



# **RAPPORTO 2013 SULLE ANTIBIOTICO RESISTENZE E SULL'USO DI ANTIBIOTICI**

**RILEVATI NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA**

**ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA**  
**Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**





**RAPPORTO 2013**  
**SULLE ANTIBIOTICO RESISTENZE**  
**E SULL'USO DI ANTIBIOTICI**  
**RILEVATI NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA**



# PREFAZIONE

La continuità con la quale viene prodotto in Campania il “*Rapporto sulle antibiotico resistenze e sull’uso di antibiotici*”, giunto alla sua quarta edizione annuale, dimostra come le articolate attività conoscitive e le sottostanti metodologie in esso descritte siano entrate a far parte, in forma ormai sistemica, dell’insieme degli strumenti che soddisfano le necessità di autocontrollo del nostro Sistema Sanitario Regionale.

La continua crescita del numero di Strutture sanitarie partecipanti alle rilevazioni annuali su antibiotico resistenze ed uso di antibiotici, non solo rende conto della validità scientifica e della sostenibilità dell’iniziativa, ma è anche una chiara dimostrazione del crescente interesse mostrato da parte dei soggetti erogatori delle prestazioni assistenziali verso i risultati ed il ritorno informativo delle indagini conoscitive oggetto del presente Rapporto.

Tali attività, infatti, nel corso degli anni hanno dimostrato di poter descrivere efficacemente un aspetto particolarmente delicato ed emblematico delle attività assistenziali, ovvero le criticità del rapporto esistente tra l’utilizzo – spesso inappropriato – delle risorse destinate al consumo antibiotico e le ricadute – necessariamente negative – che l’inappropriatezza prescrittiva comporta sull’utilità di tali indispensabili strumenti di cura, nel cui uso occorre invece applicare una condotta prescrittiva più responsabile, che consenta di non comprometterne l’efficacia.

Le criticità del processo, e soprattutto gli squilibri del rapporto costo/efficacia generati da politiche prescrittive poco lungimiranti, meritano una attenta riflessione sulla necessità di intervenire con azioni correttive mirate, che non solo si propongano di riequilibrare la sostenibilità economica del processo stesso, ma che siano anche in grado di interrompere un pericoloso circuito causa-effetto, che parte dalla crescente inefficacia dei farmaci antimicrobici, prosegue con il loro abuso e continua con il progressivo aggravamento del fenomeno antibiotico resistenze.

La Regione Campania dedica particolare attenzione al delicato tema del controllo delle politiche antibiotiche, attenzione e sensibilità, testimoniata da un diffuso coinvolgimento delle Strutture di ricovero regionali nelle indagini oggetto di questo rapporto. L’impegno è che tale sforzo prosegua, assicurando continuità alle azioni di monitoraggio, ma anche realizzando concrete azioni di miglioramento, che siano rivolte alle politiche prescrittive ed ai loro effetti sull’*outcome* di salute, e che si orientino verso l’uso responsabile degli antibiotici ed il controllo delle antibiotico resistenze.

Prof. Ferdinando Romano

Dr. Mario Vasco



Le attività di rilevazione ed analisi descritte nel documento sono svolte presso la *Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S. S. R.*

---

Direttore: **Dr. Mario Vasco**

Il documento è stato elaborato da:

---

**Dr. Renato Pizzuti**

Dirigente di Staff - Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S. S. R.

**Dr. Bruno Sarnelli**

Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S. S. R.

**Dr. Federica D'Agostino**

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

L'analisi statistica è stata curata da:

---

**Prof. Giuseppe Signoriello**

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

Hanno partecipato nel 2013 alla sorveglianza delle antibiotico resistenze:

---

<b>A.O. "CARDARELLI"</b>	Dr. G. Amato, Dr. L. Degl'Innocenti
<b>A.O. "MONALDI-COTUGNO-CTO"</b>	Dr. S. Cuccurullo
<b>A.O. "SANTOBONO-PAUSILLIPON"</b>	Dr. R. Campagnuolo, Dr. I. Ricciardi
<b>A.O. "S. ANNA e S. SEBASTIANO"</b>	Dr. G. Canzano, Dr. R. Greco
<b>A.O. "S. GIOVANNI e RUGGI"</b>	Dr. M. Rega, Dr. S. NovIELLO
<b>A.O. "MOSCATI"</b>	Dr. G. Buonopane, Dr. M. L. Taddeo
<b>A.O. "RUMMO"</b>	Dr. D. Izzo, Dr. F. D'Agostino
<b>A.O.U. "SUN"</b>	Dr. A. Folgore, Dr. M.R. Iovene
<b>A.O.U. "FEDERICO II"</b>	Dr. V. D. Iula
<b>ASL AVELLINO – P.O. S. ANGELO DEI LOMBARDI</b>	Dr. Carmela Grasso
<b>ASL CASERTA - P.O. AVERSA</b>	Dr. M. Mungiguerra
<b>ASL NA 1 CENTRO- P.O. "ASCALESII"</b>	Dr. B. Sarnelli
<b>ASL NA 2 NORD - LABORATORIO UNICO LOGICO</b>	Dr. M.R. Basile
<b>ASL NA 3 SUD – P.O. GRAGNANO</b>	Dr. M. R. Veneri
<b>ASL SALERNO - P.O. NOCERA INFERIORE</b>	Dr. P. Sabatini

I dati sulle antibiotico resistenze, nell'ambito della collaborazione alla rete di sorveglianza *AR-ISS/EARS-Net*, sono stati condivisi con le seguenti strutture dell'**Istituto Superiore della Sanità**:

*Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute  
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate*



Hanno partecipato nel 2013 allo Studio Puntuale di Prevalenza sulle ICA e sull'uso di antibiotici\*:

<b>A.O. "CARDARELLI" - NAPOLI</b>	Dr. R. Biondi, Dr. G. Pellone, Dr. P. Saturnino
<b>A.O. "DEI COLLI" P.O. "MONALDI" - NAPOLI</b>	Dr. V. Crivaro
<b>A.O. "DEI COLLI" P.O. "COTUGNO" - NAPOLI</b>	Dr. R. Buccico
<b>A.O. "DEI COLLI" P.O. "CTO" - NAPOLI</b>	Dr. R. Molinari
<b>A.O. SANTOBONO PAUS. - P.O. PAUSILLIPON - NAPOLI</b>	Dr. S. Ciaburro
<b>A.O. SANTOBONO PAUS - P.O. SANTOBONO - NAPOLI</b>	Dr. S. Ciaburro
<b>A.O. SANTOBONO PAUS. - P.O. ANNUNZIATA - NAPOLI</b>	Dr. S. Ciaburro
<b>A.O.U. "SUN" - NAPOLI</b>	Dr. A. Marinelli
<b>A.O.U. "FEDERICO II" - NAPOLI</b>	Dr. E. Montella
<b>A.O. "MOSCATI" - AVELLINO</b>	Dr. R. Bettelli, Dr. R. Dello Russo
<b>A.O. "RUMMO" - BENEVENTO</b>	Dr. F. D'Agostino
<b>A.O. "S.ANNA e S.SEBASTIANO" - CASERTA</b>	Dr. C. Cusano, Dr. D. Di Caprio
<b>A.O.U. "S.GIOVANNI di DIO e RUGGI D'ARAG." - SALERNO</b>	Dr. G. Cioffi
<b>ASL AVELLINO - P.O. ARIANO IRPINO</b>	Dr. E. A. Vozzella
<b>ASL AV - P.O. S. ANGELO DEI LOMBARDI</b>	Dr. E. A. Vozzella
<b>ASL AVELLINO - P.O. SOLOFRA</b>	Dr. R. Perrotta, Dr. L. Passerino, Dr. C. Sannino
<b>ASL BENEVENTO - P.O. S. AGATA DE' GOTI</b>	Dr. P. Di Guida, Dr. C. Pietrovito
<b>ASL CASERTA - P.O. AVERSA</b>	Dr. A. Di Caterino
<b>ASL CASERTA - P.O. SESSA AURUNCA</b>	Dr. M. Sorrentino
<b>ASL CASERTA - P.O. PIEDIMONTE MATESE</b>	Dr. N. Valentino
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "INCURABILI"</b>	Dr. N. Quinto, Dr. A. Frolo
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "DEI PELLEGRINI"</b>	Dr. N. Quinto, Dr. M. Ferrara, Dr. A. Frolo
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "LORETO NUOVO"</b>	Dr. N. Quinto, Dr. W. Longanella, Dr. A. Frolo
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "S. PAOLO"</b>	Dr. N. Quinto, Dr. A. Frolo
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "S. GENNARO"</b>	Dr. N. Quinto, Dr. A. Frolo
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "S. G. BOSCO"</b>	Dr. N. Quinto, Dr. A. Frolo
<b>ASL NA 2 NORD - P.O. POZZUOLI</b>	Dr. M. R. Basile
<b>ASL NA 2 NORD - P.O. FRATTAMAGGIORE</b>	Dr. M. R. Basile
<b>ASL NA 2 NORD - P.O. GIUGLIANO</b>	Dr. M. R. Basile
<b>ASL NA 2 NORD - P.O. LACCO AMENO</b>	Dr. M. R. Basile
<b>ASL NA 3 SUD - O.O.R.R. AREA NOLANA</b>	Dr. A. Pedozzi, Dr. A. Castaniere
<b>ASL NA 3 SUD - O.O.R.R. AREA VESUVIANA</b>	Dr. A. Pedozzi
<b>ASL NA 3 SUD - O.O.R.R. AREA STABIESE</b>	Dr. A. Pedozzi, Dr. R. Santarpia
<b>ASL NA 3 SUD - O.O.R.R. PENISOLA SORRENTINA</b>	Dr. A. Pedozzi, L. Caccaviello
<b>ASL SALERNO - P.O. BATTIPAGLIA</b>	Dr. A. Bellissimo, Dr. M. R. Pietropaolo
<b>ASL SALERNO - P.O. SAPRI</b>	Dr. A. Bellissimo, Dr. M. R. Pietropaolo
<b>ASL SALERNO - P.O. "UMBERTO I" NOCERA</b>	Dr. A. Bellissimo, Dr. M. R. Pietropaolo
<b>I.R.C.C.S. - FONDAZIONE "PASCALE"</b>	Dr. P. Ciaramella, Dr. M.R. Esposito

\* Figure Professionali indicate dalle rispettive Direzioni Aziendali come Referenti per lo Studio di Prevalenza



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

<http://www.regione.campania.it/assets/documents/rapporto-2013.pdf>

# INDICE

Introduzione	pag 4
<b>1 LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICORESISTENZE NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2013</b>	pag 6
1.1 La rete dei Laboratori Si.Re.Ar.	pag 6
1.2 Criteri di inclusione dei casi ed analisi svolte nel 2013	pag 6
<b>2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2013</b>	pag 11
2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi	pag 11
<i>Escherichia coli</i>	pag 11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pag 16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pag 21
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	pag 25
2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi	pag 29
<i>Staphylococcus aureus</i>	pag 29
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	pag 33
<i>Enterococchi</i>	pag 37
<b>3 L'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATO NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2013</b>	pag 42
<i>Premessa</i>	pag 42
<i>Il protocollo e gli strumenti di rilevazione</i>	pag 42
<i>Risultati</i>	pag 43
<i>Discussione</i>	pag 58
<b>4 CONCLUSIONI</b>	pag 59
<i>Appendice 1</i>	pag 60



## Introduzione

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza rappresenta attualmente un rilevante problema di salute pubblica, sia per gli effetti sfavorevoli che esso sta progressivamente causando sull'efficacia terapeutica degli antimicrobici, sia per l'impatto negativo che esso determina sui costi assistenziali. L'uso eccessivo ed inappropriato degli antibiotici è riconosciuto come una delle principali cause del fenomeno. Anche in Campania l'abuso di antibiotici, sia in ambito ospedaliero che territoriale, è un comportamento diffuso che occorre prevenire e correggere, in quanto nella nostra realtà esso è associato ad una circolazione dei principali patogeni antibioticoresistenti particolarmente critica rispetto alla maggior parte degli altri Paesi Europei e di altre Regioni italiane.

Al fine di orientare in maniera efficace gli interventi correttivi che pongano freno a tale allarmante tendenza, le Istituzioni Sanitarie stanno attuando attività conoscitive mirate, le quali si propongono di rendere le politiche prescrittive adeguate agli obiettivi di contenimento del fenomeno. A tale scopo, in ambito Europeo, vengono svolte annualmente dall' "European Centre for Disease Prevention and Control" (ECDC) rilevazioni sistematiche e standardizzate sul fenomeno dell'antibiotico resistenza, mediante la rete dei Laboratori europei aderenti al "European Antimicrobial Resistance Surveillance network" (EARS-net). Inoltre, nel biennio 2011-12 l'ECDC ha svolto uno Studio di Prevalenza su un campione di 231.459 pazienti ricoverati in 947 Ospedali Europei, basato su un Protocollo standardizzato, mediante il quale è stato possibile rilevare la diffusione delle infezioni correlate all'assistenza e le caratteristiche dell'uso di antibiotici.

Pertanto, l'analisi degli indicatori sull'antibiotico resistenza e sull'uso ospedaliero di antibiotici riferita in questo rapporto si avvale, rispettivamente, dei seguenti documenti di riferimento:

- "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013" EARS-net  
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
- "Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012"  
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

Negli ultimi anni, le rilevazioni sulle antibiotico resistenze e sull'uso ospedaliero degli antibiotici vengono svolte con regolarità nel Sistema Sanitario Regionale della Campania, e vengono svolte attraverso l'uso di metodologie ampiamente condivise in ambito europeo.

### La sorveglianza delle antibiotico resistenze in Campania

A partire dal 2010, è operativo in Campania un *network* regionale dedicato alla rilevazione delle antibiotico resistenze, il "Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze" (Si.Re.Ar.), che attualmente effettua rilevazioni standardizzate presso un campione di 16 laboratori ospedalieri, reclutati presso le Aziende Sanitarie ed Ospedaliere della Campania, nell'ambito di un Programma precedentemente definito da alcuni Atti di Indirizzo del Governo regionale intervenuti sul tema specifico (D.G.R.C. 1715 del 28/09/2007 e D.G.R.C. n. 309 del 21/06/2011).

Il collegamento del *network* campano Si.Re.Ar. con le attività della rete europea EARS-net è stato realizzato in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, con il quale la Regione Campania ha siglato nel 2011 un Protocollo d'intesa *ad hoc*.

Le caratteristiche del fenomeno antibiotico resistenza rilevate in Campania attraverso la rete *Si.Re.Ar.* presentano molte criticità, dal momento che l'osservazione triennale ha evidenziato diversi *trend* preoccupanti, alcuni dei quali in controtendenza rispetto ai dati europei ed italiani:

- la resistenza delle *Enterobacteriaceae* a *Cefalosporine di III generazione*, *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi*;
- la resistenza ai *Carbapenemi* di *K. pneumoniae*;
- le resistenze combinate dei ceppi multi-resistenti di *P. aeruginosa*, *A.baumannii* e *K. pneumoniae*;
- i livelli di *meticillino-resistenza* espressa dallo *St. aureus*;
- la diffusione dei *Enterococchi* resistenti agli *Aminoglicosidi* ad alta concentrazione
- i livelli di resistenza di *S. pneumoniae* ai *Macrolidi* ed alla *Penicillina*.

### **Rilevazioni sull'uso ospedaliero degli antibiotici in Campania**

Nel 2011 è stata introdotta nella rete ospedaliera della Campania, inizialmente in via sperimentale, la metodologia di rilevazione standardizzata utilizzata in ambito europeo per la realizzazione dello "*Studio puntuale di prevalenza delle Infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici*": essa si avvale di un protocollo di rilevazione già sperimentato in Europa nel 2010. In Campania l'introduzione sperimentale del protocollo europeo è avvenuta nel 2011, in occasione del primo Studio di Prevalenza coordinato dal *ECDC* in diversi Paesi europei, che ha coinvolto 15.359 pazienti in 52 Ospedali italiani, dei quali 3 erano stati selezionati in Campania.

Le rilevazioni condotte in Campania nel 2012 e nel 2013 sono state notevolmente ampliate, con la partecipazione di tutte le Aziende Sanitarie, Ospedaliere ed Universitarie regionali, ed il coinvolgimento di 24 Ospedali e 4.411 pazienti nel 2012, e di 37 Ospedali e 5.569 pazienti nel 2013. Nel 2014 lo Studio è tuttora in corso in 39 ospedali della Campania.

Le informazioni sull'uso ospedaliero degli antibiotici ottenute in Campania, attraverso le rilevazioni previste dal protocollo di Studio, hanno evidenziato diverse criticità, alcune delle quali richiedono concrete azioni di miglioramento: esse riguardano principalmente le indicazioni al trattamento, la scelta dei principi attivi e le modalità di somministrazione.

I risultati delle rilevazioni su antibiotico resistenze ed uso ospedaliero di antibiotici svolte nel triennio 2010-2012 negli Ospedali della Campania sono pubblicati nei Rapporti annuali consultabili sul Sito della Regione Campania, rispettivamente agli indirizzi:

[http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file\\_12346\\_GNR.pdf](http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file_12346_GNR.pdf) (2010)

[http://www.sito.regione.campania.it/documenti/2012/Rapporto\\_2011\\_antibioticoresistenze.pdf](http://www.sito.regione.campania.it/documenti/2012/Rapporto_2011_antibioticoresistenze.pdf) (2011)

[http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file\\_13594\\_GNR.pdf](http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file_13594_GNR.pdf) (2012)

In questo rapporto vengono descritti i risultati delle rilevazioni sulle antibiotico resistenze effettuate attraverso il "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (*Si.Re.Ar.*) presso le strutture ospedaliere della Campania nel 2013. Inoltre, nella seconda sezione vengono descritti i risultati delle rilevazioni sull'uso ospedaliero degli antibiotici, svolte nel 2013 mediante il Protocollo europeo per lo "*Studio puntuale di prevalenza delle Infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici*", su un campione di 5.569 Pazienti ricoverati presso 37 Ospedali campani.

# 1 LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICO RESISTENZE NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2013

## 1.1 La rete dei Laboratori Si.Re.Ar.

La costruzione del *network* regionale *Si.Re.Ar.* è stata impostata applicando, nella selezione del campione di Strutture laboratoristiche, criteri inclusivi in grado di garantire il possesso di alcuni requisiti standard, riguardanti le caratteristiche organizzative, i volumi prestazionali e/o le competenze specialistiche, la qualità analitica certificata, le dotazioni di sicurezza. La prima indagine conoscitiva regionale che ha verificato la sussistenza di tali caratteristiche risale al 2010, ed ha portato alla selezione iniziale di 10 Laboratori ospedalieri. La scelta di Laboratori operanti in ambito ospedaliero è stata motivata dalla necessità di effettuare rilevazioni relative alle *infezioni invasive* (isolati clinici da sangue e liquor), ovvero ai casi presi in considerazione dal *network* europeo *EARS-net*, a cui aderisce la rete campana.

Il Programma regionale è proseguito, come previsto, realizzando nel 2013 l'ampliamento del campione iniziale di Laboratori ad un numero maggiore di Strutture rispondenti ai predetti requisiti, al fine di migliorare le caratteristiche di rappresentatività della rete: attualmente i Laboratori arruolati sono 16, appartenenti a 15 Aziende Sanitarie, Ospedaliere ed Universitarie.

È auspicabile che il progressivo miglioramento della qualità analitica e la riorganizzazione della rete assistenziale della Campania, sia territoriale che ospedaliera, rendano possibili in un prossimo futuro ulteriori ampliamenti del *network*. Ciò potrebbe produrre un duplice effetto favorevole sul controllo del fenomeno antibiotico resistenze:

- aumento della copertura ed ulteriore miglioramento della rappresentatività delle rilevazioni;
- sistematicità delle attività di controllo in una componente sempre più ampia del S.S.R., con un conseguente incremento della sensibilità e dell'attenzione istituzionale al fenomeno.

L'omogeneità interpretativa delle suscettibilità agli antimicrobici, all'interno del campione di Laboratori, è garantita dal fatto che tutti le strutture del *network* campano, su indicazione regionale, avevano già attuato nel 2012 il passaggio dai criteri interpretativi delle sensibilità agli antibiotici proposti dal "*Clinical and Laboratory Standards Institute*" (*CLSI*, ex *NCCLS*) a quelli proposti dall' "*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*" (*EUCAST*).

## 1.2 Criteri di inclusione dei casi ed analisi svolte nel 2013

I Laboratori del *network* regionale *Si.Re.Ar.* hanno esportato e conferito integralmente al Coordinamento regionale i dati relativi a tutta l'attività microbiologica svolta nel 2013, senza effettuare alcuna selezione preliminare.

Da tale base dati sono stati eliminati tutti gli isolati ridondanti, ovvero, per ciascun paziente sono stati eliminati gli isolati dello stesso patogeno ottenuti nello stesso materiale nei 30 giorni successivi al primo isolamento. In caso di isolamento concomitante dello stesso patogeno sia da sangue che da liquor, è stato preso in considerazione solo l'isolato da liquor.

Le Tabelle 1, 2 e 3 descrivono il campione complessivo di tutti gli isolati clinici per i quali erano disponibili informazioni sull'analisi di suscettibilità, dopo l'eliminazione degli isolati ridondanti, rilevato nel 2013 dai 16 Laboratori della rete regionale: sono stati inclusi 40.319 isolati clinici non ridondanti, provenienti da 37.311 pazienti. Il numero medio di isolati per paziente è maggiore di 1 (1,08), per coinfezione, infezione multi sede, o reinfezione dopo 30 giorni.

**Tabella 1. Distribuzione di isolati e pazienti inclusi nel 2013 per Azienda Ospedaliera/Sanitaria.**

<b>Azienda - Presidio</b>	<b>N. Isolati</b>	<b>% Isolati</b>	<b>N. Pazienti</b>	<b>% Pazienti</b>
A.O. CARDARELLI	5.313	13,18%	5.107	13,69%
A.O. DEI COLLI	5.108	12,67%	4.747	12,72%
A.O. SANTOBONO-PAUSILLIPON	2.504	6,21%	2.204	5,90%
A.O. MOSCATI AV	2.738	6,79%	2.564	6,87%
A.O. RUMMO BN	2.643	6,56%	2.390	6,40%
A.O. S.ANNA S.SEBASTIANO CE	2.048	5,08%	1.965	5,27%
A.O. RUGGI SA	3.859	9,57%	3.574	9,58%
A.O.U. FEDERICO II	5.747	14,25%	4.993	13,38%
A.O.U. SUN	2.304	5,71%	2.190	5,87%
ASL CE - P.O. MOSCATI AVERSA	862	2,14%	785	2,10%
ASL AV - P.O. S.ANGELO DEI LOMBARDI	1.487	3,69%	1.309	3,51%
ASL NA1 - P.O. ASCALESI	869	2,15%	850	2,28%
ASL NA2 - LABORATORIO UNICO LOGICO	1.248	3,10%	1.234	3,31%
ASL NA3 - P.O. GRAGNANO	923	2,29%	893	2,39%
ASL SA - P.O. UMBERTO I NOCERA	2.666	6,61%	2.506	6,72%
<b>Totali</b>	<b>40.319</b>	<b>100,00%</b>	<b>37.311</b>	<b>100,00%</b>

Tabella 2. Microrganismi isolati nel 2013 dai Laboratori della rete Si.Re.Ar.

Microrganismo	N. Isolati	% Isolati	N. Pazienti	% Pazienti
<i>Escherichia coli</i>	8.375	20,77%	7.462	20,00%
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	4.314	10,70%	3.765	10,09%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.245	8,05%	2.820	7,56%
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pn.</i>	2.798	6,94%	2.562	6,87%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.739	6,79%	2.584	6,93%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.647	6,57%	2.464	6,60%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2.002	4,97%	1.905	5,11%
<i>Proteus mirabilis</i>	1.247	3,09%	1.171	3,14%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1.009	2,50%	988	2,65%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	951	2,36%	900	2,41%
<i>Enterobacter cloacae</i>	936	2,32%	908	2,43%
<i>Candida albicans</i>	877	2,18%	841	2,25%
<i>Staphylococcus hominis ss. hominis</i>	764	1,89%	755	2,02%
<i>Enterococcus faecium</i>	674	1,67%	660	1,77%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	440	1,09%	418	1,12%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	430	1,07%	402	1,08%
<i>Serratia marcescens</i>	376	0,93%	343	0,92%
<i>Morganella morganii ss. morganii</i>	345	0,86%	330	0,88%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	343	0,85%	338	0,91%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	307	0,76%	296	0,79%
<i>Candida glabrata</i>	242	0,60%	236	0,63%
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	240	0,60%	231	0,62%
<i>Candida parapsilosis</i>	222	0,55%	212	0,57%
<i>Candida tropicalis</i>	222	0,55%	209	0,56%
<i>Staphylococcus capitis ss. capitis</i>	219	0,54%	218	0,58%
<i>Citrobacter freundii</i>	203	0,50%	198	0,53%
<i>Staphylococcus warneri</i>	201	0,50%	201	0,54%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	186	0,46%	182	0,49%
<i>Altri organismi</i>	3.765	9,34%	3.712	9,95%
<b>Totali</b>	<b>40.319</b>	<b>100,00%</b>	<b>37.311</b>	<b>100,00%</b>

**Tabella 3. Distribuzione degli isolati 2013 per materiale/sede di isolamento**

Materiale/sede di isolamento	N. Isolati	% Isolati	N. Pazienti	% Pazienti
Urina	10.891	27,01%	10.162	27,24%
Sangue	5.823	14,44%	5.461	14,64%
Aspirato bronchiale	3.646	9,04%	3.418	9,16%
Ferita chirurgica	2.379	5,90%	2.216	5,94%
Escreato	2.276	5,64%	2.138	5,73%
Feci	2.145	5,32%	1.987	5,33%
Vagina	1.798	4,46%	1.677	4,49%
Faringe	1.785	4,43%	1.636	4,38%
Aspirato tracheale	1.474	3,66%	1.351	3,62%
Catetere centrale	1.144	2,84%	1.058	2,84%
Liquido cerebrospinale	226	0,56%	211	0,57%
<i>Altri materiali</i>	6.732	16,70%	5.996	16,07%
<b>Totali</b>	<b>40.319</b>	<b>100%</b>	<b>37.311</b>	<b>100%</b>

Su tale campione è stata effettuata la selezione definitiva dei casi di interesse, arruolando i casi di "nuove infezioni invasive", la cui definizione corrisponde a quella 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. Il 14,67% dei 40.319 isolati totali descritti nelle Tab. 1, 2 e 3, pari a 5.915 ceppi, erano provenienti da infezioni invasive, ovvero da campioni di sangue o liquor (Tab.4).

L'analisi delle antibiotico resistenze, nell'ambito di tale campione, si è rivolta al gruppo di patogeni preso in considerazione nel 2013 dal network europeo EARS-net:

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

Analogamente a quanto previsto dal protocollo adottato da EARS-net, i dati sulle suscettibilità sono stati espressi come *percentuale di resistenza*: per ciascun patogeno è stata calcolata la *percentuale di isolati clinici, relativi a nuove infezioni invasive, che esprimevano resistenza ad un determinato antibiotico*, stratificando i germi per materiale di isolamento.

Tabella 4. Distribuzione degli isolati invasivi 2013 (sangue e liquor) per specie microbica.

Microrganismo	N. isolati	% isolati	N. Pazienti	% Pazienti	Pazienti/Liquor
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.194	20,19%	1.143	20,15%	51
<i>Staphylococcus hominis ss. hominis</i>	495	8,37%	491	8,66%	18
<i>Escherichia coli</i>	468	7,91%	460	8,11%	4
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	444	7,51%	433	7,63%	14
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	359	6,07%	354	6,24%	6
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneum.</i>	305	5,16%	297	5,24%	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	279	4,72%	277	4,88%	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	268	4,53%	260	4,58%	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	218	3,69%	214	3,77%	13
<i>Enterobacter cloacae</i>	158	2,67%	157	2,77%	2
<i>Candida albicans</i>	146	2,47%	141	2,49%	3
<i>Enterococcus faecium</i>	126	2,13%	125	2,20%	3
<i>Staphylococcus capitis ss. capitis</i>	123	2,08%	122	2,15%	6
<i>Candida parapsilosis</i>	102	1,72%	95	1,67%	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43	0,73%	43	0,76%	13
<b>Altri organismi</b>	<b>1.187</b>	<b>20,07%</b>	<b>1.060</b>	<b>18,69%</b>	<b>57</b>
<b>Totali</b>	<b>5.915</b>	<b>100%</b>	<b>5.672</b>	<b>100%</b>	<b>211</b>

L'analisi dei dati sulle antibiotico resistenze è stata effettuata, come nel biennio precedente, applicando le funzioni del software *WHONET*, fornito dalla *World Health Organization*, e la transcodifica è stata effettuata attraverso il programma accessorio *BaclinK*; i software adoperati sono entrambi disponibili gratuitamente sul sito <http://www.whonet.org/>.

Per ciascuna percentuale di resistenza è stato calcolato un intervallo di confidenza esatto del 95 %, basato sulla distribuzione binomiale.

L'analisi dei *trend* è stata effettuata con il *Test di Cochran-Armitage Trend*. Occorre precisare che, sia per il network regionale che per quello europeo, in alcune associazioni germe antibiotico i *trend* 2010-2013 possono essere stati influenzati dai cambiamenti intervenuti nei nuovi *breakpoint* di sensibilità *EUCAST*, utilizzati a partire dal 2012 per l'interpretazione delle suscettibilità.

## 2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2013

### 2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi

#### *Escherichia coli*

*E. coli* è responsabile di un numero considerevole di infezioni umane, che possono manifestarsi in diverse sedi anatomiche. Difatti esso è risultato il patogeno più frequentemente isolato da tutti i campioni clinici rilevati dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2013; inoltre, sia in Campania che in Europa, esso è risultato negli ultimi anni il batterio Gram-negativo più frequentemente isolato da emocolture. Pertanto, l'eventuale diffusione in tale specie microbica di meccanismi di resistenza particolarmente allarmanti, quali la produzione di *carbapenemasi*, preoccupa particolarmente le Istituzioni sanitarie europee.

Attualmente, sia in Europa che in Campania, mostra un andamento particolarmente preoccupante la resistenza agli antibiotici  $\beta$ -lattamici, che in *E. coli* ha raggiunto livelli molto elevati, soprattutto grazie alla diffusione delle *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)* di tipo *CTX-M*, che attualmente sono le *ESBL* più frequentemente espresse da *E. coli*. Alcune delle *beta-lattamasi*, gli enzimi tipo *OXA*, scarsamente inibiti dall'*acido clavulanico*, conferiscono resistenza ad *Ampicillina* e *Cefalotina* e sono caratterizzati da elevata attività idrolitica contro *Oxacillina* e *Cloxacillina*. Tra questi enzimi di tipo *OXA* si stanno affermando, inoltre, alcune varianti ad attività *carbapenemasi*, come *OXA-48*, già diffusa tra altri Gram-.

La minaccia principale, che ha allertato le organizzazioni sanitarie mondiali, potrebbe essere rappresentata dall'espansione dei casi, per ora sporadici, di infezioni invasive sostenute da ceppi di *E. coli* che esprimono attività *carbapenemasi*, attraverso *metallo-beta-lattamasi* (enzimi *VIM* e *NDM*) o *serina-carbapenemasi* di classe A (enzimi *KPC*), le quali causano la resistenza a tutti i  $\beta$ -lattamici disponibili. Tali profili di resistenza si sono già pericolosamente affermati in alcune specie di *Enterobacteriaceae*, dando luogo agli *Enterobatteri Produttori di Carbapenemasi (CPE)*. Questi ultimi stanno mostrando una rapida diffusione, che è agevolata dall'incremento dei portatori ed all'efficace meccanismo di trasferimento genico mediante il quale i determinanti plasmidici di resistenza dei *CPE* vengono trasmessi orizzontalmente all'interno della stessa specie e/o tra specie diverse.

Per il momento il fenomeno riguarda principalmente *K. pneumoniae*, e più sporadicamente altri Enterobatteri, tra cui *E. coli*, ma l'attenzione al fenomeno da parte delle Istituzioni sanitarie resta molto elevata. Il Ministero della Salute, sulla scorta delle indicazioni europee, ha emanato nel 2013 una Circolare sulla "*Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi*" (n.4958 del 26/02/2013), con la quale viene istituito un Sistema di Sorveglianza nazionale dei casi di infezioni invasive sostenute da *CPE*.

Allo stesso Sistema di sorveglianza ha aderito anche la Regione Campania, attraverso un documento - *Indicazioni sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da "Enterobatteri produttori di carbapenemasi" (CPE) per le Aziende Sanitarie ed Ospedaliere della Campania* - emanato con Circolare n.74067 del 02/07/2013.



**Resistenze rilevate nel 2013.** I risultati generali delle antibiotico resistenze rilevate dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2013 per *Escherichia coli* sono illustrati nella Tabella 5.

Le classi di antibiotici a cui è stata rivolta l'analisi comparata delle suscettibilità di *E. coli* sono rappresentate da: *Aminopenicilline*, *Cefalosporine di III generazione*, *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi*.

La Figura 1 mostra, per alcune Classi di molecole, i confronti tra le resistenze osservate in Campania nel 2013 e quelle riportate nello stesso periodo dalla rete *EARS-net* per Italia ed Europa.

La Figura 2 illustra i *trend* osservati nel periodo 2010-2013.

- *Aminopenicilline.* I livelli di resistenza osservati nel 2013 in Campania sono stati pari al 72,2%; la media UE riportata dall' *EARS-net* è stata pari al 57,8% e quella italiana al 65,7%. Per le *Aminopenicilline protette* da inibitori delle *beta-lattamasi*, il *trend* 2010-13 rilevato in Campania mostra un incremento significativo (Fig.1 e Fig.2).
- *Cefalosporine di III generazione.* In Europa la percentuale media di resistenza osservata nel 2013 dall' *EARS-net* su 78.963 ceppi invasivi, è stata del 12,6%, con un *trend* 2010-13 che mostra un incremento significativo, legato anche alla diffusione delle *ESBL*. Nello stesso periodo, tale percentuale in Italia è stata del 26,2%, mentre in Campania, su 468 isolati invasivi, la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato una percentuale di resistenza alle *Cefalosporine di III generazione* pari al 41,9%, tra le più elevate in ambito UE (Fig.1), con un incremento significativo del *trend* 2010-13 (Fig.2).
- *Fluorochinoloni.* Su 80.272 ceppi invasivi saggiati nel 2013, la percentuale media di resistenza osservata nell'UE è stata del 22,5%: tale percentuale è sostanzialmente stabile nel periodo 2010-13, mentre in Italia la percentuale rilevata nel 2013 è stata pari al 42,2%, con un *trend* tuttora in incremento. In Campania *Si.Re.Ar.* ha rilevato nel 2013 una percentuale di ceppi resistenti a *Levofloxacin* del 58,1%, con un *trend* 2010-13 in incremento significativo.
- *Aminoglicosidi.* Il *trend* 2010-13 osservato in Campania mostra un incremento significativo. Il *network* campano ha rilevato nel 2013 una percentuale di resistenza a *Gentamicina* del 28,1% (su 445 ceppi), rispetto alla media europea del 9,9% (su 80.466 isolati) ed a quella italiana del 21,4%.
- *Carbapenemi.* In Campania, la rete *Si.Re.Ar.* nel periodo 2010-13 ha rilevato un *trend* in incremento significativo, dovuto al marcato aumento delle non suscettibilità ad *Imipenem* registrato nel 2013 (Fig.2). Nella maggior parte dei Paesi UE, la percentuale di resistenza dei ceppi invasivi osservata nel 2013 resta al di sotto dello 0,5%: *EARS-net* riporta una media europea inferiore allo 0,2%, su 76.596 isolati. In Italia, la prevalenza di *E. coli* produttori di *Carbapenemasi* riportata dall'*EARS-net* è salita nel 2013 allo 0,6%, con un *trend* in significativo incremento; tale tendenza, tuttavia, risulterebbe non significativa se si considerassero solo i Laboratori italiani che partecipano al *network* europeo da almeno 4 anni (tra cui non rientrano quelli della Campania).

Figura 1. Confronto tra le resistenze degli isolati invasivi di *E.coli* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2013

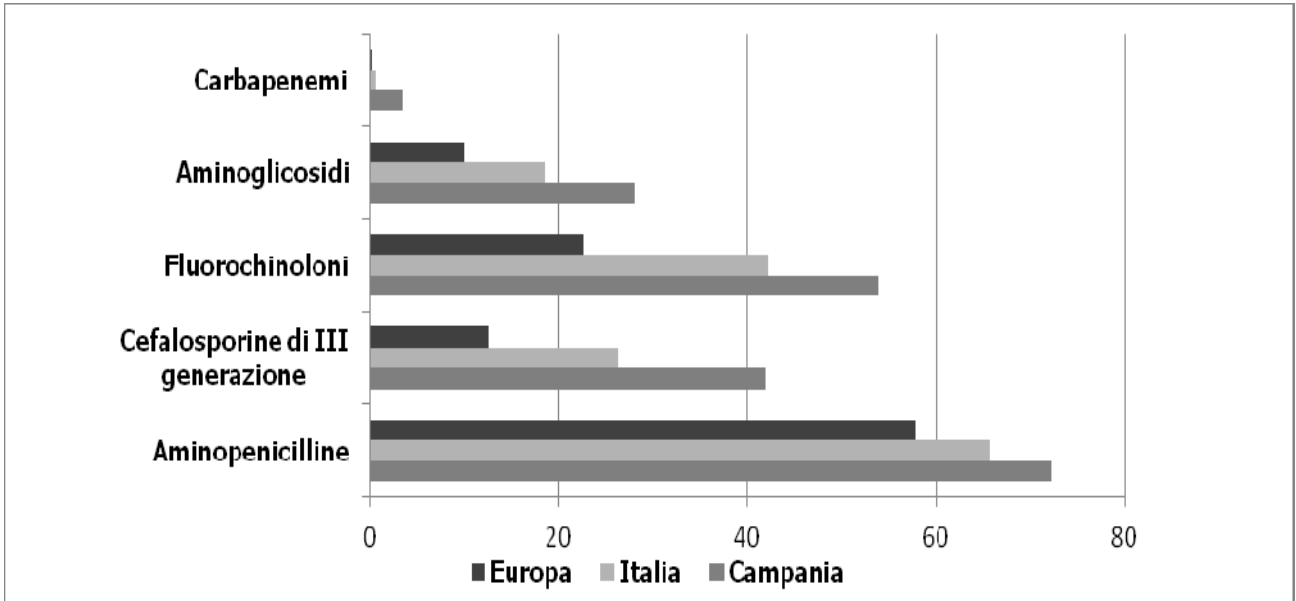
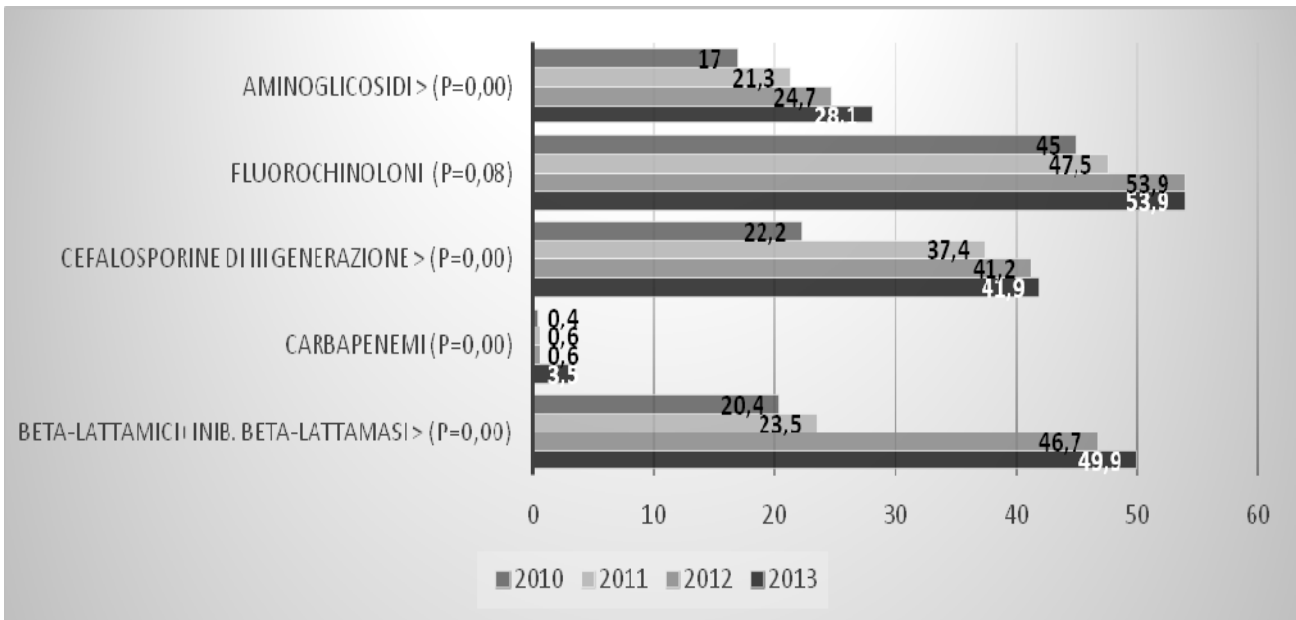
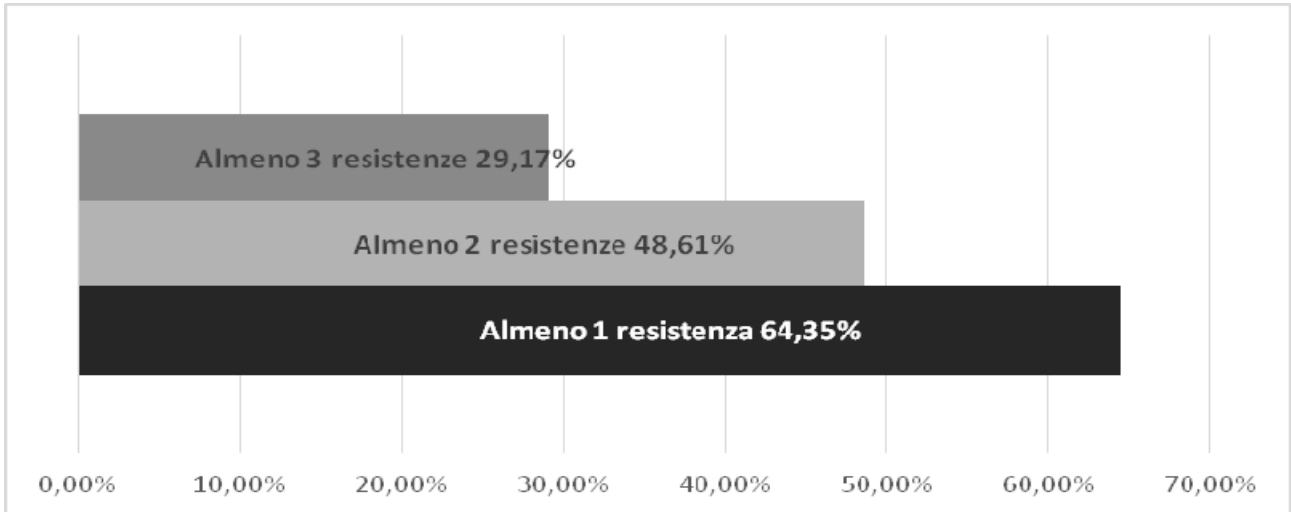


Figura 2. Trend 2010-13 delle resistenze ad Aminoglicosidi, Fluorochinoloni, Cefalosporine di III gen. e Penicilline con inibitori, rilevati in Campania negli isolati invasivi di *E. coli*



In Campania la percentuale di isolati invasivi di *E. coli* con resistenze combinate a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Cefalosporine di III generazione* osservata nel 2013 è stata pari al 29,17%, su 432 ceppi testati contemporaneamente verso le tre Classi di antibiotici (Fig. 3). La media UE è stata pari al 4,6% (su 64.861 ceppi) e quella italiana al 12,2% (su 3.884 isolati), entrambe rilevate dal network *EARS-net* sui ceppi testati nel 2013.

**Figura 3. Resistenze combinate a Fluorochinoloni, Aminoglicosidi e Cefalosporine di III generazione degli isolati invasivi di *E. coli* rilevati in Campania nel 2013**



L'analisi dei resistotipi estesi a tutte le 5 Classi sotto sorveglianza (*Aminopenicilline, Fluorochinoloni, Aminoglicosidi, Cefalosporine di III generazione e Carbapenemi*) si presenta difficile e controversa, vista la sporadicità dei casi. In Europa, l'*EARSS-net* riferisce 24 casi di non suscettibilità alle 5 Classi, su 61.951 ceppi testati verso tutte le predette classi di antibiotici, ovvero una percentuale inferiore allo 0,1%.

L'incremento della diffusione dei ceppi invasivi che esprimono resistenza combinata alle tre Classi di antibiotici di utilizzo più frequente (*Fluorochinoloni, Aminoglicosidi e Cefalosporine di III generazione*) determina il costante aumento degli insuccessi terapeutici, accompagnato da un incremento della mortalità. Ciò ha posto negli ultimi anni un serio problema assistenziale, che ha determinato la necessità di aumentare il ricorso ai *Carbapenemi*, specie in presenza di ceppi di *E. coli* produttori di *ESBL* e che esprimono contemporaneamente anche resistenza combinata a *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi*.

Questo approccio terapeutico, divenuto ricorrente, rappresenta sicuramente uno dei fattori di pressione selettiva sugli *Enterobatteri* che ha maggiormente contribuito alla crescente diffusione dei ceppi produttori di *carbapenemasi (CPE)*. Pertanto, è fondato il timore che, in assenza di adeguate misure di prevenzione e controllo, il rischio di estensione del fenomeno *CPE* ad *E. coli* resti concreto ed attuale.



Tabella 5. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Escherichia coli*

<i>Escherichia coli</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 8.375					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 468					URINA Numero di isolati = 5.784								
Nome antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	%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.	
Ampicillina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	5896	<b>68,1</b>	0	31,9	66.9-69.3	AMP	270	<b>72,2</b>	0	27,8	66.4-77.4							
Piperacillina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	1069	<b>61,8</b>	2,2	35,9	58.8-64.7	PIP	209	<b>68,9</b>	1	30,1	62.1-75.0							
Amoxicilina/Ac. Clav.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	7894	<b>38,7</b>	0,1	61,2	37.6-39.8	AMC	447	<b>49,9</b>	0,4	49,7	45.2-54.6	AMC	5674	<b>37,7</b>	0	62,3	36.4-39.0	
Piperacilina/Tazob.	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	7608	<b>12,7</b>	2,9	84,4	12.0-13.5	TZP	405	<b>15,8</b>	4,9	79,3	12.5-19.8	TZP	5428	<b>11,6</b>	3	85,5	10.8-12.5	
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	8003	<b>26,3</b>	0,7	73	25.3-27.3	CTX	434	<b>41,9</b>	0,9	57,1	37.2-46.7	CTX	5607	<b>24</b>	0,6	75,4	22.9-25.1	
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	7992	<b>18,2</b>	6,3	75,4	17.4-19.1	CAZ	434	<b>32,5</b>	6,2	61,3	28.2-37.2	CAZ	5601	<b>16,2</b>	6,4	77,5	15.2-17.2	
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	6652	<b>16,6</b>	7,5	75,9	15.7-17.5	FEP	360	<b>28,6</b>	9,2	62,2	24.0-33.6	FEP	4548	<b>14,4</b>	7,5	78,1	13.4-15.5	
Aztreonam	Monobactams		ATM	2906	<b>21,3</b>	3,4	75,2	19.8-22.8													
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	7969	<b>41,4</b>	1,3	57,3	40.3-42.5	CIP	440	<b>53,9</b>	0,2	45,9	49.1-58.6	CIP	5624	<b>40,3</b>	1,3	58,4	39.0-41.6	
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	2363	<b>36,9</b>	0,4	62,7	35.0-38.9	LVX	241	<b>58,1</b>	0,4	41,5	51.6-64.4							
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	1294	<b>48,7</b>	0,5	50,8	45.9-51.5							NOR	978	<b>46</b>	0,6	53,4	42.8-49.2	
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	6019	<b>1,9</b>	7,5	90,7	1.6-2.3	AMK	451	<b>4,9</b>	10,6	84,5	3.2-7.4	AMK	3506	<b>1,3</b>	5,8	92,9	1.0-1.7	
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	8163	<b>19,3</b>	0,9	79,8	18.5-20.2	GEN	445	<b>28,1</b>	0,7	71,2	24.0-32.6	GEN	5712	<b>17,9</b>	0,8	81,3	16.9-18.9	
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	3159	<b>26,4</b>	1,1	72,5	24.9-28.0	TOB	209	<b>37,8</b>	2,4	59,8	31.3-44.8	TOB	2339	<b>25,1</b>	0,9	74	23.4-26.9	
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	4572	<b>3,2</b>	0,9	95,8	2.7-3.8	IPM	433	<b>3,5</b>	0,7	95,8	2.0-5.8	IPM	2318	<b>2,7</b>	0,9	96,4	2.1-3.5	
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	7914	<b>1,8</b>	0,4	97,7	1.5-2.1	MEM	416	<b>2,9</b>	0,5	96,6	1.6-5.1	MEM	5596	<b>1,6</b>	0,4	98,1	1.3-2.0	
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	6826	<b>3</b>	0,2	96,8	2.6-3.4	ETP	357	<b>4,2</b>	0,3	95,5	2.5-7.0	ETP	4770	<b>2,2</b>	0,3	97,5	1.8-2.7	
Trimetoprima/Sulfam.	Folate pathway inhibit.		SXT	8144	<b>39,5</b>	0,2	60,4	38.4-40.6	SXT	438	<b>42,9</b>	0,7	56,4	38.2-47.7	SXT	5703	<b>39,2</b>	0,1	60,7	37.9-40.5	
Fosfomicina	Fosfomycins	Fosfomycins	FOS	7575	<b>5,7</b>	0,1	94,2	5.2-6.3						FOS	5501	<b>4,9</b>	0,1	94,9	4.4-5.5		
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	7145	<b>4,9</b>	0,1	95	4.4-5.4						NIT	5574	<b>4,8</b>	0	95,2	4.3-5.4		

## ***Klebsiella pneumoniae***

Il rapporto *EARS-Net* del 2013 riferisce che più di un terzo dei ceppi invasivi di *K. pneumoniae* isolati in Europa sono risultati resistenti ad almeno un gruppo antimicrobico sotto sorveglianza. Il fenotipo di resistenza più comune è risultato quello combinato che riguarda tre gruppi di antimicrobici chiave: *Fluorochinoloni*, *Cefalosporine di III generazione* ed *Aminoglicosidi*.

In particolare, nella popolazione UE sono risultate in incremento significativo, tra il 2010 e il 2013, sia la media ponderata delle percentuali di *resistenza singole* espresse da parte di *K. pneumoniae* a *Fluorochinoloni*, *Cefalosporine di III generazione*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi*, che le *resistenze combinate* a *Fluorochinoloni*, *Cefalosporine di III generazione* ed *Aminoglicosidi*.

In Campania, *K. pneumoniae* nel 2013 è risultato il secondo agente *Gram-negativo* più frequentemente isolato da infezioni invasive, con 305 isolati (Tab. 4), ed il quinto agente infettivo, con 2.798 ceppi, tra tutti gli isolati clinici rilevati della rete *Si.Re.Ar.*; le sedi di isolamento più frequenti sono state il tratto urinario (1.325 isolati) e quello respiratorio (697 isolati).

Nonostante le numerose similitudini con i meccanismi di resistenza espressi da *E. coli*, esistono alcune caratteristiche peculiari di *K. pneumoniae*, quali ad esempio la resistenza intrinseca alle *Aminopenicilline* dovuta alle *beta-lattamasi SHV* che, diversamente da quanto avviene in *E. coli*, vengono codificate a livello del cromosoma batterico. Inoltre, *K. pneumoniae* acquisisce con grande velocità, rispetto ad altri Gram-negativi, i determinanti plasmidici di resistenza, il che favorisce la velocità di diffusione particolarmente elevata delle *ESBL* in *K. pneumoniae*.

Questi ed altri presupposti hanno causato nel loro insieme la rapida diffusione di ceppi multi resistenti (MDR) di *K. pneumoniae*, in seguito alla quale si è progressivamente verificato un crescente ricorso all'uso dei *Carbapenemi*.

Ciò ha prodotto un forte incremento della pressione selettiva, favorendo la notevole espansione delle resistenze ai *Carbapenemi* osservata negli ultimi anni in *K. pneumoniae*. Le attività *carbapenemasiche* più frequenti sono rappresentate dalle *serino-betalattamasi* di classe A quali *KPC* (*Klebsiella pneumoniae carbapenemasi*) e dalle *metallo-betalattamasi* di classe B quali *VIM* (*Verona integron-encoded metallo-betalattamasi*), *NDM* (*New Delhi metallo-betalattamasi*) e *IMP* (*Imipenemasi*): le *Carbapenemasi* di tipo *KPC* sono state osservate con maggior frequenza in Italia, Grecia, Stati Uniti, Israele ed altri Paesi, mentre le *metallo-carbapenemasi* di tipo *VIM* sono più frequenti in Grecia, e le *NDM metallo-carbapenemasi* sono state osservate prevalentemente in pazienti provenienti dall'India.

Inoltre, la *oxacillinasi OXA-48*, che causa resistenza alle penicilline, determina anche una ridotta suscettibilità ai *Carbapenemi*, con un livello di resistenza che può anche sfuggire ad alcuni sistemi analitici non espertizzati. Dalla combinazione delle *oxacillinasi* quali *OXA-48* (ed alcune varianti strettamente correlate) con alcune *ESBL* quali *CTX-M<sub>15</sub>*, può esitare l'espressione di un fenotipo *K. pneumoniae* MDR altamente resistente, che negli ultimi anni è in espansione quale agente responsabile di *cluster* di infezioni nosocomiali, specie polmoniti e setticemie (*EARS-net* 2013). Questi *cluster* - soprattutto in aree assistenziali critiche - presentano elevati tassi di mortalità, a causa della scarsa disponibilità di alternative terapeutiche e della gravità delle condizioni cliniche dei pazienti interessati dalle infezioni invasive.



**Resistenze rilevate nel 2013.** La Tabella 6 illustra le resistenze osservate in Campania, attraverso i Laboratori della rete *Si.Re.Ar.*, su 2.798 isolati di *K. pneumoniae*.

L'analisi comparata delle suscettibilità è stata effettuata per le seguenti Classi di antibiotici: *Cefalosporine di III generazione*, *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi*.

La Figura 4 mostra, per tali Classi, i confronti tra le resistenze osservate in Campania nel 2013 e quelle riportate nello stesso periodo dalla rete *EARS-net* per Italia ed Europa.

La Figura 5 illustra i *trend* osservati in Campania nel periodo 2010-2013 per le stesse Classi.

- *Cefalosporine di III generazione.* In Campania, vista la notevole diffusione delle *ESBL*, la percentuale di resistenza rilevata nel 2013 (71,6% su 275 isolati) è molto più elevata (Fig.4) rispetto alla media riportata da *EARS-net* per i Paesi UE (30,0% su 18.309 isolati) e per l'Italia (55,1% su 1.441 isolati). In Europa ed Italia il *trend* 2010-2013 mostra ancora un incremento significativo. In Campania, il *trend* 2010-2013 per la resistenza alle *Cefalosporine di III generazione* è di tipo lineare (Fig.5), con percentuali sostanzialmente stabili soprattutto negli ultimi tre anni.
- *Fluorochinoloni.* I livelli di resistenza osservati in Campania nel 2013 restano decisamente più elevati rispetto alla media dei Paesi UE (29,2% su 18.597) e dell'Italia (54,4% su 1.428). Sia in Europa che in l'Italia, nel periodo 2010-13 il *trend* mostra un significativo incremento. Invece il *trend* 2010-13 calcolato per la Campania non risulta significativo.
- *Aminoglicosidi.* In Campania la percentuale di ceppi invasivi resistenti alla *Gentamicina* rilevata dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2013 è stata pari al 47,4%; nello stesso anno la percentuale media di resistenza agli *Aminoglicosidi* nei Paesi UE riferita dall'*EARS-net* è stata pari al 24,5% su 18.625 isolati, mentre in Italia sono risultati resistenti il 44,9% dei 1.438 isolati invasivi. In tutte le tre realtà geografiche il *trend* mostra un incremento significativo, ma tale andamento potrebbe essere influenzato dal passaggio ai *breakpoint* *EUCAST*, che in Campania è avvenuto nel 2012.
- *Carbapenemi.* In Campania la percentuale di *K. pneumoniae* resistenti ai *Carbapenemi* registrata nel 2013 dalla rete *Si.Re.Ar.*, pari al 51,7% per *Meropenem*, risulta particolarmente elevata rispetto alla medie europea (8,3% su 17.910 ceppi) ed italiana (34,3% su 1.453 isolati) riportate dall'*EARS-net* (Fig. 4). Inoltre, in Campania il fenomeno *CPE* negli ultimi anni è in netta espansione: il *trend* 2010-2013 della resistenza di *K. pneumoniae* ai *Carbapenemi* mostra un incremento significativo (Fig. 5); anche per l'Europa e l'Italia viene riportato dall'*EARS-net* un incremento significativo dei *trend* 2010-2013.

La rilevanza del fenomeno *CPE*, che desta notevole preoccupazione nelle Organizzazioni sanitarie internazionali, ha indotto diversi Paesi UE, tra cui l'Italia, ad emanare raccomandazioni sulle misure di controllo, che includono la ricerca attiva dei casi e le precauzioni da adottare in ambito assistenziale, in particolare nell'ambiente ospedaliero. La diffusione di tali misure è stata oggetto di provvedimenti regionali anche in Campania, come già riferito nella sezione precedente.

Il rapporto che descrive i risultati della prima esperienza europea sulla Sorveglianza delle *CPE* è stato pubblicato nel Novembre 2013 sul sito dell'ECDC all'indirizzo:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>

Figura 4. Confronto tra le resistenze degli isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2013

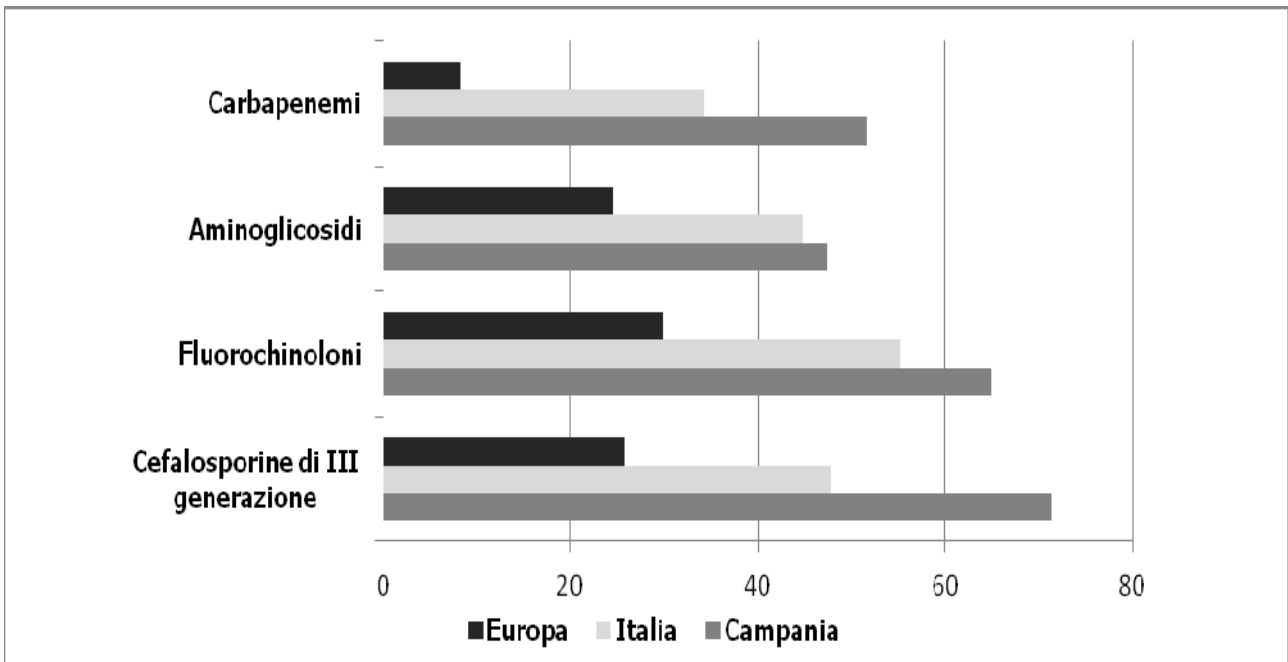
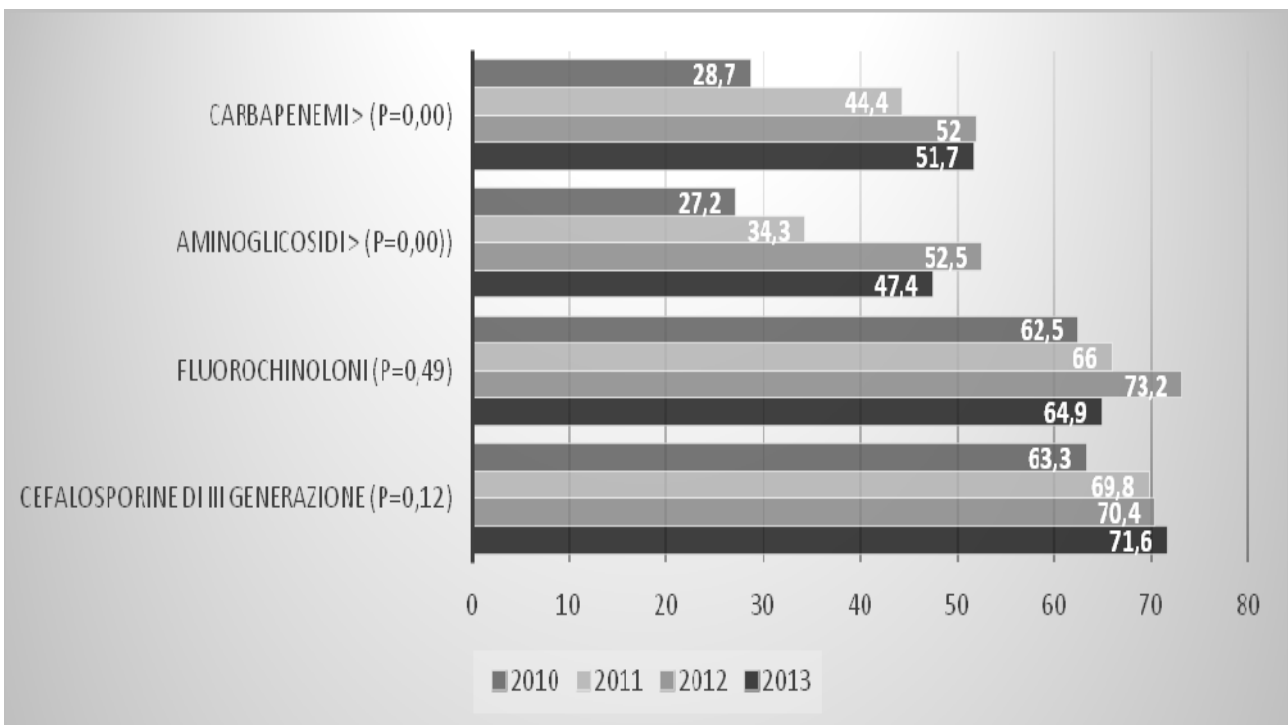


Figura 5. Trend 2010-13 delle resistenze a Carbapenemi, Aminoglicosidi, Fluorochinoloni e Cefalosporine di III generazione degli isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati in Campania



In Campania la percentuale di isolati invasivi con resistenza combinata a *Cefalosporine di III generazione*, *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi*, nel 2013 è stata pari al 76,51%, su 281 ceppi testati verso le tre Classi di antibiotici (Fig. 6). In Europa la percentuale media di co-resistenza rilevata dall'*EARS-net* a tutte le tre Classi è stata del 20,9%, mentre in Italia è stata pari al 41,8%. In entrambi i casi il *trend* 2010-13 mostra un incremento significativo. Inoltre, nelle tre realtà a confronto, nel 2013 tale profilo di co-resistenza è risultato il più frequente tra le diverse possibili combinazioni espresse da *K. pneumoniae*.

La tendenza alla rapida diffusione dei ceppi MDR di *K. pneumoniae* osservata in Campania ha assunto, negli ultimi anni, caratteristiche che appaiono particolarmente critiche nell'ambito dello scenario europeo descritto dall'*EARS-net*.

In effetti, la percentuale di *K. pneumoniae* resistenti ai *Carbapenemi* osservata nel 2013 in Italia è una delle più elevate d'Europa, seconda solo a quella della Grecia; ebbene, quella rilevata in Campania è ancora più critica, dal momento che tende ad allinearsi a valori prossimi a quelli osservati nei Paesi ai quali le Organizzazioni sanitarie internazionali rivolgono la maggiore attenzione. Ciò sta inducendo anche le nostre istituzioni sanitarie a valutare l'adozione di specifici provvedimenti sulle attività prescrittive, che siano affiancati da efficaci misure di prevenzione e controllo da introdurre in diversi contesti assistenziali.

**Figura 6. Resistenze combinate a Cefalosporine di III generazione, Fluorochinoloni ed Aminoglicosidi degli isolati invasivi di *K. pneumoniae* rilevati in Campania nel 2013**

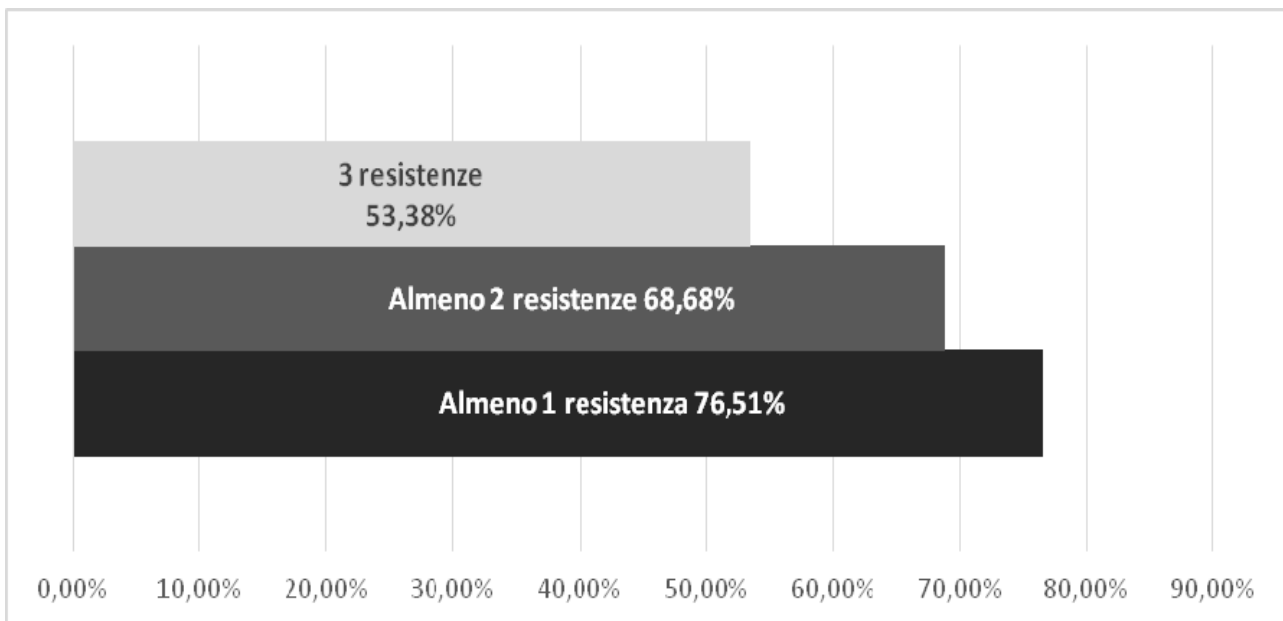




Tabella 6. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Klebsiella pneumoniae*

<i>Klebsiella pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2.798						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 305						RESPIRATORI Numero di isolati = 697					
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	2247	<b>31,1</b>	6,3	62,6	29.2-33.1	AMK	287	<b>47,4</b>	8,7	43,9	41.5-53.3	AMK	665	<b>43,2</b>	5,1	51,7	39.4-47.1
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	2658	25,3	11,4	63,3	23.7-27.0	GEN	284	37,7	14,8	47,5	32.1-43.6	GEN	660	27	19,5	53,5	23.7-30.6
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	932	<b>43,3</b>	0,3	56,3	40.1-46.6	TOB	109	<b>57,8</b>	0	42,2	48.0-67.1	TOB	186	<b>57,5</b>	0	42,5	50.0-64.6
Amoxicilina/Acido clavul.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	2559	55,8	0	44,2	53.8-57.7	AMC	286	75,2	0	24,8	69.7-80.0	AMC	625	64,6	0	35,4	60.7-68.3
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	2542	<b>47,5</b>	4,8	47,8	45.5-49.5	TZP	263	<b>68,1</b>	4,9	27	62.0-73.6	TZP	632	<b>58,7</b>	3,3	38	54.7-62.6
Cefuroxima	Cephems	Cephalosporin II	CXM	1141	<b>50,5</b>	0	49,5	47.6-53.4	CXM	114	<b>69,3</b>	0	30,7	59.9-77.4		208	<b>65,9</b>	0	34,1	59.0-72.2
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	2238	<b>42,3</b>	5,3	52,4	40.2-44.4	FEP	240	<b>65,4</b>	3,3	31,2	59.0-71.3	FEP	573	<b>55,8</b>	4,9	39,3	51.6-59.9
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	2629	<b>49,4</b>	0,4	50,2	47.5-51.3	CTX	275	<b>71,6</b>	0,4	28	65.8-76.8	CTX	654	<b>61,6</b>	0,2	38,2	57.7-65.3
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	2622	<b>48,4</b>	1,9	49,7	46.5-50.3	CAZ	279	<b>70,3</b>	0,7	29	64.5-75.5	CAZ	646	<b>61,9</b>	1,1	37	58.0-65.6
Trimetoprima/Sulfametos.	Folate pathway inhib.		SXT	2650	<b>45,5</b>	0,4	54,1	43.6-47.4	SXT	285	<b>57,9</b>	0,7	41,4	51.9-63.7	SXT	642	<b>55,5</b>	0,3	44,2	51.6-59.4
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	452	<b>54</b>	2,2	43,8	49.3-58.7												
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1972	<b>30,2</b>	11,2	58,6	28.2-32.3	IPM	276	<b>46,4</b>	12,7	40,9	40.4-52.5	IPM	623	<b>36,8</b>	13,6	49,6	33.0-40.7
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	2552	<b>31,9</b>	2,2	65,9	30.1-33.8	MEM	263	<b>51,7</b>	3	45,2	45.5-57.9	MEM	624	<b>45,2</b>	3,2	51,6	41.3-49.2
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	2219	<b>39,8</b>	0,7	59,5	37.8-41.9	ETP	244	<b>64,3</b>	0,8	34,8	57.9-70.2	ETP	559	<b>54,6</b>	0,5	44,9	50.4-58.8
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	1522	<b>98,4</b>	0	1,6	97.6-98.9	AMP	143	<b>98,6</b>	0	1,4	94.5-99.8	AMP	253	<b>98,4</b>	0	1,6	95.7-99.5
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	517	<b>79,1</b>	2,1	18,8	75.3-82.5	PIP	99	<b>86,9</b>	1	12,1	78.3-92.6	PIP	200	<b>82</b>	2	16	75.8-86.9
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	2591	<b>48,8</b>	1,4	49,8	46.9-50.7	CIP	281	<b>68,7</b>	0,7	30,6	62.9-74.0	CIP	643	<b>58,5</b>	1,2	40,3	54.6-62.3
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	816	<b>47,4</b>	0,6	52	43.9-50.9	LVX	131	<b>64,9</b>	0	35,1	56.0-72.9	LVX	237	<b>59,9</b>	0,4	39,7	53.3-66.1
Fosfomicina	Fosfomycins	Fosfomycins	FOS	2414	<b>33,8</b>	0,2	65,9	31.9-35.7	FOS	219	<b>40,2</b>	0,5	59,4	33.7-47.0	FOS	573	<b>36,3</b>	0,5	63,2	32.4-40.4
Tigecycline	Tetracyclines	Glycylglycines	TGC	1440	<b>28,5</b>	18,5	53	26.2-30.9	TGC	211	<b>40,8</b>	27	32,2	34.2-47.8	TGC	463	<b>32</b>	19	49	27.8-36.5

## ***Pseudomonas aeruginosa***

Anche nel 2013 *P. aeruginosa* è risultato in Campania il terzo patogeno per frequenza di isolamento da tutti i campioni clinici, con 3.245 ceppi rilevati dalla rete *Si.Re.Ar.* .

*P. aeruginosa* è un patogeno opportunisto, con localizzazioni ubiquitarie, responsabile di diversi processi infettivi. Difatti, rappresenta una delle cause principali di infezione in pazienti ospedalizzati e/o immunocompromessi, nei quali è frequentemente coinvolto nelle polmoniti associate a ventilazione assistita e nelle infezioni del sangue e del tratto urinario; inoltre, è comunemente causa di infezioni della pelle e di otiti esterne; è responsabile di gravi complicanze nei pazienti con fibrosi cistica; infine, è comunemente presente nei reparti per ustionati. Dallo Studio di prevalenza condotto in Europa nel 2011-12, *P. aeruginosa* è risultato tra i cinque batteri più frequentemente isolati nelle infezioni correlate all'assistenza (ICA).

*P. aeruginosa* è caratterizzato, oltre che dalla tipica ubiquità ambientale, anche da una grande versatilità e, grazie alle sua proprietà di membrana, che esclude selettivamente il passaggio di diverse sostanze, esprime tolleranza intrinseca a diversi antibiotici, detergenti e disinfettanti. Pertanto, in ambiente ospedaliero l'eradicazione di *P. aeruginosa* risulta particolarmente problematica.

Nella maggioranza di paesi europei l'*EARS-net* ha rilevato, nel 2013, percentuali di resistenza superiori al 10% per tutti le Classi di antibiotici sotto sorveglianza. In particolare, è comune anche la resistenza ai *Carbapenemi*, con una media UE del 17,6% e percentuali nazionali che variano tra il 2,9% e il 60,5%.

Anche le resistenze combinate sono molto frequenti: nel 2013 in Europa il 13,0% degli isolati invasivi sono risultati resistenti ad almeno tre gruppi antimicrobici, ed il 4,6% erano resistenti a tutti e cinque i gruppi sotto sorveglianza (*EARS-net* 2013).

Alla luce delle resistenze intrinseche espresse da *P. aeruginosa*, sono considerate attive sui ceppi selvatici di tale opportunisto solo alcune Classi di antimicrobici: i *Fluorochinoloni*, gli *Aminoglicosidi*, alcuni  $\beta$ -lattamici (*Piperacillina+tazobactam*, *Ceftazidime*, *Cefepime*), alcuni *Carbapenemi* (*Imipenem*, *Doripenem* e *Meropenem*) ed alcune *Polimixine*, quali la *Colistina*.

Tuttavia, anche verso tali molecole *P. aeruginosa* può esprimere frequentemente fenotipi di resistenza, dovuti a molteplici meccanismi, quali:

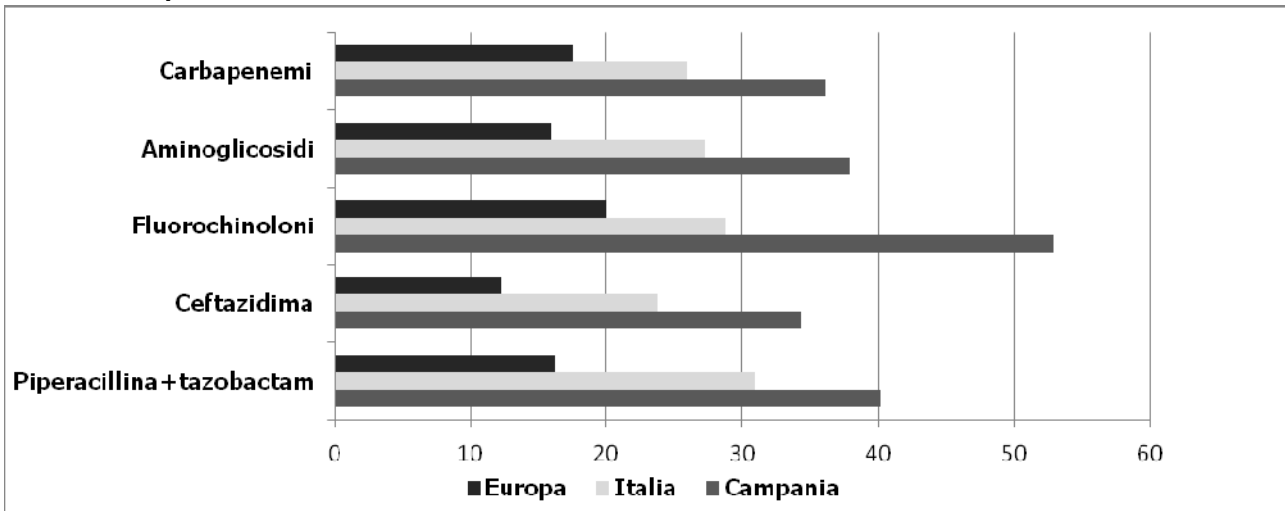
- modifiche mutazionali delle *topoisomerasi* (*Fluorochinoloni*) o delle proteine ribosomiali (*Aminoglicosidi*);
- derepressioni mutazionali delle *beta-lattamasi AmpC*;
- perdita mutazionale di proteine di membrana che impediscono l'assorbimento di molecole come i *Carbapenemi*;
- deregolazione dei sistemi di efflusso ( $\beta$ -lattamici, *Fluorochinoloni* ed *Aminoglicosidi*);
- trasmissione *plasmidica* di enzimi in grado di modificare  $\beta$ -lattamici ed *Aminoglicosidi*.

**Resistenze rilevate nel 2013.** La Tabella 7 mostra la sintesi delle resistenze rilevate sui ceppi invasivi di *P. aeruginosa* isolati dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar.*

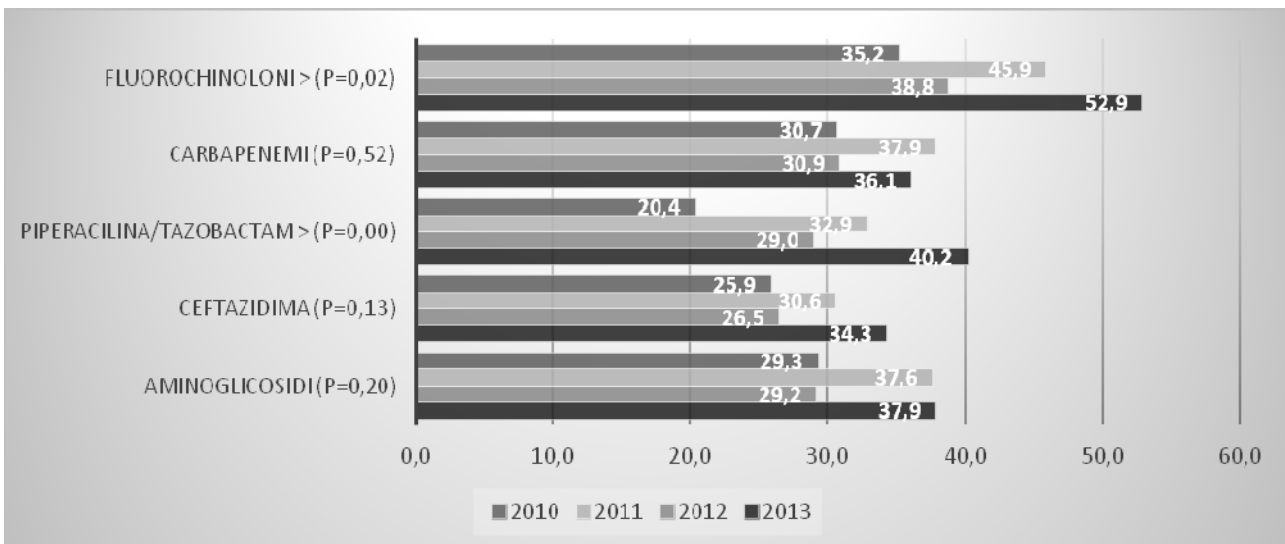
L'analisi comparata riguarda i *Fluorochinoloni*, gli *Aminoglicosidi*, i *Carbapenemi*, *Piperacillina+tazobactam* e *Ceftazidime*. Per tutte queste molecole la rete della Campania nel 2013 ha rilevato livelli di resistenza più elevati rispetto a quelli osservati in Europa ed in Italia (Fig. 7)

Le Figure 7 e 8 mostrano rispettivamente i confronti, per le stesse Classi di antibiotici, tra le resistenze rilevate in Europa, in Italia e in Campania, ed i *trend* osservati in Campania nel quadriennio 2010-13.

**Figura 7. Confronto tra le resistenze degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2013**



**Figura 8. Trend 2010-13 delle resistenze a Fluorochinoloni, Carbapenemi, Ceftazidima ed Aminoglicosidi degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* rilevati in Campania**



- *Fluorochinoloni*. La percentuale di resistenza degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* alla *Levofloxacin* in Campania è stata pari al 52,9% su 121 ceppi, nettamente superiore sia alla media europea (20,0% su 11' 800 ceppi) che italiana (28,7% su 773 isolati). Il *trend* calcolato per la Campania risulta significativo, anche se i *breakpoint EUCAST*, essendo più conservativi

rispetto a quelli *CLSI*, potrebbero influenzare l'analisi del periodo (Fig. 8). I *trend* osservati dall'*EARS-net* in Europa ed in Italia nel periodo 2010-13 non mostrano variazioni significative.

- *Aminoglicosidi*. La percentuale di resistenza di *P. aeruginosa* verso gli *Aminoglicosidi* rilevata dal *Si.Re.Ar.* nel 2013 è pari al 37,9%, marcatamente più elevata (Fig. 7) rispetto a quelle riportate dall'*EARS-net* per Europa (15,9% su 11'916 ceppi) ed Italia (27,2% su 697 isolati); nelle tre realtà geografiche i *trend* nel periodo 2010-13 non hanno mostrato variazioni significative.
- *Carbapenemi*. La percentuale di resistenza rilevata in Campania è stata nel 2013 pari al 36,1%, *vs* il 17,6% in Europa (su 11'842 ceppi) ed il 25,9% in Italia (su 788 isolati). Il *trend* 2010-13 risulta non significativo sia in Europa che in Italia, ma in quest'ultimo caso lo è solo escludendo i Laboratori che non inviano dati da almeno quattro anni (come i Laboratori della Campania).
- *Piperacillina+tazobactam*. La percentuale di resistenze rilevata in Campania nel 2013 è stata pari al 40,2% degli isolati invasivi, contro il 16,2% della media UE (su 11'021 ceppi) ed il 30,9% dell'Italia. In Campania il *trend* 2010-2013 mostra un incremento significativo nel periodo; tuttavia, tale andamento può essere stato influenzato dal passaggio ai criteri interpretativi *EUCAST*. I *trend* osservati in Europa ed in Italia non risultano significativi (*EARS-net* 2013).
- *Ceftazidima*. I livelli di resistenza rilevati nel 2013 in Campania (34,3% su 201 isolati) si discostano decisamente (Fig. 7) da quelli osservati dall'*EARS-net* in Europa (12,2% su 11'549 isolati) ed in Italia (23,7% su 722 ceppi). Anche in questo caso, sia il *trend* europeo 2010-13 che quello italiano non sono risultati significativi.

In Campania, il 35,18% dei 189 ceppi risulta resistente ad almeno tre Classi, mentre in Europa la media delle resistenze combinate ad almeno 3 Classi è stata nel 2013 del 13,0% su 11'928 isolati; in Italia tale percentuale è risultata del 24,5% su 779 isolati. Inoltre, in Campania la rete *Si.Re.Ar.* nel 2013 ha testato 89 isolati invasivi verso tutte le 5 Classi di antibiotici sotto sorveglianza (*Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi*, *Carbapenemi*, *Ceftazidima* e *Piperacillina+tazobactam*). Il fenotipo co-resistente a tutte le 5 Classi è stato rilevato nel 12,2% dei casi. In Europa il fenotipo MDR con 5 resistente è risultato il più frequente tra tutte le possibili combinazioni di co-resistenza, ma con percentuali (4,6%) inferiori a quelle rilevate dalla rete *Si.Re.Ar.* (Fig. 9).

**Figura 9. Percentuali di resistenze combinate negli isolati invasivi di *P. aeruginosa* rielati in Campania nel 2013**

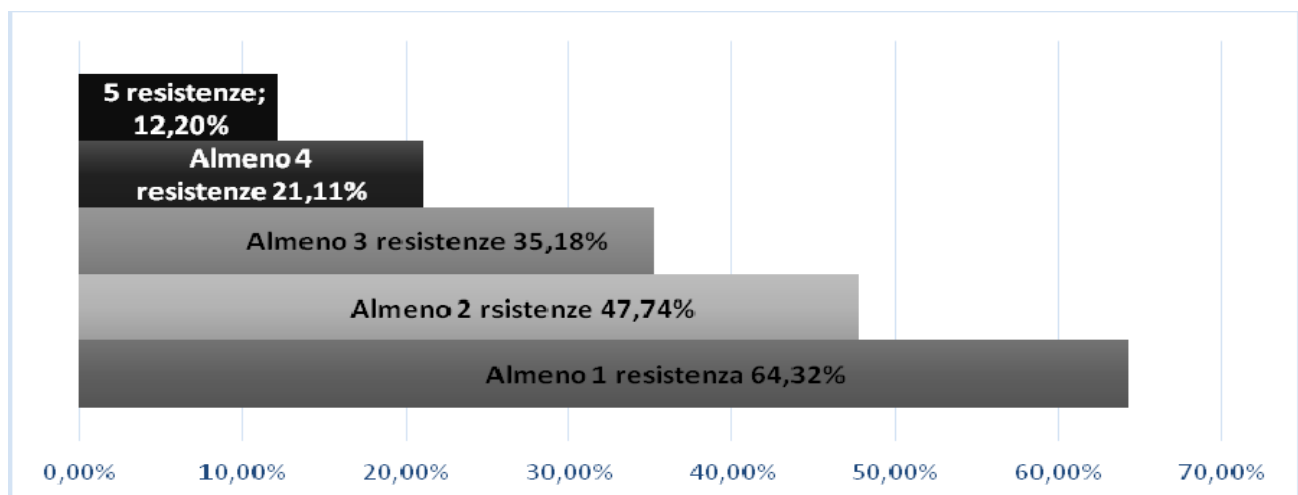


Tabella 7. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 3.245						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 218						RESPIRATORI Numero di isolati = 1.511					
Nome 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	3017	<b>22,1</b>	3,0	74,9	20.6-23.6	AMK	209	<b>19,1</b>	3,8	77,0	14.1-25.2	AMK	1428	<b>25,1</b>	2,6	72,3	22.9-27.4
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	3007	<b>32,4</b>	0,1	67,4	30.7-34.1	GEN	203	<b>37,9</b>	0,0	62,1	31.3-45.0	GEN	1354	<b>34,1</b>	0,1	65,7	31.6-36.7
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1025	<b>38,4</b>	0,1	61,5	35.4-41.5	TOB	101	<b>47,5</b>	0,0	52,5	37.6-57.6	TOB	417	<b>37,6</b>	0,2	62,1	33.0-42.5
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	1008	<b>41,8</b>	0,8	57,4	38.7-44.9	PIP	106	<b>49,1</b>	0,9	50,0	39.3-58.9	PIP	490	<b>37,6</b>	0,8	61,6	33.3-42.1
Piperacilina/Tazobactam	Beta-lactam+Inib.		TZP	2747	<b>37,0</b>	1,3	61,7	35.2-38.8	TZP	184	<b>40,2</b>	2,2	57,6	33.1-47.7	TZP	1248	<b>36,8</b>	1,5	61,7	34.1-39.6
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	2624	<b>30,5</b>	0,2	69,3	28.7-32.3	FEP	162	<b>30,9</b>	0,6	68,5	24.0-38.7	FEP	1166	<b>30,2</b>	0,3	69,6	27.6-32.9
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	3003	<b>30,5</b>	0,3	69,2	28.9-32.2	CAZ	201	<b>34,3</b>	0,0	65,7	27.9-41.4	CAZ	1382	<b>30,4</b>	0,3	69,3	28.0-32.9
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	2654	<b>31,0</b>	5,9	63,1	29.3-32.8	IPM	202	<b>36,1</b>	5,9	57,9	29.6-43.2	IPM	1295	<b>33,9</b>	5,4	60,7	31.3-36.6
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	2903	<b>19,6</b>	12,8	67,7	18.2-21.1	MEM	192	<b>22,9</b>	17,2	59,9	17.3-29.6	MEM	1323	<b>22,8</b>	13,1	64,2	20.6-25.2
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	2965	<b>33,9</b>	6,0	60,0	32.2-35.6	CIP	201	<b>37,8</b>	5,0	57,2	31.1-44.9	CIP	1334	<b>32,2</b>	6,0	61,8	29.7-34.8
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1331	<b>42,6</b>	7,8	49,6	39.9-45.3	LVX	121	<b>52,9</b>	6,6	40,5	43.6-62.0	LVX	565	<b>46,7</b>	7,3	46,0	42.5-50.9
Colistin	Lipopeptides		COL	2492	<b>5,7</b>	0,0	94,3	4.8-6.7	COL	190	<b>4,2</b>	0,0	95,8	2.0-8.4	COL	1250	<b>6,0</b>	0,0	94,0	4.8-7.5

## ***Acinetobacter baumannii complex***

Il Genere *Acinetobacter* è stato incluso in via sperimentale nella sorveglianza europea della rete *EARS-net* a partire dal 2012. Tuttavia, il numero di isolati in Europa per tale genere è ancora limitato, per cui il network europeo esprime ancora cautela nell'interpretazione dei risultati. La sorveglianza europea si limita ai casi identificati a livello di Genere, viste le difficoltà tuttora esistenti nei metodi di identificazione di Specie. In Campania, la rete *Si.Re.Ar.* effettua rilevazioni su isolati clinici del Genere *Acinetobacter* a partire dal 2010.

I batteri appartenenti all'*Acinetobacter baumannii Complex*, costituito dalle specie *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis*, in molti Paesi europei si sono progressivamente affermati quali patogeni nosocomiali responsabili di polmoniti, specie associate alla ventilazione assistita, infezioni del sangue associate a linee centrali, infezioni del tratto urinario, infezioni del sito chirurgico ed altri tipi di infezioni correlate all'assistenza.

Il gruppo *Acinetobacter baumannii* esprime un numero limitato di fattori di virulenza, per cui le infezioni sono più frequenti nei pazienti critici e/o debilitati. Infatti, ad eccezione del *lipopolisaccaride* della parete, la maggior parte degli altri fattori di virulenza, come le *batteriocine*, l'*incapsulamento* e la prolungata vitalità in condizioni di scarsa umidità sembrano favorire la sopravvivenza prolungata, piuttosto che l'invasività vera e propria. D'altro canto, la stessa capacità di restare a lungo vitale in diversi ambienti è un fattore che contribuisce notevolmente alla diffusione nosocomiale, soprattutto nei reparti di terapia intensiva.

I fattori di rischio per l'infezione comprendono l'età avanzata, la contemporanea presenza di patologie gravi, l'immunosoppressione, i traumi o le ustioni gravi, le procedure invasive, la presenza prolungata di *device invasivi*, la ventilazione meccanica, nonché trattamenti antibiotici precedenti. I rischi per l'acquisizione di un ceppo multi-resistente (*MDR*) sono simili: la ventilazione meccanica prolungata, la degenza prolungata in terapia intensiva, l'esposizione ai pazienti infetti o colonizzati, una maggiore gravità della patologia sottostante e la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro, specialmente *Cefalosporine di III generazione*, *Fluoroquinoloni* e *Carbapenemi*. Tali fattori hanno determinato la tendenza alla circolazione endemica delle forme *MDR* in alcune aree assistenziali (principalmente di Terapia Intensiva), soprattutto in alcune realtà geografiche (Italia, Grecia, Romania, etc.).

*Acinetobacter spp.* può acquisire resistenza a diversi principi attivi attraverso una serie di meccanismi, alcuni dei quali sono sovrapponibili a quelli mostrati da *P. aeruginosa*:

- modifiche mutazionali delle *topoisomerasi* (*Fluoroquinoloni*) o delle proteine ribosomiali (*Aminoglicosidi*);
- perdita mutazionale delle proteine di membrana che impediscono l'assorbimento di molecole come i *Carbapenemi*;
- deregolazione dei sistemi di efflusso ( $\beta$ -lattamici, *Fluoroquinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Tigeciclina*);
- trasmissione mediata da *plasmidi* dei determinanti di resistenza ai  $\beta$ -lattamici, *Aminoglicosidi* (enzimi modificanti gli *Aminoglicosidi*, *metilasi ribosomiali 16s* che conferiscono alto livello di resistenza agli *Aminoglicosidi*) e *Carbapenemi* (*Metallo beta-lattamasi* e *Carbapenemasi OXA*).

**Resistenze rilevate nel 2013.** Al pari di altri non-fermentanti quali *P. aeruginosa*, anche i batteri appartenenti all'*Acinetobacter baumannii complex* sono intrinsecamente resistenti a molti

antibiotici, grazie alle proprietà selettive della membrana esterna. Possono risultare attivi in varia misura alcune Classi di principi attivi: alcuni *Fluorochinoloni*, gli *Aminoglicosidi*, i *Carbapenemi* (*Imipenem*, *Doripenem* e *Meropenem*), le *Polimixine* (*Colistina*). Invece, non esiste ancora un accordo sui *breakpoint* e sull'effettiva esistenza di prove d'efficacia per le *Polimixine* e la *Tigeciclina*, nonostante la suscettibilità a tali molecole spesso espressa "in vitro" da *Acinetobacter*, ed anche sull'efficacia dei trattamenti con *Ampicillina+sulbactam*.

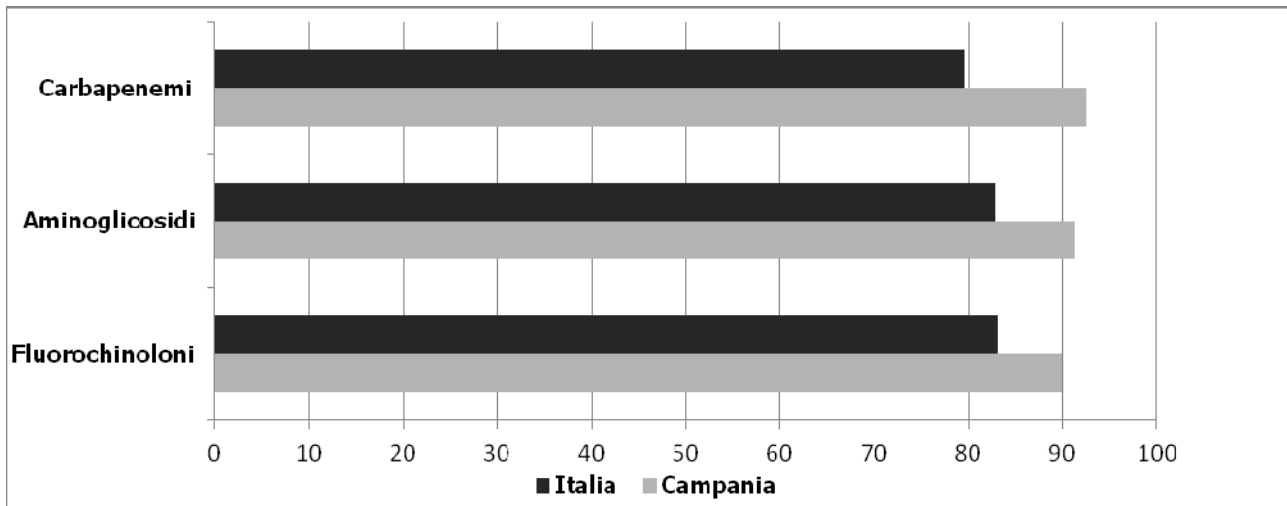
Gli antibiotici sottoposti ad analisi nel 2013 sono: *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi*, *Carbapenemi* e la *Tigeciclina*.

La Tabella 8 descrive le resistenze rilevate nei ceppi invasivi di *A. baumannii complex* isolati dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar.* nel 2013.

La Figura 10 mostra i confronti tra le resistenze rilevate in Italia e Campania per *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi* (l'*EARS-net* non riporta una percentuale media di resistenza per l'Europa). Per tutte le 3 Classi, i livelli di resistenza osservati in Campania sono più elevati rispetto alle medie italiane rilevate dall'*EARS-net*:

- nel 2013 la percentuale di resistenza ai *Fluorochinoloni* rilevata in Campania è stata pari al 89,9%, contro il 83,1% dei 472 ceppi invasivi rilevati in Italia;
- in Campania la percentuale di resistenza agli *Aminoglicosidi* nel 2013 è stata pari al 91,3%, mentre in Italia è risultato resistente l'82,9% dei 468 isolati invasivi saggiati;
- nel 2013 la percentuale di isolati resistenti ai *Carbapenemi* è risultata in Campania pari al 92,5%, in Italia al 79,5% su 468 isolati. I livelli di resistenza registrati in Campania dalla rete *Si.Re.Ar.* sono più elevati di tutte le medie nazionali rilevate della rete *EARS-net* in Europa.

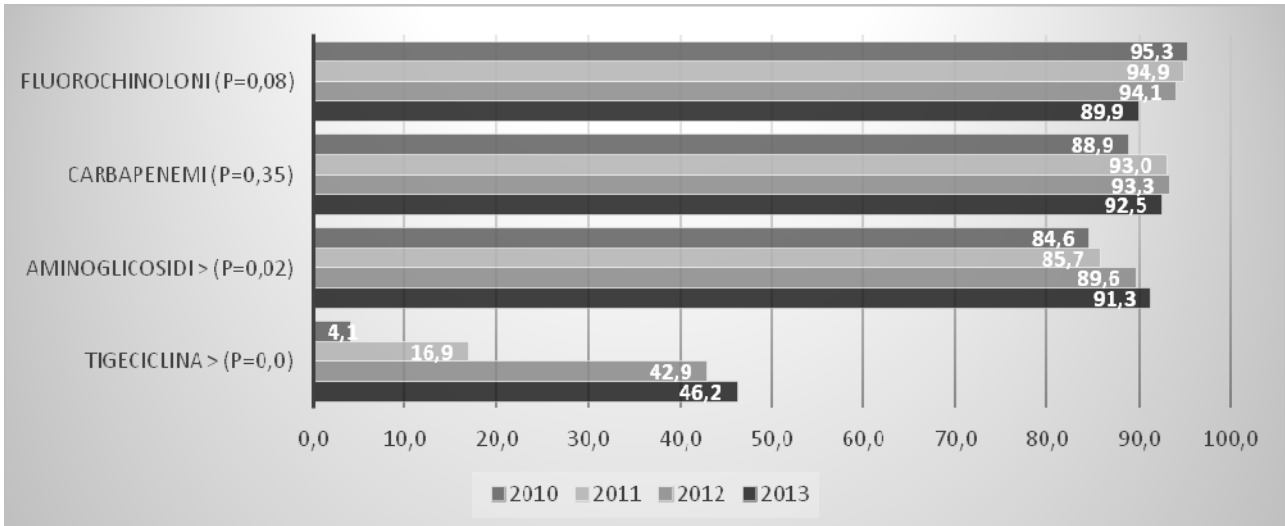
**Figura 10. Confronto tra le resistenze a Carbapenemi, Aminoglicosidi e Fluorochinoloni degli isolati invasivi di *A. baumannii complex* rilevati in Italia e Campania nel 2013**



La figura 11 mostra i *trend* osservati in Campania nel quadriennio 2010-2013 per *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi*, *Carbapenemi* e *Tigeciclina*. Per *Fluorochinoloni* e *Carbapenemi* non si registrano

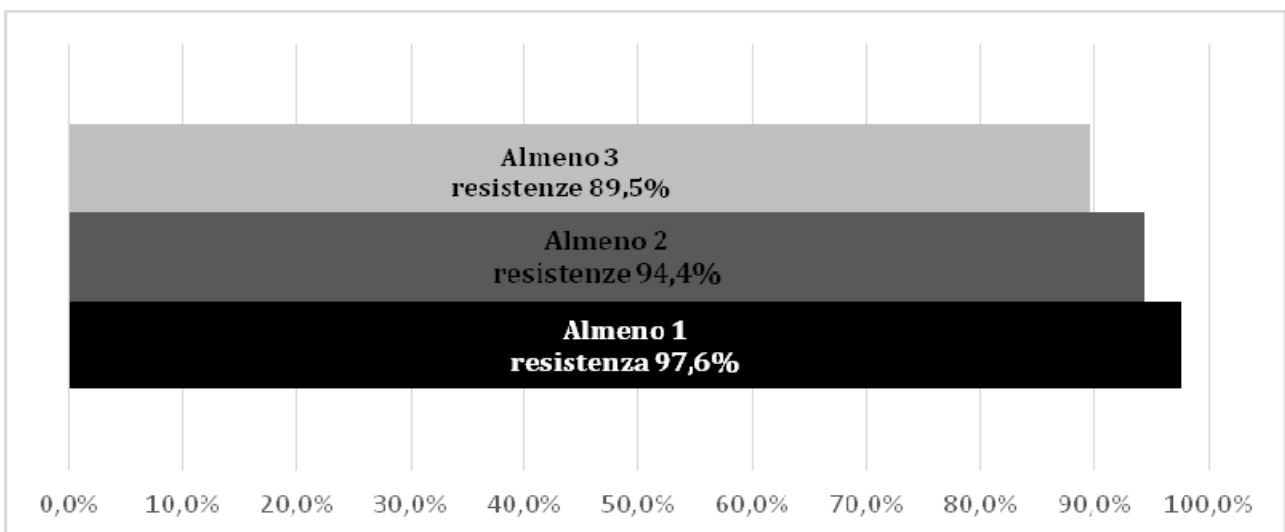
variazioni significative, mentre per *Aminoglicosidi* e per *Tigeciclina* si registra nel medesimo periodo un *trend* in significativo incremento.

**Figura 11. Trend 2010-13 delle resistenze a Fluorochinoloni, Carbapenemi, Aminoglicosidi e Tigeciclina degli isolati invasivi di *A. baumannii complex* rilevati in Campania**



In Campania le resistenze combinate di *A. baumannii complex* a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi* rilevate nel 2013 sono estremamente frequenti: la percentuale di co-resistenza verso tutte le tre Classi è stata pari all'89,5% dei 248 ceppi testati (Fig. 12). *EARS-net* riferisce che nel 2013 è risultato resistente a tutte le 3 Classi il 47,6% (da 0,0% per la Finlandia a 86,6% per la Croazia) dei 4.084 isolati rilevati in Europa, e che tale fenotipo è risultato il più comune; in Italia la percentuale è del 79,0% su 453 isolati, che resta tra le medie nazionali più alte in Europa.

**Figura 12. Percentuali di resistenze combinate a Fluorochinoloni, Aminoglicosidi, Carbapenemi, rilevate negli isolati invasivi di *A. baumannii complex* rilevati in Campania nel 2013**







**Tabella 8. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Acinetobacter baumannii***

<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>			<b>TUTTI I MATERIALI</b> Numero di isolati = 2.002					<b>SANGUE e LIQUOR</b> Numero di isolati = 279					<b>RESPIRATORI</b> Numero di isolati = 1.063							
<b>Nome dell'antibiotico</b>	<b>Antibiotic class</b>	<b>Antibiotic subclass</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	550	<b>88,4</b>	0,7	10,9	85.4-90.9	AMK	129	<b>92,2</b>	0,0	7,8	85.8-96.0	AMK	218	<b>91,3</b>	1,8	6,9	86.5-94.5
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	1862	<b>87,4</b>	0,1	12,6	85.8-88.9	GEN	254	<b>91,3</b>	0,0	8,7	87.0-94.3	GEN	1002	<b>89,7</b>	0,1	10,2	87.6-91.5
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	501	<b>84,0</b>	0,2	15,8	80.4-87.0	TOB	103	<b>82,5</b>	0,0	17,5	73.5-89.0	TOB	196	<b>88,8</b>	0,0	11,2	83.3-92.7
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	1320	<b>97,9</b>	0,2	1,9	96.9-98.6	FEP	141	<b>98,6</b>	0,0	1,4	94.5-99.8	FEP	793	<b>98,6</b>	0,3	1,1	97.4-99.3
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	1815	<b>98,6</b>	0,0	1,4	97.9-99.1	CTX	241	<b>97,9</b>	0,4	1,7	94.9-99.2	CTX	991	<b>98,5</b>	0,0	1,5	97.5-99.1
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1338	<b>98,9</b>	0,0	1,1	98.1-99.4	CAZ	141	<b>98,6</b>	0,7	0,7	94.5-99.8	CAZ	802	<b>99,6</b>	0,0	0,4	98.8-99.9
Trimetoprima/Sulfamet.	Folate pathway inhib.		SXT	1844	<b>80,4</b>	1,1	18,5	78.5-82.2	SXT	249	<b>83,9</b>	1,2	14,9	78.6-88.1	SXT	996	<b>83,4</b>	1,3	15,3	80.9-85.6
Tigecycline	Glycylglycines		TGC	198	<b>44,9</b>	9,1	46,0	37.9-52.1	TGC	26	<b>46,2</b>	7,7	46,2	27.2-66.3	TGC	107	<b>48,6</b>	12,1	39,3	38.9-58.4
Colistín	Lipopeptides		COL	1696	<b>2,8</b>	0,0	97,2	2.1-3.7	COL	233	<b>3,4</b>	0,0	96,6	1.6-6.9	COL	949	<b>1,8</b>	0,0	98,2	1.1-2.9
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1753	<b>88,0</b>	1,9	10,1	86.4-89.5	IPM	241	<b>92,5</b>	1,2	6,2	88.2-95.4	IPM	979	<b>90,6</b>	1,8	7,6	88.6-92.3
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	533	<b>79,0</b>	1,5	19,5	75.2-82.3	MEM	98	<b>79,6</b>	2,0	18,4	70.0-86.8	MEM	223	<b>83,0</b>	0,9	16,1	77.3-87.6
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	1558	<b>97,7</b>	0,1	2,2	96.8-98.4	ETP	208	<b>96,6</b>	0,0	3,4	92.9-98.5	ETP	813	<b>98,6</b>	0,1	1,2	97.5-99.3
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1690	<b>92,5</b>	0,3	7,2	91.1-93.7	CIP	203	<b>92,6</b>	0,0	7,4	87.9-95.7	CIP	968	<b>95,7</b>	0,2	4,1	94.2-96.9
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	604	<b>88,2</b>	0,5	11,3	85.3-90.6	LVX	129	<b>89,9</b>	0,0	10,1	83.0-94.3	LVX	253	<b>94,1</b>	0,4	5,5	90.2-96.5

## 2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi

### *Staphylococcus aureus*

Le infezioni nosocomiali sostenute dallo "*Stafilococco aureo meticillino resistente*" (*MRSA*), sono una delle più frequenti forme di infezione da germi antibiotico resistenti trasmesse nell'ambiente ospedaliero; tali forme determinano spesso prolungamenti delle degenze e tassi di mortalità più elevati, vista la sempre minore efficacia dei regimi terapeutici alternativi ai  $\beta$ -lattamici (*EARS-net* 2013).

La resistenza alla *Meticillina* ed a tutti i  $\beta$ -lattamici da parte di *S. aureus* è legata all'espressione dei geni *mec*, i quali codificano per le varianti delle *penicillin-binding protein*; tali varianti della PBP hanno bassa affinità per i  $\beta$ -lattamici, per cui ne limitano l'azione di blocco sulla sintesi della parete cellulare batterica; accanto al più frequente gene *mecA*, si è affermato più recentemente il gene *mecC*: i due determinanti codificano rispettivamente per *PBP<sub>2a</sub>* e *PBP<sub>2c</sub>*. L'espressione genetica della *meticillino-resistenza*, può avvenire con diversi gradi, da "fenotipicamente suscettibile" ad "altamente resistente", a loro volta dipendenti dalla quantità di PBP alterata prodotta. Trattamenti inadeguati (per durata e/o dosaggio) con  $\beta$ -lattamici esercitano un'azione selettiva su popolazioni batteriche di *S. aureus* eterogeneamente resistenti alla *Meticillina*, causando l'espansione clonale di sottostanti popolazioni ad alta resistenza, le quali possono rapidamente divenire prevalenti nell'ospite.

Inoltre, *S. aureus* può acquisire resistenza a diverse altre Classi di antimicrobici:

- alla *Rifampicina*, per una mutazione del gene *rpoB*, il quale codifica per una *RNA polimerasi* con bassa affinità verso tutta la Classe delle *Rifamicine* (compresa la *Rifampicina*). Di solito questo meccanismo si instaura in caso di monoterapia: pertanto, la *Rifampicina* dovrebbe essere utilizzata verso lo *S. aureus* solo se in terapia combinata con altre Classi di antibiotici.
- Ai *Fluorochinoloni*, per mutazioni dei geni *ParC* o *ParE* (sub unità di *topoisomerasi IV*), o ancora del gene *GyrA* (sub unità della *DNA girasi/topoisomerasi IV*); inoltre, nella resistenza ai *Fluorochinoloni* possono intervenire anche modifiche dei sistemi di efflusso.
- Al *Linezolid*, per meccanismi mutazionali, che riguardano il sito *target* del *rRNA* nella sub unità ribosomiale *23s*, ma anche non mutazionali, che comportano l'acquisizione di un gene di resistenza naturale mediato da plasmidi, *cfr* (*cloramfenicolo – florfenicolo resistenza*), il cui prodotto è una *metiltransferasi* che catalizza la metilazione del gene del *rRNA 23s*.

**Resistenze rilevate nel 2013.** La Tabella 9 mostra la sintesi delle resistenze rilevate nei ceppi invasivi di *S. aureus* isolati nel 2013 dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar*.

La Figura 13 illustra il confronto tra le percentuali di *meticillino-resistenza* rilevate in Europa, Italia e Campania nel 2013. La Figura 14 mostra il *trend* osservato in Campania nel periodo 2010-2013 per la resistenza alla *Oxacillina*, *Gentamicina* e *Levofloxacin*.

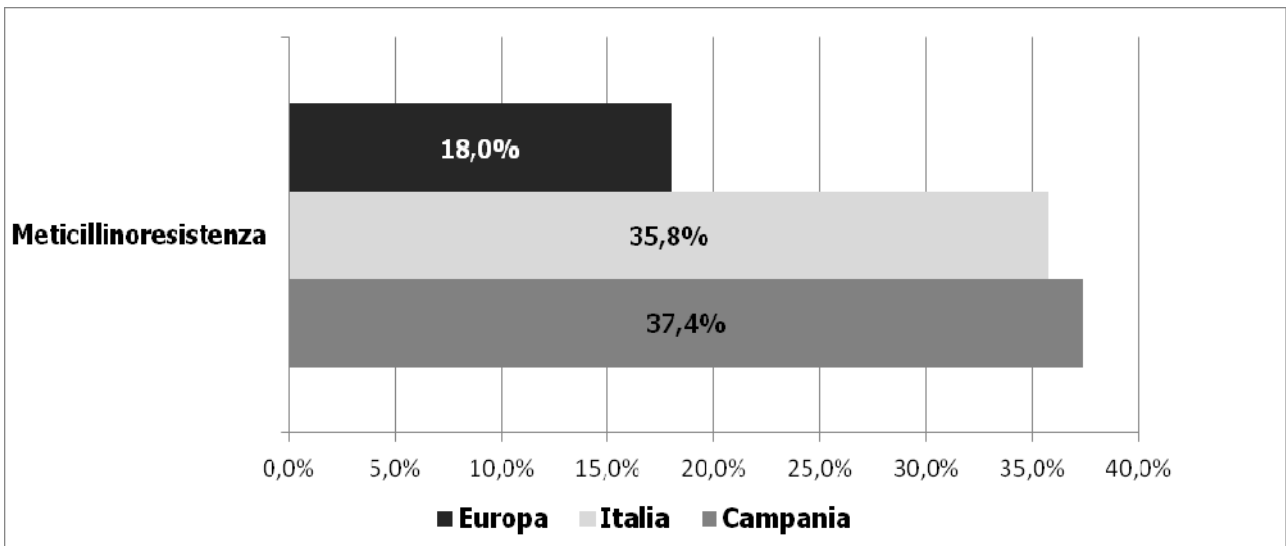
Nel periodo 2010-13 il *network EARS-net* ha rilevato in Europa un decremento significativo del *trend* per la *meticillino-resistenza* di *S. aureus*, la cui percentuale media nella popolazione europea è passata dal 22,2% al 18,0%. Tuttavia, in Europa le percentuali di *MRSA* variano

sensibilmente nei diversi Paesi. L'Italia, pur non mostrando *trend* significativi nel periodo 2010-13, resta uno dei Paesi con livelli di *meticillino-resistenza* tra i più elevati a livello continentale, con una percentuale che nel 2013 è stata pari al 35,8% su 2.394 isolati invasivi (*EARS-net* 2013).

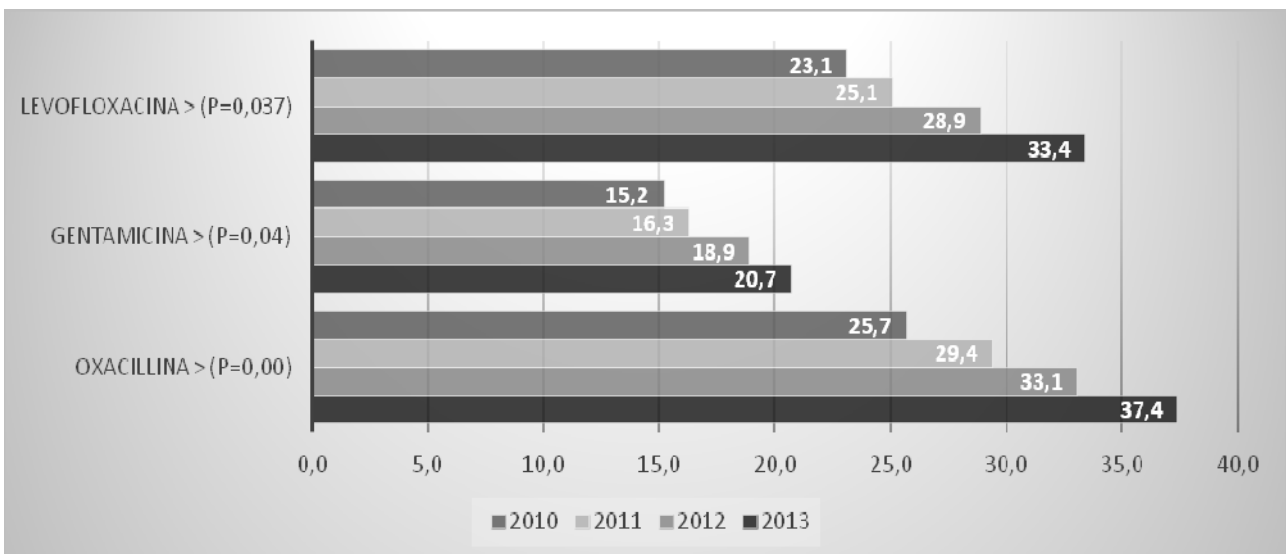
In Campania la situazione si presenta in controtendenza rispetto alle due realtà di confronto: la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato, su 444 isolati invasivi testati verso la *Oxacillina*, una percentuale di resistenza pari al 37,4%; tali valori sono stati in costante crescita negli ultimi anni, ed il *trend* 2010-2013 mostra un incremento significativo ( $p=0,037$ ).

Pertanto, nella nostra realtà regionale, restano tuttora prioritarie le strategie di riduzione del rischio di trasmissione delle forme *meticillino-resistenti* di *S. aureus*.

**Figura 13. Meticillino-resistenza espressa dagli isolati invasivi di *S. aureus*: confronto tra le percentuali rilevate nel 2013 in Europa, Italia e Campania.**



**Figura 14. *Trend* 2010-13 della resistenza a Levofloxacina, Gentamicina e Oxacillina espressa dagli isolati invasivi di *S. aureus* rilevati in Campania.**





In Campania, la rete *Si.Re.Ar.* nel 2013 ha rilevato tra gli isolati invasivi di *S. aureus* una percentuale di resistenza alla *Rifampicina* pari al 9,1%. In Europa la rete *EARS-net* ha rilevato nel 2013 una percentuale media di resistenza alla *Rifampicina* del 6,7% tra gli isolati *MRSA*, e dello 0,4 % per *S. aureus* *meticillino-sensibile* (*MSSA*).

Il calcolo del *trend* per la resistenza alla Rifampicina degli isolati invasivi di *S. aureus* rilevati dalla rete regionale non è attendibile, a causa di un *bias* dovuto all'inadeguatezza di alcuni test diagnostici adoperati nel 2012 dai Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* rispetto ai *breackpoint* EUCAST (0.064 - 0.50 µg/ml).

In Europa la rete *EARS-net* nel 2013 ha rilevato, su 34.954 isolati invasivi di *S. aureus*, una percentuale di resistenza ai *Fluorochinoloni* pari al 84,1%, tra i ceppi *MRSA*, ed al 5,7% tra gli isolati *MSSA*.

In Campania la percentuale di isolati resistenti alla *Levofloxacin*, rilevata nel 2013 su 320 ceppi invasivi di *S. aureus*, è stata del 33,4%, con un *trend* 2010-13 che non mostra un incremento significativo; la percentuale di isolati resistenti alla *Ciprofloxacina* registrata nel 2013 in Campania è stata del 38,4%.

Per quanto riguarda la suscettibilità al *Linezolid*, l'*EARS-net* nel 2013 ha rilevato, su 30.528 isolati invasivi di *S. aureus*, l'espressione della non suscettibilità nello 0,1% dei ceppi *MSSA* e nel 1,2% dei ceppi *MRSA*. In Campania nel 2013 la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato 3 isolati invasivi di *S. aureus* non suscettibili al *Linezolid*, su 397 ceppi testati.

Tabella 9. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Staphylococcus aureus*

<i>Staphylococcus aureus</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 4.314						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 444					RESPIRATORI Numero di isolati = 1.518						
Nome antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R
								95%C.I.						95%C.I.						95%C.I.
Oxacilina	Penicillins	Penicillins (Stable)	OXA	3817	<b>26,9</b>	0	73,1	25.5-28.3	OXA	390	<b>37,4</b>	0	62,6	32.6-42.4	OXA	1323	<b>22</b>	0,1	77,9	19.8-24.4
Cefoxitina	Cephems	Cephameycins	FOX	1248	<b>23,6</b>	0	76,4	21.3-26.1	FOX	118	<b>30,5</b>	0	69,5	22.5-39.8	FOX	576	<b>19,4</b>	0	80,6	16.3-22.9
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	3835	<b>83</b>	0	17	81.8-84.2	PEN	389	<b>84,3</b>	0	15,7	80.2-87.7	PEN	1291	<b>84,7</b>	0	15,3	82.6-86.6
Amoxicilina/Acido clavul.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	1321	<b>29,8</b>	0	70,2	27.4-32.4	AMC	182	<b>42,9</b>	0	57,1	35.7-50.4	AMC	240	<b>30</b>	0	70	24.4-36.3
Eritromicina	Macrolides		ERY	3979	<b>40,5</b>	0,4	59,1	39.0-42.0	ERY	409	<b>40,3</b>	0,2	59,4	35.5-45.2	ERY	1343	<b>41,3</b>	0,4	58,3	38.7-44.0
Clindamicina	Lincosamides		CLI	3824	<b>36,3</b>	2,9	60,8	34.8-37.9	CLI	406	<b>37,2</b>	5,9	56,9	32.5-42.1	CLI	1351	<b>37,2</b>	0,6	62,3	34.6-39.8
Rifampicina	Ansamycins		RIF	719	<b>11</b>	0,3	88,7	8.9-13.6	RIF	77	<b>9,1</b>	0	90,9	4.0-18.4	RIF	174	<b>7,5</b>	0,6	92	4.2-12.7
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	4032	<b>19,4</b>	0	80,5	18.2-20.7	GEN	420	<b>20,7</b>	0	79,3	17.0-25.0	GEN	1364	<b>19,5</b>	0,1	80,4	17.4-21.7
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	3788	<b>0,8</b>	0	99,2	0.6-1.2	LNZ	397	<b>0,8</b>	0	99,2	0.2-2.4	LNZ	1243	<b>0,5</b>	0	99,5	0.2-1.1
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	2029	<b>29,2</b>	1,5	69,3	27.2-31.2	CIP	198	<b>38,4</b>	0	61,6	31.7-45.6	CIP	802	<b>24,3</b>	2,7	72,9	21.4-27.5
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	2417	<b>29</b>	1	70	27.2-30.9	LVX	320	<b>33,4</b>	0,3	66,2	28.3-38.9	LVX	541	<b>28,7</b>	0,2	71,2	25.0-32.7
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	4077	<b>14,9</b>	4,1	81,1	13.8-16.0	TCY	435	<b>19,8</b>	6	74,3	16.2-23.9	TCY	1342	<b>9,8</b>	3,4	86,8	8.3-11.5
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	3903	<b>2,4</b>	0	97,6	2.0-2.9	TEC	395	<b>3,3</b>	0	96,7	1.8-5.7	TEC	1339	<b>1,2</b>	0	98,8	0.7-2.0
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	3954	<b>1,2</b>	0	98,8	0.9-1.6	VAN	404	<b>2,2</b>	0	97,8	1.1-4.3	VAN	1351	<b>0,7</b>	0,1	99,3	0.3-1.4
Trimetoprima/Sulfamet.	Folate pathway inhiib.		SXT	4067	<b>7,6</b>	0,9	91,5	6.8-8.5	SXT	430	<b>10,2</b>	1,2	88,6	7.6-13.6	SXT	1360	<b>4,5</b>	0,4	95,1	3.5-5.8
Daptomycin	Lipopeptides		DAP	3321	<b>3</b>	0,2	96,8	2.5-3.7	DAP	388	<b>3,6</b>	0,3	96,1	2.1-6.1	DAP	1058	<b>2,6</b>	0	97,4	1.8-3.8

## ***Streptococcus pneumoniae***

Lo *S. pneumoniae* (Pneumococco) è responsabile di diverse forme infettive: le più frequenti sono le affezioni del tratto respiratorio che, nel caso delle polmoniti batteriche in pazienti pediatriche, di cui lo Pneumococco è il più frequente agente infettivo su scala mondiale, sono caratterizzate da tassi di mortalità elevati (*EARS-net* 2013). Meno frequenti, ma anch'esse caratterizzate da elevata mortalità in età pediatrica, sono le infezioni del sangue e le meningiti pneumococciche. I fattori di virulenza più importanti sono associati ai rivestimenti della parete cellulare; in particolare, l'antigene capsulare polisaccaridico svolge un ruolo fondamentale nell'azione protettiva verso le difese immuni dell'ospite. In base a tale antigene sono stati descritti almeno 100 diversi sierogruppi; i più frequenti in Europa sono i gruppi 1, 3, 7 e 19: quest'ultimo, nel 52% dei casi è rappresentato da ceppi con ridotta suscettibilità a *Penicillina* e/o *Macrolidi*.

La resistenza agli antibiotici  $\beta$ -lattamici di *S. pneumoniae* può manifestarsi attraverso diversi gradi di espressione fenotipica, legati alle diverse forme di mosaicismo delle sequenze geniche codificanti per la *PBP* (*Penicillin-Binding Protein*), a cui si deve il legame dei  $\beta$ -lattamici con la cellula batterica: l'azione inibente sulla sintesi della parete batterica da parte dei  $\beta$ -lattamici può avvenire solo in seguito a tale legame. Tuttavia, in caso di infezioni non meningee, il trattamento mirato con dosi elevate di *benzil-penicilline* o *aminopenicilline* dei ceppi con suscettibilità *intermedia* può avvenire ugualmente con successo.

Nei trattamenti empirici delle polmoniti batteriche è sempre più ricorrente la tendenza a rinunciare all'uso dei  $\beta$ -lattamici, anche nelle aree nelle quali l'epidemiologia locale non si presenta con elevate percentuali di non suscettibilità a tale Classe da parte di *S. pneumoniae*. In questo scenario, è sempre più frequente il ricorso empirico a regimi terapeutici alternativi basati su *Macrolidi* o *Fluorochinoloni*. Ciò può determinare una maggiore pressione selettiva che favorisce l'affermazione di forme di *S. pneumoniae* resistenti a queste due Classi. Inoltre, vista la frequente co-resistenza a  $\beta$ -lattamici e *Macrolidi* espressa da *S. pneumoniae*, i fattori di selezione verso una delle due Classi può favorire indirettamente anche la selezione dei determinanti di non suscettibilità all'altra. Per tale ragione, l'uso inappropriato dei *Macrolidi* può agire da *driver* per l'aumento delle resistenze ai  $\beta$ -lattamici (*EARS-net* 2013).

*S. pneumoniae* può esprimere due principali meccanismi di resistenza al gruppo *MLS* (*Macrolidi*, *Lincosamidi* e *Streptogramine*), ovvero quelle Classi di antimicrobici che impediscono il legame della *subunità ribosomiale 23s* batterica con l'*mRNA*. Il primo meccanismo è dovuto ad enzimi di metilazione della *subunità ribosomiale 23s* codificati dal gene *erm*, la cui espressione può causare resistenza ad alti dosaggi di *MLS*. Il secondo meccanismo agisce attraverso un sistema di efflusso ed è legato all'espressione del gene *mefE*.

I due *Fluorochinoloni* che mostrano maggiore efficacia clinica verso *S. pneumoniae* sono *Levofloxacin* e *Moxifloxacin*. I meccanismi di resistenza a questa Classe sono principalmente dovuti a mutazioni dei geni *PARC* e/o *GyrA*, che rispettivamente determinano modifiche delle attività enzimatiche della *topoisomerasi IV* e della *DNA girasi/topoisomerasi IV*. Inoltre, la resistenza ai *Fluorochinoloni* può essere conferita anche da alterazioni dei meccanismi di efflusso.

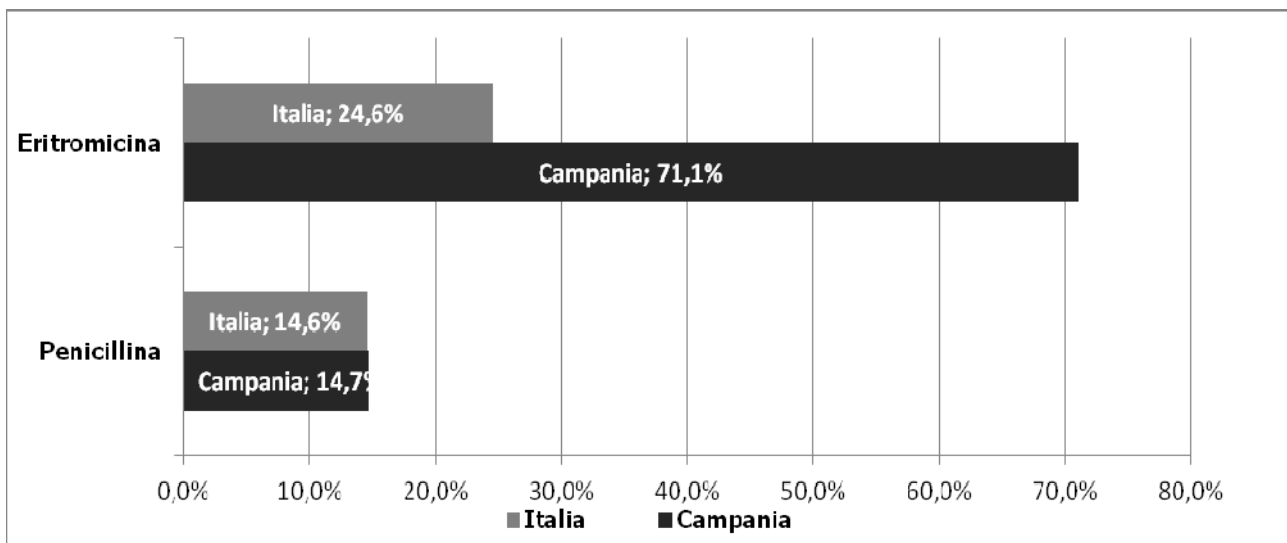
**Resistenze rilevate nel 2013.** La Tabella 10 mostra le non suscettibilità rilevate nel 2013 nei ceppi invasivi di *S. pneumoniae* isolati dai Laboratori della rete *Si.Re.Ar.*

La Figura 15 mostra il confronto tra le resistenze a *Macrolidi* e *Penicillina* espresse dagli isolati invasivi di *S. pneumoniae* rilevati nel 2013 in Europa, Italia e Campania.

La figura 16 mostra i *trend* osservati in Campania per *Penicillina*, *Macrolidi* e *Lincosamidi* nel periodo 2010-2013.

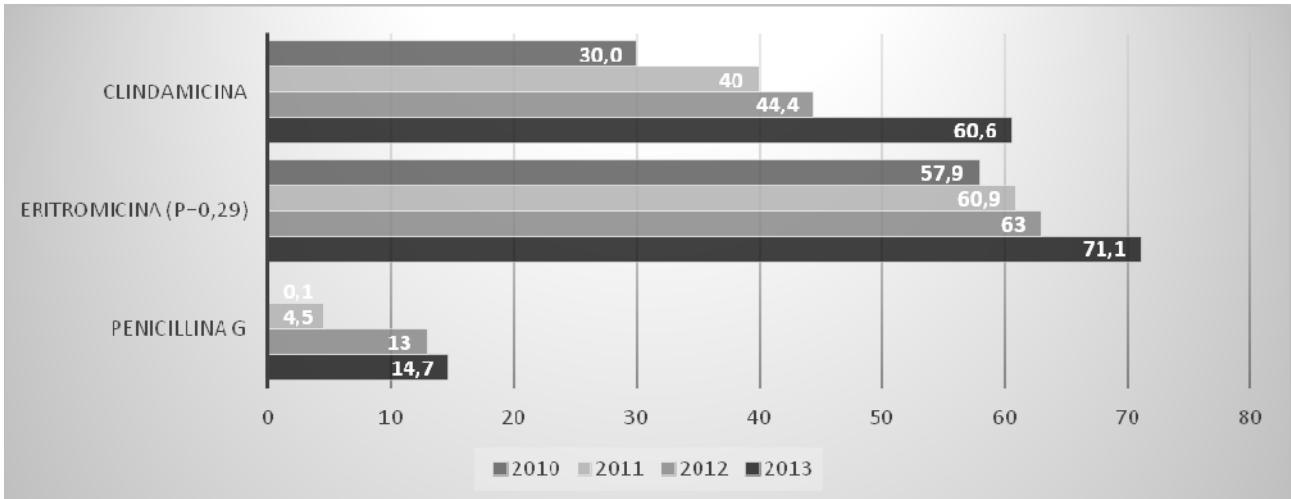
- *Penicillina.* Anche nel 2013 la non suscettibilità alla *Penicillina G* rilevata in Europa è stata caratterizzata da una grande variabilità tra i diversi Paesi membri, da 1,1% dell'Olanda a 40,0% di Cipro (*EARS-net* 2013). A tale variabilità ha certamente contribuito l'introduzione ancora disomogenea dei criteri interpretativi EUCAST, più restrittivi di quelli precedenti CLSI. Inoltre, occorre sottolineare che i *breakpoint* di sensibilità per la *Penicillina* variano anche a seconda del tipo di infezione (infezione del sangue o meningite). Il *network* europeo ha rilevato che dei 268 ceppi invasivi testati in Italia, il 14,6% era non suscettibile alla *Penicillina*. In Campania, i Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* hanno testato 34 isolati invasivi verso la *Penicillina G*: di questi, 13 sono risultati non suscettibili, 5 dei quali erano resistenti.
- *Macrolidi.* La rete *EARS-net* nel 2013 ha testato verso i *Macrolidi* 11.716 ceppi invasivi. Anche in questo caso la variabilità osservata tra Paesi è notevole: le percentuali di resistenza variano dal 1,5% della Lituania al 38,1% della Romania. In Italia la percentuale di non suscettibilità verso i *Macrolidi* rilevata da *EARS-net* è stata pari al 24,6%, su 394 isolati invasivi. In Campania la non suscettibilità verso *Eritromicina* nel 2013 è stata rilevata dalla rete *Si.Re.Ar.* in 27 dei 38 isolati invasivi testati (71,1%).
- *Fluorochinoloni.* La rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato in Campania una percentuale di resistenza pari a 13,5% per *Moxifloxacina* e 42,9% per *Levofloxacina*. L'*EARS-net* non riporta le suscettibilità a tale Classe di antibiotici.

**Figura 15. Confronto tra le resistenze a Penicillina ed Eritromicina degli isolati invasivi di *S. pneumoniae* rilevati in Italia e Campania nel 2013**



Anche nel calcolo dei *trend* occorre tenere presente la probabile influenza dell'applicazione di criteri interpretativi più restrittivi (da *CLSI* a *EUCAST*), utilizzati a partire dal 2012 nella maggior parte dei Laboratori Ospedalieri della Campania. La disomogenea applicazione delle due Linee Guida nei diversi Paesi europei partecipanti, ha indotto il *network EARS-net* a non stabilire un valore medio europeo della percentuale di non suscettibilità, sia per la *Penicillina* che per i *Macrolidi*, nonché a non effettuare l'analisi dei *trend* per queste due Classi di antibiotici.

**Figura 16. Trend 2010-13 delle resistenze a Clindamicina, Eritromicina e Penicillina G degli isolati invasivi di *S. pneumoniae* rilevati in Campania**



La contemporanea non suscettibilità a *Macrolidi* e *Penicillina G* (Figura 17) è stata testata in Italia su 248 isolati invasivi, mentre in Campania la rete *Si.Re.Ar.* ha testato verso entrambe le Classi di antibiotici 33 ceppi invasivi di *S. pneumoniae*, saggiando sia le suscettibilità singole che quelle combinate. La co-resistenza a *Penicillina* ed *Eritromicina* era presente in 7 (21,2%) dei 33 ceppi isolati in Campania; la piena suscettibilità in 10 (30,3%) dei 33 isolati. In Italia la resistenza combinata è stata osservata nel 8,1% dei 248 ceppi testati verso entrambe le Classi.

**Figura 17. Non suscettibilità, combinate e singole, a Eritromicina e Penicillina G da parte degli isolati invasivi di *S. pneumoniae* testati vs entrambe i principi attivi; 2013 Campania vs Italia.**

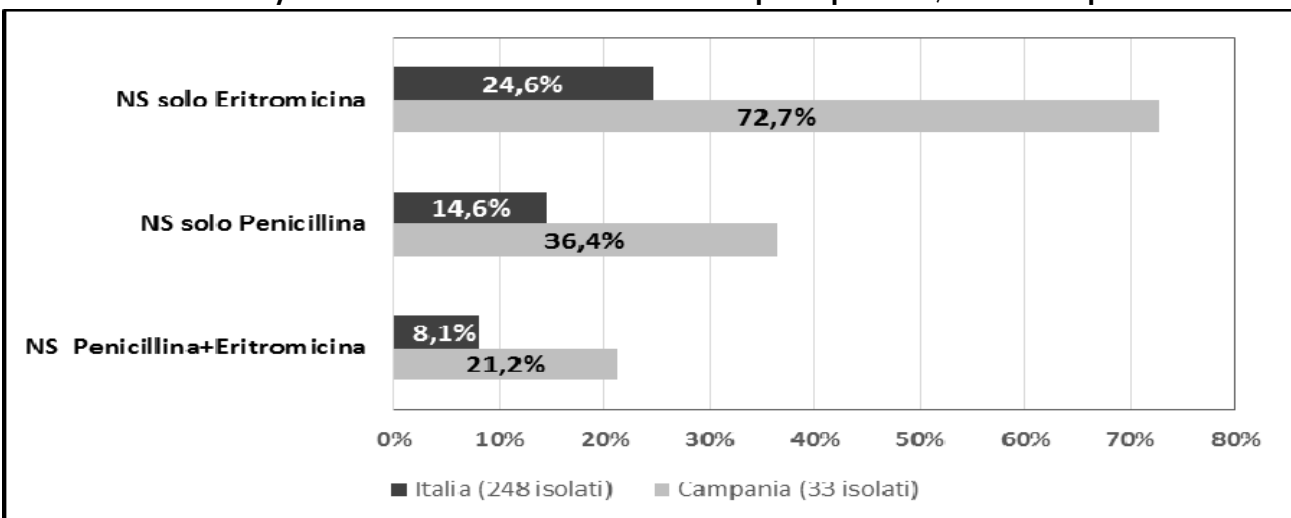




Tabella 10. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Streptococcus pneumoniae*

<i>Streptococcus pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 186						SANGUE e LIQUOR Numero di isolati = 43					RESPIRATORI Numero di isolati = 120						
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.
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	144	<b>13,2</b>	6,9	79,9	8.3-20.1	AMP	35	<b>5,7</b>	11,4	82,9	1.0-20.5	AMP	94	<b>17</b>	6,4	76,6	10.3-26.4
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	149	<b>9,4</b>	34,2	56,4	5.4-15.6	PEN	34	<b>14,7</b>	23,5	61,8	5.5-31.8	PEN	96	<b>6,2</b>	40,6	53,1	2.5-13.6
Eritromicina	Macrolides		ERY	166	<b>65,1</b>	1,8	33,1	57.3-72.2	ERY	38	<b>71,1</b>	0	28,9	53.9-84.1	ERY	109	<b>60,6</b>	2,8	36,7	50.8-69.7
Clindamicina	Lincosamides		CLI	134	<b>47</b>	2,2	50,7	38.4-55.8	CLI	33	<b>60,6</b>	0	39,4	42.2-76.6	CLI	86	<b>40,7</b>	3,5	55,8	30.4-51.8
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	173	<b>5,2</b>	8,1	86,7	2.6-9.9	CTX	38	<b>5,3</b>	10,5	84,2	0.9-19.1	CTX	117	<b>6</b>	6,8	87,2	2.7-12.4
Ceftriaxona	Cephems	Cephalosporin III	CRO	135	<b>5,9</b>	8,1	85,9	2.8-11.7	CRO	29	<b>3,4</b>	10,3	86,2	0.2-19.6	CRO	92	<b>7,6</b>	6,5	85,9	3.4-15.5
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	141	<b>0,7</b>	0	99,3	0-4.5	LNZ	36	<b>0</b>	0	100	0.0-12.0	LNZ	87	<b>1,1</b>	0	98,9	0.1-7.1
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	161	<b>11,2</b>	0	88,8	7.0-17.4	LVX	7	<b>42,9</b>	0	57,1	11.8-79.8	LVX	103	<b>9,7</b>	0	90,3	5.0-17.5
Moxifloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	MFX	32	<b>28,1</b>	0	71,9	14.4-47.0	MFX	37	<b>13,5</b>	0	86,5	5.1-29.6	MFX	20	<b>20</b>	0	80	6.6-44.3
Cloramfenicol	Phenicols		CHL	20	<b>15</b>	0	85	4.0-38.9	CHL	7	<b>14,3</b>	0	85,7	0.8-58.0	CHL	10	<b>10</b>	0	90	0.5-45.9
Trimetoprima/Sulfametoxazol	Folate pathway inhibitors		SXT	167	<b>19,2</b>	3,6	77,2	13.7-26.2	SXT	36	<b>16,7</b>	8,3	75	7.0-33.5	SXT	111	<b>18,9</b>	2,7	78,4	12.3-27.7
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	166	<b>1,2</b>	0	98,8	0.2-4.7	VAN	36	<b>0</b>	0	100	0.0-12.0	VAN	109	<b>1,8</b>	0	98,2	0.3-7.1
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	162	<b>48,1</b>	0	51,9	40.2-56.1	TCY	37	<b>56,8</b>	0	43,2	39.7-72.5	TCY	105	<b>43,8</b>	0	56,2	34.2-53.8

## ***Enterococchi***

Gli Enterococchi, pur essendo normalmente presenti nel microbiota commensale, sia umano che animale, possono causare un'ampia varietà di processi infettivi, quali ad esempio endocarditi, infezioni del sangue, infezioni del tratto urinario, peritoniti ed ascessi intra - addominali.

Tuttavia, negli ultimi decenni è andato affermandosi, in patologia umana, un ruolo cruciale dei batteri appartenenti al Genere *Enterococcus*, soprattutto *E. faecalis* e *E. faecium*, ovvero quello di patogeni nosocomiali; tale ruolo è anche legato ai profili di degli Enterococchi resistenza ed alle difficoltà di eradicazione che contraddistinguono i ceppi nosocomiali.

Pertanto, in ambiente ospedaliero essi contribuiscono ad aumentare i tassi di mortalità e ad incrementare la durata media delle degenze. In particolare, tale andamento epidemiologico è legato all'espansione di alcuni *sub cluster* policlonali, quali *CC<sub>17</sub>* in *E. faecium*, *CC<sub>2</sub>* e *CC<sub>9</sub>* in *E. faecalis*, caratterizzati dall'aumentata resistenza ai *Glicopeptidi* ed agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione*. Queste Classi di antimicrobici coprono in buona parte le poche opzioni terapeutiche residue per il trattamento delle infezioni umane causate da *E. faecium* resistente ai  $\beta$ -lattamici (EARS-net 2013).

Gli Enterococchi sono intrinsecamente resistenti alle *Cefalosporine*, ai *Sulfonamidi* ed agli *Aminoglicosidi* a bassa concentrazione; essi esprimono una bassa suscettibilità a molti  $\beta$ -lattamici a causa della ridotta affinità per la *PBP* (*penicillin-binding protein*).

La resistenza degli *Enterococchi* verso i  $\beta$ -lattamici è dovuta principalmente a due tipi di meccanismi: la produzione, estremamente rara, di *beta-lattamasi*, e la produzione di *PBP* modificate, in particolare *PBP<sub>5</sub>*, che in *E. faecium* è causa di un alto livello di resistenza alla *Penicillina*. Attualmente non è ancora particolarmente elevata la resistenza espressa da parte di *E. faecalis* verso le *Aminopenicilline*, che rappresentano, teoricamente, ancora una possibile scelta per il trattamento di infezioni causate da tale specie di Enterococco (EARS-net 2013).

La resistenza intrinseca agli *Aminoglicosidi* a basso livello, è dovuta ad una diminuzione dell'*uptake* cellulare. Invece, i meccanismi di resistenza alle *alte concentrazioni* di *Streptomicina* e *Gentamicina*, che annullano l'effetto sinergico tra gli *Aminoglicosidi* ed i  $\beta$ -lattamici, sono legati ad alcune mutazioni di una proteina *target* dell'*Aminoglicoside*, all'interno della *subunità 30s* ribosomiale, oppure ad enzimi che modificano gli stessi *Aminoglicosidi*, tra cui l'enzima bifunzionale *APH(2'')/AAC(6')*, ormai diffuso in tutta Europa, che conferisce resistenza ad alto livello a tutti gli *Aminoglicosidi* tranne che alla *Streptomicina* (EARS-net 20123).

La resistenza degli Enterococchi ai *Glicopeptidi* è dovuta alla sintesi di precursori modificati della parete cellulare che mostrano una ridotta affinità per tali antibiotici. La resistenza alla *Vancomicina* da parte di *E. faecalis* è stata segnalata per la prima volta in Francia ed in Inghilterra, ma la sua più ampia diffusione è stata osservata inizialmente negli Stati Uniti, dove il suo uso ospedaliero è stato molto diffuso. In Europa, anche se il consumo ospedaliero della *Vancomicina* è stato minore, l'effetto selettivo di un integratore correlato ai *Glicopeptidi* usato dalla fine degli anni '70 in zootecnia, la *avoparcina*, ha ugualmente sostenuto la selezione di forme di resistenza, fino a quando nel 1998, il suo utilizzo nell'Unione Europea è stato vietato. Soprattutto due fenotipi, dei sei identificati, 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* (EARS-net 2013).

**Resistenze rilevate nel 2013.** Le Tabelle 11 e 12 descrivono le antibiotico resistenze rilevate dai Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* nel 2013, rispettivamente su 268 isolati invasivi di *E. faecium*, e su 126 ceppi di *E. faecalis*.

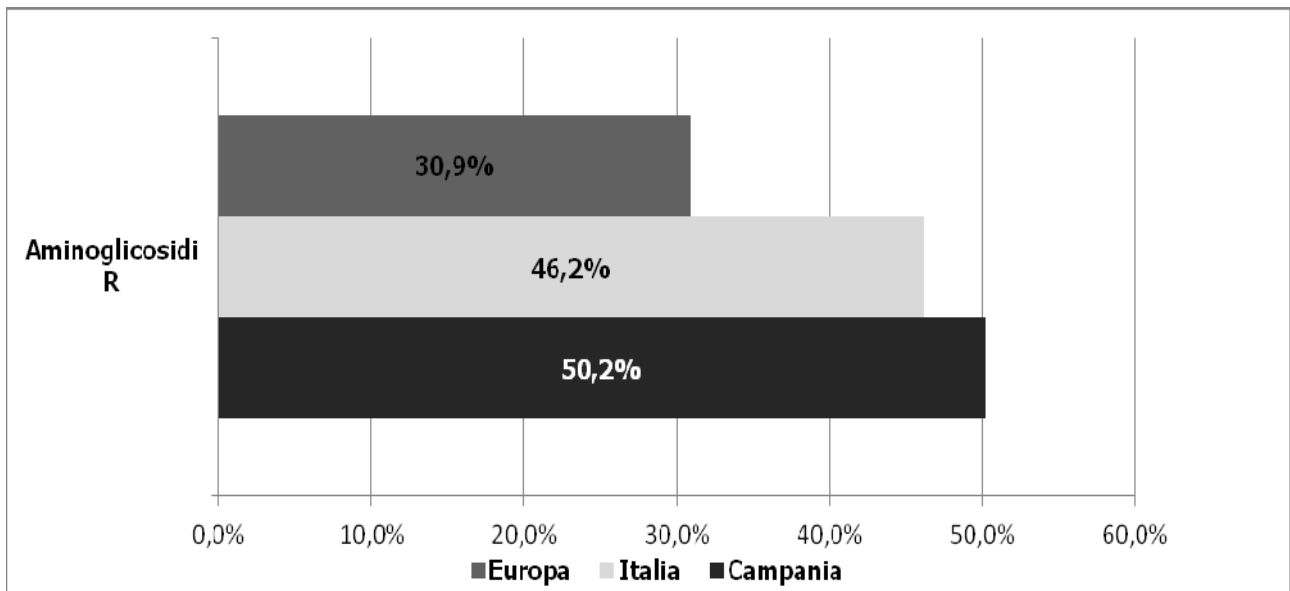
Le Figure 18 e 19 illustrano, rispettivamente, per le associazioni *E. faecalis* – *Aminoglicosidi* ed *E. faecium* – *Vancomicina*, i confronti tra le resistenze osservate in Campania nel 2013 e quelle riportate nello stesso periodo dalla rete *EARS-net* per Italia ed Europa.

Le Figure 20 e 21 mostrano, rispettivamente, i *trend* della resistenza agli *Aminoglicosidi* da parte di *E. faecalis* ed alla *Vancomicina* da parte di *E. Faecium*, osservati nel periodo 2010-2013.

Occorre precisare che il calcolo dei trend risente del passaggio ai *breakpoint* EUCAST applicati in Campania nel 2012 (Fig. 20 e Fig. 21).

- La percentuale media di resistenza di *E. faecalis* agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione* riportata in Europa dall'*EARS-net* nel 2013, su 9.755 isolati invasivi, è stata pari al 30,9%. Nella maggior parte dei Paesi europei si è assistito negli ultimi quattro anni ad una diminuzione di tale percentuale, anche se il *trend* europeo 2010-13 non ha mostrato variazioni significative. Tuttavia, in molti Paesi europei il livello complessivo di resistenza osservato resta al di sopra del 25%. Tra questi l'Italia, in cui l'*EARS-net* nel 2013 ha registrato un livello di resistenza verso gli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione* ancora relativamente elevato (46,2% su 584 isolati). In Campania (Fig. 18 e Fig. 19) la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato nel 2013 percentuali elevate di resistenza di *E. faecalis* verso *Streptomycina HC* (50,2%) e *Gentamicina HC* (46,2%). I *trend* calcolati per il periodo 2010-13 non mostrano variazioni significative (Fig. 20 e Fig. 21).

**Figura 18. Confronto tra le resistenze ad Aminoglicosidi ad alta concentrazione espresse dagli isolati invasivi di *E. faecalis* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2013**



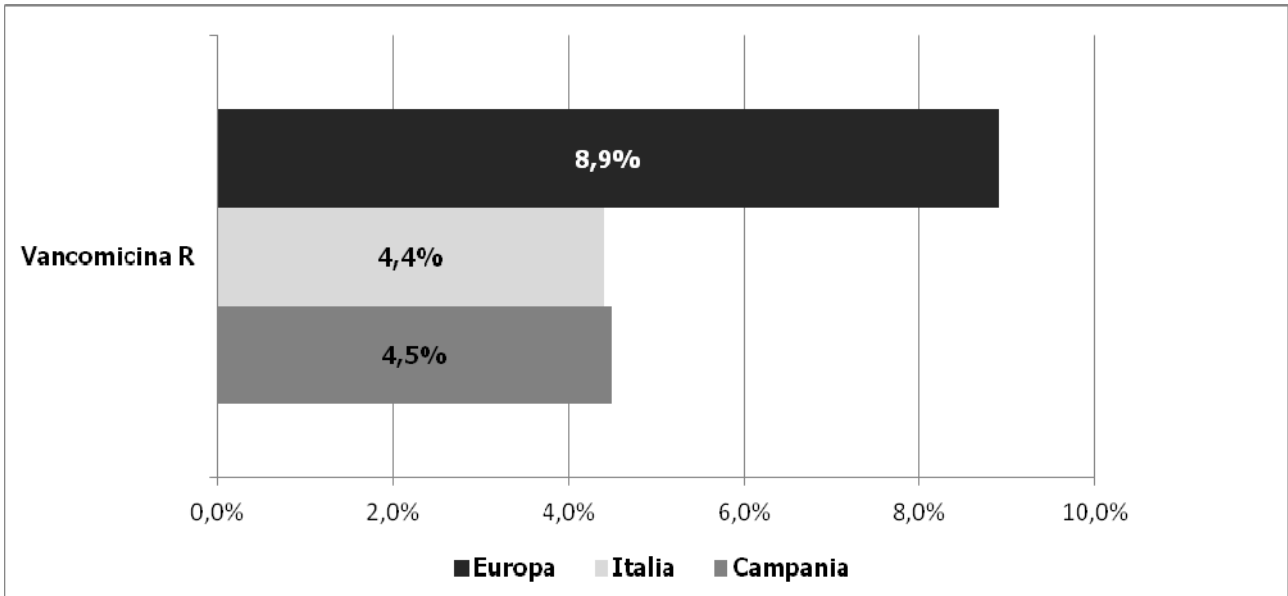
- Per quanto riguarda l'associazione *E. faecium* – *Vancomicina*, nel 2013 l'*EARS-net* ha rilevato una percentuale media europea pari al 8,9%, su 8.278 isolati invasivi totali, con una grande

variabilità dei livelli di resistenza tra Paese e Paese, che andavano da 0,0%(Estonia, Lituania, Malta e Svezia) fino a 42,7% (Irlanda).

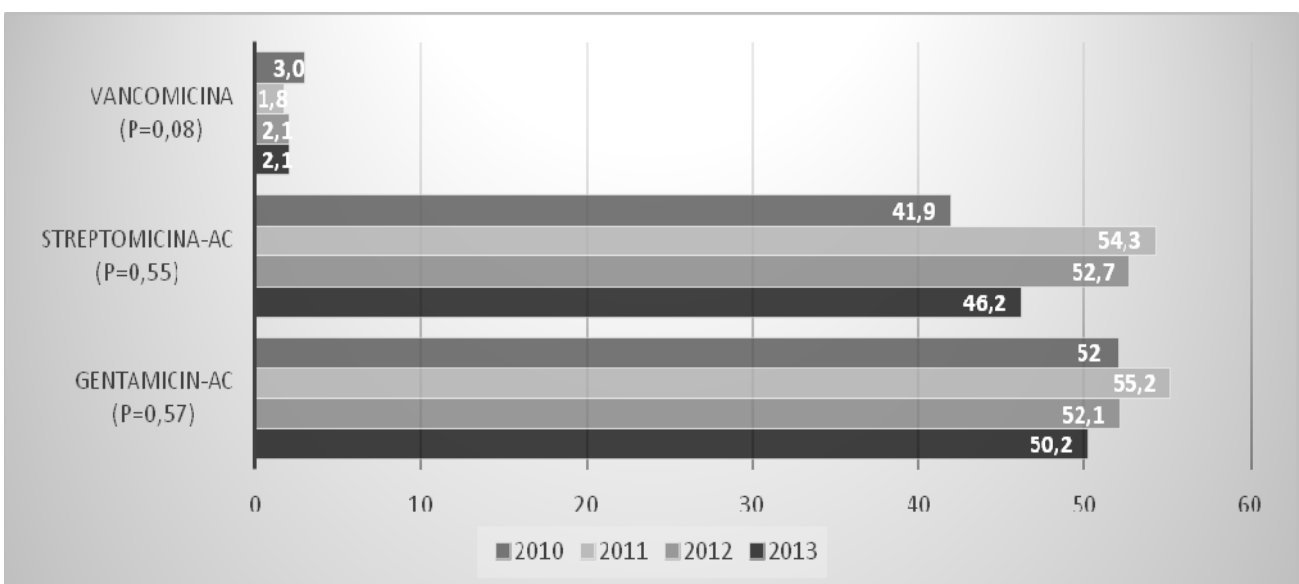
In Italia il *network* europeo ha rilevato nel 2013 un livello di resistenza pari al 4,4%, su 565 ceppi invasivi testati contro la *Vancomicina*.

In Campania la rete *Si.Re.Ar.* nel 2013, su 112 ceppi invasivi di *E. Faecium*, ha rilevato una percentuale di resistenza alla *Vancomicina* pari al 4,5% (Fig. 19).

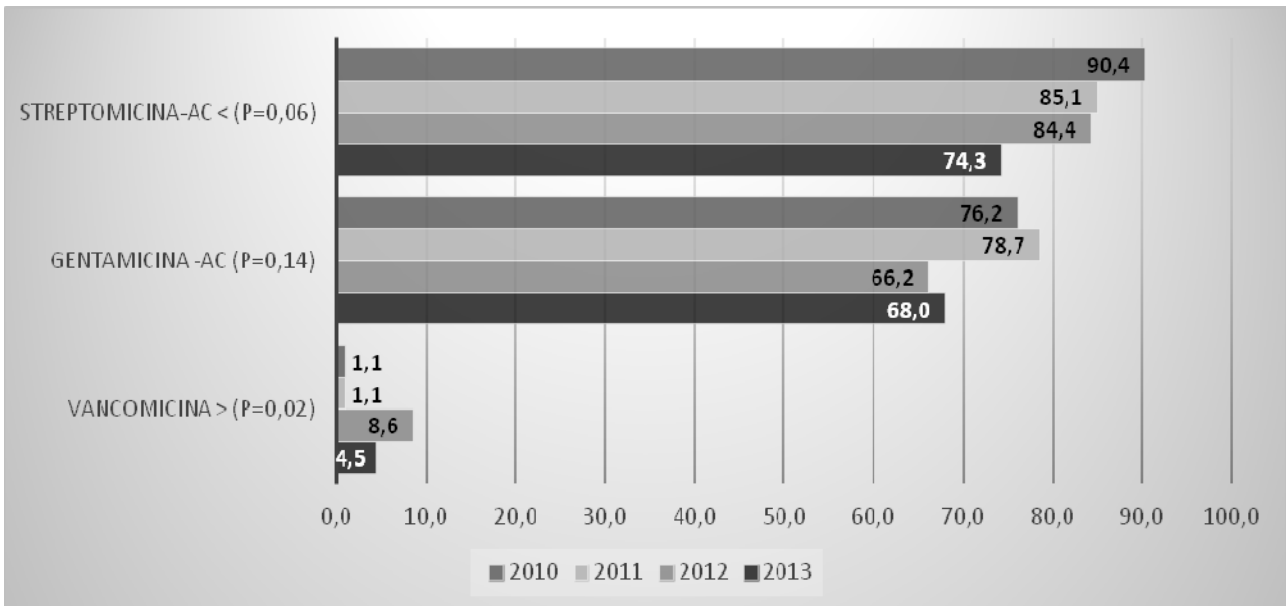
**Figura 19. Confronto tra le resistenze alla Vancomicina espresse dagli isolati invasivi di *E. faecium* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2013**



**Figura 20 *Trend* 2010-13 delle resistenze a Vancomicina ed Aminoglicosidi ad alta concentrazione espresse dagli isolati invasivi di *E. faecalis* rilevati in Campania**



**Figura 21. Trend 2010-13 delle resistenze agli Aminoglicosidi ed alla Vancomicina espresse dagli isolati invasivi di *E. faecium* rilevati in Campania**



L'attenzione ai livelli di resistenza manifestati in Campania da parte di *E. faecalis* ed *E. faecium* è tuttora legata al crescente coinvolgimento dei due patogeni quali agenti responsabili di infezioni nosocomiali. Infatti, gli Enterococchi, ed in particolare le loro forme resistenti ad *Aminoglicosidi* e *Vancomicina*, sono tra i microrganismi più frequentemente isolati nelle infezioni nosocomiali. Tale dato emerge anche dal Rapporto *ECDC* sullo "Studio Puntuale di Prevalenza sulle infezioni correlate all'assistenza ed uso di antibiotici" svolto in Europa nel biennio 2011-2012.



**Tabella 11. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecialis***

<b><i>Enterococcus faecalis</i></b>			<b>TUTTI I MATERIALI</b> Numero di isolati = 2.739					<b>SANGUE E LIQUOR</b> Numero di isolati = 268					<b>URINA</b> Numero di isolati = 1.064							
<b>Nome dell'antibiotico</b>	<b>Antibiotic class</b>	<b>Antibiotic subclass</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	2568	5,5	1	93,5	4.7-6.5	AMP	239	3,8	0,8	95,4	1.9-7.3	AMP	1016	4	1	95	2.9-5.4
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	190	77,9	1,1	21,1	71.2-83.4	PEN	35	82,9	0	17,1	65.7-92.9	PEN	23	65,2	8,7	26,1	42.8-82.8
Gentamicin-Alta conc.	Aminoglycosides		GEH	2394	46,2	0	53,8	44.2-48.2	GEH	219	50,2	0	49,8	43.4-57.0	GEH	935	47,5	0	52,5	44.3-50.8
Streptomicina-alta conc.	Aminoglycosides		STH	1666	42,2	0,2	57,6	39.8-44.6	STH	143	46,2	0,7	53,1	37.9-54.7	STH	690	43,2	0,3	56,5	39.5-47.0
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	2442	2,7	0	97,3	2.1-3.4	TEC	224	4,9	0	95,1	2.6-8.8	TEC	960	2,2	0	97,8	1.4-3.4
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	2506	2,4	0	97,6	1.9-3.1	VAN	233	2,1	0	97,9	0.8-5.2	VAN	971	3,4	0	96,6	2.4-4.8
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	2300	1,1	0	98,8	0.7-1.6	LNZ	226	0,4	0	99,6	0-2.8	LNZ	819	1,8	0	98,2	1.0-3.0

**Tabella 12. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2013 dai Laboratori aderenti al *SI.RE.AR.* sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecium***

<b><i>Enterococcus faecium</i></b>			<b>TUTTI I MATERIALI</b> Numero di isolati = 674					<b>SANGUE E LIQUOR</b> Numero di isolati = 126					<b>URINA</b> Numero di isolati = 185							
<b>Nome dell'antibiotico</b>	<b>Antibiotic class</b>	<b>Antibiotic subclass</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>	<b>Codice</b>	<b>Num.</b>	<b>%R</b>	<b>%I</b>	<b>%S</b>	<b>%R 95%C.I.</b>
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	620	84,8	0,8	14,4	81.7-87.5	AMP	108	86,1	0	13,9	77.8-91.8	AMP	175	90,3	1,1	8,6	84.7-94.1
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	135	94,1	0	5,9	88.3-97.2	PEN	29	93,1	0	6,9	75.8-98.8	PEN	27	96,3	0	3,7	79.1-99.8
Gentamicin-Alta conc.	Aminoglycosides		GEH	558	68,6	0	31,4	64.5-72.4	GEH	97	68	0	32	57.7-76.9	GEH	148	75,7	0	24,3	67.8-82.2
Streptomicina-alta conc.	Aminoglycosides		STH	406	79,3	0	20,7	75.0-83.1	STH	74	74,3	0	25,7	62.6-83.4	STH	108	90,7	0	9,3	83.2-95.2
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	570	3,3	0	96,7	2.0-5.2	TEC	103	4,9	0	95,1	1.8-11.6	TEC	156	3,8	0	96,2	1.5-8.5
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	596	5,4	0	94,6	3.8-7.6	VAN	112	4,5	0	95,5	1.7-10.7	VAN	160	7,5	0	92,5	4.1-13.0
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	540	1,9	0	98,1	1.0-3.6	LNZ	109	1,8	0	98,2	0.3-7.1	LNZ	124	5,6	0	94,4	2.5-11.7
Quinupristina/Dalfopristina	Streptogramins		QDA	375	2,7	5,1	92,3	1.4-5.0	QDA	76	3,9	1,3	94,7	1.0-11.8	QDA	111	2,7	5,4	91,9	0.7-8.3

### **3 L'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATO NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2013**

#### ***Premessa***

Lo "Studio puntuale di prevalenza europeo sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti" applica una metodologia standardizzata che permette di effettuare rilevazioni sulla popolazione dei pazienti ricoverati negli ospedali per acuti, arruolati nell'indagine secondo specifici criteri di inclusione, raccogliendo numerose informazioni che riguardano:

- le caratteristiche dei pazienti sorvegliati;
- le infezioni correlate all'assistenza che eventualmente si manifestano;
- la somministrazione di antibiotici.

Benché il reclutamento delle Strutture ospedaliere della Campania sia avvenuto sinora su base volontaria, la partecipazione all'iniziativa da parte delle Aziende sanitarie è in aumento e, con essa, la copertura regionale delle attività di monitoraggio, le quali stanno progressivamente producendo un oggettivo miglioramento dei risultati delle rilevazioni, in termini di omogeneità, continuità e stabilità: nel 2013 lo Studio di Prevalenza si è avvalso della partecipazione di 37 Ospedali della Campania, rispetto ai 24 stabilimenti arruolati nel 2012.

In questa sezione del Rapporto verranno presentati e discussi i risultati della rilevazione sull'uso ospedaliero di antibiotici effettuata nel 2013 su un campione che, seppur di convenienza (in quanto l'adesione degli ospedali inclusi è avvenuta senza introdurre criteri di randomizzazione), è ragionevolmente ampio e rappresentativo, in quanto comprende Strutture appartenenti a tutte le Aziende Sanitarie, Ospedaliere ed Universitarie della Campania, infine copre tutti gli ambiti provinciali della Regione.

#### ***Il protocollo e gli strumenti di rilevazione***

Il protocollo di studio adottato prevede:

- l'arruolamento, secondo specifici criteri di inclusione, dei pazienti presenti nel giorno della rilevazione in tutti i reparti per acuti degli Ospedali partecipanti;
- la conclusione in giornata della raccolta dati nei singoli reparti arruolati;
- l'effettuazione della rilevazione per ogni Ospedale partecipante in un lasso di tempo non superiore alle tre settimane.

Per la rilevazione dati, come da protocollo, vengono utilizzati:

- una scheda di rilevazione specifica per raccogliere le informazioni sugli Ospedali;

- una scheda di rilevazione specifica per raccogliere le informazioni sui pazienti (che consente l'analisi contestuale dell'uso degli antibiotici);
- un *codebook* contenente tutte le definizioni di caso e tutti i codici, corrispondenti allo specifico sistema di codifica per l'inserimento dati, da utilizzare per la rilevazione e la compilazione delle schede-pazienti.

L'informatizzazione dei dati raccolti nell'ambito dello studio è stata effettuata attraverso un *software* dedicato, denominato *HELICSwin.Net-1.3.7*, il quale, attraverso specifiche funzioni, consente l'inserimento dei dati, il controllo di qualità sul database e l'esportazione dei dati informatizzati; inoltre, il software prevede la creazione di un database unico e la costruzione di diversi modelli di analisi con i relativi *report*.

Per ulteriori dettagli sugli aspetti metodologici si rimanda al Rapporto *Si.Re.Ar. 2012*.

## **Risultati**

Le Tabelle da 13 a 20, e le Figure da 22 a 33, sintetizzano i principali risultati dello studio, che comprendono informazioni, stratificate in base a diversi criteri, relative a:

- i pazienti in terapia, per il calcolo della prevalenza dei trattamenti antibiotici;
- i singoli trattamenti, per la costruzione delle distribuzioni d'uso degli antimicrobici prescritti e somministrati.

I dati vengono presentati sia in riferimento alla sola rilevazione regionale del 2013, che in termini di confronto con i dati regionali 2012, italiani 2011 ed europei 2011-2012, i quali sono stati estrapolati, a seconda delle necessità, dalle seguenti fonti:

- il "*Rapporto 2012 sulle antibiotico resistenze e sull'uso di antibiotici rilevati nelle strutture ospedaliere della Campania*" che analizza i dati provenienti da 24 ospedali, reperibile al link: [http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file\\_13594\\_GNR.pdf](http://resources.regione.campania.it/slide/files/Assessori/sanita/OER/file_13594_GNR.pdf)
- i report di ritorno elaborati dall'*ECDC* per le strutture che hanno partecipato alla rilevazione del 2011, nei quali, tra l'altro, si analizzano i dati provenienti da 51 ospedali italiani;
- il documento "*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – 2011/2012*" che analizza i dati provenienti da 947 ospedali europei, reperibile al link: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

La Tabella 13 e la Tabella 14 descrivono, rispettivamente, le caratteristiche anagrafiche e clinico - assistenziali dei pazienti sorvegliati in Campania durante la rilevazione del 2013. Inoltre, esse riportano contestualmente le stesse caratteristiche riferite ai soli pazienti sottoposti al trattamento antibiotico.



**Tabella 13. Caratteristiche anagrafiche dei pazienti sorvegliati (Campania 2013)**

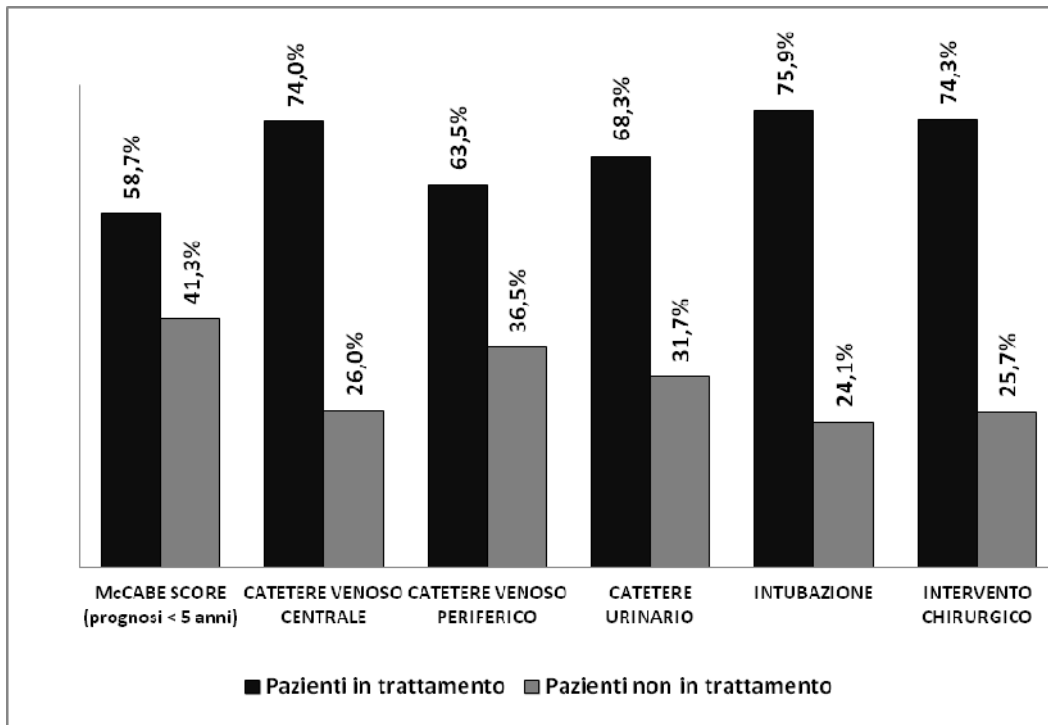
		Pazienti sorvegliati		Pazienti in trattamento	
		<i>N</i>	<i>% di colonna</i>	<i>N</i>	<i>% di riga</i>
ETA'	Fino a 14 anni	617	11,1%	230	37,3%
	Da 15 a 34 anni	575	10,3%	283	49,2%
	Da 35 a 64 anni	1.817	32,6%	867	47,7%
	Da 65 anni in poi	2.560	46,0%	1.290	50,4%
SESSO	Maschi	2.765	49,6%	1.420	51,4%
	Femmine	2.800	50,3%	1.249	44,6%
	Non determinato	4	0,1%	1	25,0%
<b>TOTALE</b>		<b>5.569</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.670</b>	<b>47,9%</b>

**Tabella 14. Altre caratteristiche clinico - assistenziali dei pazienti sorvegliati (Campania 2013)**

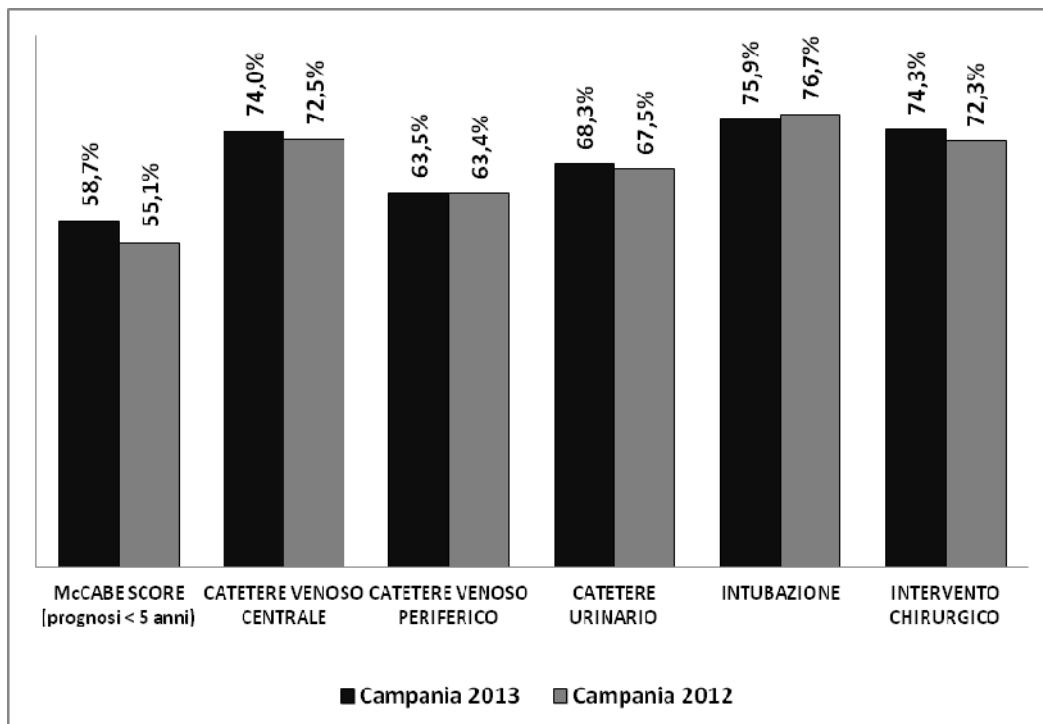
		Pazienti sorvegliati		Pazienti in trattamento	
		<i>N</i>	<i>% di colonna</i>	<i>N</i>	<i>% di riga</i>
McCABE SCORE	Non fatale (sopravvivenza > 5 anni)	4.313	77,4%	1.958	45,4%
	Fatale (1 - 5 anni)	621	11,2%	349	56,2%
	Rapidamente fatale (< 1 anno)	336	6,0%	213	63,4%
	Non determinato	299	5,4%	150	50,2%
CVC	Presente	469	8,4%	347	74,0%
	Assente	5.075	91,1%	2.310	45,5%
	Non determinato	25	0,4%	13	52,0%
PVC	Presente	2.769	49,7%	1.759	63,5%
	Assente	2.761	49,6%	896	32,5%
	Non determinato	39	0,7%	15	38,5%
CATETERE URINARIO	Presente	1.566	28,1%	1.070	68,3%
	Assente	3.977	71,4%	1.585	39,9%
	Non determinato	26	0,5%	15	57,7%
INTUBAZIONE	Presente	187	3,4%	142	75,9%
	Assente	5.355	96,2%	2.513	46,9%
	Non determinato	27	0,5%	15	55,6%
INTERVENTO CHIRURGICO	Si (NHSN)	1.055	18,9%	797	75,5%
	Si (minimamente invasivo/non NHSN)	355	6,4%	251	70,7%
	No	4.146	74,4%	1.613	38,9%
	Non determinato	13	0,2%	9	69,2%
<b>TOTALE</b>		<b>5.569</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.670</b>	<b>47,9%</b>

Il ricorso al trattamento antibiotico, in presenza o meno di fattori di rischio di infezione, è mostrato in Figura 22. La Figura 23 illustra il confronto tra questa stessa stratificazione dei pazienti in trattamento riferita al 2013 e quella ottenuta dalla rilevazione svolta in Campania nel 2012.

**Figura 22. Pazienti in trattamento antibiotico per presenza di fattori di rischio di infezione (Campania 2013)**



**Figura 23. Pazienti in trattamento antibiotico per presenza di fattori di rischio di infezione (Campania 2012 vs Campania 2013)**



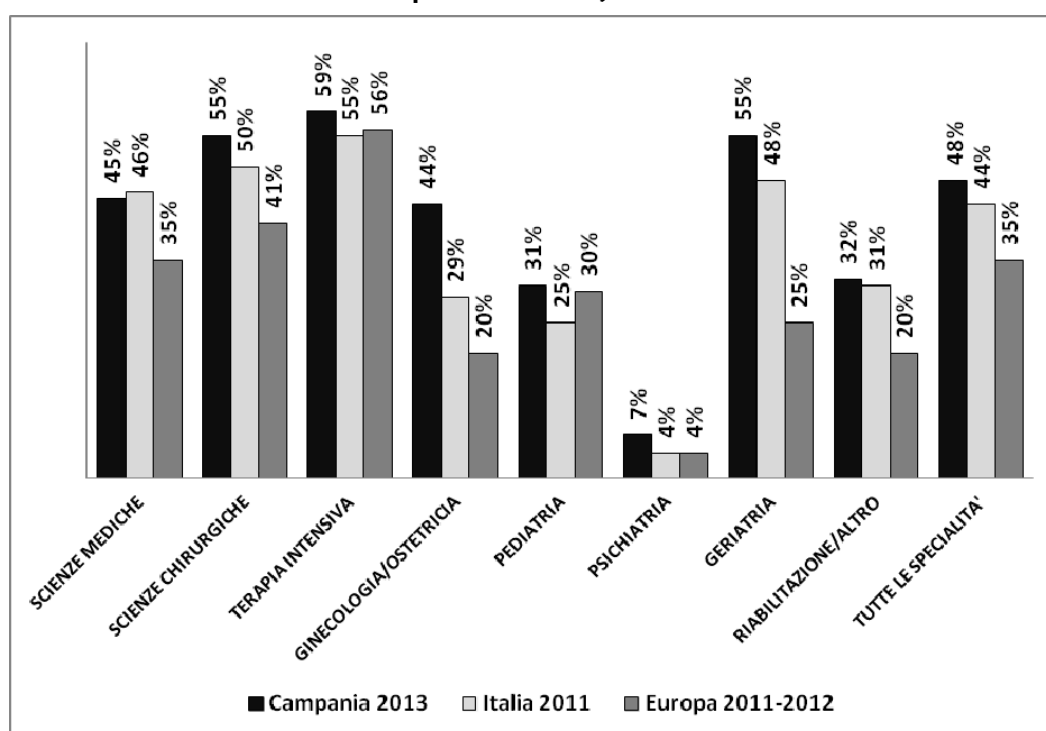
La Tabella 15 descrive le indicazioni d'uso dei trattamenti antibiotici stratificate per Area di ricovero: quest'ultima è definita in base alle necessità di cura del paziente, che talora può differire dalla specialità del suo effettivo ricovero.

**Tabella 15. Indicazioni d'uso degli antibiotici stratificate per area di ricovero (Campania 2013)**

	Totale pazienti		Pazienti in trattamento		Antibiotici assunti		Profilassi medica		Profilassi chirurgica		Terapia		Altro ND		Antibiotici paziente	
	N	N	N	%	N	%	%	%	%	%	%	%	N	N	%	N
<b>SCIENZE MEDICHE</b>	2.193	992	45,2%	1.289	48,6%	2,9%	45,5%	2,9%	1,3							
<b>SCIENZE CHIRURGICHE</b>	1.945	1.072	55,1%	1.332	27,9%	53,0%	18,5%	0,5%	1,2							
<b>TERAPIA INTENSIVA</b>	405	238	58,8%	400	37,3%	16,0%	46,3%	0,5%	1,7							
<b>GINECOLOGIA/OST.</b>	395	175	44,3%	186	36,0%	61,3%	2,7%	0,0%	1,1							
<b>PEDIATRIA</b>	337	104	30,9%	147	51,0%	6,1%	42,9%	0,0%	1,4							
<b>RIABILITAZIONE</b>	125	36	28,8%	46	21,7%	0,0%	78,3%	0,0%	1,3							
<b>PSICHIATRIA</b>	76	5	6,6%	5	40,0%	0,0%	60,0%	0,0%	1,0							
<b>GERIATRIA</b>	66	36	54,5%	43	27,9%	2,3%	69,8%	0,0%	1,2							
<b>MISTA/ALTRA</b>	27	12	44,4%	13	0,0%	61,5%	15,4%	15,4%	1,1							
<b>TOTALE</b>	<b>5.569</b>	<b>2.670</b>	<b>47,9%</b>	<b>3.461</b>	<b>38,0%</b>	<b>27,2%</b>	<b>33,5%</b>	<b>1,4%</b>	<b>1,3</b>							

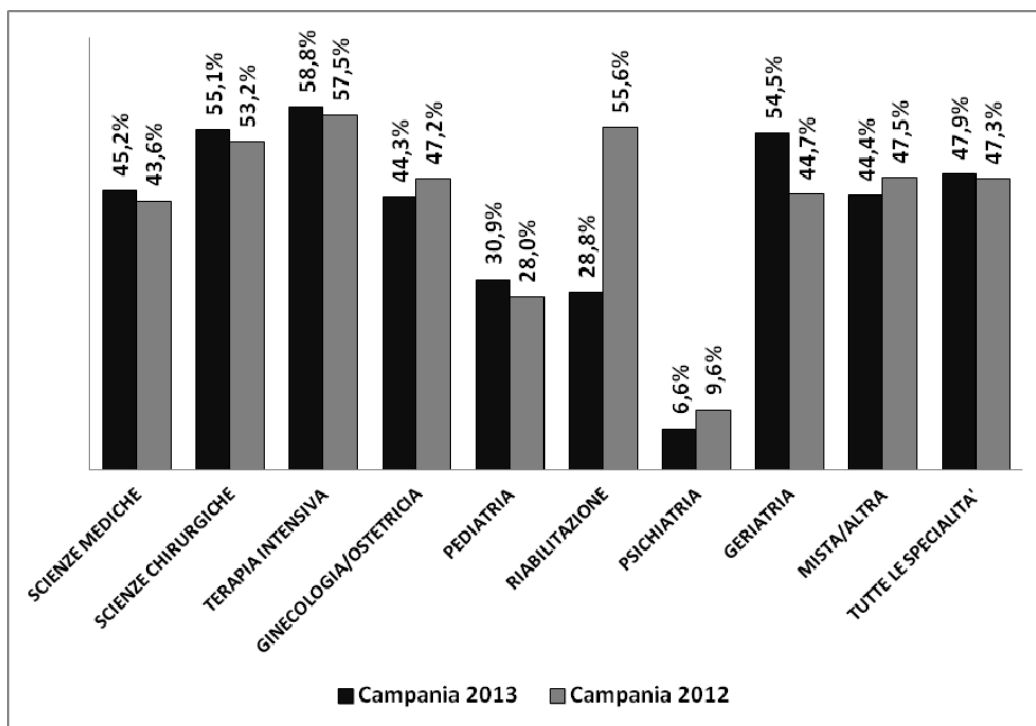
La Figura 24 mostra la prevalenza di pazienti in trattamento antibiotico rilevata in Campania nel 2013, stratificata per area di ricovero, e messa a confronto con i relativi dati nazionali del 2011 ed europei del periodo 2011-2012.

**Figura 24. Prevalenza di pazienti in trattamento antibiotico stratificata per area di ricovero (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



Analogamente, la Figura 25 mostra la prevalenza di pazienti in trattamento antibiotico rilevate in Campania nel 2013, stratificata per area di ricovero e messa a confronto con i relativi dati regionali raccolti durante la rilevazione del 2012.

**Figura 25. Prevalenza di pazienti in trattamento antibiotico stratificata per area di ricovero (Campania 2013 vs Campania 2012)**



La Tabella 16 riporta i pazienti in trattamento e gli antibiotici somministrati stratificati per indicazione d'uso. La Tabella 17 descrive, in relazione alla sola profilassi chirurgica, il *timing* della assunzione.

In entrambe le Tabelle i dati sono presentati ponendo a confronto la rilevazione svolta in Campania nel 2013 con quelle del 2011 in Italia e del 2011-2012 in Europa.

Nelle Figure 26 e 27 viene rappresentata graficamente la stratificazione dei pazienti in trattamento, in base alle diverse indicazioni d'uso, rispettivamente nel confronto con le rilevazioni 2011-12 svolte in Italia ed in Europa (Fig. 26) e con l'indagine 2012 svolta in Campania (Fig. 27).

Le Figure 28 e 29 rappresentano graficamente la stratificazione dei pazienti sottoposti a profilassi chirurgica, in base al *timing* della somministrazione, rispettivamente nel confronto con i risultati 2011-12 ottenuti in Italia ed in Europa (Fig. 28) e con i risultati dell'indagine svolta in Campania nel 2012 (Fig. 29).

**Tabella 16. Pazienti in trattamento ed antibiotici somministrati stratificati per indicazione d'uso (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**

	CAMPANIA 2013				ITALIA 2011				EUROPA 2011-2012			
	Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>TERAPIA</b>	796	29,8%	1.158	33,5%	3.095	46,1	4.865	52,3	54.630	67,5	75.332	68,4
<b>PROFILASSI CHIRURGICA</b>	805	30,1%	940	27,2%	1.577	23,5	1.802	19,4	15.056	18,6	17.992	16,3
<b>PROFILASSI MEDICA</b>	1.028	38,5%	1.314	38,0%	1.692	25,2	2.194	23,6	9.956	12,3	12.480	11,3
<b>ALTRO/ND</b>	41	1,5%	49	1,4%	343	5,1	442	4,8	1.309	1,6	4.347	3,9
<b>TOTALE</b>	<b>2.670</b>	<b>100,0%</b>	<b>3.461</b>	<b>100,0%</b>	<b>6.707</b>	<b>100,0</b>	<b>9.303</b>	<b>100,0</b>	<b>80.951</b>	<b>100,0</b>	<b>110.151</b>	<b>100,0</b>

**Tabella 17. Timing della somministrazione dell'antibiotico profilassi chirurgica (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**

	CAMPANIA 2013				ITALIA 2011				EUROPA 2011-2012			
	Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>PROFILASSI PER &gt; 1 GIORNO</b>	565	70,2%	683	72,7%	971	61,6%	1.145	63,5%	8.792	57,1%	10.653	59,1%
<b>PROFILASSI PER 1 GIORNO</b>	107	13,3%	119	12,7%	185	11,7%	201	11,2%	2.619	17,0%	2.846	15,8%
<b>PROFILASSI IN SINGOLA DOSE</b>	133	16,5%	138	14,7%	421	26,7%	456	25,3%	3.998	25,9%	4.512	25,1%
<b>TOTALE</b>	<b>805</b>	<b>100,0%</b>	<b>940</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.577</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.802</b>	<b>100,0%</b>	<b>15.409</b>	<b>100,0%</b>	<b>18.011</b>	<b>100,0%</b>

Figura 26. Pazienti in trattamento stratificati per indicazione d'uso (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)

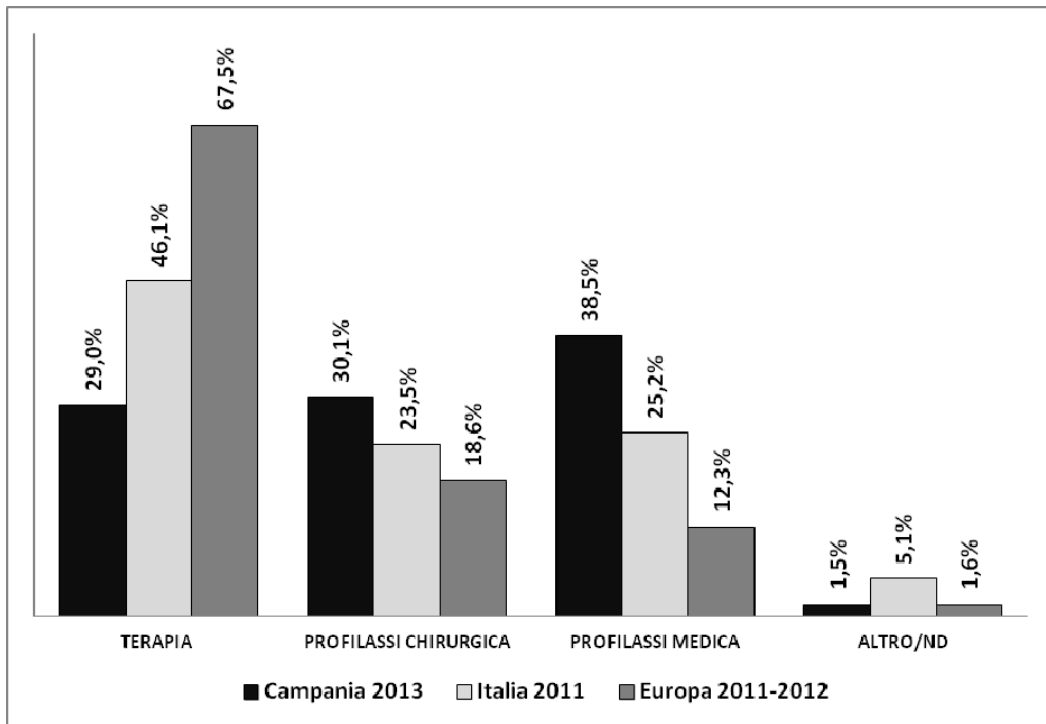


Figura 27. Pazienti in trattamento stratificati per indicazione d'uso (Campania 2013 vs Campania 2012)

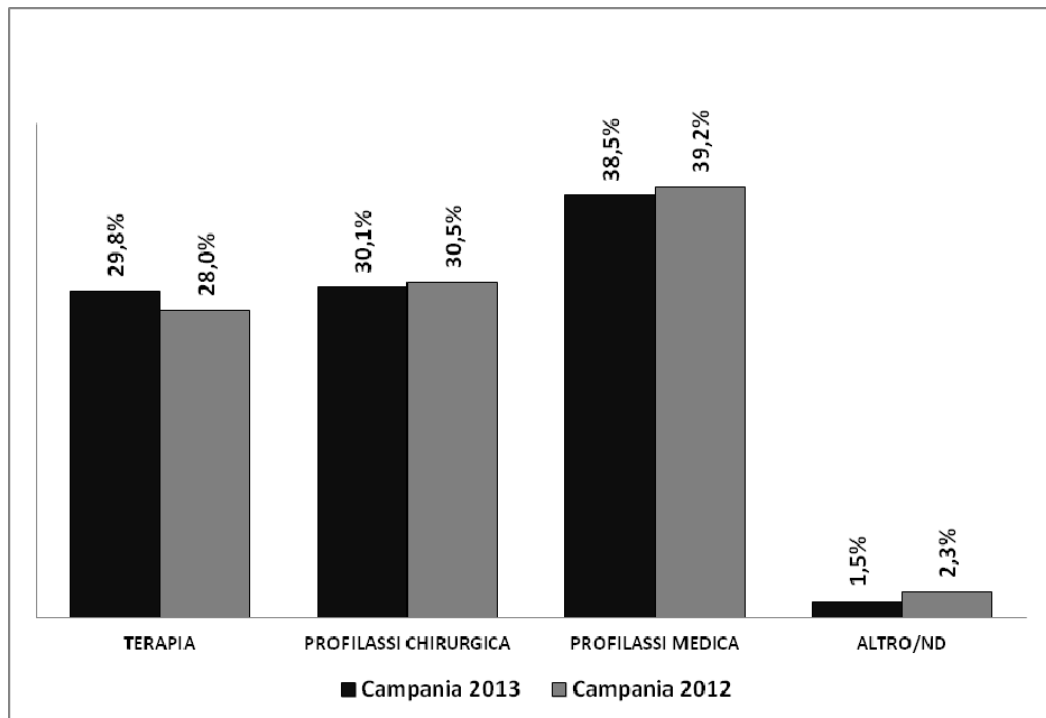


Figura 28. Pazienti in profilassi chirurgica stratificati per timing dell'assunzione (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)

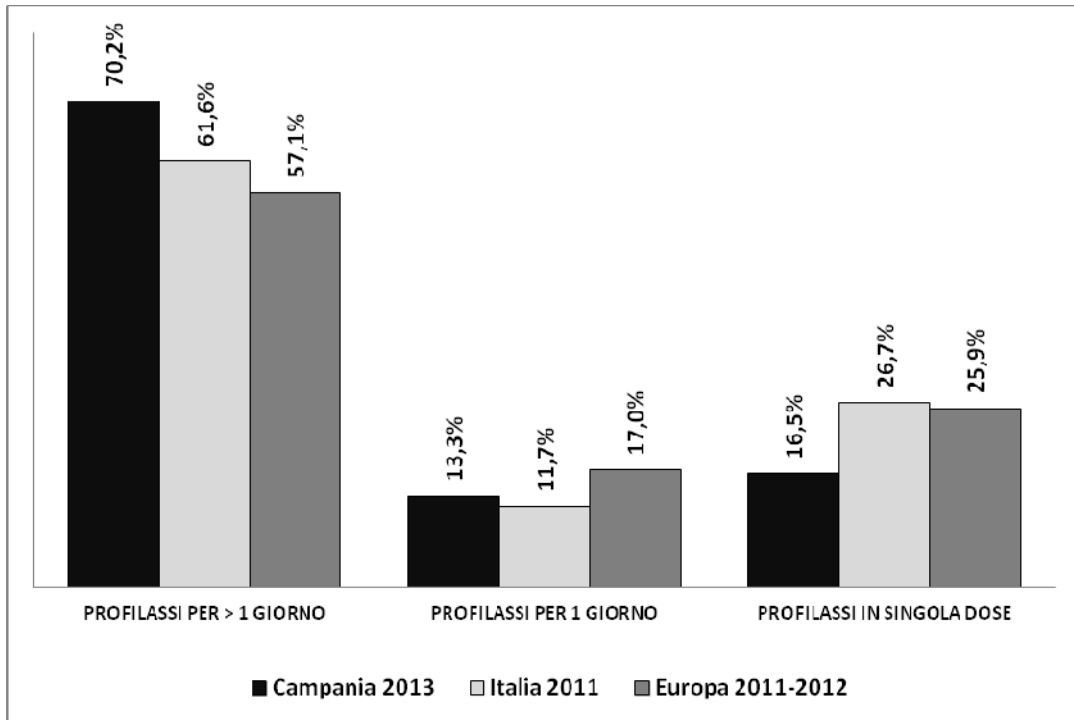
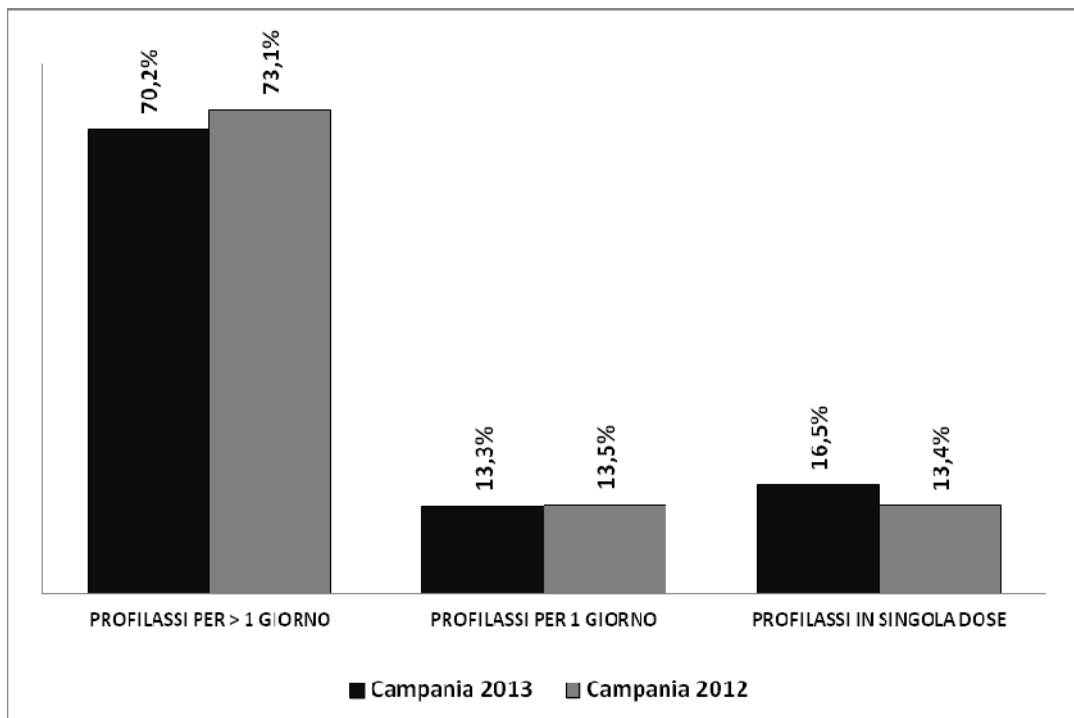


Figura 29. Trattamenti antibiotici stratificati per timing della profilassi chirurgica (Campania 2013 vs Campania 2012)



La Tabella 18 e la Tabella 19 mostrano il confronto tra i dati rilevati in Campania nel 2013, in Italia nel 2011 ed in Europa nel periodo 2011-2012, circa la distribuzione degli antibiotici somministrati ai pazienti sorvegliati, rispettivamente suddivisi per classi ATC4 (Tab. 18) e per principio attivo (Tab. 19). I dati sono presentati seguendo l'ordine decrescente delle frequenze assolute osservate in Europa. Nella categoria "altre classi" sono stati raggruppati i principi attivi con frequenze relative di somministrazione al di sotto del 1%.

**Tabella 18. Distribuzione per Classe ATC4 degli antibiotici somministrati (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**

	CAMPANIA 2013		ITALIA 2011		EUROPA 2011-2012	
	N	%	N	%	N	%
Associazioni di penicilline con inibitori $\beta$ -lattamasi	651	18,8%	1.563	16,8%	20.030	18,1%
Fluorochinoloni	603	17,4%	1.623	17,4%	11.951	10,8%
Cefalosporine di terza generazione	917	26,5%	1.582	17,0%	10.569	9,6%
Cefalosporine di seconda generazione	0	0,0%	90	1,0%	7.697	7,0%
Derivati imidazolici e nitroimidazolici	107	3,1%	361	3,9%	7.195	6,5%
Aminoglicosidi	115	3,3%	282	3,0%	6.008	5,4%
Penicilline ad ampio spettro	117	3,4%	460	4,9%	5.891	5,3%
Cefalosporine di prima generazione	111	3,2%	614	6,6%	5.102	4,6%
Carbapenemi	204	5,9%	524	5,6%	4.974	4,5%
Glicopeptidi	157	4,5%	506	5,4%	4.149	3,8%
Macrolidi	84	2,4%	311	3,3%	3.793	3,4%
Derivati triazolici	69	2,0%	365	3,9%	2.921	2,6%
Penicilline resistenti alle $\beta$ -lattamasi	2	0,1%	14	0,2%	2.917	2,6%
Lincosamidi	8	0,2%	64	0,7%	2.210	2,0%
Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim	42	1,2%	157	1,7%	1.974	1,8%
Tetracicline	48	1,4%	77	0,8%	1.414	1,3%
Disinfettanti intestinali, antibiotici	26	0,8%	114	1,2%	1.276	1,2%
Altri antibatterici	49	1,4%	106	1,1%	1.085	1,0%
Altre classi	151	4,4%	760	8,2%	8.995	8,3%
<b>Totale</b>	<b>3.461</b>	<b>100,0%</b>	<b>9.303</b>	<b>100,0%</b>	<b>110.151</b>	<b>100,0%</b>

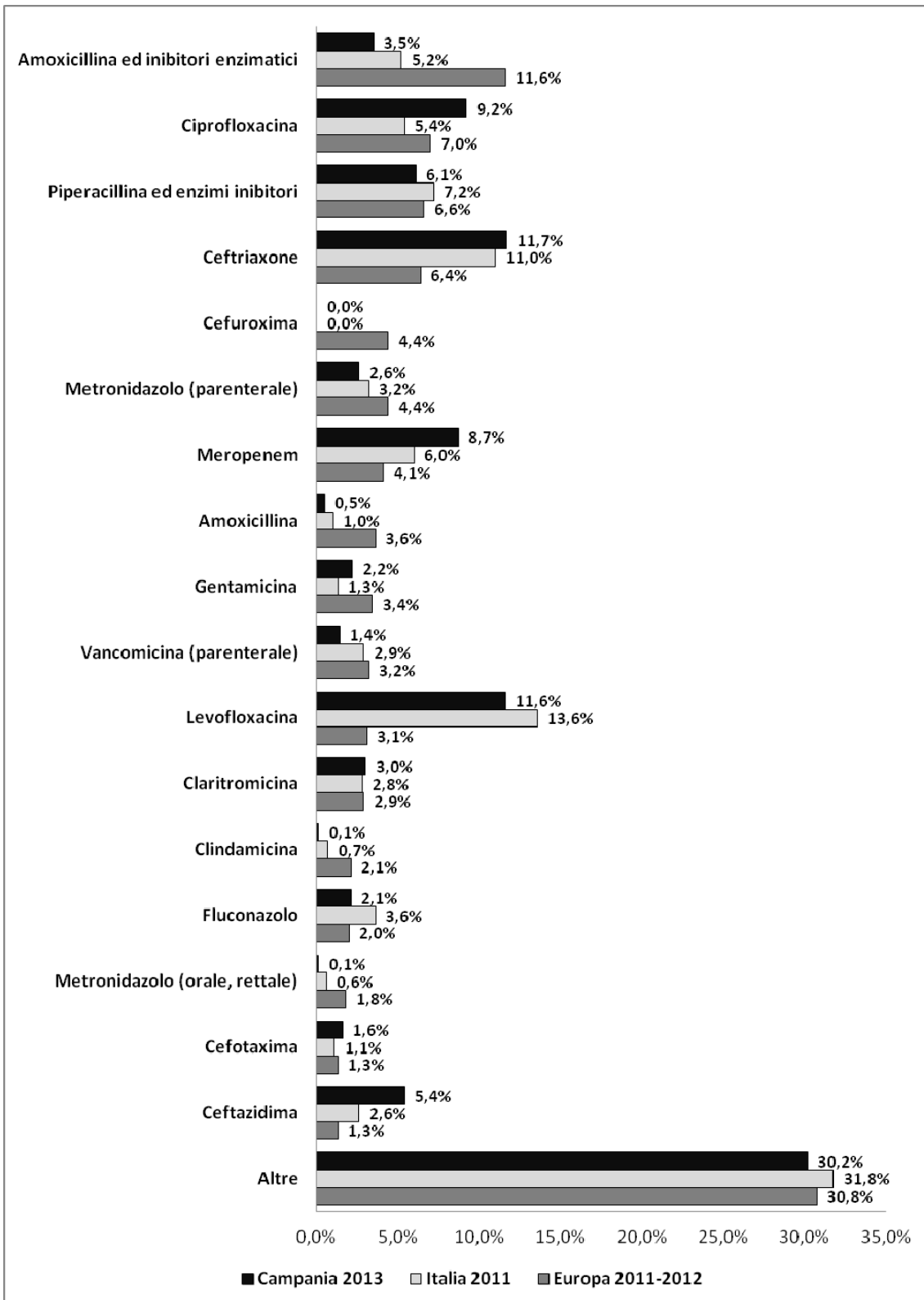


**Tabella 19. Distribuzione per principio attivo degli antibiotici somministrati (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**

	CAMPANIA 2013		ITALIA 2011		EUROPA 2011-2012	
	N	%	N	%	N	%
Amoxicillina ed inibitori enzimatici	170	4,9%	623	6,7%	12.142	11,0%
Ciprofloxacina	280	8,1%	511	5,5%	7.427	6,7%
Ceftriaxone	589	17,0%	1.099	11,8%	7.026	6,4%
Cefuroxima	0	0,0%	48	0,5%	6.721	6,1%
Piperacillina ed enzimi inibitori	183	5,3%	548	5,9%	5.837	5,3%
Metronidazolo (parenterale)	104	3,0%	325	3,5%	5.375	4,9%
Cefazolina	109	3,1%	589	6,3%	4.254	3,9%
Gentamicina	74	2,1%	116	1,2%	4.116	3,7%
Meropenem	188	5,4%	380	4,1%	3.521	3,2%
Amoxicillina	34	1,0%	131	1,4%	3.342	3,0%
Levofloxacina	322	9,3%	1.077	11,6%	3.190	2,9%
Vancomicina (parenterale)	36	1,0%	190	2,0%	2.859	2,6%
Fluconazolo	57	1,6%	309	3,3%	2.380	2,2%
Claritromicina	70	2,0%	176	1,9%	2.371	2,2%
Clindamicina	6	0,2%	59	0,6%	2.147	1,9%
Metronidazolo (orale, rettale)	3	0,1%	36	0,4%	1.758	1,6%
Sulfametoxazolo e trimetoprim	41	1,2%	149	1,6%	1.729	1,6%
Ampicillina ed inibitori enzimatici	274	7,9%	380	4,1%	1.578	1,4%
Ampicillina	56	1,6%	165	1,8%	1.572	1,4%
Cefotaxima	79	2,3%	163	1,8%	1.488	1,4%
Ceftazidima	246	7,1%	269	2,9%	1.412	1,3%
Teicoplanina	121	3,5%	316	3,4%	1.288	1,2%
Amikacina	27	0,8%	115	1,2%	1.267	1,2%
Altre molecole	392	11,3%	1.529	16,4%	25.351	23,0%
<b>TOTALE</b>	<b>3.461</b>	<b>100,0%</b>	<b>9.303</b>	<b>100,0%</b>	<b>110.151</b>	<b>100,0%</b>

Le Figure 30, 31 e 32 mostrano i principi attivi più frequentemente somministrati nel 2013, rispettivamente per terapia, profilassi chirurgica e profilassi medica, ponendo a confronto il dato regionale con quello nazionale e quello europeo.

Figura 30. Principi attivi somministrati a scopo terapeutico (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)



**Figura 31. Principi attivi somministrati per profilassi chirurgica (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**

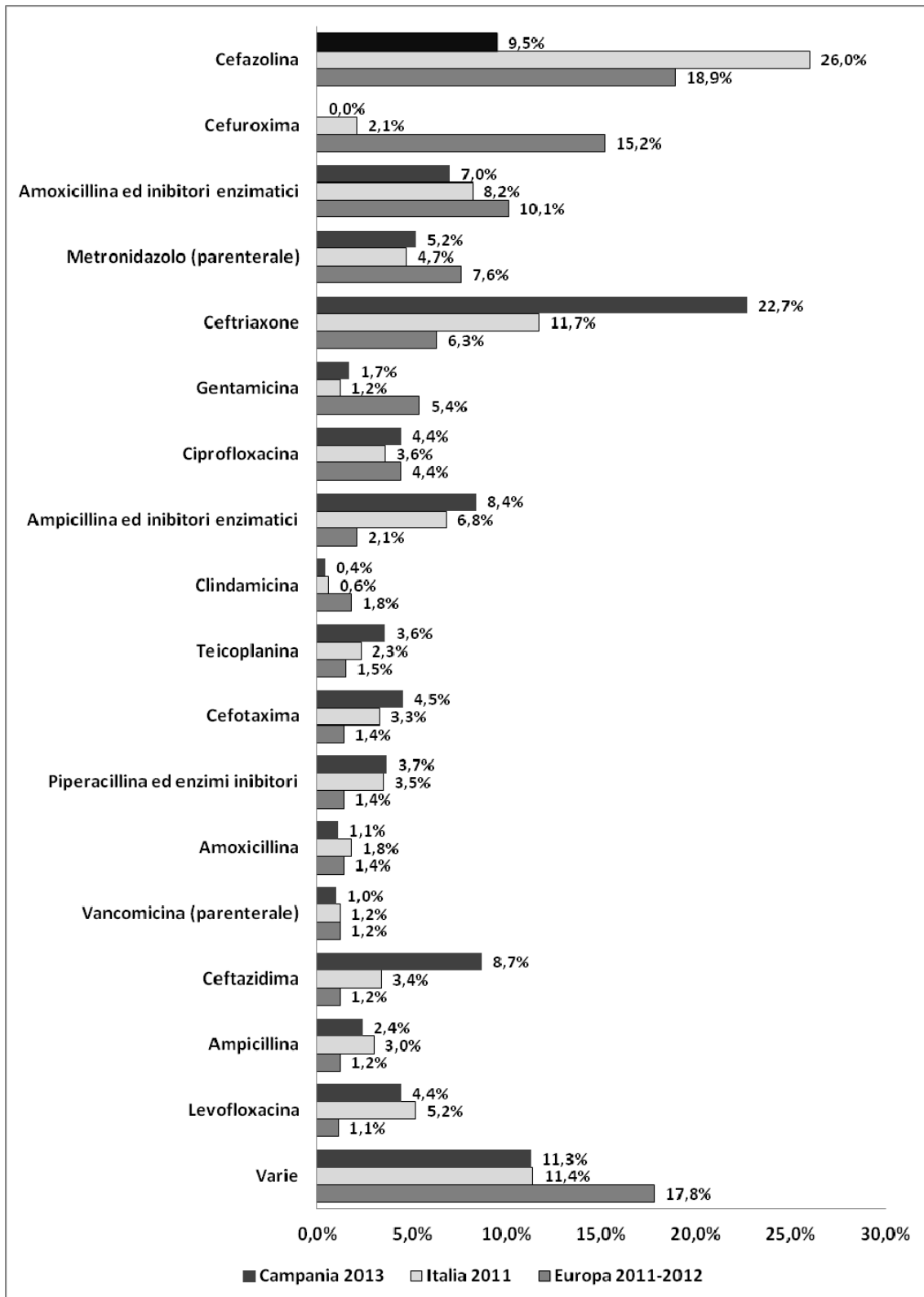
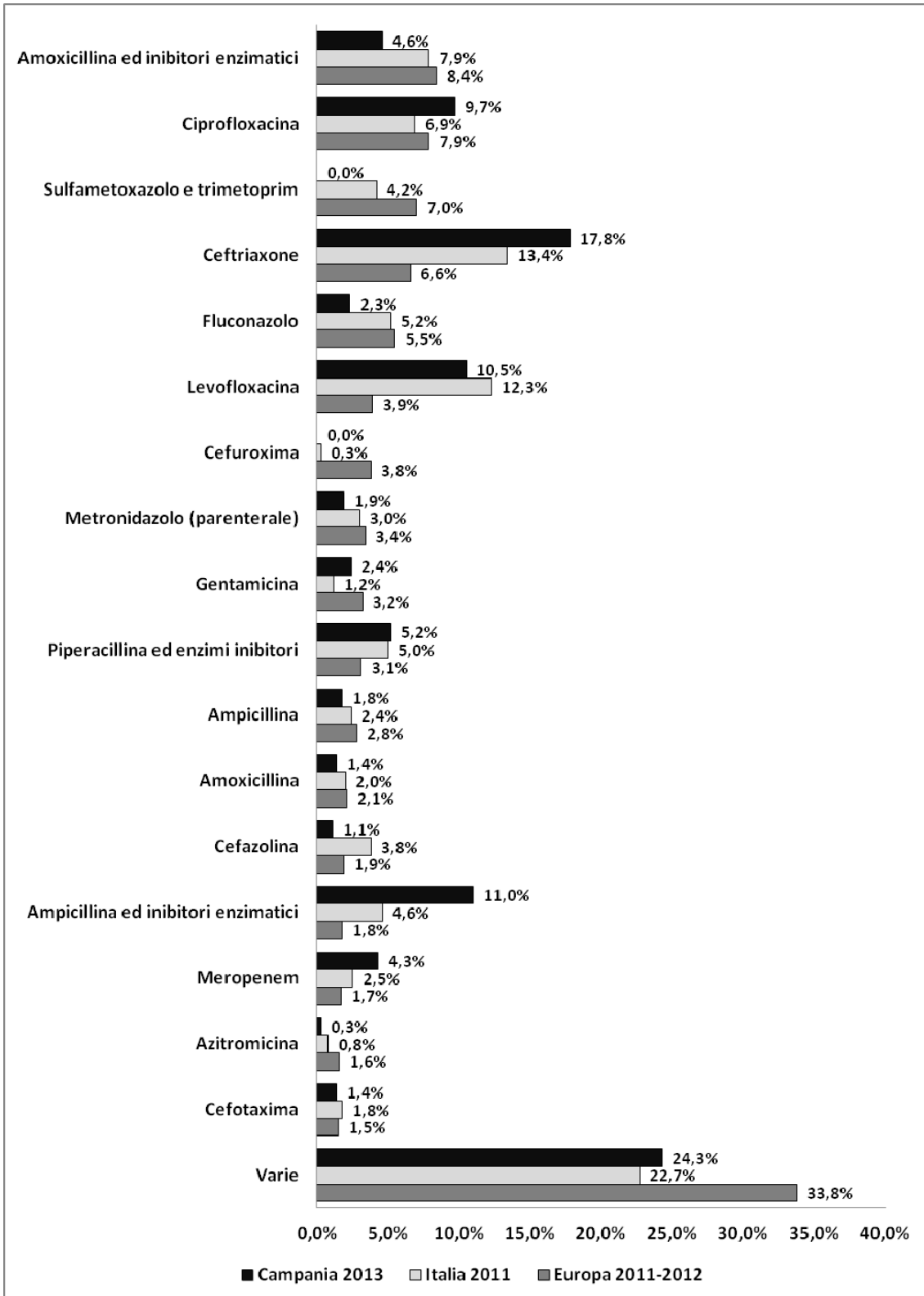
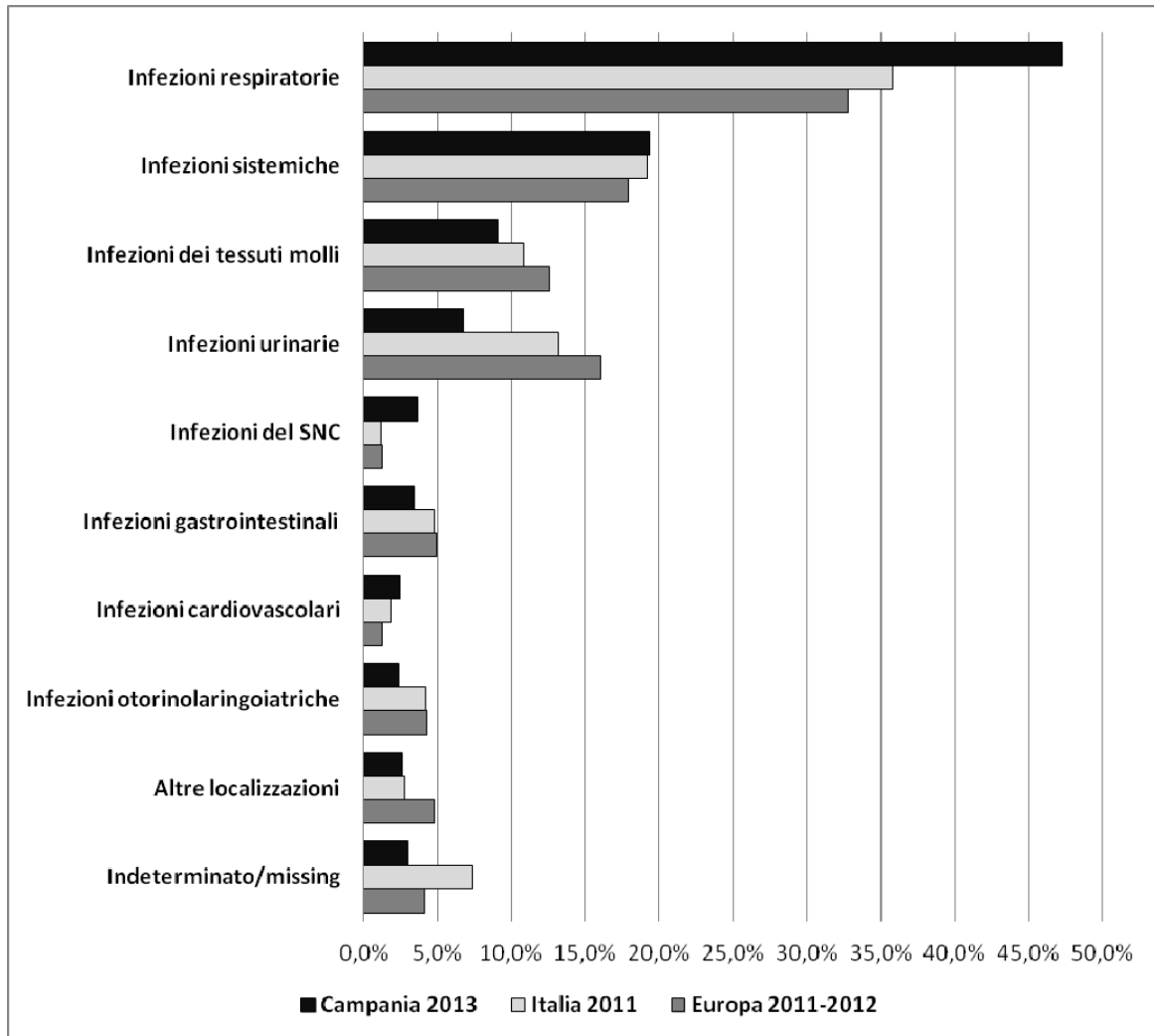


Figura 32. Principi attivi somministrati per profilassi medica (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)



La Figura 33 mostra la distribuzione dei trattamenti antibiotici somministrati a scopo terapeutico in Campania, mettendo a confronto i risultati, stratificati in base ai principali siti di infezione, con quanto rilevato in Italia nel 2011 e in Europa nel periodo 2011-2012.

**Figura 33. Distribuzione dei trattamenti antibiotici stratificati per siti di infezione (Campania 2013 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



La Tabella 20 mostra la distribuzione dei principi attivi utilizzati in Campania a scopo terapeutico, distribuiti in base alla localizzazione delle infezioni più frequentemente rilevate nel 2013.

Infine, nell'Appendice 1 si riportano i risultati salienti, tra quelli sin qui presentati, stratificati per singolo Stabilimento ospedaliero. Questi dati fanno parte del ritorno informativo già fornito alle Aziende partecipanti allo Studio 2013. La restituzione di queste informazioni è parte integrante dell'accordo previsto dall'adesione allo Studio, attraverso la quale ciascuna Azienda si è posta l'obiettivo di individuare le criticità interne in tema di politiche antibiotiche, al fine di attuare azioni correttive adeguate alle specifiche necessità.

Tabella 20. Distribuzione per sito di infezione dei principi attivi somministrati a scopo terapeutico (Campania 2013)

	Infezioni delle vie respiratorie		Infezioni sistemiche		Infezioni urinarie		Infezioni dei tessuti molli		Altri siti di infezione		Non applicabile/N.D.		TOTALI
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Ceftriaxone	68	12,4%	19	8,5%	7	9,0%	6	5,7%	28	16,6%	461	19,7%	589
Levofloxacina	88	16,1%	13	5,8%	10	12,8%	9	8,6%	11	6,5%	191	8,2%	322
Ciprofloxacina	58	10,6%	10	4,5%	17	21,8%	11	10,5%	7	4,1%	177	7,6%	280
Ampicillina e inibitori enzimatici	21	3,8%	14	6,3%	1	1,3%	5	4,8%	4	2,4%	229	9,8%	274
Ceftazidima	34	6,2%	11	4,9%	6	7,7%	4	3,8%	6	3,6%	185	7,9%	246
Meropenem	31	5,7%	32	14,3%	9	11,5%	13	12,4%	14	8,3%	89	3,8%	188
Piperacillina e inibitori enzimatici	47	8,6%	11	4,9%	2	2,6%	8	7,6%	2	1,2%	113	4,8%	183
Amoxicillina e inibitori enzimatici	24	4,4%	5	2,2%	1	1,3%	1	1,0%	9	5,3%	130	5,6%	170
Teicoplanina	11	2,0%	9	4,0%	2	2,6%	10	9,5%	11	6,5%	78	3,3%	121
Cefazolina	1	0,2%	1	0,4%	1	1,3%	1	1,0%	2	1,2%	103	4,4%	109
Metronidazolo (parenterale)	4	0,7%	13	5,8%	1	1,3%	3	2,9%	8	4,7%	75	3,2%	104
Cefotaxima	11	2,0%	1	0,4%	1	1,3%	2	1,9%	2	1,2%	62	2,7%	79
Gentamicina	8	1,5%	10	4,5%	3	3,8%	2	1,9%	3	1,8%	48	2,1%	74
Claritromicina	29	5,3%	0	0,0%	1	1,3%	1	1,0%	4	2,4%	35	1,5%	70
Fluconazolo	7	1,3%	4	1,8%	5	6,4%	2	1,9%	6	3,6%	33	1,4%	57
Ampicillina	2	0,4%	4	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,2%	48	2,1%	56
Colistina (iniettiva, infusiva)	23	4,2%	13	5,8%	2	2,6%	6	5,7%	0	0,0%	5	0,2%	49
Tigeciclina	9	1,6%	10	4,5%	0	0,0%	7	6,7%	3	1,8%	18	0,8%	47
Sulfametossazolo e trimetoprim	2	0,4%	3	1,3%	4	5,1%	2	1,9%	1	0,6%	29	1,2%	41
Vancomicina (parenterale)	5	0,9%	5	2,2%	0	0,0%	1	1,0%	4	2,4%	21	0,9%	36
Amoxicillina	2	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,0%	2	1,2%	29	1,2%	34
Altre molecole	62	11,3%	36	16,1%	5	6,4%	10	9,5%	40	23,7%	179	7,7%	332
<b>TOTALI</b>	<b>547</b>	<b>100,0%</b>	<b>224</b>	<b>100,0%</b>	<b>78</b>	<b>100,0%</b>	<b>105</b>	<b>100,0%</b>	<b>169</b>	<b>100,0%</b>	<b>2338</b>	<b>100,0%</b>	<b>3.461</b>

## Discussione

Dalla disamina delle numerose informazioni fornite dai risultati dello studio, emergono alcune criticità. Si riportano di seguito le più evidenti:

- in Campania nel 2013 l'impiego ospedaliero di antibiotici è risultato generalmente elevato, con una prevalenza di pazienti trattati del 47,9%, che risulta più elevata rispetto al dato italiano del 2011 (43,7%) nonché di quello europeo del periodo 2011-2012 (35,0%); il dato resta praticamente sovrapponibile a quello rilevato in Campania nel 2012 (47,3%);
- relativamente all'indicazione d'uso degli antibiotici somministrati, in Campania nel 2013, così come nel 2012, i pazienti sono stati trattati soprattutto per profilassi medica (38,5%), contrariamente a quanto rilevato sia nel campione nazionale che in quello europeo, in cui gli antibiotici vengono impiegati più frequentemente a scopo terapeutico, rispettivamente nel 46,1% dei casi (Italia) e nel 67,5% dei casi (Europa);
- il ricorso alle *Cefalosporine di terza generazione* è risultato generalmente molto più frequente (26,5%) rispetto ai due campioni sovra regionali e, relativamente all'indicazione d'uso, tale Classe di antibiotici è stata utilizzata in misura incongrua ed eccessiva sia in profilassi medica che chirurgica. Infatti, in Campania nel 2013 il principio attivo più frequentemente somministrato è stato il *Ceftriaxone* (17,0%), il cui uso in profilassi (17,8% in profilassi medica, 22,7% in profilassi chirurgica), è più frequente dell'uso terapeutico (11,7%);
- il frequente utilizzo del *Ceftriaxone* in profilassi chirurgica osservato nel campione regionale si discosta da quanto avviene in Italia ed in Europa, dove il principio attivo più frequentemente prescritto a tale scopo è quello raccomandato dalle principali Linee Guida di riferimento, ovvero la *Cefazolina*, rispettivamente nel 26,0% e nel 18,9% dei casi;
- in Campania nel 2013, come già rilevato nel corso del 2012, il *timing* previsto dalle Linee Guida di riferimento per l'antibiotico-profilassi della maggior parte degli interventi chirurgici, ovvero la somministrazione in singola dose, è stata applicata solo nel 16,5% dei casi (rispetto al 26,1% delle profilassi praticate in Italia ed il 25,9% in Europa), mentre l'antibiotico-profilassi è stata protratta per più di un giorno nel 73,1% dei casi.
- in Campania resta elevato il ricorso ai *Fluorochinoloni* (17,4%), nonostante siano in aumento i casi in cui risultano assenti le prove di efficacia;

Le criticità sopra descritte, osservate nel campione generale, si manifestano in misura diversa in ciascuna delle Strutture ospedaliere partecipanti alla rilevazione regionale.

L'analisi svolta in ciascuna delle singole realtà ospedaliere, se riferita ad una singola rilevazione puntuale non è in grado di supportare valutazioni attendibili, dal momento che gli intervalli di confidenza sono eccessivamente influenzati dal numero di pazienti e dalla frequenza degli eventi. Le valutazioni locali, se relative al confronto tra due studi ripetuti, potranno fornire indicazioni più significative, specie sugli effetti di interventi rilevanti.

Pertanto, occorre che ciascuna Struttura, attraverso rilevazioni ripetute nel corso degli anni, effettui con continuità le azioni di monitoraggio, eventualmente anche su trend minori, al fine di valutare l'impatto delle azioni di miglioramento sull'appropriatezza prescrittiva.

## 4 CONCLUSIONI

La prima sezione di questo rapporto, dedicata alle rilevazioni sulle antibioticoresistenze osservate in Campania nel 2013, ha individuato diverse criticità, già in parte note a seguito delle indagini conoscitive degli scorsi anni. Alcune di esse, tuttavia, nel 2013 tendono ad aggravarsi, accentuando il divario tra le osservazioni italiane ed europee svolte dalla rete europea *EARS-net* e quelle effettuate dalla rete *Si.Re.Ar.* nel nostro Sistema Sanitario Regionale.

- Le resistenze combinate delle *Enterobacteriaceae* sotto sorveglianza (*E. coli* e *K. pneumoniae*) a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Cefalosporine di III generazione* confermano in Campania valori nettamente superiori alle medie europea ed italiana, proseguendo un *trend* in significativo incremento. Inoltre, i ceppi MDR di *K. pneumoniae* presentano in Campania caratteristiche di diffusione che risultano tra le più critiche d'Europa. Ciò continua ad aumentare il ricorso ai *Carbapenemi*, favorendo l'affermazione dei ceppi produttori di *carbapenemasi* (*CPE*).
- Il fenomeno *CPE* osservato in Campania negli ultimi anni è in espansione e la percentuale di resistenza di *K. pneumoniae* ai *Carbapenemi* è in assoluto tra le più elevate d'Europa.
- Nel 2013 le forme MDR di patogeni tipicamente nosocomiali, quali *Pseudomonas aeruginosa* ed *Acinetobacter baumannii complex* in Campania risultano più frequenti rispetto al contesto nazionale ed europeo.
- Per la *meticillio-resistenza* di *S. aureus*, la Campania è in controtendenza con il significativo decremento osservato negli ultimi anni in Europa. Infatti, nello stesso periodo, la percentuale di isolati invasivi *MRSA* osservata dalla rete regionale è in costante crescita.
- In Campania gli isolati di *S. pneumoniae* non suscettibili sia ai *Macrolidi* che alla *Penicillina* sono il 21,2% , mentre in Italia lo stesso profilo di resistenza combinata è stata osservato nel 8,1% dei ceppi testati verso entrambe le Classi.

La seconda parte del rapporto riferisce osservazioni che, pur se estese ad un campione di Ospedali più ampio rispetto all'anno precedente, in massima parte confermano che nella nostra Regione permane la tendenza ad un uso ospedaliero degli antibiotici che presenta almeno tre ordini di criticità:

- è inadeguato rispetto alle necessità di salvaguardare l'efficacia dei principi attivi;
- è generalmente poco aderente alle Linee Guida;
- è caratterizzato da maggiore inappropriatezza rispetto a quanto avviene negli Ospedali degli altri Paesi europei.

L'uso incongruo ed inappropriato degli antibiotici osservato negli Ospedali della Campania non può non essere associato alla maggiore severità del fenomeno antibiotico resistenze osservato in Campania, rispetto al contesto nazionale ed europeo.

D'altro canto, i dati sin qui presentati evidenziano che, rispetto alla rilevazione condotta in Campania nel 2012, non sono stati evidenziati significativi cambi di tendenza. Pertanto, appare verosimile che, nonostante il ritorno informativo, non siano stati ancora introdotti provvedimenti locali specifici in tema di appropriatezza prescrittiva. Ciò richiede interventi correttivi sulle politiche antibiotiche regionali, finalizzati non solo al contenimento del fenomeno antibiotico resistenza, ma anche ad una maggiore razionalizzazione della spesa farmaceutica.





Appendice 1. Sintesi delle prevalenze di ICA ed uso degli antibiotici stratificati per i singoli ospedali partecipanti (Campania 2013)

OSPEDALE	Pazienti sorvegliati	Pazienti trattati	Antibiotici somministrati	Terapia di infezione	Profilassi chirurgica	Profilassi medica	Altro/ND	Antibiotici paziente	Molecola/e maggiormente prescritta/e	Pazienti con ICA
AO "CARDARELLI" - NAPOLI	741	51,5%	493	19,7%	11,0%	66,7%	2,6%	1,3	Ceftriaxone	3,1%
AO "DEI COLLI" - PO MONALDI - NAPOLI	366	43,2%	208	26,9%	39,4%	23,1%	10,6%	1,3	Amoxicillina e inibitori enzimatici	0,8%
AO "DEI COLLI" - PO CTO - NAPOLI	52	26,9%	23	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	1,6	Ceftriaxone	1,9%
AO "DEI COLLI" - PO COTUGNO - NAPOLI	20	90,0%	32	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8	Ceftriaxone	0,0%
AO "SANTOBONO/PAUSILLIPON" - PO SANTOBONO - NAPOLI	122	53,3%	83	24,1%	1,2%	74,7%	0,0%	1,3	Ceftriaxone	0,8%
AO "SANTOBONO/PAUSILLIPON" - PO ANNUNZIATA - NAPOLI	28	64,3%	28	35,7%	0,0%	64,3%	0,0%	1,6	Amikacina / Ampicillina e inibitori	0,0%
AO "SANTOBONO/PAUSILLIPON" - PO PAUSILLIPON - NAPOLI	21	76,2%	32	28,1%	6,3%	65,6%	0,0%	2,0	Sulfametossazolo-Trimetoprim	0,0%
AO "S,ANNA E S, SEBASTIANO" - CASERTA	301	51,8%	216	12,5%	7,4%	79,6%	0,5%	1,4	Ampicillina e inibitori enzimatici	2,7%
AO "S, GIOVANNI E RUGGI" - SALERNO	395	52,9%	267	42,3%	22,1%	35,2%	0,4%	1,3	Ceftriaxone	4,1%
AO "MOSCATI" - AVELLINO	337	52,8%	232	36,6%	22,4%	40,1%	0,9%	1,3	Levofloxacina	6,8%
AO "RUMMO" - BENEVENTO	284	38,0%	148	63,5%	24,3%	12,2%	0,0%	1,4	Cefotaxima	5,3%
AOU "FEDERICO II" - NAPOLI	381	37,0%	183	14,3%	38,5%	47,2%	0,0%	1,3	Ceftriaxone	1,6%
AOU "SUN" - NAPOLI	169	34,3%	80	42,5%	46,2%	11,2%	0,0%	1,4	Ceftriaxone	3,0%
PO " LORETO NUOVO" - ASL NAPOLI 1 CENTRO	169	48,5%	92	30,4%	68,5%	1,1%	0,0%	1,1	Ceftriaxone	3,6%
PO "S, GIOVANNI BOSCO" - ASL NAPOLI 1 CENTRO	134	56,7%	113	33,6%	35,4%	29,2%	1,8%	1,5	Levofloxacina	6,0%
PO "DEI PELLEGRINI" - ASL NAPOLI 1 CENTRO	90	74,4%	86	34,9%	36,0%	29,1%	0,0%	1,3	Ceftriaxone	4,4%
PO "S, PAOLO" - ASL NAPOLI 1 CENTRO	88	59,1%	69	43,5%	40,6%	15,9%	0,0%	1,3	Ampicillina e inibitori enzimatici	2,3%
PO "S, GENNARO" - ASL NAPOLI 1 CENTRO	74	43,2%	35	5,7%	60,0%	34,3%	0,0%	1,1	Levofloxacina	1,4%
PO "INCURABILI" - ASL NAPOLI 1 CENTRO	44	40,9%	24	16,7%	70,8%	12,5%	0,0%	1,3	Ciprofloxacina	4,5%
PO POZZUOLI - ASL NAPOLI 2 NORD	147	38,8%	69	66,7%	23,2%	7,2%	2,9%	1,2	Cefotaxima	2,7%
PO GLUGLIANO - ASL NAPOLI 2 NORD	101	54,5%	62	27,4%	43,5%	29,1%	0,0%	1,1	Ampicillina e inibitori enzimatici	2,0%
PO FRATTAMAGGIORE - ASL NAPOLI 2 NORD	91	41,8%	45	60,0%	35,6%	2,2%	2,2%	1,2	Ceftriaxone	3,3%
PO LACCO AMENO - ASL NAPOLI 2 NORD	45	64,4%	34	52,9%	20,6%	17,7%	8,8%	1,2	Levofloxacina	8,9%
OORR AREA STABIESE - ASL NAPOLI 3 SUD	174	53,4%	105	35,2%	33,4%	31,4%	0,0%	1,1	Ceftazidima	2,3%
OORR AREA NOLANA - ASL NAPOLI 3 SUD	121	36,4%	55	38,2%	29,1%	32,7%	0,0%	1,3	Amoxicillina e inibitori enzimatici	1,7%
OORR AREA VESUVIANA - ASL NAPOLI 3 SUD	113	54,9%	80	36,3%	35,0%	28,7%	0,0%	1,3	Ceftriaxone	4,4%
OORR PENISOLA SORRENTINA - ASL NAPOLI 3 SUD	109	49,5%	63	47,6%	38,1%	12,7%	1,6%	1,2	Ceftriaxone	0,9%
PO AVERSA - ASL CASERTA	153	46,4%	110	35,5%	20,9%	43,6%	0,0%	1,5	Ampicillina e inibitori enzimatici	7,8%
PO SESSA AURUNCA - ASL CASERTA	61	44,3%	31	25,8%	9,7%	64,5%	0,0%	1,1	Cefazolina	4,9%
PO PIEDIMONTE MATESE - ASL CASERTA	57	43,9%	30	36,7%	20,0%	43,3%	0,0%	1,2	Ampicillina e inibitori enzimatici	5,3%
PO BATTIPAGLIA - ASL SALERNO	94	51,1%	61	36,1%	50,8%	13,1%	0,0%	1,3	Ceftriaxone / Ciprofloxacina	1,1%
PO SAPRI - ASL SALERNO	48	60,4%	37	67,6%	29,7%	2,7%	0,0%	1,3	Ceftriaxone	2,1%
PO S'ANGELO DEI LOMBARDI - ASL AVELLINO	133	39,8%	66	57,6%	0,0%	42,4%	0,0%	1,2	Ceftazidima	18,8%
PO ARIANO IRPINO - ASL AVELLINO	77	33,8%	29	20,7%	27,6%	51,7%	0,0%	1,1	Ceftazidima	0,0%
PO SOLOFRA - ASL AVELLINO	64	48,4%	39	25,6%	69,2%	2,6%	2,6%	1,3	Ceftazidima	3,1%
PO S,AGATA DE' GOTI - ASL BENEVENTO	56	55,4%	34	79,4%	20,6%	0,0%	0,0%	1,1	Ceftriaxone	0,0%
IRCCS "FONDAZIONE PASCALE" - NAPOLI	109	44,0%	67	17,9%	68,7%	13,4%	0,0%	1,4	Cefazolina/Ceftriaxone	6,4%