ATM	1469	15,3	0,7	84	13.5-17.3							ATM	941	15,6	0,6	83,7	13.4-18.1
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	3736	31,3	0,6	68	29.8-32.8	CIP	251	48,2	0	51,8	41.9-54.6	CIP	2494	28,9	0,6	70,5	27.1-30.7
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	2721	30,1	0,4	69,5	28.4-31.9	LVX	191	45	0	55	37.9-52.3	LVX	1472	28,4	0,3	71,3	26.1-30.8
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	2466	28,5	1,1	70,3	26.7-30.3							NOR	2057	28,6	1,3	70,1	26.7-30.6
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	4080	0,6	0,6	98,8	0.4-0.9	AMK	265	1,9	1,5	96,6	0.7-4.6	AMK	2530	0,4	0,1	99,6	0.2-0.8
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	4146	12,2	0,4	87,3	11.2-13.2	GEN	270	17	0	83	12.8-22.1	GEN	2572	11,2	0,6	88,2	10.0-12.5
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	2573	11,1	4,7	84,2	9.9-12.4	TOB	201	17,9	8,5	73,6	13.0-24.1	TOB	1614	9,4	4,2	86,4	8.0-11.0
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	3236	0,8	0,1	99,1	0.5-1.2	IPM	269	0,4	0	99,6	0-2.4	IPM	1668	0,4	0,1	99,5	0.2-0.7
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	3832	0,3	0	99,7	0.2-0.5	MEM	259	0	0	100	0.0-1.8	MEM	2327	0,4	0	99,6	0.2-0.8
Trimetoprim/Sulfamet.	Folate pathway inhibitors		SXT	4161	36	0	63,9	34.5-37.5							SXT	2585	34,9	0,1	65,1	33.1-36.8
Fosfomicina	Fosfomycins	Fosfomycins	FOS	1026	2,8	1,5	95,7	1.9-4.1							FOS	957	2,4	1,6	96	1.6-3.6
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	2523	2,8	4,2	93	2.2-3.5							NIT	2106	2,9	3,9	93,2	2.2-3.7

Klebsiella pneumoniae

Il Rapporto della rete europea di sorveglianza *EARS-net* sui dati del 2010, evidenzia in primo luogo un fenomeno emergente, sottolineandone la particolare rilevanza assunta nell'ultimo quinquennio: la rapida ascesa mostrata dal *trend* di resistenza ai *Carbapenemi* da parte di *K. Pneumoniae*, e la tendenza di tale proprietà a diffondersi anche tra altre *Enterobacteriaceae*.

In effetti, il livello di allerta registrato nelle diverse organizzazioni sanitarie su tale fenomeno è aumentato considerevolmente, anche per i forti rischi di una diffusione sempre maggiore delle *carbapenemasi* tra gli Enterobatteri, legati alla loro rapida trasmissione interspecie ed intraspecie. Pertanto, la sorveglianza della resistenza ai *Carbapenemi* in *Klebsiella pneumoniae* è divenuta un imperativo per l'Organizzazione europea di controllo (ECDC).

Tra i meccanismi più diffusi in Europa per la resistenza delle *Enterobacteriaceae* ai *carbapenemi*, si osservano tuttora 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*). Molti di questi enzimi sono stati recentemente riscontrati anche in *E.coli* (ECDC 2010).

In molti degli stati membri UE sono stati registrati anche incrementi nella circolazione di altri enzimi di classe D ad attività oxacillinasica, quali *OXA-48*, più tipicamente espresso anche da *Acinetobacter baumannii*. Tuttavia, il gene che codifica OXA-48 determina *resistenza alle penicilline e bassa suscettibilità ai carbapenemi*, ma non esprime resistenza alle cefalosporine, per cui spesso l'espressione fenotipica di tale meccanismo di resistenza ai *carbapenemi* sfugge ai Laboratori che utilizzano sistemi automatici per la determinazione dell'antibiogramma, con conseguente sottostima di tale resistotipo. In *K. Pneumoniae* può verificarsi anche una combinazione di OXA-48 con *beta-lattamasi* del tipo CTX-M15, determinando un fenotipo multi resistente che negli ultimi anni è stato causa di *cluster* epidemici ospedalieri in Europa (ECDC 2010).

Dal momento che i *carbapenemi* sono tra i pochi antimicrobici efficaci per il trattamento delle infezioni invasive causate da quei batteri che tipicamente producono anche un ampio spettro di *beta-lattamasi*, l'aumento della resistenza ai *carbapenemi* da parte di *K. Pneumoniae* registrato negli ultimi anni è divenuto un problema di salute pubblica estremamente rilevante in Europa e, soprattutto, in Italia: nel nostro paese la proporzione di infezioni invasive (isolati ottenuti da sangue e liquido cerebro spinale) sostenute da *Klebsiella pneumoniae* non suscettibile ai *carbapenemi* è passata dal 2.2% al 15.2% tra il 2007 ed il 2010 (ECDC 2010).

In effetti, diverse fonti europee sono concordi nell'indicare che le *Enterobacteriaceae produttrici di Carbapenemasi* (CPE) o *non-suscettibili ai carbapenemi* (CNSE) sono divenute endemiche in molti Stati membri UE, con una prevalenza *particolarmente elevata in Italia* ed in alcuni altri Paesi mediterranei ed est-europei; nel 2010, su 12.328 isolati di *K. Pneumoniae* ricevuti dalla la rete *EARS-net*, 990 (8,0%) erano resistenti ai *carbapenemi*. La maggioranza degli isolati resistenti (828, pari al 83.6%) sono stati individuati in Grecia, 111 in Italia (11.21%), 27 in Ungheria e 11 a Cipro.

In Campania, la suscettibilità ai *Carbapenemi* di *K. Pneumoniae* registrata nel 2010 attraverso la rilevazione SI.RE.AR. (Tab. 5), è calcolata sui risultati di sensibilità ad *Imipenem* o a *Meropenem* registrati su 163 isolati da emocolture. Le frequenze di non suscettibilità osservate su tali isolati appaiono più elevate di quelle riportate da *EARS-net* per l'Italia, ma gli intervalli di confidenza risultano molto ampi. È quindi auspicabile che in futuro sia possibile ampliare il numero di osservazioni coinvolgendo un maggior numero di Strutture.

Altri meccanismi di resistenza codificati da DNA plasmidico in *K. Pneumoniae*, sono simili a quelli espressi da *E. coli*, così come avviene per alcune varianti di *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)*; la loro diffusibilità intraspecie ed interspecie è confermata dall'individuazione in *K. pneumoniae* di determinanti genici per *ESBL* comuni ad altre *Enterobacteriaceae*, compreso *E. coli*. Tuttavia, al contrario di quest'ultimo, *K. Pneumoniae* possiede anche a livello cromosomico determinanti genici per la codifica di *beta-lattamasi* quali *SHV*, ed è pertanto intrinsecamente resistente alle *aminopenicilline*.

Per quanto riguarda gli altri dati di resistenza degli isolati di *K. Pneumoniae* da infezioni invasive, la rete *EARS-net* nel 2010 ha riscontrato, per le *cefalosporine di III generazione*, il 27.5% dei ceppi resistenti in Europa, il 47% in Italia; per la resistenza ai *fluorochinoloni*, la frequenza europea registrata è del 28.5% mentre in Italia è stata pari al 37%; anche per quanto riguarda la resistenza agli *aminoglicosidi*, la proporzione di isolati invasivi resistenti registrata in Italia dalla rete *EARS-net* nel 2010 (29%) è più elevata di quella europea (23.1%).

In Campania la rete SI.RE.AR. ha registrato i risultati di sensibilità saggiata nel 2010 su 163 isolati da emocolture di *K. Pneumoniae* (Tab.5). Anche per le *cefalosporine di III generazione*, *fluorochinoloni* e *aminoglicosidi*, la proporzione di ceppi resistenti in Campania appare elevata rispetto alle predette medie italiane osservate da *EARS-net*.

Le limitate dimensioni numeriche del campione richiedono anche in tal caso cautela nel considerare tali dati come pienamente rappresentativi della realtà regionale. Tuttavia, essi rappresentano una forte motivazione per ampliare in futuro le rilevazioni.

Tabella 5. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Klebsiella pneumoniae*

<i>Klebsiella pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 1394						SANGUE Numero di isolati = 163						RESPIRATORI Numero di isolati = 232					
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	1352	12	3,8	84,2	10.3-13.9	AMK	151	27,2	6,6	66,2	20.4-35.1	AMK	231	18,6	5,6	75,8	13.9-24.4
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	1365	30,5	0,8	68,6	28.1-33.0	GEN	153	52,3	0,7	47,1	44.1-60.4	GEN	230	42,2	0,9	57	35.8-48.9
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	904	32,9	2,9	64,3	29.9-36.1	TOB	108	59,3	0,9	39,8	49.4-68.5	TOB	148	46,6	2	51,4	38.4-55.0
Amoxicilina/Acido clavulanico	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	1348	37	7	55,9	34.4-39.6	AMC	153	62,1	7,2	30,7	53.9-69.7	AMC	231	51,1	4,8	44,2	44.5-57.7
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	516	44,8	4,7	50,6	40.5-49,2	TZP	86	67,4	3,5	29,1	56.3-76.9	TZP	74	55,4	1,4	43,2	43.4-66.8
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	1158	38	1,6	60,4	35.2-40.9	CTX	139	63,3	2,9	33,8	54.7-71.2	CTX	228	56,6	1,3	42,1	49.9-63.1
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1300	40,1	0,2	59,8	37.4-42.8	CAZ	138	65,2	0,7	34,1	56.6-73.0	CAZ	226	58,4	0	41,6	51.7-64.8
Trimetoprima/Sulfametoxazol	Folate pathway inhibitors		SXT	1369	42,7	0	57,3	40.1-45.4	SXT	154	64,9	0	35,1	56.8-72.3	SXT	230	52,2	0	47,8	45.5-58.8
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	615	31,2	31,5	37,2	27.6-35.1												
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1161	13	4,4	82,6	11.1-15.1	IPM	154	24,7	9,1	66,2	18.3-32.4	IPM	229	21,8	4,4	73,8	16.7-27.8
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	1288	13,2	1	85,8	11.4-15.2	MEM	150	28,7	1,3	70	21.8-36.7	MEM	221	23,1	1,8	75,1	17.8-29.3
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	1349	99	0,5	0,4	98.3-99.4	AMP	153	99,3	0	0,7	95.8-100	AMP	230	100	0	0	98.0-100
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	672	81,1	2,8	16,1	77.9-83.9	PIP	46	84,8	2,2	13	70.5-93.2	PIP	83	78,3	2,4	19,3	67.6-86.3
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1202	37	1,3	61,6	34.3-39.8	CIP	141	63,8	1,4	34,8	55.2-71.6	CIP	205	48,3	2	49,8	41.3-55.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	961	35,5	1	63,5	32.5-38.6	LVX	104	62,5	1,9	35,6	52.4-71.6	LVX	218	47,7	0,5	51,8	40.9-54.5

Pseudomonas aeruginosa

È nota da molti anni la proprietà di *Pseudomonas aeruginosa* di essere intrinsecamente tollerante a diversi detergenti e disinfettanti, nonché di poter esprimere, per le sue proprietà di membrana, resistenza intrinseca a basse concentrazioni di molte classi di antibiotici; inoltre è noto come *P. aeruginosa* sia capace di acquisire rapidamente, su base mutazionale o mediata da plasmidi, ulteriori meccanismi di resistenza. Queste caratteristiche, manifestate in maniera sempre crescente, per molti anni hanno mantenuto elevato il livello di allerta delle organizzazioni sanitarie.

Nel rapporto 2010, la rete europea dell'*ECDC*, nonostante l'elevatissimo livello di resistenze tuttora rilevate per *P. aeruginosa*, conclude che tale condizione di allerta, se valutata attraverso i *trend* 2007-2010, in questo momento possa essere considerata *complessivamente stabile*, rispetto al crescente allarme registrato nei primi anni del 2000. Infatti, nel periodo 2007-2010 solo in pochi Paesi europei è stato possibile osservare *trend* significativi, in incremento o diminuzione, delle proporzioni di isolati resistenti da infezioni invasive.

Tuttora restano relativamente attive alcune Classi di antibiotici, come alcuni *fluorochinoloni* (ad esempio *Ciprofloxacina* e *Levofloxacina*), gli *aminoglicosidi* (*Gentamicina*, *Tobramicina* e *Amikacina*), alcuni *beta-lattamici* (*Piperacillina-tazobactam*, *Ceftazidime*, *Cefipime*, ed i *carbapenemi*), nonché la *Colistina*.

La resistenza di *P. aeruginosa* agli antibiotici può essere dovuta a svariati meccanismi, quali modifiche mutazionali di alcuni *target* degli antibiotici come la *topoisomerasi* (nel caso dei *fluorochinoloni*) o proteine ribosomiali (come nel caso degli *aminoglicosidi*), o ancora; derepressione mutazionale di *beta-lattamasi* *AMPc* codificate a livello cromosomico; perdita mutazionale delle *porine* di membrana o produzione di *metallo-beta-lattamasi* per i *carbapenemi*; meccanismi di efflusso per *beta-lattamici*, *aminoglicosidi* e *fluorochinoloni*; acquisizione, mediata da plasmidi, di geni che codificano enzimi in grado di modificare *beta-lattamici* ed *aminoglicosidi*.

Questi molteplici meccanismi possono essere espressi anche contemporaneamente: la rete *EARS-net* ha nel 2010 rilevato che il 15% dei ceppi invasivi di *P. aeruginosa* esprimeva resistenze combinate a tre o più antibiotici tra *fluorochinoloni*, *aminoglicosidi*, *carbapenemi*, *ceftazidime* e *piperacillina-tazobactam* (in Italia tale proporzione è stata del 21% nel 2010).

Per quanto riguarda le resistenze rilevate nel 2010 in Campania dai Laboratori della rete SI.RE.AR. (Tabella 6), i risultati dei 170 isolati da emocolture di *P. aeruginosa* si presentano generalmente in linea con quanto rilevato dalla rete *ECDC* in Italia:

- La proporzione di isolati resistenti alla *Piperacillina-tazobactam* in Campania è stata del 20.4%: in Italia *EARS-net* ha rilevato il 21.2% di isolati resistenti, la media europea era del 16.1%;
- Per *Ceftazidime*, in Campania il 25.9% dei ceppi testati nel 2010 era resistente; per *EARS-net* tale proporzione in Italia è stata del 17.7% contro il 13.6% in Europa;
- Gli isolati resistenti alla *Levofloxacina* in Campania nel 2010 sono stati il 35.2%; per *EARS-net* i ceppi resistenti ai *fluorochinoloni* in Italia erano il 31.%, contro il 22.3% in Europa;
- Per gli *aminoglicosidi*, il 29.3% degli isolati in Campania era resistente alla *Gentamicina*; in Italia la proporzione è stata nel 2010 pari al 23.3%, in Europa era mediamente del 17.8%;
- Nel 2010, in Campania il 30.7% degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* erano resistenti all'*Imipenem* ed il 22.5% al *Meropenem*; per la rete europea, in Italia il 22.0% dei ceppi di *P. aeruginosa* invasivi era resistente ai *carbapenemi*, contro il 17.9 % in Europa.

Tabella 6. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2319						SANGUE Numero di isolati = 170						RESPIRATORI Numero di isolati = 663					
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	2229	11,4	3,7	84,8	10.1-12.8	AMK	166	10,1	6,5	83,3	5.8-16.7	AMK	643	12,3	4,7	83	9.9-15.1
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	2238	28,2	5,3	66,5	26.4-30.1	GEN	168	29,3	5,7	65	22.1-37.7	GEN	644	30,1	5,1	64,8	26.6-33.8
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1464	25,8	2,6	71,6	23.6-28.1	TOB	116	28,9	2,1	69,1	20.4-39.1	TOB	427	29,7	3,5	66,7	25.5-34.3
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	1019	21,4	0,3	78,3	18.9-24.1	PIP	65	29,6	0	70,4	18.3-43.8	PIP	253	21,7	0	78,3	16.9-27.4
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	1020	16,4	24,6	59	14.2-18.8	TZP	112	20,4	34,4	45,2	13.0-30.3	TZP	221	13,6	2,3	84,2	9.5-19.0
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	1785	16,5	12,9	70,6	14.8-18.3	FEP	119	26,3	13,1	60,6	18.2-36.3	FEP	634	18,5	13,7	67,8	15.6-21.8
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	2231	19,7	18,4	61,9	18.1-21.4	CAZ	167	25,9	26,6	47,5	19.0-34.1	CAZ	643	19	12	69,1	16.1-22.3
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	2181	22,4	6,6	70,9	20.7-24.2	IPM	168	30,7	2,9	66,4	23.3-39.1	IPM	645	31,6	7	61,4	28.1-35.4
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	2161	18,1	5,5	76,4	16.5-19.8	MEM	166	22,5	3,6	73,9	16.0-30.5	MEM	628	26,3	8,1	65,6	22.9-30.0
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	2004	31,5	4,9	63,5	29.5-33.6	CIP	166	29,7	3,6	66,7	22.4-38.2	CIP	594	35,7	4	60,3	31.9-39.7
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1611	32	6,3	61,6	29.7-34.3	LVX	106	35,2	8	56,8	25.5-46.2	LVX	587	36,5	5,1	58,4	32.6-40.6
Colistín	Lipopeptides								COL	114	0	0	100	0.0-4.8						

Acinetobacter baumannii

La rilevanza epidemiologica di *A. baumannii* è attualmente legata al considerevole aumento, registrato nell'ultimo decennio in molte regioni italiane, delle epidemie causate in ambito ospedaliero da ceppi multiresistenti che, date le proprietà opportunistiche di questo "non fermentante", si sono prevalentemente manifestate nelle Unità di Terapia Intensiva.

Le infezioni più frequenti riguardano l'apparato respiratorio (polmoniti associate alla ventilazione meccanica) ed il tratto urinario, specie in pazienti cateterizzati.

Le batteriemie, di solito conseguenti o concomitanti l'interessamento di altri apparati o organi, negli ultimi anni rappresentano un evento relativamente frequente e, in questi casi, le opzioni terapeutiche risultano molto limitate. *A. baumannii*, infatti, esprime diversi e spesso concomitanti meccanismi di resistenza: si è già fatto precedentemente cenno alla frequente espressione di *cefalosporinasi* e *beta-lattamasi*, ad alcuni meccanismi di refrattarietà quali la *modifica della PBP* o di alcune *Porine* (*33-kDa* e *CarO*), ma anche alla produzione di *carbapenemasi*; quest'ultima proprietà, in particolare, ha reso quasi del tutto inutilizzabili proprio le molecole che fino ad alcuni anni fa erano considerate di riferimento.

Ultimamente le suscettibilità "in vitro" di *A. baumannii* riguardano quasi esclusivamente la *Colistina* e la *Tigeciclina*, ma alla somministrazione E.V. di tali sostanze non corrisponde l'efficacia terapeutica attesa in base ai risultati dei test di laboratorio. Peraltro, in merito all'attività della *Tigeciclina* su *A. baumannii*, occorre precisare che le *Linee Guida CLSI* ed *EUCAST* non forniscono *breakpoint* di sensibilità, per la mancanza di evidenze dell'efficacia clinica.

La sorveglianza della rete europea *EARS-net* nel 2010 non rileva i dati di suscettibilità degli isolati invasivi di *A. baumannii*. Tuttavia, pur in assenza di questo importante riferimento, in molte realtà europee viene costantemente monitorato, attraverso le sorveglianze locali in ambito ospedaliero, l'andamento delle ricorrenti epidemie sostenute da ceppi multiresistenti.

A livello regionale è necessario monitorare anche la frequenza con cui si presentano le infezioni invasive sostenute da *A. baumannii* e la circolazione dei ceppi multi resistenti, oltre ai singoli trend riguardanti molecole quali i *carbapenemi*, i cui meccanismi di resistenza stanno dimostrando ultimamente una preoccupante capacità di diffusione tra le specie.

I risultati delle antibiotico resistenze mostrate da *A. baumannii*, isolati da diversi materiali nei Laboratori della rete SI.RE.AR. nel 2010, sono illustrati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Acinetobacter baumannii*

<i>Acinetobacter baumannii</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 933					SANGUE Numero di isolati = 151					RESPIRATORI Numero di isolati = 486							
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	342	88	0,3	11,7	84.0-91.2	AMK	68	91,2	1,5	7,4	81.2-96.4	AMK	118	91,5	0	8,5	84.6-95.6
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	848	78,8	6,1	15,1	75.9-81.5	GEN	143	84,6	8,4	7	77.4-89.9	GEN	430	76,3	8,6	15,1	71.9-80.2
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	628	77,1	5,3	17,7	73.6-80.3	TOB	122	82,8	4,1	13,1	74.7-88.8	TOB	310	71,9	7,4	20,6	66.5-76.8
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	756	86,2	4,9	8,9	83.5-88.5	FEP	108	87	5,6	7,4	78.8-92.4	FEP	473	90,3	3,8	5,9	87.2-92.7
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	878	93,4	4,7	1,9	91.5-94.9	CTX	148	96,6	2	1,4	91.9-98.7	CTX	469	95,1	4,1	0,9	92.6-96.8
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	912	90	2,1	7,9	87.8-91.8	CAZ	150	91,3	4	4,7	85.3-95.1	CAZ	476	93,7	0,4	5,9	91.0-95.6
Trimetoprima/Sulfametoxazol	Folate pathway inhibitors		SXT	912	89,8	0	10,2	87.6-91.7	SXT	146	94,5	0	5,5	89.1-97.4	SXT	477	91,8	0	8,2	88.9-94.0
Colistín	Lipopeptides		COL	666	0,2	0,3	99,5	0.0-0.8	COL	106	0	0	100	0.0-2.4	COL	425	0,5	0,7	98,8	0.2-1.4
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	777	87,1	2,1	10,8	84.5-89.3	IPM	108	88,9	5,5	5,5	83.5-92,8	IPM	474	91,8	2,5	5,7	88.9-94.0
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	341	83,9	6,2	10	79.5-87.6	MEM	68	86,8	8,8	4,4	75.9-93.4	MEM	118	89,8	2,5	7,6	82.5-94.4
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	838	93	0,4	6,7	91.0-94.6	CIP	148	96,6	0	3,4	91.9-98.7	CIP	432	95,6	0,5	3,9	93.1-97.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	768	91,3	0,5	8,2	89.0-93.2	LVX	107	95,3	0	4,7	88.9-98.3	LVX	467	95,5	0,4	4,1	93.1-97.1

Altri Gram negativi

La relativa esiguità numerica delle batteriemie da *Enterobacter cloacae* e da *Proteus mirabilis* registrate dalla rete SIREAR nel 2010, rende poco significativo il raffronto tra le proporzioni di *isolati invasivi resistenti* osservati in Campania nel 2010 e gli stessi dati osservati in altre sorveglianze nazionali (la rete europea EARS-net non prende in considerazione tali microrganismi nelle infezioni invasive).

I dati sugli *isolati non invasivi* di *Proteus mirabilis*, da urina ed altri materiali, sono più consistenti numericamente.

Essi sembrano indicare una tendenza al generale miglioramento delle sensibilità, che renderebbe attualmente possibile un approccio terapeutico meno problematico attraverso alcune Classi di molecole, quali *Cefalosporine di III generazione*, *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi*, verso le quali negli ultimi anni *P. mirabilis* aveva invece mostrato un considerevole incremento dei livelli di resistenza (Tabella 8).

Per quanto riguarda *Enterobacter cloacae*, anche in questo caso non è appropriato utilizzare a scopo inferenziale il dato sulle proporzioni dei pochi isolati da sangue registrati dalla rete SI.RE.AR. (72 batteriemie nel 2010).

Resta invece elevata, anche negli isolati non invasivi del 2010, l'espressione della non suscettibilità alle *cefalosporine di III generazione*, legata alla relativa frequenza con cui *E. cloacae* esprime attività *ESBL* e *cefalosporinasi*, ma anche alla sua capacità di sviluppare tali resistenze in corso di terapia.

Altrettanto problematico appare l'utilizzo del *Cotrimossazolo* nelle infezioni urinarie sostenute da *E. cloacae*. Inoltre, anche l'attività degli *aminoglicosidi* sugli isolati urinari di *E. cloacae*, resta compromessa in una proporzione di casi relativamente elevata (Tabella 9).

Tabella 8. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Proteus mirabilis*

<i>Proteus mirabilis</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati =834						SANGUE Numero di isolati =42						URINA Numero di isolati =427					
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	782	8,2	0,8	91	6.4-10.4	AMK	39	25,6	2,6	71,8	13.6-42.4	AMK	405	4	0	96	2.4-6.5
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	798	24,1	1,9	74,1	21.2-27.3	GEN	40	52,5	5	42,5	36.3-68.2	GEN	415	15,9	1,9	82,2	12.6-19.9
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	529	17,4	6,2	76,4	14.3-21.0	TOB	24	37,5	20,8	41,7	19.5-59.2	TOB	272	8,8	4	87,1	5.8-13.0
Amoxicilina/Acido clavulanico	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	779	15,7	9,9	74,5	13.3-18.5	AMC	39	28,2	12,8	59	15.5-45.1	AMC	403	11,7	8,9	79,4	8.8-15.3
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	773	55,4	2,8	41,8	51.8-58.9	AMP	39	74,4	2,6	23,1	57.6-86.4	AMP	399	51,9	3	45,1	46.9-56.9
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	407	31	4,9	64,1	26.6-35.8	PIP	15	53,3	6,7	40	27.4-77.7	PIP	279	28	6,8	65,2	22.9-33.7
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	318	3,5	0,9	95,6	1.9-6.3	TZP	39	5,1	0	94,9	0.9-18.6	TZP	137	2,2	0,7	97,1	0.6-6.8
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	659	18,2	1,7	80,1	15.4-21.4	CTX	36	36,1	2,8	61,1	21.3-53.8	CTX	296	13,9	0,7	85,5	10.3-18.5
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	753	15,7	1,9	82,5	13.2-18.5	CAZ	36	38,9	0	61,1	23.6-56.5	CAZ	400	12	1,5	86,5	9.1-15.7
Trimetoprima/Sulfametoxazol	Folate pathway inhibitors		SXT	798	51,4	0	48,6	47.9-54.9	SXT	40	75	0	25	58.5-86.8	SXT	416	47,8	0	52,2	42.9-52.7
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	747	0,7	0,7	98,7	0.3-1.7	MEM	39	0	0	100	0.0-11.2	MEM	372	0,8	0	99,2	0.2-2.5
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	738	20,6	7	72,4	17.8-23.7	CIP	39	51,3	12,8	35,9	35.0-67.3	CIP	406	13,5	5,2	81,3	10.4-17.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	543	20,6	6,1	73,3	17.3-24.3	LVX	33	45,5	12,1	42,4	28.6-63.4	LVX	245	12,7	5,3	82	8.9-17.7
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	350	12,3	2	85,7	9.1-16.3							NOR	300	12,3	1,7	86	8.9-16.7

Tabella 9. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterobacter cloacae*

<i>Enterobacter cloacae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati =760						SANGUE Numero di isolati =72					URINA Numero di isolati =206						
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	724	2,9	0,4	96,8	1.7-4.8	AMK	63	1,6	1,6	96,8	0.1-9.7	AMK	202	3,4	0,8	95,8	1.1-8.9
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	737	17,5	2,5	80,1	14.5-20.9	GEN	69	21,7	8,7	69,6	13.0-33.6	GEN	202	27,7	3,4	68,9	20.1-36.8
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	519	16,8	6	77,2	13.3-20.9	TOB	58	24,1	10,3	65,5	14.2-37.4	TOB	112	19,7	13,6	66,7	11.3-31.7
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	286	34,5	7,7	57,7	28.3-41.2	PIP	18	16,7	0	83,3	4.4-42.3	PIP	151	55,1	13,5	31,5	44.2-65.5
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	291	22,8	27,2	50	17.6-29.0	TZP	69	42	15,9	42	30.4-54.5	TZP	105	19,4	14,5	66,1	10.9-31.8
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	657	31,5	9,3	59,2	27.5-35.8	CTX	65	46,2	7,7	46,2	33.9-58.9	CTX	119	45,7	4,3	50	33.9-58.0
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	715	29,6	9,5	60,9	25.9-33.6	CAZ	65	46,2	7,7	46,2	33.9-58.9	CAZ	201	36,4	7,6	55,9	27.9-45.8
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	686	6,2	0,9	92,8	4.4-8.7	IPM	69	13	1,4	85,5	6.5-23.8	IPM	143	4,8	3,6	91,7	1.6-12.5
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	710	7,1	0,4	92,5	5.2-9.7	MEM	62	14,5	1,6	83,9	7.2-26.3	MEM	192	11,5	0	88,5	6.5-19.2
Trimetoprima/Sulfametoxazol	Folate pathway inhibitors		SXT	742	22,8	0	77,2	19.5-26.5	SXT	69	30,4	0	69,6	20.2-42.8	SXT	204	36,7	0	63,3	28.2-46.0
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	646	19,1	3	77,9	15.8-22.9	CIP	65	24,6	7,7	67,7	15.1-37.1	CIP	201	24,6	1,7	73,7	17.3-33.5
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	566	16,6	2,5	80,9	13.3-20.5	LVX	39	30,8	2,6	66,7	17.6-47.8	LVX	134	26,6	2,5	70,9	17.6-37.9
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	241	14,6	0,5	84,9	10.0-20.7	NOR	11	9,1	0	90,9	0.5-42.9	NOR	170	23	1	76	15.4-32.7
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	251	23,8	40,9	35,2	18.1-30.6							NIT	172	30,7	39,6	29,7	22.1-40.8

2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi

Staphylococcus aureus

A livello globale, la forma oxacillino-resistente dello *S. aureus* (*Staphylococcus aureus* *meticillin resistant* – *MRSA*) è tuttora la specie batterica che più frequentemente viene isolata da infezioni correlate alle pratiche assistenziali.

Inoltre, gli *MRSA* rappresentano nel mondo le più comuni forme di resistenza isolate dalle microbiologie ospedaliere. La loro diffusione tanto ampia è legata anche alla capacità di manifestare diversi gradi di espressione della *PBP2a* (variante della *penicillin-binding protein PBP2*), codificata dal *gene mecA* e responsabile della resistenza ai *beta-lattamici*, in virtù della bassa affinità di legame della variante proteica con tali molecole.

La variabilità nel grado di espressione fenotipica di questa variante della *PBP* si riflette anche sui livelli di MIC, ed è legata all'influenza esercitata da parte di diversi regolatori genetici sull'espressione di *mecA*. Tali fattori genetici, sotto la spinta di pressioni selettive esercitate su popolazioni *mec-A positive* che esprimono eterogeneamente bassi livelli di *PBP2a*, possono determinare rapidi avvicendamenti con sottopopolazioni in cui diventano prevalenti i cloni con alta espressione fenotipica della resistenza (ECDC 2010).

La rete *EARS-net* nel periodo 2007-2010 ha registrato in Europa un trend caratterizzato da un generale lieve decremento nella frequenza di *meticillino-resistenza* nelle *infezioni invasive* da *S. aureus*. Tuttavia, alcuni Paesi membri, tra cui l'Italia, non hanno registrato tale decremento. Nel nostro Paese le rilevazioni 2010, più che un incremento (statisticamente non significativo), sembrano testimoniare una tendenza alla stabilizzazione della frequenza intorno al 37%.

Occorre, inoltre, rimarcare che gli *MRSA* isolati dalla rete *EARS-net* nel 2010 mostrano livelli di co-resistenza ai *Fluoroquinolonici* molto più elevati (89%) rispetto agli isolati di *S. aureus* non *meticillino* resistenti (23.3%).

In Campania, i ceppi di *S. aureus oxacillino-resistenti* isolati nel 2010 da emocolture, nei 10 Laboratori partecipanti a SI.RE.AR., sono stati il 25.7% del totale (Tabella 10).

La circolazione di ceppi di *S. aureus* resistenti alla *Rifampicina*, farmaco indicato per il trattamento delle infezioni da stafilococchi in combinazione con altri antimicrobici, rimane bassa in molti paesi europei (in media lo 0.9%). In Italia la rete *EARS-net* ha riscontrato nel 2010 una frequenza del 3.2% nei ceppi isolati da sangue o liquor, mentre in Campania gli isolati di *S. aureus* da emocolture nel 2010 sono resistenti alla *Rifampicina* nel 4.9% dei casi.

Infine, nel 2010 i ventisei Paesi europei della rete *EARS-net* che hanno segnalato i dati di suscettibilità di *S. aureus* al *Linezolid*, hanno rilevato in totale solo 3 isolati non sensibili (0,1%) sui 18.527 registrati.

Nello stesso anno, la rete SI.RE.AR. non ha registrato in Campania isolati di *S. aureus* da emocolture che non fossero suscettibili al *Linezolid*.

Tabella 10. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Staphylococcus aureus*

<i>Staphylococcus aureus</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2870						SANGUE Numero di isolati = 278						RESPIRATORI Numero di isolati = 401					
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.
Oxacillina	Penicillins	Penicillins (Stable)	OXA	2676	19,1	0	80,9	17.6-20.7	OXA	265	25,7	0	74,3	20.6-31.5	OXA	396	19,2	0	80,8	15.5-23.5
Penicillina G	Penicillins	Penicillins	PEN	1905	91,4	0,1	8,6	90.0-92.6	PEN	179	88,3	0	11,7	82.4-92.4	PEN	313	91,7	0	8,3	87.9-94.4
Amoxicillina/ Acido clavulanico	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	1261	19,3	0,3	80,3	17.2-21.6	AMC	124	27,4	0	72,6	20.0-36.3	AMC	158	10,1	0	89,9	6.1-16.2
Eritromicina	Macrolides		ERY	2687	34,1	1,3	64,6	32.3-35.9	ERY	267	33,7	2,2	64	28.1-39.8	ERY	395	30,1	1,5	68,4	25.7-34.9
Clindamicina	Lincosamides		CLI	2531	26,2	0,9	72,9	24.5-28.0	CLI	253	26,1	2	71,9	20.9-32.0	CLI	369	22,5	0,3	77,2	18.4-27.2
Rifampicina	Ansamycins		RIF	2679	7	1,4	91,6	6.1-8.0	RIF	265	4,9	2,3	92,8	2.7-8.4	RIF	396	2	2	96	0.9-4.1
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	2723	16,3	1,2	82,6	14.9-17.8	GEN	264	15,2	1,9	83	11.2-20.2	GEN	394	12,2	0,3	87,6	9.2-15.9
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	2653	0,1	0	99,9	0.0-0.3	LNZ	261	0	0	100	0.0-1.8	LNZ	390	0	0	100	0.0-1.2
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1615	17,6	2,7	79,6	15.8-19.6	CIP	117	23,1	6,8	70,1	16.0-32.0	CIP	180	7,2	2,2	90,6	4.0-12.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	2013	19,7	2,7	77,6	18.0-21.5	LVX	216	23,1	3,2	73,6	17.8-29.4	LVX	365	17	1,9	81,1	13.4-21.3
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	1898	10,9	0,6	88,5	9.6-12.4	TCY	199	11,6	0	88,4	7.7-17.1	TCY	243	6,6	0,4	93	3.9-10.7
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	2691	0,1	0,2	99,7	0.0-0.3	TEC	262	0	0,1	99,9	0.0-0.3	TEC	396	0	0,1	99,9	0.0-0.3
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	2711	0	0,1	99,9	0.0-0.2	VAN	267	0	0,2	99,8	0.0-0.3	VAN	396	0	0,3	99,7	0.0-0.3
Trimetoprim/ Sulfametoxazolo	Folate pathway inhibitors		SXT	2794	6,5	0	93,5	5.6-7.5	SXT	268	4,9	0	95,1	2.8-8.4	SXT	395	2,3	0	97,7	1.1-4.5

Streptococcus pneumoniae

L'ampia circolazione di Gram-positivi resistenti alle Penicilline, legata all'alterazione della *PBP* ed alla riduzione della sua affinità per i *beta-lattamici*, è presente stabilmente in molti Paesi europei: ciò ha erroneamente motivato, in queste realtà, la prescrizione empirica di antimicrobici alternativi non beta-lattamici, quali *Fluorochinoloni* e *Macrolidi*, determinando maggiore pressione selettiva anche su *S. pneumoniae*.

Su tali presupposti, l'espressione della *doppia resistenza a macrolidi/beta-lattamici*, tra l'altro più frequentemente espressa dai sierotipi di *S. pneumoniae* isolati dai bambini, fa sì che l'uso prolungato dei *macrolidi* abbia rappresentato il principale *driver* per l'aumento della resistenza ai *beta-lattamici* (ECDC 2010).

In tale contesto, non sorprende che la rete Europea *EARS-net* ponga in evidenza l'affermarsi, negli ultimi anni, di un "*quadro dinamico*" che caratterizza l'antibiotico-resistenza espressa da *S. pneumoniae* verso alcune classi di molecole, soprattutto non beta-lattamici.

Tale andamento è particolarmente tipico delle non suscettibilità a *Macrolidi*, *Lincosamidi* e *Streptogramine (MLS)*, chimicamente distinti, ma tutti attivi grazie alla capacità di legarsi ad una subunità ribosomiale batterica, inibendo l'inizio del legame al *mRNA*. La resistenza agli *MLS* riconosce fondamentalmente due meccanismi. Il primo, che prevede diversi gradi di espressione, è dovuto all'acquisizione di un gene *erm* che determina un processo di metilazione delle subunità ribosomiale 23s, rendendone impossibile il legame con i *Macrolidi*; il secondo è legato all'acquisizione di un gene *mefE* che determina un meccanismo di efflusso dei Macrolidi.

I dati registrati in l'Italia attraverso la rete *EARS-net* nel 2010 mostrano una proporzione di ceppi invasivi (sangue e liquor) di *S. pneumoniae non suscettibili alla Penicillina* (PNSP) pari al 9.2%, dunque molto vicina al dato medio europeo.

I dati rilevati da SI.RE.AR. in Campania su *emocolture* e *liquor* presentano un numero di isolati di *S. pneumoniae* (fortunatamente) contenuto (Tabella 11). L'attendibilità delle frequenze è necessariamente inficiata dagli intervalli di confidenza molto ampi; tuttavia tali dati sembrano ricalcare la tendenza italiana di una bassa circolazione di PNSP.

Invece la proporzione di *S. pneumoniae invasivi non suscettibili ai Macrolidi* (MNSP) in Italia (29.0%) è tra le più elevate in Europa (ECDC 2010). La proporzione MNSP registrata dalla rete di sorveglianza SI.RE.AR. in Campania (57.9%) appare ancor più elevata di quella italiana, sebbene anche in questo caso la significatività del dato risenta fortemente delle dimensioni campionarie.



Tabella 11. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Streptococcus pneumoniae*

<i>Streptococcus pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 147							SANGUE e LIQUOR Numero di isolati = 22					RESPIRATORI Numero di isolati = 104					
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.
Amoxicillina	Penicillins	Aminopenicillins	AMX	115	3,5	0,9	95,7	1.1-9.2	AMX	14	7,1	0	92,9	0.4-35.8	AMX	88	2,3	1,1	96,6	0.4-8.8
Penicillina G	Penicillins	Penicillins	PEN	114	5,3	18,4	76,3	2.2-11.6	PEN	14	0	14,3	85,7	0.0-26.8	PEN	85	5,9	21,2	72,9	2.2-13.8
Eritromicina	Macrolides		ERY	125	65,6	0,8	33,6	56.5-73.7	ERY	19	57,9	0	42,1	34.0-78.9	ERY	89	67,4	1,1	31,5	56.5-76.7
Clindamicina	Lincosamides		CLI	100	49	0	51	38.9-59.1	CLI	10	30	0	70	8.1-64.6	CLI	77	51,9	0	48,1	40.3-63.3
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	119	3,4	5	91,6	1.1-8.9	CTX	13	0	0	100	0.0-28.3	CTX	90	3,3	5,6	91,1	0.8-10.1
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	59	0	0	100	0.0-7.6	LNZ	14	0	0	100	0.0-26.8	LNZ	37	0	0	100	0.0-11.7
Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	124	2,4	0,8	96,8	0.6-7.4	LVX	17	0	0	100	0.0-22.9	LVX	91	2,2	0	97,8	0.4-8.5
Moxifloxacin	Quinolones	Fluoroquinolones	MFX	54	1,9	0	98,1	0.1-11.3	MFX	13	0	0	100	0.0-28.3	MFX	34	2,9	0	97,1	0.1-17.0
Cloramfenicolo	Phenicol		CHL	122	15,6	0,8	83,6	9.9-23.5	CHL	16	6,2	0	93,8	0.3-32.2	CHL	91	17,6	0	82,4	10.7-27.3
Trimetoprim/ Sulfametoxazolo	Folate pathway inhibitors		SXT	128	22,7	23,4	53,9	16.0-31.1	SXT	18	5,6	16,7	77,8	0.3-29.4	SXT	94	25,5	26,6	47,9	17.3-35.7
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	128	0	0	100	0.0-3.6	VAN	17	0	0	100	0.0-22.9	VAN	94	0	0	100	0.0-4.9
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	130	50,8	2,3	46,9	41.9-59.6	TCY	19	42,1	10,5	47,4	21.1-66.0	TCY	94	53,2	1,1	45,7	42.7-63.5

Enterococchi

Circa l'80% delle infezioni umane sostenute da *Enterococchi* è causato da *E. faecalis*, mentre la maggior parte del restante 20% è sostenuta da *E. faecium*.

Negli ultimi anni, è progressivamente aumentata la diffusione di Enterococchi resistenti a diverse classi di antibiotici e, parallelamente, si è assistito ad un incremento della loro diffusione in ambito ospedaliero, sicché oggi le infezioni nosocomiali sostenute da Enterococchi risultano frequenti e particolarmente tenaci, viste le difficoltà incontrate nel loro trattamento antibiotico.

Gli Enterococchi sono intrinsecamente resistenti a basse concentrazioni di *cefalosporine*, *sulfonamidi* ed *aminoglicosidi*.

Un alto livello di resistenza ai *beta-lattamici* in *E. faecium* è quasi sempre dovuto ad alterazioni delle *PBP* (*penicillin-binding protein*) mentre la produzione di *beta-lattamasi* è un reperto estremamente raro. Al contrario di *E. faecium*, la cui *ampicillino-resistenza* è aumentata significativamente nei ultimi anni, *E. faecalis* non esprime particolari livelli di resistenza alle penicilline. Per cui, le *aminopenicilline* rappresentano tuttora una valida opportunità terapeutica per il trattamento di infezioni causate da *E. faecalis*.

Gli Enterococchi, accanto alla resistenza intrinseca agli *aminoglicosidi a bassa concentrazione*, sono in grado di esprimere resistenza a *Gentamicina* e *Streptomicina ad alte concentrazioni*, spesso mediata da una singola mutazione all'interno di una proteina della subunità ribosomiale 30S, *target* dell'attività *aminoglicosidi* (ECDC 2010).

La resistenza ai *glicopeptidi*, legata alla produzione di precursori modificati della parete cellulare, oggi rappresenta in Europa un problema meno drammatico rispetto a quanto non fosse avvenuto nel recente passato in USA, dove il loro utilizzo ospedaliero è stato spesso inappropriato.

A livello globale, tuttavia, continua ad essere elevata l'attenzione sulla diffusione di 2 (dei 6) fenotipi di resistenza ai *glicopeptidi*, in particolare per *VanA* – con alto livello di resistenza a *Vancomicina* e *Teicoplanina* – e *Van B* - resistente solo alla *Vancomicina*, in quanto i due meccanismi possono diffondersi attraverso trasposizione coniugativa (ECDC 2010).

Il rapporto *EARS-net* 2010 riferisce che in Europa il 34,5% di tutti gli isolati di *E. faecalis* da sangue e liquor nel 2010 erano resistenti alla *Gentamicina ad alta concentrazione*, con proporzioni che nella maggior parte dei Paesi membri variano tra il 50% e il 20%. Cinque Paesi hanno riportato una significativa tendenza al decremento della resistenza agli *aminoglicosidi ad alta concentrazione*. Tuttavia, solo in Italia negli ultimi quattro anni si è osservato un *trend in significativo incremento*, sino a giungere al 49.7% nel 2010.

Nel 2010 la proporzione dei ceppi invasivi di *E. faecium* resistenti alla *Vancomicina* registrati dalla rete europea era mediamente del 7,4%. Nel complesso tale valore in Europa non mostra significativi incrementi rispetto agli anni precedenti, mentre in alcuni paesi, tra cui l'Italia (3.9% nel 2010), l'ECDC ha registrato un trend significativo in decremento.

Le Tabelle 12 e 13 mostrano rispettivamente i dati sulle resistenze di *E. faecium* ed *E. faecalis* rilevate da SI.RE.AR. nel 2010. Tali dati confermano, anche nei ceppi invasivi di *E. faecalis* rilevati in Campania, gli elevati livelli di resistenza agli *aminoglicosidi HC* registrati in Italia.

Riguardo le batteriemie da *E. faecium* registrate in Campania, occorre precisare che il numero di isolati del 2010 è piuttosto limitato; anche in tal caso gli intervalli di confidenza risultano ancora molto ampi, tuttavia la resistenza ai *glicopeptidi* non appare particolarmente allarmante.

Tabella 12. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecium*

<i>Enterococcus faecium</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 518						SANGUE Numero di isolati = 122						URINA Numero di isolati = 111					
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	503	81,9	1	17,1	78.2-85.1	AMP	120	90,2	1,1	8,7	81.8-95.1	AMP	108	79,4	1	19,6	69.7-86.7
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	243	81,9	0	18,1	76.4-86.4	PEN	53	90,2	0	9,8	75.9-96.8	PEN	67	81,7	0	18,3	69.2-90.1
Gentamicin-Alta concentrazione	Aminoglycosides		GEH	265	73,2	0	26,8	67.4-78.3	GEH	55	76,2	0	23,8	60.2-87.4	GEH	67	75	0	25	61.9-84.9
Streptomicina-alta concentrazi	Aminoglycosides		STH	388	82,7	0	17,3	78.5-86.3	STH	95	90,4	0	9,6	80.7-95.7	STH	71	82,8	0	17,2	70.9-90.7
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	506	2	0,4	97,6	1.0-3.8	TEC	120	1,1	0	98,9	0.1-6.8	TEC	109	4,1	0	95,9	1.3-10.7
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	506	2,6	0,4	97	1.5-4.5	VAN	120	1,1	0	98,9	0.1-6.8	VAN	108	4,1	0	95,9	1.3-10.8
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	463	1,7	1,7	96,5	0.8-3.5	LNZ	108	2,4	3,6	94	0.4-9.2	LNZ	90	3,7	1,2	95,1	1.0-11.2
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	304	27,6	61,8	10,5	22.7-33.1							NIT	104	29,8	54,3	16	21.0-40.2

Tabella 13. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecalis*

<i>Enterococcus faecalis</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 1720						SANGUE Numero di isolati = 173						URINA Numero di isolati = 512					
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	1653	14,5	0,3	85,2	12.9-16.3	AMP	165	16,4	0	83,6	11.3-23.1	AMP	492	16,7	0,6	82,7	13.6-20.4
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	1007	18,6	0,3	81,1	16.3-21.2	PEN	106	22,6	0	77,4	15.3-31.9	PEN	386	20,2	0	79,8	16.4-24.6
Gentamicin-Alta concentrazione	Aminoglycosides		GEH	995	42,7	0	57,3	39.6-45.8	GEH	100	52	0	48	41.8-62.0	GEH	329	45	0	55	39.6-50.6
Streptomicina-alta concentrazi	Aminoglycosides		STH	1219	44,4	0	55,6	41.6-47.2	STH	136	41,9	0	58,1	33.6-50.7	STH	330	49,1	0	50,9	43.6-54.6
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	1315	0,8	0,1	99,1	0.2-1.4	TEC	128	1,9	0	98,1	0.8-6.1	TEC	356	1,1	0,3	98,6	0.5-2.9
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	1670	2,4	0,4	97,2	1.7-3.3	VAN	165	3	0,6	96,4	1.1-7.3	VAN	498	1,6	0,2	98,2	0.7-3.3
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	429	2,6	7,2	90,2	1.4-4.7	LNZ	156	0,6	8,3	91	0-4.0	LNZ	429	2,6	7,2	90,2	1.4-4.7
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	1175	1,8	3,7	94,5	1.1-2.8							NIT	481	1,7	3,3	95	0.8-3.4

3 CONCLUSIONI

L'approccio al fenomeno dilagante delle antibiotico resistenze deve ormai tener conto del fatto che, se in passato esso era ristretto a selezionati ambiti terapeutici, attualmente rappresenta un fenomeno globale che coinvolge ampiamente tanto la medicina ospedaliera quanto quella di comunità.

D'altro canto, accanto alla necessità di costruire e consolidare un sistema di osservazioni esteso a realtà sovranazionali, a cui ciascuna componente locale deve rapportarsi in termini di contributo e di confronto, occorre tener presente che la propagazione di popolazioni batteriche antibiotico-resistenti, sia in ambito ospedaliero che nella medicina di comunità, può assumere localmente andamenti rapidamente mutevoli, spesso legati ai singoli contesti epidemiologici, che possono risentire anche di particolari pressioni selettive determinate dalle politiche prescrittive.

Occorre, pertanto, favorire un approccio prescrittivo fondato sulla valutazione del rapporto tra rischio ed efficacia, in grado di distinguere le poche condizioni in cui sia effettivamente necessaria la massima aggressività terapeutica, dalla maggioranza delle condizioni cliniche nelle quali invece è possibile, e dunque *appropriato*, attuare scelte terapeutiche fondate sulla semplicità e sul risparmio delle risorse.

Da ciò deriva la necessità di costruire strumenti conoscitivi regionali, i quali costituiscano il presupposto conoscitivo per l'attuazione di significative modifiche delle abitudini prescrittive, favorendo lo sviluppo di protocolli prescrittivi mirati. Questi, da un lato devono garantire ai pazienti opzioni terapeutiche efficaci, d'altro canto devono tener conto della necessità di preservare anche a livello locale l'ecosistema in cui ricade la scelta prescrittiva, evitando ulteriori pressioni selettive che favoriscano il propagarsi dei meccanismi di resistenza.

Al tal fine è necessario strutturare una sorveglianza dell'ecologia microbica a supporto del governo delle politiche antibiotiche, all'interno e all'esterno delle strutture ospedaliere.

L'istituzione di un *Registro Regionale delle antibiotico resistenze*, attraverso la costruzione di una base dati capace di generare ed aggiornare i *trend* sulle antibiotico resistenze, si propone di realizzare uno strumento conoscitivo che dovrà consentire, alle diverse componenti del Sistema sanitario Regionale coinvolte nei percorsi terapeutici, di avvalersi di conoscenze costantemente aggiornate sul contesto epidemiologico in cui operano, al fine di migliorarne l'appropriatezza prescrittiva nel campo dell'antibiotico terapia e dell'antibiotico profilassi. Ciò necessita della creazione di adeguati percorsi di comunicazione che rendano tali informazioni costantemente disponibili.

È necessario che su alcuni temi il Sistema Regionale di Sorveglianza sulle Antibiotico Resistenze approfondisca in futuro l'analisi epidemiologica. Di tale analisi, il presente rapporto può rappresentare solo un primo passo, che necessita di una rapida evoluzione, realizzabile attraverso strumenti che il Governo regionale ha già reso in buona parte disponibili.

È possibile indicare alcuni di questi temi emersi dal rapporto 2010 sulla Campania, già evidenziati dal rapporto *EARS-net* 2010 sulla nostra realtà nazionale:

- La rapida affermazione dei meccanismi di resistenza ai *carbapenemi* in alcune *Enterobacteriaceae*, la cui diffusione negli ultimi anni è cresciuta drammaticamente in alcune specie, in particolare *K. Pneumoniae*, minacciando una altrettanto rapida propagazione di tali meccanismi alle altre specie di enterobatteri ed a *Pseudomonas aeruginosa*;
- La progressiva perdita di efficacia delle *cefalosporine di III generazione* e dei *fluorochinoloni* nei confronti di molti Enterobatteri, in primo luogo di *Escherichia coli*, con andamenti particolarmente preoccupanti in Italia ed in Campania, rispetto ad altri Paesi europei;
- L’andamento endemico, in particolari Aree assistenziali, assunto dalla circolazione di ceppi multi resistenti di *Acinetobacter baumannii*, verso i quali sono disponibili opzioni terapeutiche limitate, la cui efficacia non è sempre sostenuta da evidenze cliniche.
- Il notevole incremento della non suscettibilità ai *macrolidi* da parte di *Streptococcus pneumoniae*, che in Italia – ed ancor più in Campania – ha assunto peculiarità ancor più preoccupanti;
- Il forte incremento delle resistenze agli *aminoglicosidi ad alta concentrazione* osservato negli *Enterococchi*, nonché la necessità di tenere sotto controllo la resistenza alla *Vancomicina* da parte di *E. faecium*;
- L’ampia diffusione degli Stafilococchi meticillino-resistenti – *MRSA* – responsabile di un numero elevato di batteriemie, sempre più spesso sostenute da ceppi che esprimono la co-resistenza ai *fluorochinoloni*;

Pertanto, il monitoraggio dell’evoluzione di questo genere di fenomeni e la sorveglianza sull’eventuale comparsa di nuove situazioni di allerta, come quelle a cui regolarmente abbiamo assistito negli ultimi anni, è un ormai un’esigenza fortemente avvertita anche dalle Istituzioni e dalle Organizzazioni Sanitarie della nostra regione. Di conseguenza, è altrettanto indispensabile, per il nostro Sistema Sanitario Regionale, la costruzione di percorsi di comunicazione e formazione su questi strumenti informativi, rivolti alle diverse categorie professionali coinvolte nel percorso terapeutico, sia in ambito Ospedaliero che in Medicina di comunità.