

# **RAPPORTO 2012 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 2012**  
**SULLE ANTIBIOTICO RESISTENZE**  
**E SULL'USO DI ANTIBIOTICI**  
**RILEVATI NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE DELLA CAMPANIA**



# PREFAZIONE

Uno degli strumenti di razionalizzazione previsti dall'attuazione del Piano Sanitario Regionale è costituito dall'ottimizzazione delle risorse destinate al consumo farmaceutico in ambito ospedaliero. Spesso, l'attuazione degli interventi necessari al raggiungimento di tale obiettivo richiede al *management* sanitario di svolgere preliminarmente approfondite azioni conoscitive ed accurate analisi di contesto, che consentano di individuare il delicato punto di equilibrio tra razionalizzazione economica ed "*outcome*" di salute.

Nel caso dell'uso degli antibiotici risulta ancor più determinante, a tal fine, individuare correttamente le criticità del processo prescrittivo, per poter correggere gli squilibri del rapporto costo/efficacia generati da attività prescrittive inadeguate. Infatti, l'utilizzo irrazionale di tali presidi terapeutici può sia produrre consistenti aggravii della spesa farmaceutica, ma anche indurre, a medio - lungo termine, ricadute forse ancor più deleterie sull'efficacia di tali indispensabili strumenti di cura, che dovrebbe invece essere preservata il più a lungo possibile.

Il "*Rapporto regionale sulle antibiotico resistenze e sull'uso di antibiotici*", giunto nel 2012 alla terza edizione, si è già dimostrato, in tal senso, uno strumento conoscitivo particolarmente efficace. La sua utilità deriva soprattutto dalla capacità di fornire una visione costantemente aggiornata sulla appropriatezza delle politiche antibiotiche adottate in ambito ospedaliero, ma anche di analizzare le loro ricadute sull'efficacia dei principi attivi disponibili, attraverso rilevazioni sulle antibiotico resistenze e sull'uso di antibiotici, basate su metodologie validate scientificamente in sede comunitaria.

Pertanto, la pubblicazione della terza edizione di questo documento dimostra che negli ultimi anni l'applicazione di tali strumenti conoscitivi si appresta a divenire sistemica nella Rete Ospedaliera della Campania, con un ampio coinvolgimento organizzativo delle strutture di ricovero regionali. Ciò testimonia l'attenzione con la quale la Regione Campania prosegue nel percorso di miglioramento delle politiche prescrittive, orientandole verso l'uso corretto degli antibiotici ed il controllo delle antibiotico resistenze.

Prof. Ferdinando Romano



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. - Assessorato alla Sanità Regione Campania

**Dr. Bruno Sarnelli**

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

**Dr. Federica D'Agostino**

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

L'analisi statistica è stata curata da:

---

**Dr. G. Signoriello**

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

Hanno partecipato nel 2012 alla sorveglianza delle antibiotico resistenze:

---

<b>A.O. "CARDARELLI"</b>	Dr. G. Amato
<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
<b>A.O. "S.GIOVANNI e RUGGI"</b>	Dr. M. Rega, Dr. S. Noviello
<b>A.O. "MOSCATI"</b>	Dr. G. Buonopane, Dr. M. Taddeo
<b>A.O. "RUMMO"</b>	Dr. D. Izzo, Dr. F. D'Agostino
<b>A.O.U. "SUN"</b>	Dr. A. Folgore
<b>A.O.U. "FEDERICO II"</b>	Dr. V. D. Iula
<b>ASL CASERTA - P.O. AVERSA</b>	Dr. M. Mungiguerra

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 2012 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. F. Siani
<b>A.O. "SANTOBONO-PAUSILLIPON" - NAPOLI</b>	Dr. C. Lomello
<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. "S.GIOVANNI e RUGGI" - SALERNO</b>	Dr. E. Calvanese
<b>ASL AVELLINO - P.O. ARIANO IRPINO</b>	Dr. E. A. Vozzella
<b>ASL BENEVENTO - P.O. S. AGATA DE' GOTI</b>	Dr. C. Pietrovito
<b>ASL CASERTA - P.O. AVERSA</b>	Dr. M. Sorrentino
<b>ASL CASERTA - P.O. SESSA AURUNCA</b>	Dr. M. Sorrentino
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "INCURABILI"</b>	Dr. N. Quinto
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "DEI PELLEGRINI"</b>	Dr. M. Ferrara
<b>ASL NA 1 CENTRO - P.O. "LORETO NUOVO"</b>	Dr. W. Longanella
<b>ASL NA 2 NORD - P.O. POZZUOLI</b>	Dr. M.R. Cerasuolo
<b>ASL NA 2 NORD - P.O. FRATTAMAGGIORE</b>	Dr. A. Di Fronzo
<b>ASL NA 3 SUD - O.O.R.R. AREA NOLANA</b>	Dr. A. Pedozzi, Dr. A. Albano
<b>ASL SALERNO - P.O. VALLO DELLA LUCANIA</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 Direzioni Aziendali



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

<http://www.sito.regione.campania>.....

# INDICE

Introduzione	pag 4
<b>1 LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICORESISTENZE NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2012</b>	pag 7
1.1 Laboratori partecipanti al Sistema di sorveglianza nel 2012	pag 8
1.2 Inclusioni, transcodifiche ed analisi svolte nel 2012	pag 9
<b>2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2012</b>	pag 12
2.1 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-negativi	pag 12
<i>Escherichia coli</i>	pag 12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pag 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pag 22
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	pag 26
2.2 Antibiotico resistenze rilevate nelle infezioni sostenute da Gram-positivi	pag 31
<i>Staphylococcus aureus</i>	pag 31
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	pag 35
<i>Enterococchi</i>	pag 40
<b>3 L'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATO NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2012</b>	pag 44
<i>Caratteristiche generali dello studio</i>	pag 44
<i>Il Protocollo e gli strumenti di rilevazione</i>	pag 45
<i>Risultati</i>	pag 48
<i>Discussione</i>	pag 63
<b>4 CONCLUSIONI</b>	pag 64
<i>Appendice 1</i>	pag 66

## Introduzione

Negli ultimi anni le azioni di contrasto al fenomeno dell'antibiotico resistenza hanno impegnato le Istituzioni sanitarie Europee in diverse iniziative coordinate, spesso fondate su di una stretta e costante cooperazione tra gli Stati membri. Tra queste azioni concertate, la Sorveglianza delle antibiotico resistenze rappresenta un'attività fondamentale per l'efficacia degli interventi successivi, in quanto costituisce una indispensabile fonte di informazioni per la concertazione di politiche prescrittive adeguate agli obiettivi di contenimento del fenomeno. L'Unione Europea ha fornito un concreto supporto al coordinamento delle iniziative di prevenzione e controllo delle malattie infettive, attraverso alcuni importanti interventi istituzionali: un contributo sostanziale è giunto anche dall'istituzione, in accordo con il regolamento del Parlamento Europeo (EC) N. 851/2004 del 21 aprile 2004, del "European Centre for Disease Prevention and Control" - ECDC.

A questa Organizzazione sono tuttora affidate le attività di rilevazione dell'antibiotico resistenza negli Stati UE, mediante l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-net)*, che negli ultimi anni ha assicurato la continuità delle rilevazioni e l'analisi epidemiologica del fenomeno in Europa.

Inoltre, nel 2011 lo stesso ECDC ha avviato uno Studio di Prevalenza che ha coinvolto una ampia rete di Ospedali Europei, con l'obiettivo di quantificare la diffusione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e di descrivere le caratteristiche dell'uso di antibiotici negli Ospedali europei.

I documenti di riferimento per l'analisi degli indicatori sull'antibiotico resistenza e sull'uso ospedaliero di antibiotici, descritti in questo rapporto, sono rispettivamente le pubblicazioni: "*Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012*" EARS-net, e "*Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012*", consultabili sul sito del ECDC, rispettivamente agli indirizzi:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

Nella prima sezione di questo rapporto vengono descritti i risultati delle rilevazioni sulle antibiotico resistenze effettuate nel 2012 presso le strutture ospedaliere della Campania, attraverso il "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (Si.Re.Ar.).

Nella seconda sezione viene descritta la metodologia ed i risultati della rilevazione sull'uso ospedaliero degli antibiotici, svolta nel 2012 su un campione di 24 Ospedali campani, mediante il Protocollo europeo per lo "*Studio puntuale di prevalenza delle Infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici*".

### **La sorveglianza delle antibiotico resistenze in Campania**

In Campania, la costituzione di un *network* dedicato, autonomo e sufficientemente rappresentativo, risale al 2010, anno in cui, con l'introduzione del "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*" (Si.Re.Ar.), sono state intraprese rilevazioni standardizzate presso un gruppo di Strutture ospedaliere regionali, nell'ambito di un Programma di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza, precedentemente definito da alcuni Atti di Indirizzo del Governo regionale intervenuti sul tema (D.G.R.C. 1715 del 28/09/2007 e D.G.R.C. n. 309 del 21/06/2011).

Al momento della sua istituzione, il "Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze" (*Si.Re.Ar.*) si è proposto il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- Realizzare una rete di Laboratori di microbiologia rappresentativa della realtà regionale.
- Rendere stabile, all'interno della rete dei Laboratori, un flusso di dati accurati, confrontabili e rappresentativi sulle antibiotico resistenze.
- Formulare periodicamente analisi statistico-epidemiologiche per quantificare i livelli di antibiotico resistenza e valutarne i *trend* temporali.
- Condividere tali informazioni con Organizzazioni scientifiche europee (ECDC), per contribuire alla descrizione di un quadro d'insieme da cui far scaturire azioni condivise.
- Rendere possibile, per le strutture sanitarie regionali, la valutazione degli esiti delle politiche antibiotiche locali, grazie alla disponibilità di dati costantemente aggiornati.

Il collegamento del *network* campano *SI.RE.AR.* alle 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*, attraverso il quale è stato sancito, a partire dal 2012, il conferimento alla predetta rete europea dei dati sulle antibiotico resistenze da parte di un primo gruppo di strutture laboratoristiche individuate dall'Ente regionale. A partire dal 2013 la rete *SI.RE.AR.* è in fase di ampliamento: le rilevazioni sono state estese ad altri Laboratori ospedalieri, con l'obiettivo di consentire a tutte le Aziende Sanitarie ed Ospedaliere della Campania di fornire il proprio contributo al *network* regionale.

I *Rapporti regionali* sui risultati delle rilevazioni svolte nel 2010 e nel 2011 dal "Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze" sono consultabili sul Sito ufficiale 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)

L'analisi dei dati relativi agli anni 2010 e 2011 ha già fornito un quadro di insieme sufficientemente rappresentativo del fenomeno antibiotico resistenze in Campania. Inoltre, considerato che le metodologie di rilevazione ed analisi utilizzate sono state standardizzate, applicando protocolli sovrapponibili a quelli adoperati all'interno delle rete europea *EARS-net*, è stato possibile avviare un confronto tra il dato regionale, relativo allo stesso biennio, e quelli rilevati da *EARS-net* in ambito italiano ed europeo, descritti nei rapporti annuali ECDC.

Nel merito delle evidenze emerse durante il primo biennio di rilevazioni, è stata osservata la presenza, ed in alcuni casi una significativa progressione, di alcune criticità che caratterizzano il fenomeno antibiotico resistenze in Campania:

- Tra le *Enterobacteriaceae*, le resistenze alle *Cefalosporine di III generazione* ed ai *Fluorochinoloni* hanno mostrato un significativo incremento, risultando tra i più alti in Europa;
- per alcune *Enterobacteriaceae*, in particolare *K. pneumoniae*, è risultato significativo l'incremento della diffusione delle *carbapenemasi*, mentre non appare ancora imminente in Campania il rischio di una loro diffusione tra altri Enterobatteri ad alta prevalenza (es.: *E. coli*);
- resta endemico, in alcune Aree assistenziali critiche, l'andamento della circolazione di patogeni multi-resistenti o pan-resistenti, come *Acinetobacter baumannii complex*;

- la *meticillino-resistenza* espressa dallo *Stafilococco aureo* mostra prevalenze particolarmente elevate in Italia ed in Campania, rispetto al resto d'Europa;
- in Campania è risultata particolarmente elevata anche la diffusione degli *Enterococchi* resistenti agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione*, così come quella della resistenza combinata a *Macrolidi-Lincosamidi-Streptogramine* (MLS) da parte di *S. pneumoniae*.

Al termine del 2012 il *network* campano *Si.Re.Ar.* ha completato un periodo di osservazioni triennale; pertanto, è stato possibile avviare il passaggio dalla fase iniziale del programma di rilevazioni ed analisi, sostanzialmente descrittiva del quadro d'insieme, ad una fase successiva, nella quale ha iniziato a concretizzarsi uno degli obiettivi proposti a medio termine per il "*Sistema Regionale di Sorveglianza delle Antibiotico Resistenze*", ovvero la possibilità di ottenere una valutazione in senso prospettico sulla *tendenza* del fenomeno; dall'analisi dei *trend* è possibile ottenere ulteriori informazioni per individuare con precisione e tempestività le priorità di intervento.

### **Uso ospedaliero degli antibiotici in Campania**

Negli ultimi anni, sono state adottate in Campania alcune misure di controllo dell'uso di antibiotici, prevalentemente nel contesto delle misure generali di contenimento della spesa farmaceutica. Infatti, in tale ambito di interventi, il Governo regionale ha emanato anche alcuni Atti di indirizzo mirati al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, con l'obiettivo di orientare il sistema verso "*scelte terapeutiche più vantaggiose in termini di costo/efficacia*".

Tuttavia, tali provvedimenti correttivi, affinché possano realmente incidere sul rapporto costo/efficacia, non solo prevedono periodiche azioni di monitoraggio sui costi e sui *trend* di efficacia, ma richiedono anche una approfondita analisi delle caratteristiche d'uso degli antibiotici, in grado di metterne in evidenza le criticità e di verificare gli effetti prodotti dalle azioni correttive eventualmente adottate. Ciò è possibile solo attraverso l'applicazione di strumenti di rilevazione ed analisi standardizzati che, sino al 2011, nel nostro S.S.R. non sono stati utilizzati in maniera sistematica ed omogenea.

A partire dal 2011 il Programma regionale per la prevenzione ed il controllo delle antibiotico resistenze ha avuto l'opportunità di mettere in campo una seconda linea di azioni conoscitive, basata sulla rilevazione delle modalità di utilizzo ospedaliero dei farmaci antimicrobici. Lo strumento standardizzato, attualmente utilizzato in Campania per l'analisi dell'uso di antibiotici in ambito ospedaliero, è rappresentato dallo "*Studio puntuale di prevalenza delle Infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici*", basato sul Protocollo di rilevazione introdotto sperimentalmente in Europa dall'ECDC nel 2010, ed introdotto nel nostro S.S.R. nel 2011.

La sperimentazione del Protocollo europeo è avvenuta in Italia nel corso di uno studio condotto dal ECDC, che nel 2011 ha coinvolto complessivamente 57.464 pazienti in 211 Ospedali europei, tra cui 3 Ospedali della Campania.

In seguito ai riscontri positivi ottenuti nel 2011 dalla sperimentazione svolta presso le 3 Strutture pilota della Campania, l'utilizzo della metodologia di rilevazione nel nostro Sistema Sanitario Regionale è stato notevolmente ampliato, attraverso la partecipazione, nel 2012, di 23 strutture ospedaliere della Campania e l'inclusione di 4.411 pazienti ricoverati in reparti per acuti.

# 1 LA SORVEGLIANZA DELLE ANTIBIOTICO RESISTENZE NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2012

## 1.1 Laboratori partecipanti al Sistema di Sorveglianza nel 2012

L'individuazione del primo gruppo di Laboratori partecipanti al *network Si.Re.Ar.* risale al 2011, quando, in seguito ad una indagine conoscitiva rivolta ai Laboratori Ospedalieri della Campania, è stata verificata l'esistenza, presso tali Strutture, di alcuni requisiti che riguardavano: le caratteristiche generali della Struttura ospedaliera (case mix, service mix); le caratteristiche organizzative e le dotazioni strumentali dei Laboratori; le caratteristiche operative ed i volumi prestazionali; la partecipazione a Programmi di Verifica Esterna di Qualità analitica (VEQ); la presenza di dotazioni di sicurezza.

La scelta di rivolgere l'attività conoscitiva all'ambito ospedaliero era dovuta essenzialmente alla necessità di ottenere dai Laboratori selezionati le informazioni relative all'analisi delle *infezioni invasive* (isolati clinici da sangue e liquor), ovvero dei casi oggetto della *survey* realizzata dal *network* europeo *EARS-net*, a cui era previsto che aderisse anche la rete Campana.

Sono stati inizialmente selezionati 10 Laboratori, tutti operanti all'interno di Aziende Ospedaliere ed Universitarie con almeno 500 posti letto, distribuite nei *cinque territori provinciali* della Campania, tutte dotate di Dipartimenti di emergenza, Unità Mediche, Unità Chirurgiche, Unità Onco-ematologiche, Unità di Terapia Intensiva e di Malattie infettive.

Tutti i Laboratori selezionati, oltre a rispondere ai requisiti prestazionali elencati di seguito, erano dotati di Personale specialistico dedicato, di strumentazione automatica e di *software* gestionale da cui esportare i dati secondo protocolli e formati predefiniti, partecipavano regolarmente a Programmi VEQ e rispondevano ai requisiti minimi di sicurezza.

In merito ai requisiti riguardanti i volumi prestazionali, i Laboratori inizialmente individuati avevano effettuato, nell'anno precedente (2010), *almeno 24.000 colture/anno*, di cui *almeno 2000 emocolture*, ed avevano ottenuto complessivamente *almeno 2000 colture positive/anno*. Su tale base discriminante, il campione selezionato di Laboratori aveva effettuato nel 2010 un totale di 373.285 colture, pari al *61,7% delle indagini colturali eseguite da tutti i 44 Laboratori rispondenti all'indagine conoscitiva*. Inoltre, dal momento che le Microbiologie ospedaliere selezionate erogavano anche prestazioni in regime ambulatoriale, la loro adesione ha consentito di ottenere, in varia misura, informazioni provenienti anche dalla popolazione non ospedalizzata.

La scelta di avvalersi di un primo gruppo di Laboratori con tali caratteristiche dimensionali, ha inizialmente consentito una notevole semplificazione organizzativa (acquisizione delle informazioni sul maggior numero possibile di colture attraverso un numero contenuto di Strutture) in attesa del successivo ampliamento della rete, avvenuto nel 2013.

Al momento della effettiva costituzione della rete *Si.Re.Ar.*, a questo gruppo di 10 Laboratori è stato aggregato il Laboratorio del Presidio Ospedaliero di Aversa, il quale, pur non presentando caratteristiche organizzative del tutto sovrapponibili ai predetti requisiti, partecipava

già da alcuni anni al Progetto *AR-ISS* dell'Istituto Superiore di Sanità, garantendo i requisiti di qualità analitica e la regolarità del flusso richiesti dall'ISS.

Nel biennio 2011-12 il campione dei Laboratori partecipanti alle rilevazioni è rimasto invariato, salvo che per l'accorpamento dei Laboratori dell'ex Azienda Ospedaliera "Cotugno" e dell'ex Azienda Ospedaliera "Monaldi" in un'unica Struttura Aziendale (A. O. "Dei Colli").

Il livello di copertura del Sistema Regionale di Sorveglianza, la continuità e la regolarità delle rilevazioni, la tipologia delle Strutture arruolate, sono fattori che hanno contribuito a limitare il rischio di introdurre *bias* rilevanti nel calcolo degli indicatori.

All'inizio del 2012, in seguito all'azione del Coordinamento regionale, presso i Laboratori del *network* campano è avvenuta in maniera coordinata e contestuale la transizione dai criteri interpretativi delle sensibilità agli antibiotici proposti dal "*Clinical and Laboratory Standards Institute*" (CLSI, ex NCCLS) a quelli di proposti dal "*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*" (EUCAST): a questi ultimi criteri fa riferimento l'analisi dei dati sulle antibiotico resistenze rilevati nel 2012.

## 1.2 Definizione dei casi, transcodifiche ed analisi svolte nel 2012

La rilevazione dei dati è stata *inizialmente* estesa alle sensibilità espresse da parte di *tutti gli isolati clinici*, i cui dati sono stati esportati integralmente, avvalendosi di protocolli specifici per i diversi sistemi analitici presenti nei Laboratori partecipanti a *Si.Re.Ar*.

La successiva analisi delle antibiotico resistenze si è rivolta ad un gruppo ristretto di patogeni, coincidente con quello preso in considerazione nel 2012 dal *network* europeo *EARS-net*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*

Gli isolati clinici appartenenti a tali specie microbiche sono stati classificati come Resistenti (R) sulla base dei *breakpoint* di sensibilità e dei criteri interpretativi proposti dal "*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*" (EUCAST).

Analogamente a quanto previsto dal protocollo adottato da *EARSS-net*, i dati 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. Per ciascuna percentuale di resistenza è stato calcolato un intervallo di confidenza esatto del 95 %, basato sulla distribuzione binomiale.

In merito alla definizione di caso, anche nel 2012 sono state prese in considerazione, come negli anni precedenti, le "nuove infezioni invasive", la cui definizione coincide con 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.*

Sono stati esclusi, per ciascun paziente, i risultati ridondanti, ovvero i risultati relativi agli 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.

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

L'analisi dei *trend* è stata effettuata con il *Cochran-Armitage Trend Test*. È importante evidenziare che, per alcune associazioni germe antibiotico, il trend triennale 2010-2012 possono essere stati influenzati dai cambiamenti intervenuti nei nuovi breakpoint di sensibilità EUCAST, utilizzati a partire dal 2012 per l'interpretazione della sensibilità.

Le Tabelle 1, 2, 3 e 4 descrivono il campione complessivo di isolati batterici preso in considerazione nel 2012 per l'analisi delle antibiotico resistenze, in base ai criteri di inclusione iniziale: sono stati inizialmente inclusi 30.205 isolati clinici provenienti da 28.125 pazienti (Tab. 1). Il numero medio di isolati per paziente è stato pari a 1,07, dovuto a co-infezione, infezione multi sede, o reinfezione dopo 30 giorni. Il 14,6% del totale degli isolati, pari a 4.412 (Tab.3), erano provenienti da infezioni invasive (campioni di sangue o liquor).

**Tabella 1. Distribuzione di isolati e pazienti inclusi nel 2012 per Azienda Ospedaliera/Sanitaria.**

Azienda	n° isolati	%isolati	n° pazienti	% pazienti
A.O. "MOSCATI" - AV	2.730	9,04%	2.533	9,01%
A.O. "RUMMO" - BN	3.449	11,42%	3.406	12,11%
A.O. "S.ANNA e S.SEBASTIANO" - CE	1.701	5,63%	1.631	5,80%
A.O. "CARDARELLI" - NA	4.374	14,48%	4.213	14,98%
A.O. "MONALDI-COTUGNO" - NA	4.530	15,00%	4.224	15,02%
A.O. "SANTOBONO-PAUSILLIPON" - NA	2.460	8,14%	2.141	7,61%
A.O. "S.GIOVANNI e RUGGI" - SA	2.796	9,26%	2.637	9,38%
Azienda Universitaria "FEDERICO II"	5.511	18,25%	4.831	17,18%
Azienda Universitaria "SUN"	1.995	6,60%	1.911	6,79%
ASL CASERTA – P.O. AVERSA	659	2,18%	598	2,13%
<b>Totale</b>	<b>30.205</b>	<b>100,00%</b>	<b>28.125</b>	<b>100,00%</b>

**Tabella 2. Microrganismi isolati nel 2012 dai Laboratori della rete Si.Re.Ar.**

Microrganismo	n° di isolati	% di isolati	n° di pazienti	% di pazienti
<i>Escherichia coli</i>	6.164	20,41%	5.575	19,82%
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	3.666	12,14%	3.219	11,45%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.844	9,42%	2.527	8,98%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.157	7,14%	2.049	7,29%
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	2.114	7,00%	1.977	7,03%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.057	6,81%	1.931	6,87%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.532	5,07%	1.461	5,19%
<i>Proteus mirabilis</i>	923	3,06%	873	3,10%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	698	2,31%	675	2,40%
<i>Enterobacter cloacae</i>	675	2,23%	655	2,33%
<i>Enterococcus faecium</i>	535	1,77%	516	1,83%
<i>Staphylococcus hominis ss. hominis</i>	522	1,73%	513	1,82%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	497	1,65%	480	1,71%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	371	1,23%	348	1,24%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	359	1,19%	352	1,25%
<i>Candida albicans</i>	356	1,18%	349	1,24%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	276	0,91%	267	0,95%
<i>Morganella morganii ss. morganii</i>	264	0,87%	250	0,89%
<i>Serratia marcescens</i>	252	0,83%	233	0,83%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	217	0,72%	212	0,75%
<i>Citrobacter freundii</i>	197	0,65%	189	0,67%
<i>Candida parapsilosis</i>	171	0,57%	161	0,57%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	160	0,53%	156	0,55%
<i>Staphylococcus warneri</i>	156	0,52%	156	0,55%
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	145	0,48%	143	0,51%
<i>Altri organismi</i>	2.897	9,59%	2.858	10,16%
<b>Totali</b>	<b>30.205</b>	<b>100,00%</b>	<b>28.125</b>	<b>100,00%</b>

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

Microrganismo	n° isolati	% isolati	n° pazienti	% pazienti	Isolati liquor	Isolati sangue
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	876	19,85%	855	20,42%	32	844
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	415	9,41%	403	9,62%	12	403
<i>Escherichia coli</i>	395	8,95%	386	9,23%	5	390
<i>Staphylococcus hominis ss. Hom.</i>	318	7,21%	312	7,45%	9	309
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pn.</i>	294	6,66%	284	6,79%	15	279
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	244	5,53%	237	5,67%	4	240
<i>Acinetobacter baumannii</i>	230	5,21%	224	5,34%	13	217
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	215	4,87%	211	5,03%	2	213
<i>Enterococcus faecalis</i>	209	4,74%	204	4,87%	5	204
<i>Enterococcus faecium</i>	92	2,09%	90	2,15%	1	91
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	33	0,75%	30	0,73%	13	20
<i>Altri organismi</i>	1091	24,73%	951	22,71%	45	1.046
<b>Totali</b>	<b>4.412</b>	<b>100,00%</b>	<b>4.189</b>	<b>100,00%</b>	<b>156</b>	<b>4.256</b>

**Tabella 4. Distribuzione degli isolati per sede/materiale**

Sede/materiale di isolamento	n° di isolati	% di isolati	n° di pazienti	% di pazienti
Urina	8.653	28,65%	8.163	29,03%
Sangue	4.256	14,09%	4.040	14,36%
Aspirato bronchiale	2.486	8,23%	2.364	8,40%
Faringe	1.597	5,29%	1.539	5,47%
Escreato	1.455	4,82%	1.271	4,52%
Feci	1.449	4,80%	1.348	4,79%
Ferita	1.175	3,89%	1.077	3,83%
Vagina	968	3,20%	926	3,29%
Aspirato tracheale	726	2,40%	645	2,29%
Catetere centrale	643	2,13%	620	2,20%
Liquido cerebro spinale	156	0,52%	149	0,53%
<i>Altri materiali</i>	6.642	21,99%	5.984	21,28%
<b>totali</b>	<b>30.205</b>	<b>100,00%</b>	<b>28.125</b>	<b>100,00%</b>

## 2 RISULTATI DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE NEL 2012

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

#### ***Escherichia coli***

Sia in Italia che in Europa, nel 2012 *E. coli* è risultato il batterio Gram-negativo più frequentemente isolato da colture di sangue; inoltre, in Campania tale agente batterico è risultato anche quello più frequentemente isolato da tutti i campioni clinici rilevati dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2012. Per tale ragione, la diffusione di particolari meccanismi di resistenza in questa specie microbica, quale ad esempio la produzione di *carbapenemasi*, viene segnalata dalle Istituzioni sanitarie Europee come una seria minaccia per la salute pubblica.

**Meccanismi di resistenza.** La resistenza agli antibiotici *beta-lattamici* in *E. coli* è principalmente dovuta alla produzione di enzimi denominati *beta-lattamasi*, i quali idrolizzano l'anello beta-lattamico ed intervengono nell'inibizione della proteina target *penicillin-binding protein* (PBP). La resistenza alle *Penicilline ad ampio spettro*, quali *Ampicillina* ed *Amoxicillina*, di solito è conferita da *beta-lattamasi* codificate da plasmidi, principalmente di tipo *TEM* e, in misura minore, di tipo *SHV*, mentre la resistenza alle *Cefalosporine di III generazione* è prevalentemente conferita da *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)*. Le prime *ESBL* a diffondersi tra *E. coli* sono state alcune varianti degli enzimi *TEM* o *SHV*; negli ultimi dieci anni, tuttavia, questi enzimi sono stati in gran parte sostituiti da *ESBL* di tipo *CTX-M*, che attualmente sono le *beta-lattamasi a spettro esteso* più frequentemente espresse da *E. coli*. La maggior parte delle *ESBL* possono essere inattivate da inibitori delle *beta-lattamasi (acido clavulanico, sulbactam o tazobactam)*. Tuttavia, in *E. coli* inizia a diffondersi un'altra famiglia di *beta-lattamasi*, gli enzimi tipo *OXA*, scarsamente inibiti dall'*acido clavulanico*, che conferiscono resistenza ad *Ampicillina* e *Cefalotina* e sono caratterizzati da elevata attività idrolitica contro *Oxacillina* e *Cloxacillina*; ma soprattutto, in questo gruppo rientrano alcune varianti ad attività *carbapenemasi*, tipo *OXA-48*, molto diffusa tra altri Gram-negativi. Altri enzimi che influenzano la suscettibilità alle *Cefalosporine di III generazione* includono varianti codificate da plasmidi, derivate da alcune *beta-lattamasi* cromosomiali di tipo *AmpC*.

Infine, occorre evidenziare, tra le *beta-lattamasi* espresse da *E. coli*, una incombente minaccia rappresentata dalla comparsa di forme di resistenza ai *Carbapenemi*, dovute alla produzione di enzimi denominati *Carbapenemasi*, quali *metallo-beta-lattamasi* (enzimi *VIM* e *NDM*) o *serina-carbapenemasi* di classe A (enzimi *KPC*), che causano la resistenza a tutti i beta-lattamici disponibili. In generale, gli *Enterobatteri produttori di Carbapenemasi (CPE)* esprimono le stesse attività enzimatiche; la loro rapida diffusione è associata all'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.

La resistenza ai *Fluorochinoloni* deriva da mutazioni graduali in alcune regioni specifiche della *DNA-girasi* e della *DNA-topoisomerasi IV*, gli enzimi che regolano i cambiamenti conformazionali nel cromosoma batterico durante la replicazione e la trascrizione, con i quali i

*Fluorochinoloni* interagiscono, inibendone l'azione. L'accumulo di mutazioni in diversi di questi determinanti genici produce un graduale aumento della MIC. La resistenza a basse concentrazioni di *Fluorochinoloni* può anche derivare da modifiche delle *porine* di membrana o da sovra-regolazione delle *pompe di efflusso*. Negli ultimi anni sono stati individuati anche vari meccanismi di resistenza ai *Chinoloni* mediati da plasmidi.

Dal momento che gli *Aminoglicosidi* agiscono bloccando la sintesi proteica attraverso il legame ai ribosomi, la resistenza a questa Classe di principi attivi può essere dovuta a modifiche mirate (metilazione) del *rRNA* 16s, che impediscono alla molecola dell'antibiotico di legare la sub-unità ribosomiale minore. Oppure la resistenza deriva dall'espressione di attività enzimatiche che modificano gli *Aminoglicosidi* (per acetilazione, adenilazione o fosforilazione), neutralizzandone l'effetto biologico. Di particolare interesse sono gli enzimi ad attività di *metilasi ribosomiale* 16S, che conferiscono resistenza a tutti gli *Aminoglicosidi*, e spesso accompagnano le *Carbapenemasi*.

**Resistenze rilevate nel 2012.** I risultati delle antibiotico resistenze rilevate dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2012 per *Escherichia coli* sono illustrati nella Tabella 5.

La Figura 1 illustra i *trend* osservati nel triennio 2010-2012; inoltre, la Figura 2 mostra, per alcune Classi di molecole, i confronti tra le resistenze osservate in Campania nel 2012 e quelle riportate nello stesso periodo dalla rete *EARS-net* per Italia ed Europa.

In Europa la percentuale media di resistenza alla *Cefalosporine di III generazione*, osservata nel 2012 dal *EARS-net*, su 70.857 ceppi invasivi, è stata del 11,8 %, con un *trend* che mostra un incremento significativo, legato anche alla diffusione delle *ESBL*. Nello stesso periodo, tale percentuale in Italia è stata del 26,3%, mentre in Campania, su 395 isolati invasivi, è stata osservata dalla rete *Si.Re.Ar.* una percentuale di resistenza alle C3G pari al 41,2%, in forte discontinuità con la media UE, con un *trend* in incremento significativo nel periodo 2010-12 (Fig.1).

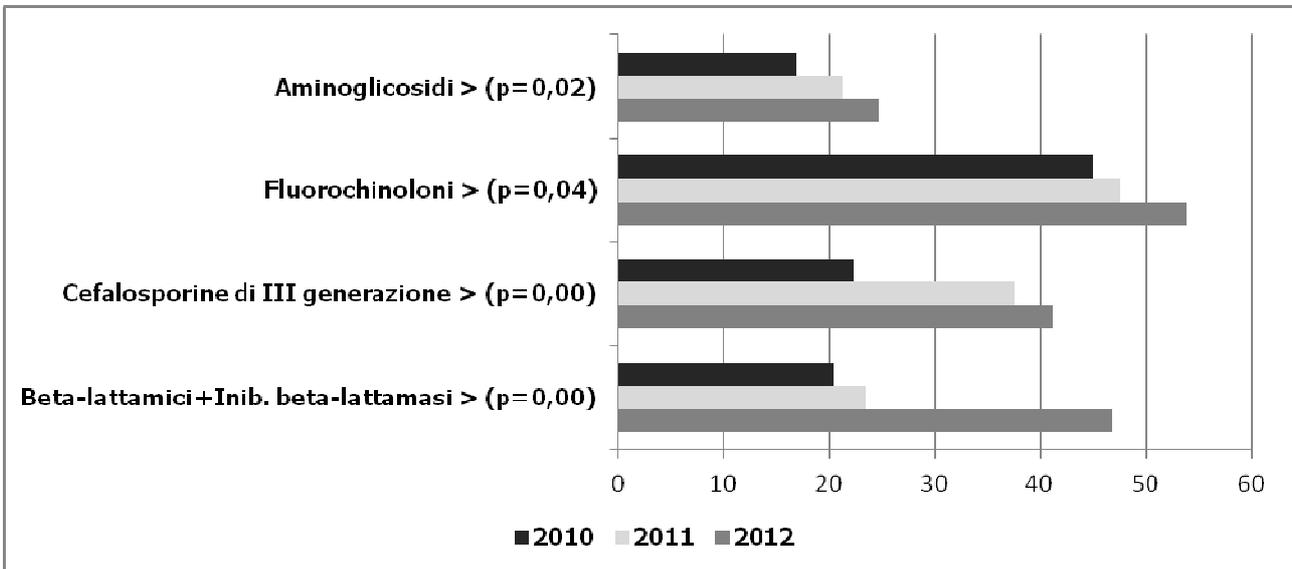
Analogamente, per i *Fluorochinoloni* la media UE di resistenza osservata nel 2012 su 71.800 ceppi è stata del 22,3%: tale percentuale varia nei diversi Paesi europei, dal 9,7% (Islanda) al 42,0% (Cipro e Italia). Il *network* campano nel 2012 ha rilevato, su 347 isolati, una percentuale di ceppi resistenti del 59.2%, con un *trend* che mostra un incremento significativo nel triennio.

Anche per gli *Aminoglicosidi*, la rete della Campania nel 2012 ha osservato una percentuale di *E. coli* invasivi resistenti (24,7%) superiore alle medie europea (10.3% su 68.563 isolati) ed italiana (21.4% su 3.091 ceppi) riportate dal rapporto *EARS-net*. Il *trend* triennale osservato in Campania anche in tal caso mostra un incremento significativo.

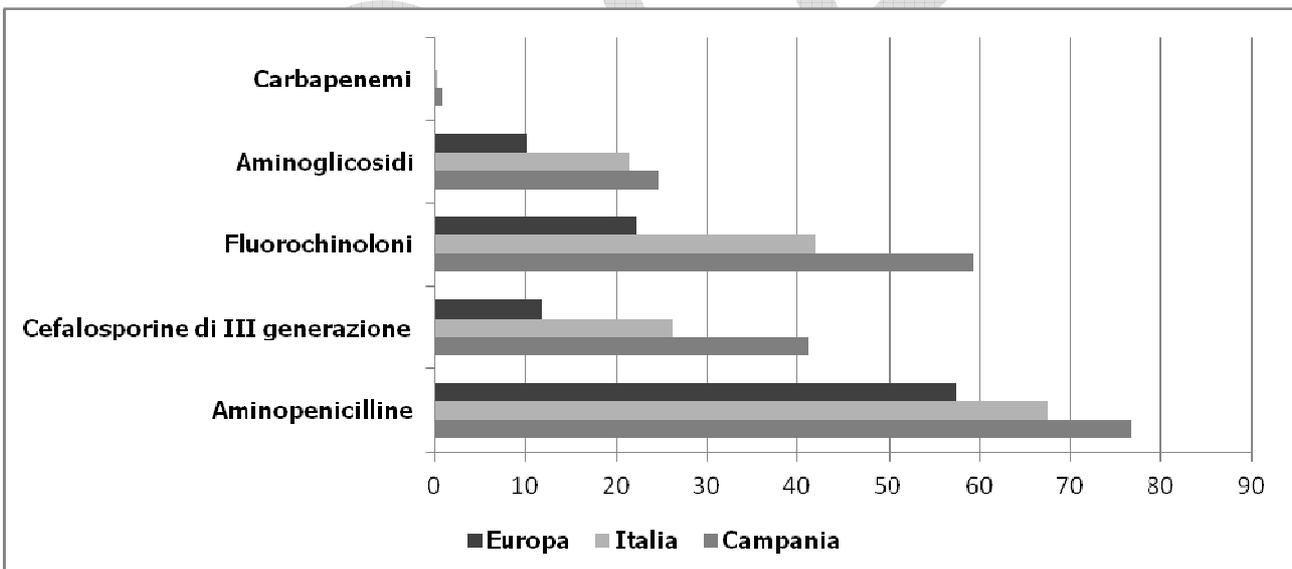
I livelli di resistenza alle *Aminopenicilline* osservati in Campania per *E.coli* hanno raggiunto il 76,7% nel 2012, mentre la media UE è del 57,4% e quella riportata da *EARS-net* per l'Italia è del 67.5%. Anche nel caso delle *Aminopenicilline protette* da inibitori delle beta-lattamasi, il *trend* osservato in Campania nel triennio mostra un incremento significativo (Fig.1 e Fig.2).

Per quanto riguarda la resistenza di *E. coli* ai *Carbapenemi*, la percentuale di resistenza dei ceppi invasivi osservata in Europa nel 2012 resta relativamente contenuta (*EARS-net* riporta una media UE inferiore allo 0,1%, su 64.861 isolati), con la maggior parte dei ceppi ottenuti in Grecia (20 isolati) e nel UK (11 isolati), mentre, come riferito nelle sezioni successive, il fenomeno ha già assunto caratteristiche molto più allarmanti per altri *Enterobatteri* quali *K. pneumoniae*.

**Figura 1. Trend 2010-12 delle resistenze ad Aminoglicosidi, Fluorochinoloni e Cefalosporine di III generazione degli isolati invasivi di *E.coli* rilevati in Campania**



**Figura 2. Confronto tra le resistenze degli isolati invasivi di *E.coli* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012**



Anche in Italia, la prevalenza di *E. coli* produttori di *Carbapenemasi* riportata da *EARS-net* è stata relativamente contenuta rispetto ad altri Paesi (0.2% su 3'018 isolati); in Campania la percentuale negli ultimi tre anni è rimasta al di sotto dell'1%, senza variazioni significative.

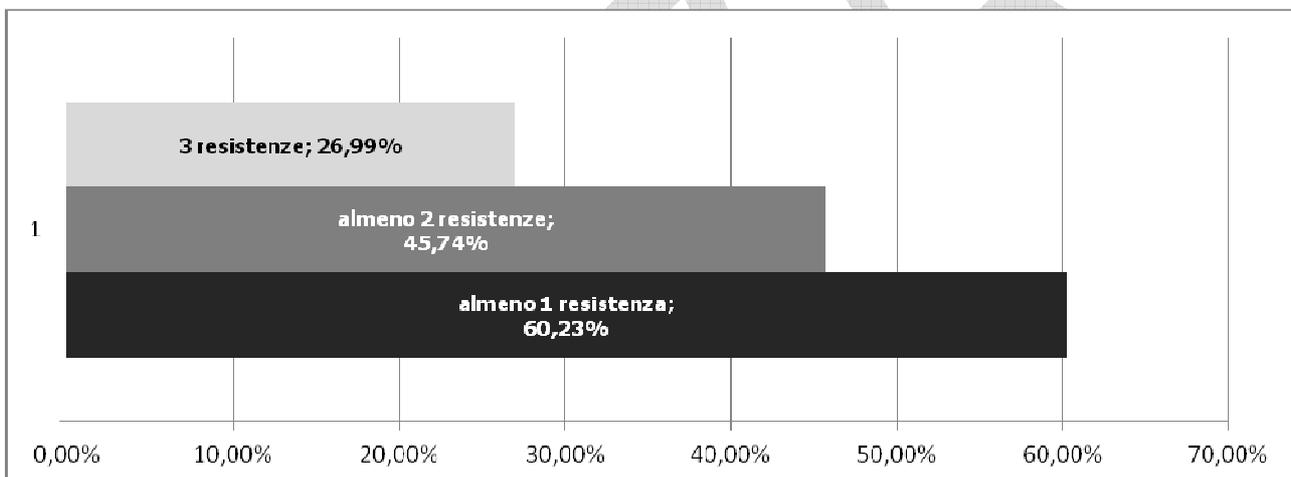
Tuttavia, a conferma della preoccupazione legata alla possibilità che la diffusione incontrollata del fenomeno *CPE* si estenda anche ad *E.coli*, come già avvenuto per altre *Enterobacteriaceae*, occorre evidenziare che il Ministero della Salute, sulla scorta delle indicazioni europee, ha emanato nel 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.

In Campania la percentuale di isolati invasivi di *E. coli* con resistenze combinate a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Cefalosporine di III generazione* è risultata nel 2012 pari al 26,99%, su 326 ceppi testati verso le tre Classi di molecole (Fig. 3). Tale valore è più elevato rispetto a quanto riportato da *EARS-net* per l'Europa (media UE pari a 4,4% su 64.861 ceppi) e per l'Italia (14,50% su 2.684 ceppi testati verso le tre Classi di molecole).

**Figura 3. Resistenze combinate a Fluorochinoloni, Aminoglicosidi e Cefalosporine di III generazione degli isolati invasivi di *E. coli* rilevati in Campania nel 2012**



Occorre anche segnalare, a tale proposito, l'alta percentuale di isolati produttori di *ESBL* con resistenza combinata a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Cefalosporine di III generazione* rilevata nel 2012 da *EARS-net* (media UE pari 4,4%). Dal momento che *E. coli* è uno tra i più comuni agenti infettivi responsabili delle infezioni del sangue, tale fenomeno rappresenta un problema assistenziale molto rilevante, in quanto, nel caso di infezioni sostenute da tali *resistotipi* responsabili di elevata mortalità, le scelte terapeutiche risultano fortemente limitate.

Il ricorso sempre più frequente ai *Carbapenemi*, in presenza di resistenze combinate e/o di ceppi produttori di *ESBL*, è stato sicuramente uno dei fattori di pressione selettiva che ha maggiormente contribuito alla crescente diffusione degli *Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)*.

Pertanto, è necessario che le Organizzazioni sanitarie implementino sistematicamente degli interventi che riguardano l'uso prudente di antibiotici e le misure di controllo delle infezioni negli ambienti sanitari, allo scopo di impedire la selezione e trasmissione di batteri multiresistenti, incluso *E. coli*.

**Tabella 5. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Escherichia coli***

<i>Escherichia coli</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 6'164						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 395						URINA Numero di isolati = 4'124						
Nome antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Cod.	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Cod.	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Cod.	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	
Ampicillina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	4652	<b>69,3</b>	0,2	30,5	67.9-70.6	AMP	262	<b>76,7</b>	0,4	22,9	71.0-81.6							
Piperacillina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	1969	<b>65,9</b>	1,6	32,5	63.8-68.0	PIP	186	<b>75,3</b>	1,6	23,1	68.3-81.2							
Amoxicilina/Ac. Clav.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	5315	<b>36,8</b>	1,9	61,4	35.5-38.1	AMC	351	<b>46,7</b>	2	51,3	41.4-52.1	AMC	3379	<b>35,1</b>	1,5	63,5	33.5-36.7	
Piperacilina/Tazob.	Beta-lactam+Inhibitor		TZP	3599	<b>11,4</b>	2,9	85,7	10.4-12.5	TZP	260	<b>10,4</b>	5	84,6	7.1-14.9	TZP	2328	<b>10,2</b>	2,7	87,1	9.0-11.5	
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	5482	<b>25,3</b>	0,6	74,1	24.2-26.5	CTX	328	<b>41,2</b>	0,3	58,5	35.9-46.8	CTX	3523	<b>21,9</b>	0,7	77,4	20.6-23.3	
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	5234	<b>17,5</b>	5,1	77,3	16.5-18.6	CAZ	326	<b>32,5</b>	4,9	62,6	27.5-37.9	CAZ	3325	<b>14,5</b>	5	80,5	13.3-15.8	
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	4519	<b>16,5</b>	7,3	76,3	15.4-17.6	FEP	278	<b>31,7</b>	7,2	61,2	26.3-37.6	FEP	2826	<b>12,9</b>	7	80	11.7-14.2	
Aztreonam	Monobactams		ATM	2062	<b>18,7</b>	2,1	79,2	17.1-20.5													
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	5318	<b>39,8</b>	1,1	59	38.5-41.1	CIP	347	<b>53,9</b>	0,9	45,2	48.5-59.2	CIP	3578	<b>37</b>	1	62	35.4-38.6	
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1977	<b>45,4</b>	0,6	54,1	43.2-47.6	LVX	213	<b>59,2</b>	0	40,8	52.3-65.8							
Norfloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	NOR	1853	<b>41,9</b>	1,2	56,9	39.6-44.2							NOR	1298	<b>37,5</b>	1,2	61,3	34.9-40.2	
Amikacina	Aminoglycosides		AMK	4497	<b>1,4</b>	7	91,6	1.1-1.8	AMK	361	<b>3</b>	12,5	84,5	1.6-5.5	AMK	2487	<b>0,9</b>	6,3	92,8	0.6-1.4	
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	5715	<b>17,7</b>	0,9	81,4	16.7-18.7	GEN	361	<b>24,7</b>	1,7	73,7	20.4-29.5	GEN	3684	<b>16,9</b>	0,8	82,3	15.7-18.2	
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	3387	<b>23,1</b>	1,4	75,6	21.7-24.6	TOB	229	<b>35,4</b>	0,9	63,8	29.3-42.0	TOB	2242	<b>21,5</b>	1,7	76,8	19.8-23.3	
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	3790	<b>2,1</b>	0,6	97,3	1.7-2.6	IPM	358	<b>0,6</b>	0,3	99,2	0.1-2.3	IPM	1783	<b>2</b>	0,8	97,3	1.4-2.8	
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	4996	<b>1,1</b>	0,2	98,7	0.8-1.4	MEM	343	<b>0,9</b>	0	99,1	0.2-2.8	MEM	3165	<b>0,9</b>	0,2	98,9	0.6-1.3	
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	4105	<b>2,7</b>	0,3	97	2.2-3.3	ETP	314	<b>0,6</b>	0,3	99	0.1-2.5	ETP	2608	<b>2,1</b>	0,3	97,6	1.6-2.7	
Trimetoprima/Sulfam.	Folate pathway inhibitors		SXT	5477	<b>39,2</b>	0,2	60,6	37.9-40.5	SXT	352	<b>44,3</b>	0,6	55,1	39.1-49.7	SXT	3487	<b>37</b>	0,1	62,9	35.4-38.6	
Fosfomicina	Fosfomycins	Fosfomycins	FOS	3613	<b>3,4</b>	0,1	96,4	2.8-4.1							FOS	2653	<b>3,6</b>	0,1	96,3	2.9-4.4	
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	4487	<b>3,6</b>	0,4	96	3.1-4.2						NIT	3491	<b>3,8</b>	0,2	96	3.2-4.5		

## ***Klebsiella pneumoniae***

Gli indicatori sulla diffusione di *K. pneumoniae* ottenuti dalle rilevazioni effettuate nel 2012 in Campania, mostrano caratteristiche simili a quelle degli anni precedenti: questo agente è risultato il secondo *Gram-negativo* (dopo *E. coli*) più frequentemente isolato da infezioni invasive (Tab. 3). Esso, inoltre, nel 2012 è risultato in assoluto il quinto agente infettivo per frequenza di isolamento da tutti gli isolati clinici rilevati della rete *Si.Re.Ar.*, con 2.114 ceppi; le sedi più comuni di isolamento sono state il tratto urinario (939 isolati) ed il tratto respiratorio (451 isolati).

La più significativa evoluzione emersa recentemente dagli indicatori sull'antibiotico resistenza di *K. pneumoniae*, risiede nella crescente diffusione di ceppi multiresistenti (MDR), resa ancor più allarmante dalla tendenza di questo Gram negativo a diffondersi rapidamente nell'ambiente ospedaliero; peraltro, occorre ribadire a tale proposito che la trasmissione dal tratto gastrointestinale dei portatori agli altri pazienti, i quali vengono rapidamente colonizzati, di solito è mediata da pratiche assistenziali non adeguate (*EARS-net* 2012).

In un numero crescente di casi, tale meccanismo di diffusione può causare - specie in aree assistenziali critiche - *cluster* nosocomiali sostenuti da ceppi multi resistenti di *K. pneumoniae*, i cui tassi di mortalità per polmoniti e setticemie possono risultare elevati, a causa della scarsa disponibilità di alternative terapeutiche e della gravità delle condizioni cliniche dei pazienti.

**Meccanismi di resistenza.** Analogamente ad *E. coli*, anche *K. pneumoniae* può essere resistente a diverse classi di antibiotici, con meccanismi che non differiscono significativamente da quelli descritti nelle sezioni precedenti; inoltre, i due Gram negativi hanno in comune anche la caratteristica di acquisire spesso i determinanti di resistenza attraverso la trasmissione di plasmidi.

Esistono, tuttavia, alcune importanti differenze tra i meccanismi espressi dai due Gram-negativi, che influenzano sensibilmente le diverse caratteristiche di diffusione di alcune delle loro resistenze: infatti, in *K. pneumoniae* le *beta-lattamasi SHV*, diversamente da quanto avviene in *E. coli*, vengono codificate a livello del cromosoma batterico, il che determina la resistenza intrinseca alle *Aminopenicilline*; inoltre, *K. pneumoniae* acquisisce con grande velocità, rispetto ad altri Gram-negativi, i determinanti di resistenza mediati da plasmidi; da ciò risulta una diffusione di *beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)* particolarmente elevata tra gli isolati clinici *K. pneumoniae*.

Proprio a causa di tale espansione delle *ESBL*, si è progressivamente verificato un crescente ricorso all'uso dei *Carbapenemi*, il che ha prodotto un forte impatto selettivo, favorendo la drammatica espansione delle resistenze agli stessi *Carbapenemi* osservata negli ultimi anni in *K. pneumoniae*.

Si è fatto precedentemente cenno ai principali enzimi ad attività carbapenemasi, quali le *serino-betalattamasi* di classe A quali *KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasi)* e le *metallo-betalattamasi* di classe B quali *VIM (Verona integron-encoded metallo-betalattamasi)*, *NDM (New Delhi metallo-betalattamasi)* e *IMP (Imipenemasi)*: le *Carbapenemasi* di tipo *KPC* sono state osservate con maggior frequenza in Italia, Grecia, Stati Uniti, Israele ed altri Paesi, mentre le *metallo-carbapenemasi* tipo *VIM* sono più frequenti in Grecia, e le *NDM metallo-carbapenemasi* sono state osservate in pazienti provenienti dall'India.

Occorre, infine, ribadire che la *oxacillinasi OXA-48*, che causa resistenza alle penicilline, determina anche un ridotta suscettibilità ai *Carbapenemi*, con un livello di resistenza che può anche sfuggire ai sistemi automatici di interpretazione dell'antibiogramma. 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, responsabile negli ultimi anni di *cluster* nosocomiali in diversi Paesi europei (*EARS-net* 2012).

**Resistenze rilevate nel 2012.** La Tabella 6 illustra le resistenze osservate in Campania, attraverso i Laboratori della rete *Si.Re.Ar.*, su 2114 isolati totali, di cui 294 da sangue e liquor.

Le Figure 4 e 5 mostrano rispettivamente i *trend* delle resistenze di *K. pneumoniae* rilevati dalla rete *Si.Re.Ar.* nel triennio 2010-12, ed i confronti tra le resistenze osservate nel 2012 in Campania e quelle rilevate dalla rete *EARS-net* per Italia ed Europa nello stesso anno.

In Campania le resistenze alle *Cefalosporine di III generazione* espresse dai ceppi invasivi risultano ancora particolarmente elevate (71,4% su 294 isolati) rispetto ai dati riportati da *EARS-net*: la media UE è stata del 25,7% su 16704 isolati, e per l'Italia del 47,7% su 847 isolati (Fig.5).

Il dato campano sulla resistenza alle C3G è ancora elevato, ed è legato alla notevole diffusione delle *ESBL* tra *K. pneumoniae*. Tuttavia, il trend 2010-2012 è di tipo lineare (Fig.4), a testimonianza di una situazione sostanzialmente stabile, soprattutto negli ultimi due anni. In Italia, invece, il *trend* 2009-2012 presenta ancora un incremento significativo (*EARS-net* 2012).

I livelli di resistenza ai *Fluorochinoloni* osservati in Campania nel 2012 restano tra i più elevati in Europa (69,2% per *Ciprofloxacina* e 73,2% per *Levofloxacina*). In Figura 5 si osserva il confronto con l'Italia (49,6% su 830 isolati), ancora interessata da una tendenza all'incremento nel periodo 2009-2012, e con la media UE, pari al 25,3% su 16954 ceppi. Tuttavia, il *trend* calcolato per la Campania per il triennio 2010-12 non mostra un incremento significativo ( $p=0,07$ ).

La percentuale media di resistenza agli *Aminoglicosidi* nei Paesi UE, riferita da *EARS-net*, nel 2012 è stata pari al 22,2% su 16474 ceppi, mentre in Italia sono risultati resistenti il 42,2% degli 863 isolati invasivi. In Campania la percentuale di ceppi resistenti agli *Aminoglicosidi* rilevata nel 2012 è stata pari al 52,5%; il *trend* mostra un incremento significativo ( $p=0.00$ ), ma anche in questo caso è opportuno ribadire che tale andamento può essere stato influenzato dal passaggio ai più restrittivi *breakpoint* *EUCAST*, avvenuto nel 2012.

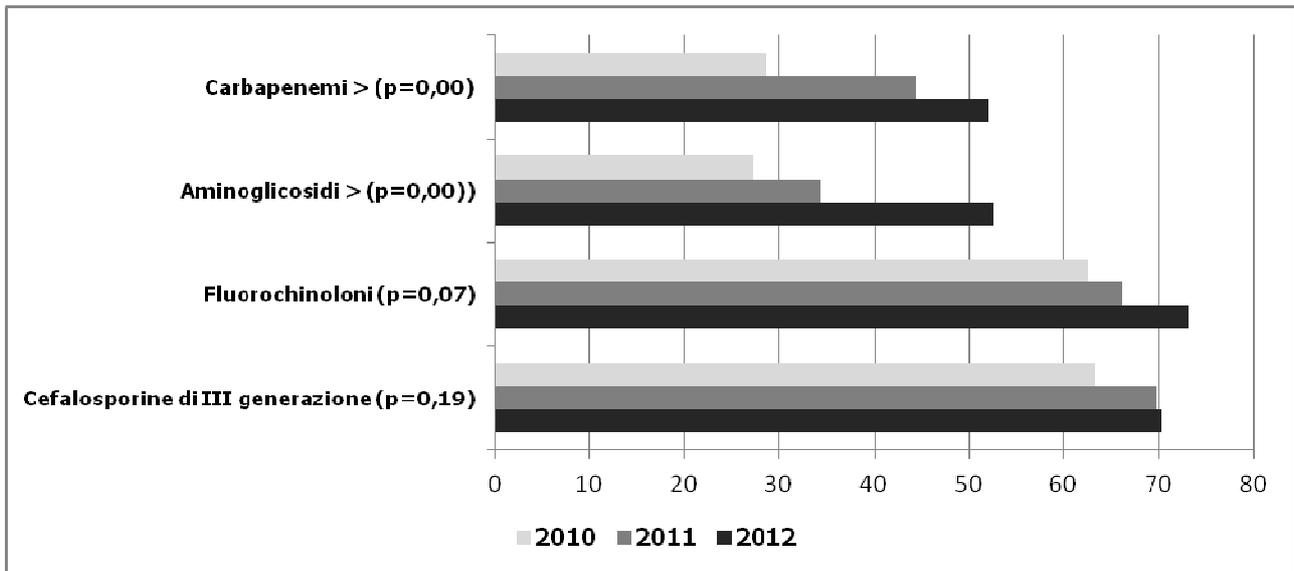
La notevole diffusione di ceppi invasivi di *K. pneumoniae* resistenti ai *Carbapenemi* e/o multiresistenti rappresenta un problema assistenziale globale, che negli ultimi anni ha causato molta preoccupazione nelle Organizzazioni sanitarie internazionali. In Europa, diversi Stati membri hanno deciso di intervenire con l'emanazione di raccomandazioni relative alla ricerca attiva dei casi ed alle precauzioni da adottare per prevenire la diffusione di tali agenti infettivi, in particolar modo nell'ambiente ospedaliero; inoltre, in molti Paesi europei, tra cui l'Italia, sono stati istituiti Sistemi di sorveglianza dedicati al controllo della diffusione di *CPE*.

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

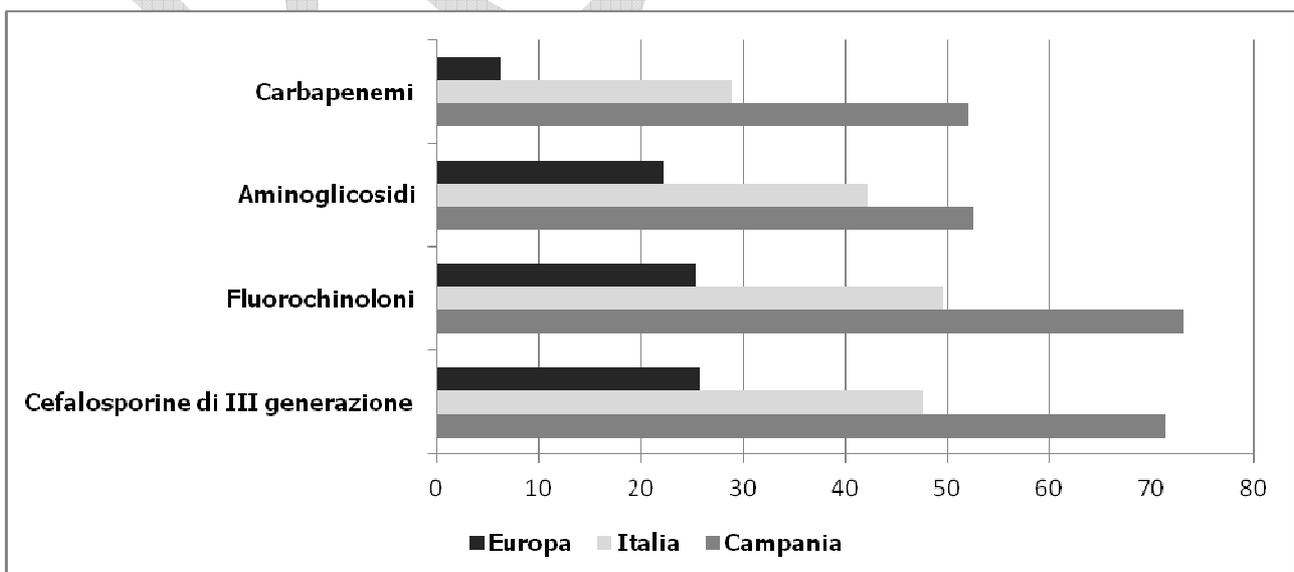
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>

In Campania il problema si presenta in costante espansione negli ultimi anni: il *trend* 2010-2012 per la resistenza ai *Carbapenemi* mostra un incremento significativo (Fig. 4). Anche per l'Europa e l'Italia *EARS-net* riferisce un incremento significativo dei rispettivi *trend* 2009-2012. Inoltre, la percentuale di *K. pneumoniae* resistenti ai *Carbapenemi* registrata in Campania dalla rete *Si.Re.Ar.*, pari al 52,0%, risulta particolarmente elevata rispetto alla medie europea (6,2% su 16.285 ceppi) ed italiana (28,8% su 841 isolati) riportate da *EARS-net* (Fig. 5).

**Figura 4. Trend 2010-12 delle resistenze a Carbapenemi, Aminoglicosidi, Fluorochinoloni e Cefalosporine di III generazione degli isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati in Campania**



**Figura 5. Confronto tra le resistenze degli isolati invasivi di *K.pneumoniae* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012**

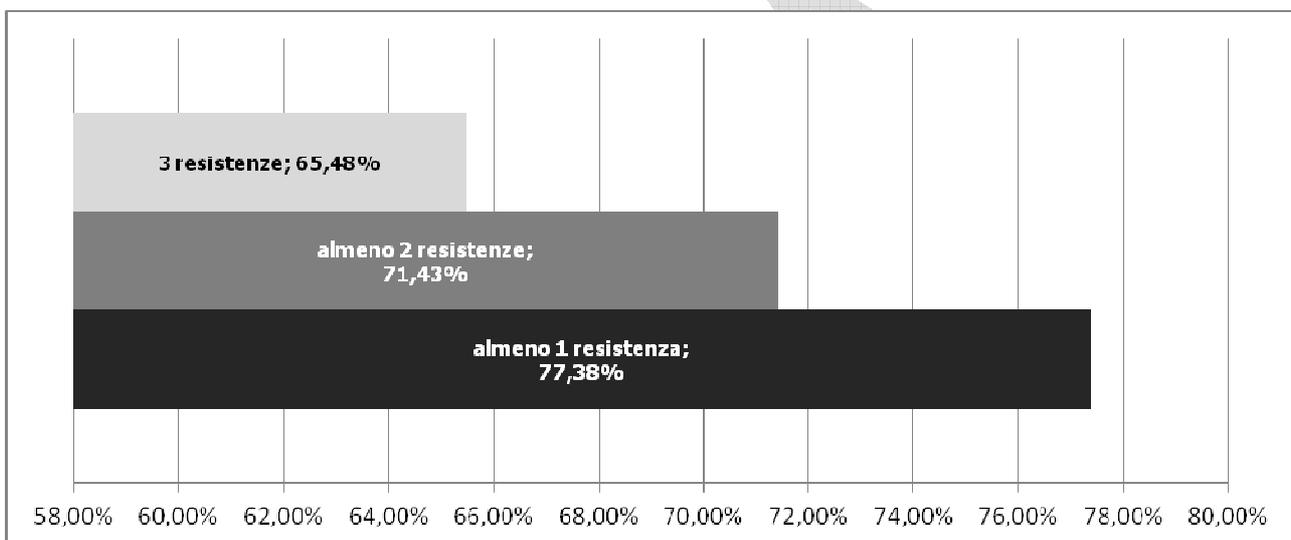


**Tabella 6. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Klebsiella pneumoniae***

<i>Klebsiella pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2'114						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 294						RESPIRATORI Numero di isolati = 451					
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	1810	<b>34,8</b>	6,3	59	32.6-37.1	AMK	261	<b>52,5</b>	9,2	38,3	46.3-58.7	AMK	393	<b>49,6</b>	6,6	43,8	44.6-54.6
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	2023	<b>19,8</b>	14,2	66	18.1-21.6	GEN	255	<b>24,7</b>	17,3	58	19.6-30.5	GEN	389	<b>23,4</b>	23,9	52,7	19.3-28.0
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1141	<b>48,5</b>	1,2	50,3	45.6-51.4	TOB	158	<b>70,3</b>	1,9	27,8	62.4-77.2	TOB	202	<b>64,9</b>	1,5	33,7	57.8-71.4
Amoxicilina/Ac. clavul.	Beta-lactam+Inhib.		AMC	1908	<b>56,1</b>	0,4	43,5	53.8-58.3	AMC	257	<b>74,7</b>	0,4	24,9	68.8-79.8	AMC	359	<b>67,1</b>	0	32,9	61.9-71.9
Piperacilina/Tazob.	Beta-lactam+Inhib.		TZP	1918	<b>52,1</b>	3,1	44,7	49.8-54.4	TZP	258	<b>72,5</b>	1,9	25,6	66.5-77.8	TZP	365	<b>63,3</b>	2,7	34	58.1-68.2
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	1721	<b>42,3</b>	5,9	51,8	40.0-44.7	FEP	237	<b>62,4</b>	6,8	30,8	55.9-68.5	FEP	330	<b>55,8</b>	6,1	38,2	50.3-61.2
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	1884	<b>51,4</b>	0,7	47,8	49.1-53.7	CTX	233	<b>70,4</b>	0,9	28,8	64.0-76.1	CTX	343	<b>65,9</b>	0	34,1	60.6-70.9
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1871	<b>52,1</b>	2,1	45,8	49.8-54.4	CAZ	252	<b>71,4</b>	2	26,6	65.3-76.8	CAZ	365	<b>65,8</b>	1,1	33,2	60.7-70.6
Trimetoprima/Sulfametos.	Folate pat. inib.		SXT	1930	<b>47,7</b>	0,5	51,9	45.5-50.0	SXT	261	<b>65,5</b>	1,1	33,3	59.3-71.2	SXT	360	<b>58,1</b>	0,3	41,7	52.8-63.2
Nitrofurantoina	Nitrofurans		NIT	393	<b>47,1</b>	5,3	47,6	42.1-52.2												
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1655	<b>30,9</b>	11	58,1	28.7-33.2	IPM	266	<b>42,9</b>	16,5	40,6	36.9-49.1	IPM	385	<b>40</b>	15,1	44,9	35.1-45.1
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	1880	<b>33,2</b>	3,1	63,7	31.1-35.4	MEM	248	<b>52</b>	3,2	44,8	45.6-58.3	MEM	374	<b>45,5</b>	4,8	49,7	40.4-50.7
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	1512	<b>45</b>	1	54	42.5-47.6	ETP	217	<b>63,6</b>	2,8	33,6	56.8-69.9	ETP	298	<b>60,4</b>	1	38,6	54.6-65.9
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	1415	<b>99,2</b>	0,1	0,7	98.5-99.6	AMP	185	<b>98,9</b>	0	1,1	95.7-99.8	AMP	199	<b>100</b>	0	0	97.6-100
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	769	<b>86,9</b>	1,7	11,4	84.3-89.2	PIP	137	<b>95,6</b>	0,7	3,6	90.3-98.2	PIP	166	<b>92,8</b>	0	7,2	87.5-96.1
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1873	<b>49,7</b>	1,8	48,5	47.4-52.0	CIP	253	<b>69,2</b>	1,2	29,6	63.1-74.8	CIP	351	<b>63,2</b>	1,1	35,6	57.9-68.2
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	805	<b>54,8</b>	0,4	44,8	51.3-58.3	LVX	138	<b>73,2</b>	0,7	26,1	64.9-80.2	LVX	183	<b>56,3</b>	0	43,7	48.8-63.5

Negli ultimi anni, l'approccio terapeutico alle infezioni sistemiche sostenute da *K. pneumoniae* è divenuto ancor più problematico, a causa della notevole diffusione di ceppi con resistenza combinata a *Cefalosporine di III generazione*, *Fluoroquinoloni* ed *Aminoglicosidi*, la cui percentuale nel 2012 in Campania è stata pari al 65,48%, su 252 ceppi testati contestualmente per le tre Classi. In Europa la percentuale media è stata del 18,5%, con un incremento significativo del *trend* 2009-12; inoltre, il profilo di co-resistenza alle tre Classi è risultato il fenotipo più frequente tra tutte le possibili combinazioni di resistenza di *K. pneumoniae* rilevate da *EARTS-net* nel 2012.

**Figura 6. Resistenze combinate a Cefalosporine di III generazione, Fluoroquinoloni ed Aminoglicosidi degli isolati invasivi di *K. pneumoniae* rilevati in Campania nel 2012**



In Campania, il fenomeno della circolazione di *K. pneumoniae* nosocomiali multiresistenti e produttori di *carbapenemasi* è in netta espansione ed ha assunto proporzioni allarmanti, sia perché le frequenze osservate tendono a collocarsi tra le più elevate in Europa, sia perché l'andamento della loro diffusione ha mostrato un rapido peggioramento negli ultimi anni. Pertanto, è assolutamente necessario che nelle Strutture di ricovero e di lungodegenza, ma anche in medicina comunitaria, vengano sistematicamente implementate le misure di prevenzione e di controllo programmate dai recenti provvedimenti nazionali e regionali.

È altrettanto urgente che vengano adottati provvedimenti sulle politiche antibiotiche, che orientino con forza le attività prescrittive verso un uso prudente degli antimicrobici, al fine di preservarne l'efficacia.

Una valutazione sul rischio della diffusione dei *CPE* in ambienti sanitari, pubblicata dal ECDC nel 2011, sottolinea l'importanza dell'adozione di specifiche misure di precauzione, per evitare la diffusione di tutti i microrganismi multiresistenti, *CPE* compresi, nelle Strutture di ricovero. Tale documento è disponibile sul sito ufficiale del ECDC al seguente indirizzo:

[http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913\\_Risk\\_assessment\\_resistant\\_CPE.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf)

## ***Pseudomonas aeruginosa***

La necessità di attuare un attento monitoraggio sulle antibiotico resistenze espresse da *P. aeruginosa* è motivata da alcune caratteristiche peculiari di questo opportunisto Gram-negativo non fermentate, il quale esprime intrinsecamente molteplici resistenze (o basse suscettibilità), soprattutto grazie alle proprietà della sua membrana, che è in grado di escludere selettivamente il passaggio di diversi antibiotici, nonché di indurre tolleranza a diversi detergenti e disinfettanti. Pertanto, in ambiente ospedaliero l'eradicazione di *P. aeruginosa* risulta particolarmente problematica; inoltre, la sua possibilità di acquisire ulteriori determinanti di resistenza comporta spesso notevoli limitazioni nell'approccio terapeutico, specie nelle infezioni gravi e nelle Aree assistenziali critiche, nelle quali *P. aeruginosa* è responsabile di frequenti complicanze infettive, talvolta in forma di *cluster*, il cui controllo è reso problematico dalle predette proprietà del germe.

A conferma di ciò, è opportuno evidenziare come *P. aeruginosa* nel 2012 sia risultato in Campania il terzo patogeno in assoluto per la sua frequenza di isolamento da tutti i campioni clinici, con 2.844 ceppi rilevati dalla rete *Si.re.Ar.*. In Europa, *P. aeruginosa* è stato tra i cinque batteri più frequentemente isolati nelle infezioni correlate all'assistenza (ICA), con quasi un terzo degli isolati resistenti ai *Carbapenemi* (*EAR-net* 2012). Pertanto, tuttora il *network* europeo raccomanda, al fine di evitare che in alcune aree assistenziali la situazione possa divenire incontrollata, che vengano sistematicamente applicate le Linee Guida sull'uso prudente di antibiotici, e che venga innalzato il livello di allerta sull'applicazione delle misure di controllo delle infezioni nosocomiali.

**Meccanismi di resistenza.** 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*, *Imipenem*, *Doripenem* e *Meropenem*) ed alcune *Polimixine*, quali la *Colistina*.

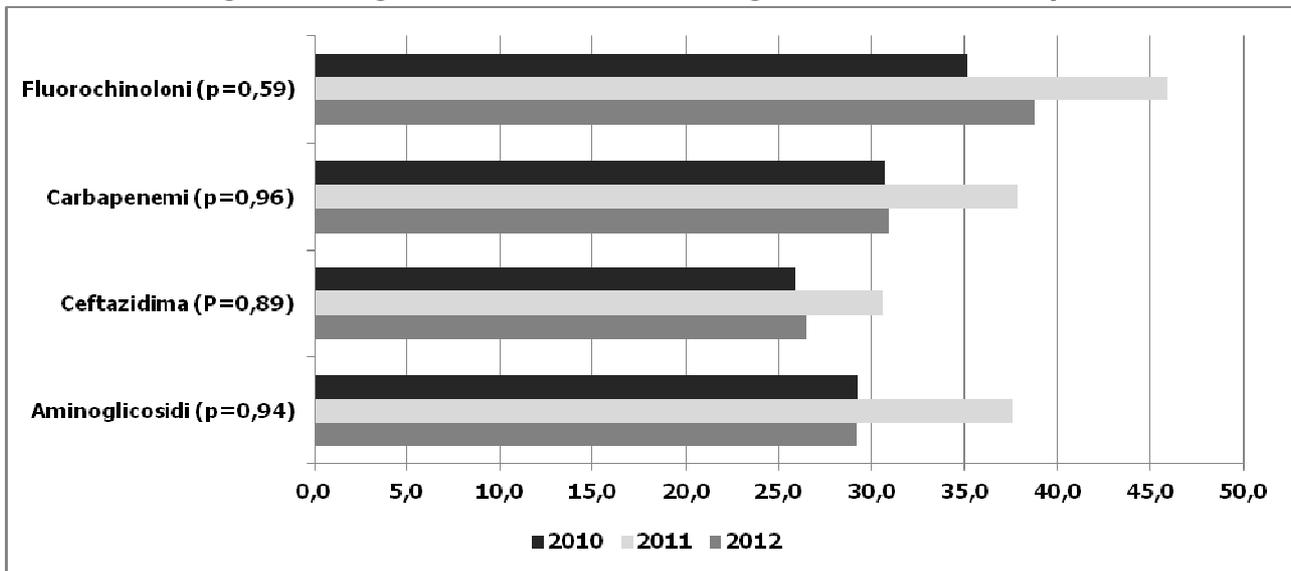
Tuttavia, anche verso tali molecole *P. aeruginosa* può esprimere frequentemente fenotipi di resistenza, attraverso molteplici meccanismi, quali:

- 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*.

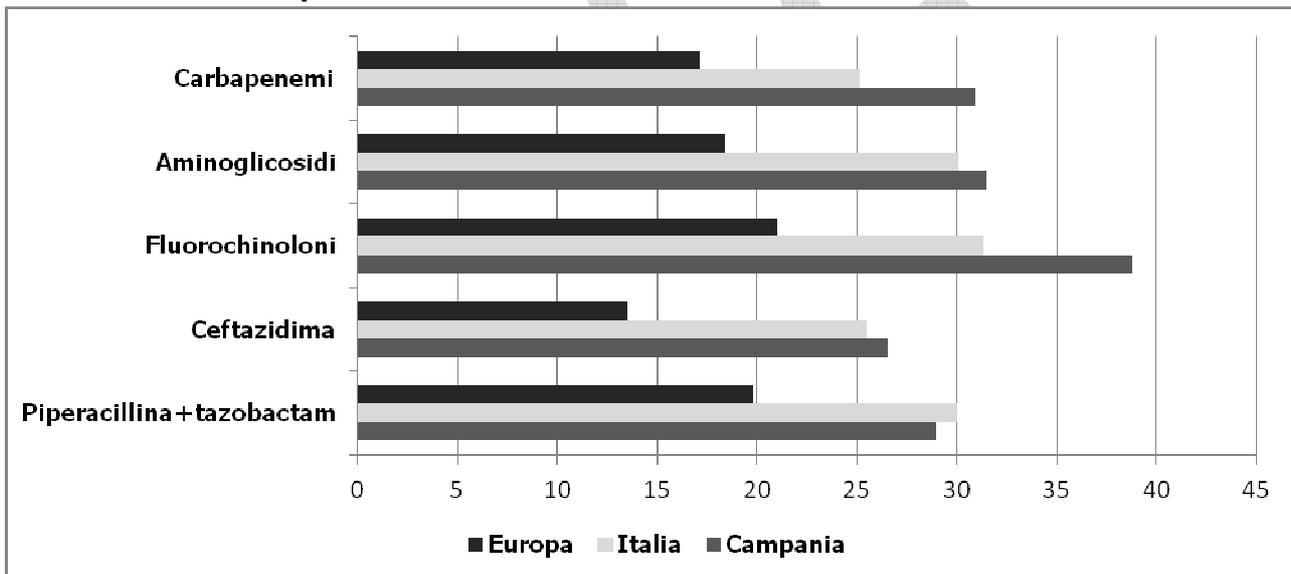
**Resistenze rilevate nel 2012.** La Tabella 7 mostra la sintesi delle resistenze rilevate sui ceppi invasivi di *P. aeruginosa* isolati dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar.*

Le figure 7 e 8 mostrano rispettivamente i *trend* osservati in Campania nel triennio 2010-2012 per alcune delle molecole attive, ed i confronti, per le stesse Classi di antibiotici, tra le resistenze rilevate in Europa, Italia e Campania.

**Figura 7. Trend 2010-12 delle resistenze a Fluorochinoloni, Carbapenemi, Ceftazidima ed Aminoglicosidi degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* rilevati in Campania**



**Figura 8. Confronto tra le resistenze degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012**



Per la maggior parte degli antibiotici testati su *P. aeruginosa*, *EARS-net* descrive l'esistenza di un "gradiente geografico" del fenomeno resistenza, che decresce da nord verso est e da est verso sud, con percentuali più elevate nei Paesi orientali e meridionali d'Europa. Tale gradiente è riscontrabile anche sul territorio italiano: la Figura 8 evidenzia come nel 2012 le percentuali di resistenza a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi* dei 215 ceppi invasivi di *P. aeruginosa* rilevati in Campania siano risultate ben più elevate rispetto a quelle riportate da *EARS-net* per Europa ed Italia.

Per tali molecole le tendenze osservate in Campania non mostrano incrementi significativi (Fig. 7), mentre in Europa soltanto il *trend* della resistenza a *Piperacillina+tazobactam* mostra un

incremento significativo nel periodo 2009-2012; tuttavia, il rapporto *EARS-net* evidenzia come tale andamento possa essere stato influenzato dal graduale passaggio ai criteri interpretativi *EUCAST*.

Le resistenze di *P. aeruginosa* a *Piperacillina+tazobactam*, rilevate in Campania dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2012 hanno riguardato il 29,0% degli isolati invasivi, contro il 19,8% della media UE (su 10.280 ceppi) ed il 30,0% dell'Italia (*EARS-net* 2012).

La percentuale di resistenza degli isolati invasivi di *P. aeruginosa* ai *Fluorochinoloni*, in Campania è stata pari al 38,8%, superiore alle medie europea (21% su 10.608 ceppi) ed italiana (31,3% su 671 isolati). I *trend* osservati da *EARS-net* in Europa ed in Italia nel periodo 2009-2012 non mostrano variazioni significative; per l'Italia la rete europea ha incluso nell'analisi solo i Laboratori che avevano inviato risultati per tutto il quadriennio di riferimento.

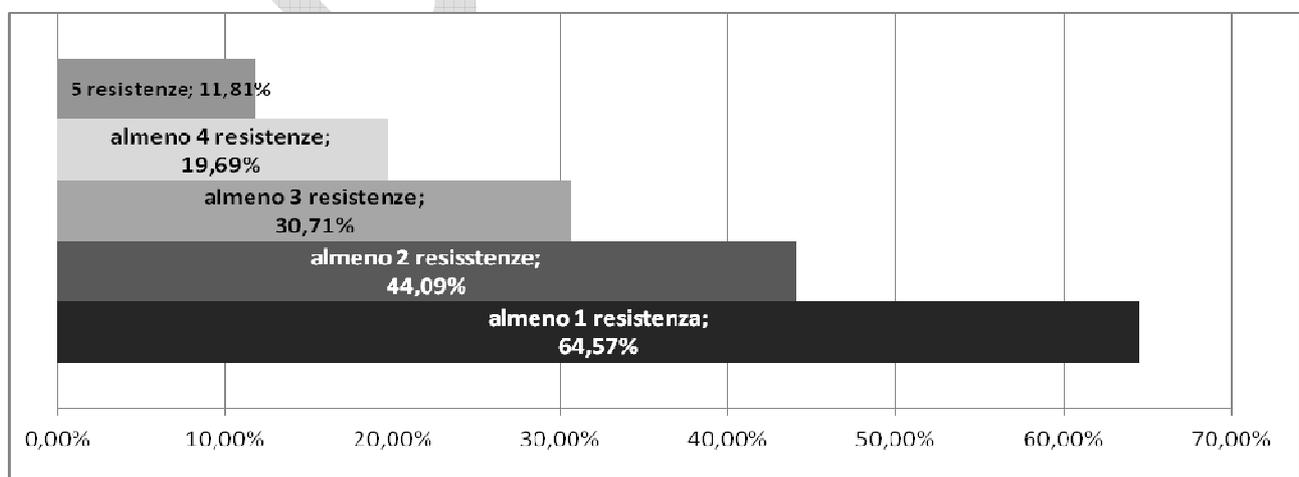
Per quanto riguarda *Ceftazidima*, i livelli di resistenza rilevati nel 2012 in Campania (26,5%) non si discostano particolarmente da quelli osservati da *EARS-net* in Italia (25,5% su 599 ceppi), mentre la media UE nel 2012 è più bassa (3,5% su 1.318 isolati). Anche in questo caso, il *trend* italiano e quello europeo non hanno mostrato variazioni significative tra il 2009 ed il 2012.

Analoghe considerazioni valgono per il confronto tra le resistenze di *P. aeruginosa* verso gli *Aminoglicosidi* rilevate da *Si.Re.Ar.* in Campania (31,5%) e quelle riportate da *EARS-net* per Italia (30,1% su 697 isolati) ed Europa (18,4% su 10.203 ceppi); nei predetti insiemi i *trend* non hanno mostrato variazioni significative.

Per i *Carbapenemi*, la percentuale di resistenza rilevata in Campania è stata nel 2012 pari al 30,9%, contro il 17,1% in Europa (su 10.666 ceppi) ed il 25,1% in Italia (su 678 isolati).

Mostra maggiori criticità la situazione delle resistenze combinate di *P. aeruginosa* rilevate dalla rete *Si.Re.Ar.* in Campania nel 2012. La Figura 9 mostra come, su 131 degli isolati invasivi testati verso tutte le 5 Classi (*Flurochinoloni*, *Aminoglicosidi*, *Carbapenemi*, *Piperacillina+tazobactam*, *Ceftazidima*) il 30,71% era resistente ad almeno tre Classi, mentre il 11,81% era resistente a tutte le cinque Classi. La rete *EARS-net* riferisce che in Europa la media di resistenze combinate ad almeno 3 Classi è stata nel 2012 del 13,8% (su 10.750 isolati), mentre in Italia tale percentuale è risultata del 23,9% su 644 isolati. Anche in Europa il fenotipo MDR con 5 resistente è risultato il fenotipo più frequente tra tutte le possibili combinazioni, ma con percentuali (5,8%) inferiori a quelle osservate in Italia e Campania (Fig. 9).

**Figura 9. Percentuali di resistenze combinate negli isolati invasivi di *P. aeruginosa* nel 2012**



**Tabella 7. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Pseudomonas aeruginosa***

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2.844					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 215					RESPIRATORI Numero di isolati = 988							
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	2617	<b>20,0</b>	4,7	75,4	18.5-21.6	AMK	190	<b>16,3</b>	7,9	75,8	11.5-22.5	AMK	818	<b>22,6</b>	2,6	74,8	19.8-25.7
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	2693	<b>32,7</b>	0,7	66,5	30.9-34.5	GEN	212	<b>29,2</b>	0,5	70,3	23.3-35.9	GEN	815	<b>35,1</b>	0,9	64,0	31.8-38.5
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	1550	<b>29,2</b>	0,1	70,6	27.0-31.5	TOB	143	<b>31,5</b>	0,0	68,5	24.1-39.9	TOB	449	<b>31,6</b>	0,0	68,4	27.4-36.2
Piperacilina	Penicillins	Ureidopenicillins	PIP	1390	<b>38,1</b>	1,5	60,4	35.5-40.7	PIP	101	<b>32,7</b>	1,0	66,3	23.9-42.8	PIP	401	<b>41,9</b>	3,0	55,1	37.0-46.9
Piperacilina/Tazob.	Beta-lactam+In.		TZP	1598	<b>33,7</b>	0,5	65,8	31.4-36.1	TZP	131	<b>29,0</b>	2,3	68,7	21.6-37.7	TZP	452	<b>36,1</b>	0,7	63,3	31.7-40.7
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	2381	<b>27,2</b>	2,0	70,9	25.4-29.0	FEP	165	<b>21,8</b>	1,8	76,4	15.9-29.0	FEP	729	<b>28,1</b>	1,8	70,1	24.9-31.5
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	2598	<b>29,8</b>	1,3	68,9	28.1-31.6	CAZ	185	<b>26,5</b>	1,1	72,4	20.4-33.6	CAZ	813	<b>32,2</b>	1,4	66,4	29.0-35.6
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	2543	<b>24,8</b>	9,2	66,0	23.1-26.5	IPM	194	<b>30,9</b>	2,6	66,5	24.6-38.0	IPM	817	<b>31,6</b>	10,6	57,8	28.4-34.9
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	2446	<b>18,8</b>	13,7	67,5	17.3-20.4	MEM	179	<b>19,6</b>	8,9	71,5	14.2-26.3	MEM	758	<b>24,3</b>	18,7	57,0	21.3-27.5
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	2375	<b>33,2</b>	6,3	60,5	31.3-35.1	CIP	183	<b>33,9</b>	4,9	61,2	27.2-41.3	CIP	723	<b>35,0</b>	5,4	59,6	31.5-38.6
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	1383	<b>41,1</b>	7,3	51,6	38.5-43.8	LVX	134	<b>38,8</b>	3,0	58,2	30.6-47.6	LVX	415	<b>45,8</b>	5,8	48,4	40.9-50.7
Colistín	Lipopeptides		COL	1883	<b>3,6</b>	0,1	96,3	2.8-4.6	COL	151	<b>1,3</b>	0,0	98,7	0.2-5.2	COL	646	<b>3,1</b>	0,0	96,9	2.0-4.8

## ***Acinetobacter baumannii complex***

I batteri del *Gruppo Acinetobacter baumannii*, costituito dalle specie *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis*, negli ultimi anni sono stati isolati dalle infezioni nosocomiali con frequenza sempre crescente in molti Paesi europei. Ciò ha indotto la rete *EARS-net* ad includere per la prima volta nel 2012 anche questi Gram negativi opportunisti tra i patogeni sorvegliati. La sorveglianza europea si è soffermata a livello di Genere, per le difficoltà attualmente esistenti nell'identificazione di Specie, e gli antibiotici sottoposti ad analisi sono limitati ad un pannello di principi attivi per i quali *EUCAST* ha reso espliciti i criteri interpretativi dei test di sensibilità.

Alcuni fattori contraddistinguono le infezioni causate dai batteri appartenenti a questo Gruppo e ne influenzano l'epidemiologia, che negli ultimi anni è stata caratterizzata da una sostanziale tendenza alla endemizzazione di forme multiresistenti, specie in alcune Aree assistenziali (soprattutto ICU) ed in alcune regioni geografiche.

In primo luogo, la relativa esiguità dei fattori di virulenza espressi da questo Gruppo giustifica l'atteggiamento opportunistico, che di solito limita i casi in cui le colonizzazioni evolvono verso processi infettivi severi (polmoniti associate a ventilazione assistita, infezioni del sangue catetere-correlate, infezioni del tratto urinario, infezioni di ferite - chirurgiche o non) a quei pazienti con severa co-morbidità e con fattori di rischio legati ad un elevato grado di compromissione generale, quali immunosoppressione, traumi o ustioni, presenza di procedure e/o *device* invasivi, ventilazione meccanica, degenze prolungate e somministrazione prolungata di antibiotici ad ampio spettro (*Cefalosporine di III generazione, Fluorochinoloni e Carbapenemi*).

D'altro canto questo Gruppo di *Acinetobacter* è anche capace di una prolungata sopravvivenza nell'ambiente esterno, il che ne favorisce la diffusione in ambiente ospedaliero.

Infine, una ulteriore proprietà che ha reso molto problematico l'approccio terapeutico verso questi agenti, contribuendo all'elevata mortalità, è la elevatissima frequenza di resistenze multiple, tanto che in alcune aree geografiche risultano MDR la stragrande maggioranza degli isolati clinici appartenenti a questo Gruppo, con frequenze di multiresistenza generalmente più elevate nei Paesi del Sud Europa (soprattutto in Italia e Grecia).

**Meccanismi di resistenza.** Analogamente a *P. aeruginosa*, anche questo gruppo di Gram negativi è intrinsecamente resistente a molti antibiotici, grazie alle proprietà selettive della loro membrana esterna. Possono risultare attivi alcuni *Fluorochinoloni* (*Ciprofloxacina e Levofloxacina*), *Aminoglicosidi* (*Gentamicina, Tobramicina ed Amikacina*), *Carbapenemi* (*Imipenem, Doripenem e Meropenem*), le *Polimixine* (*Colistina*) e, potenzialmente, *Sulbactam* e *Tigeciclina*.

In effetti, la suscettibilità espressa "in vitro" da *Acinetobacter* verso le *Polimixine* e la *Tigeciclina* non trova corrispondenza in una reale efficacia terapeutica da parte di tali principi attivi, ai quali *EUCAST* non ha ancora assegnato *breakpoint* di sensibilità per *Acinetobacter spp.*, vista la mancanza di evidenze dell'efficacia clinica. Anche per i trattamenti con *Ampicillina-sulbactam*, non esiste ancora un accordo sui *breakpoint* e sull'effettiva esistenza di prove d'efficacia.

*Acinetobacter spp.* può acquisire resistenza a tutti questi principi attivi attraverso una serie di meccanismi:

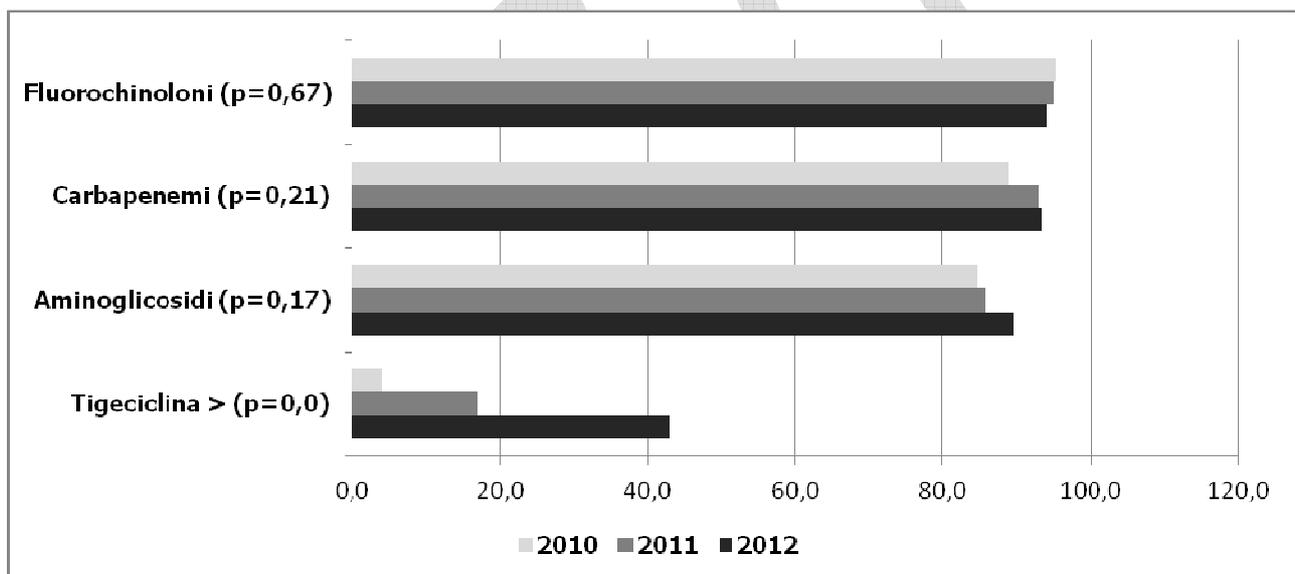
- modifiche mutazionali delle *topoisomerasi* (*Fluorochinoloni*) o delle proteine ribosomiali (*Aminoglicosidi*);

- perdita mutazionale delle proteine di membrana che impediscono l'assorbimento di molecole come i *Carbapenemi*;
- deregolazione dei sistemi di efflusso (*beta-lattamici*, *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Tigeciclina*);
- trasmissione mediata da *plasmidi* di determinanti di resistenza vs *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 2012.** La Tabella 8 descrive le resistenze rilevate nei ceppi invasivi di *A. baumannii complex* isolati dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar*.

La figura 10 mostra i *trend* osservati in Campania nel triennio 2010-2012 per alcune delle molecole che presentano attività "in vitro". I *trend* osservati per *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi* non mostrano variazioni significative, mentre l'incremento del *trend* per la *Tigeciclina* risente della progressiva sovra-espressione della pompa di efflusso AdeABC.

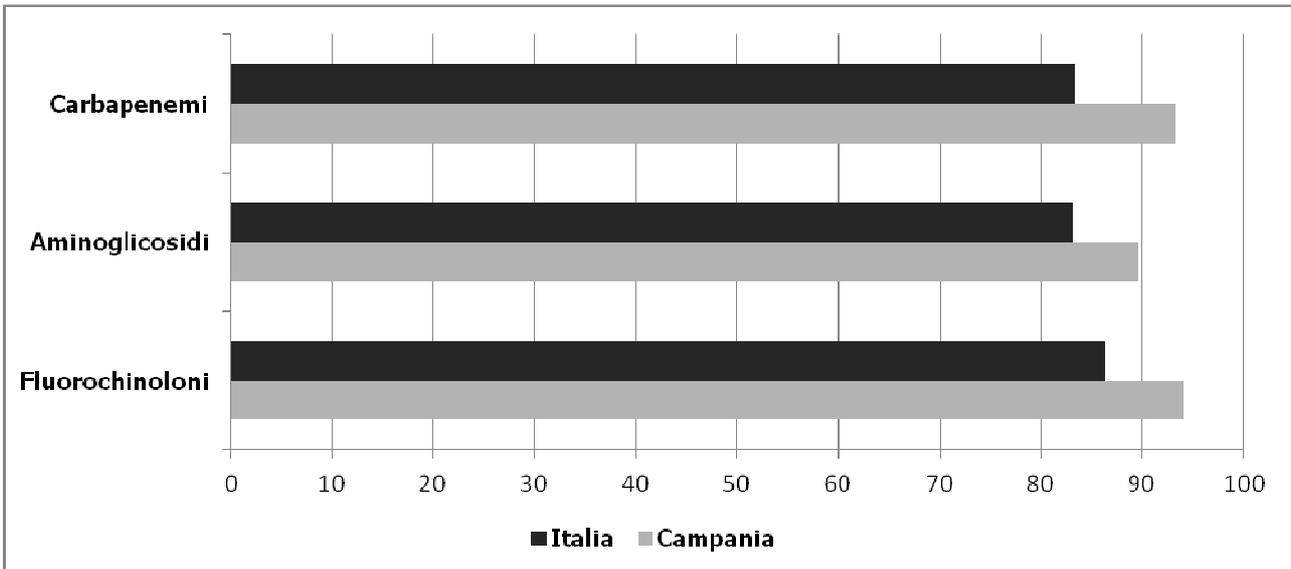
**Figura 10. Trend 2010-12 delle resistenze a Fluorochinoloni, Carbapenemi, Aminoglicosidi e Tigeciclina degli isolati invasivi di *A. baumannii complex* rilevati in Campania**



La Figura 11 mostra i confronti tra le resistenze rilevate in Italia e Campania per *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi* (*EARS-net* non riporta una percentuale media di resistenza per l'Europa, trattandosi del primo anno di rilevazioni). Per tutte le 3 Classi, i livelli di resistenza osservati in Campania sono più elevati delle medie italiane rilevate da *EARS-net*:

- la percentuale di resistenza ai *Fluorochinoloni* rilevata in Campania è stata pari al 94,1%, contro il 86,3% rilevato osservato in Italia su 3.125 ceppi;
- per gli *Aminoglicosidi* la percentuale di resistenza osservata in Campania nel 2012 è stata pari al 89,6%, mentre in Italia è risultato resistente l'83,1% dei 231 isolati invasivi rilevati;
- la percentuale di isolati resistenti ai *Carbapenemi* è risultata particolarmente elevata nel 2012 sia in Campania (93,3%) che in Italia (83,3%); questi livelli di resistenza sono tra i più elevati d'Europa, secondo le rilevazioni della rete *EARS-net*.

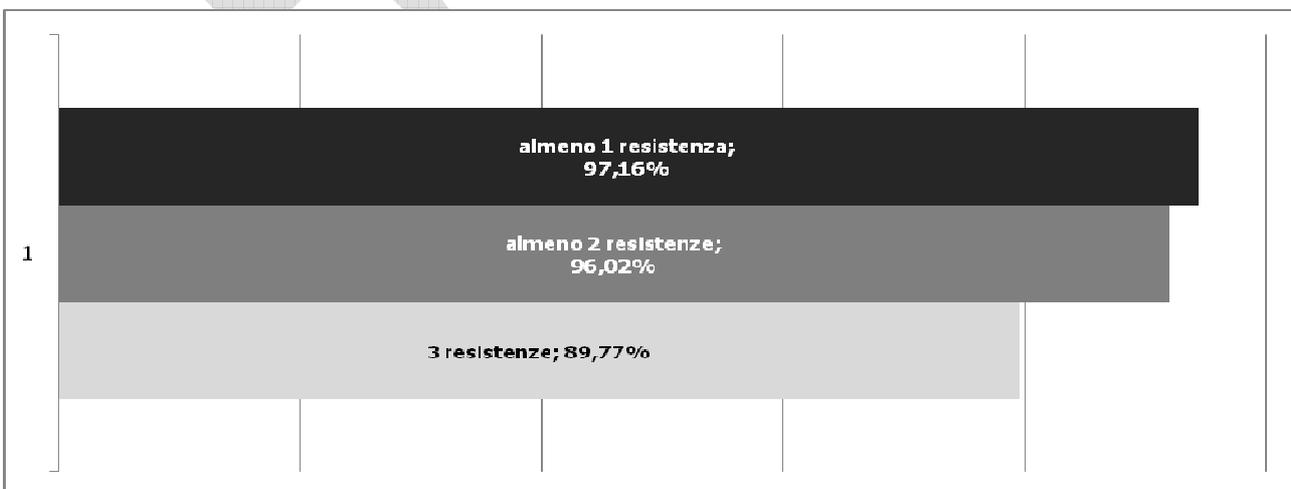
**Figura 11. Confronto tra le resistenze a Carbapenemi, Aminoglicosidi e Fluorochinoloni degli isolati invasivi di *A. baumannii complex* rilevati in Italia e Campania nel 2012**



Anche le resistenze combinate a *Fluorochinoloni*, *Aminoglicosidi* e *Carbapenemi* sono estremamente frequenti: *EARS-net* riferisce che nel 2012 solo il 4,9% degli isolati rilevati dalla rete è risultato sensibile a tutte le 3 Classi. Il fenotipo più comune (51% in Europa) è stato quello che esprime co-resistenza a tutte le tre Classi di principi attivi; tale fenotipo in Italia ha raggiunto il livello più alto d'Europa (78%). Anche in Campania, la circolazione di ceppi multiresistenti rilevata dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2012 è risultata estremamente elevata (Fig. 12).

Dal momento che gli episodi infettivi sostenuti da ceppi MDR riguardano più frequentemente alcune Aree critiche, quali le Terapie intensive, è necessario incrementare le misure di precauzione da osservare nelle pratiche assistenziali per pazienti colonizzati o infetti, al fine di limitare il più possibile la trasmissione da paziente a paziente in tali ambiti assistenziali.

**Figura 12. Percentuali di resistenze combinate a Fluorochinoloni, Aminoglicosidi, Carbapenemi, rilevate negli isolati invasivi di *A. baumannii complex* nel 2012**



**Tabella 10. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Acinetobacter baumannii***

<i>Acinetobacter baumannii</i> complex			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 1.532						SANGUE e LIQUOR Numero di isolati = 230						RESPIRATORI Numero di isolati = 852					
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	542	81,9	1,5	16,6	78.3-85.0	AMK	104	83,7	1,9	14,4	74.9-90.0	AMK	227	84,6	0,9	14,5	79.1-88.9
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	1400	83,8	0,8	15,4	81.7-85.7	GEN	192	89,6	0,0	10,4	84.2-93.4	GEN	711	86,1	1,4	12,5	83.3-88.5
Tobramicina	Aminoglycosides		TOB	860	81,9	0,5	17,7	79.1-84.4	TOB	136	84,6	0,0	15,4	77.2-90.0	TOB	405	86,9	0,7	12,3	83.1-90.0
Cefepima	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	979	94,9	1,5	3,6	93.3-96.2	FEP	110	98,2	0,0	1,8	93.0-99.7	FEP	546	94,3	2,2	3,5	91.9-96.0
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	1292	96,9	0,9	2,2	95.8-97.7	CTX	182	97,8	0,0	2,2	94.1-99.3	CTX	638	96,4	1,3	2,4	94.6-97.7
Ceftazidima	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	905	94,3	1,2	4,5	92.5-95.7	CAZ	97	97,9	0,0	2,1	92.0-99.6	CAZ	520	93,7	1,5	4,8	91.2-95.6
Trimetoprim/Sulfom.	Folate path. in.		SXT	1351	84,8	1,4	13,8	82.7-86.7	SXT	192	90,1	1,6	8,3	84.8-93.8	SXT	675	87,9	1,6	10,5	85.1-90.2
Tigecycline	Glycylglycines		TGC	229	41,5	7,9	50,7	35.1-48.2	TGC	14	42,9	0,0	57,1	18.8-70.4	TGC	146	45,9	8,9	45,2	37.7-54.3
Colistín	Lipopeptides		COL	1172	1,6	0,1	98,3	1.0-2.5	COL	172	0,0	0,0	100,0	0.0-2.7	COL	640	1,4	0,0	98,6	0.7-2.7
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1321	87,4	2,4	10,1	85.5-89.1	IPM	179	93,3	1,7	5,0	88.3-96.3	IPM	698	91,1	2,9	6,0	88.7-93.1
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	587	81,6	3,2	15,2	78.2-84.6	MEM	109	87,2	6,4	6,4	79.1-92.6	MEM	239	82,8	2,5	14,6	77.3-87.2
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	1023	97,3	0,1	2,6	96.1-98.2	ETP	146	99,3	0,0	0,7	95.6-100	ETP	519	96,5	0,2	3,3	94.4-97.8
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1165	92,8	0,3	7,0	91.1-94.2	CIP	141	93,6	0,0	6,4	87.9-96.8	CIP	638	95,9	0,3	3,8	94.0-97.2
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	793	90,2	2,0	7,8	87.9-92.1	LVX	118	94,1	0,0	5,9	87.8-97.4	LVX	406	94,3	2,0	3,7	91.5-96.3

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

### *Staphylococcus aureus*

La forma *oxacillino-resistente* dello *S. aureus*, denominata "*Stafilococco aureo meticillino resistente*" (*MRSA*), rappresenta tuttora, a livello mondiale, la forma di antibiotico resistenza più frequentemente isolata dalle infezioni nosocomiali. Le complicanze infettive da *MRSA* in corso di ricovero causano frequentemente degenze ospedaliere più prolungate e mortalità più elevata, dal momento che poco frequentemente si riesce ad intervenire in tempi adeguati su tali infezioni con efficaci regimi terapeutici alternativi (*EARS-net* 2012).

**Meccanismi di resistenza.** Il principale meccanismo con cui *S. aureus* riesce ad acquisire la resistenza alla *meticillina* ed a tutti i *beta-lattamici* consiste nella espressione del gene *mecA*, che codifica per una variante delle *penicillin-binding protein* (*PBP<sub>2a</sub>*); questa variante della PBP, essendo dotata di bassa affinità per i *beta-lattamici*, impedisce la loro azione di blocco sulla sintesi della parete cellulare batterica. Più recentemente è stato scoperto un nuovo gene *mecC*, il quale codifica per un'ulteriore variante della PBP (*PBP<sub>2c</sub>*). L'espressione della *meticillino-resistenza*, che avviene sotto l'influenza di vari fattori genetici, può avere diversi gradi, da "fenotipicamente suscettibile" ad "altamente resistente", a loro volta dipendenti dalla quantità di PBP alterata prodotta. Le popolazioni eterogeneamente resistenti alla *Meticillina*, sotto la spinta selettiva di trattamenti inadeguati con *beta-lattamici*, possono essere rapidamente soppiantate dall'espansione clonale di sottopopolazioni ad alta resistenza.

In *S. aureus* la resistenza alla *Rifampicina* si instaura a seguito di 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 vs *S. aureus* solo se in terapia combinata con altre Classi di antibiotici.

La resistenza ai *Fluorochinoloni* è mediata da mutazioni nei 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 modifiche dei sistemi di efflusso.

La resistenza al *Linezolid* è dovuta principalmente a meccanismi mutazionali che riguardano il sito *target* del *rRNA* nella sub unità ribosomiale *23s*. Più recentemente sono emersi anche meccanismi non mutazionali, che comportano l'acquisizione di un gene di resistenza naturale, *cfr* (*cloramfenicolo – florfenicolo resistenza*), il cui prodotto è una *metiltransferasi* che catalizza la metilazione del gene del *rRNA 23S*. Il gene *cfr* è frequentemente mediato da plasmidi, che ne consentono anche la trasmissione orizzontale.

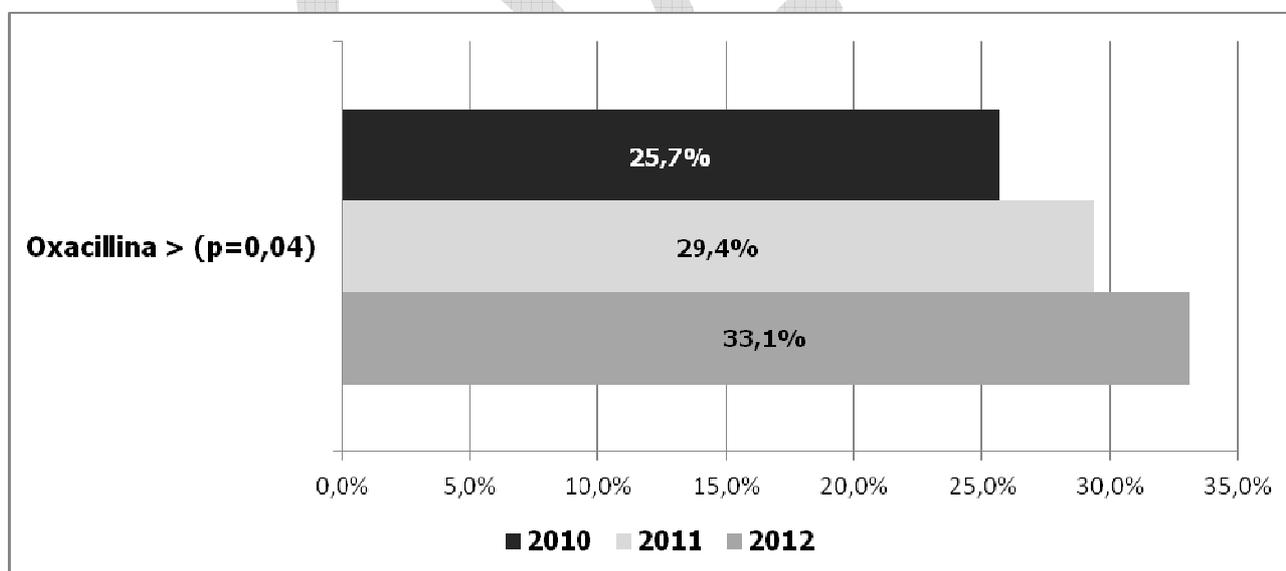
**Resistenze rilevate nel 2012.** La Tabella 11 mostra la sintesi delle resistenze rilevate nei ceppi invasivi di *S. aureus* isolati nel 2012 dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar*.

La diffusione in Europa dei ceppi *meticillio-resistenti* di *S. aureus*, rilevata dal *network EARS-net*, pur restando elevata in diversi Paesi, negli ultimi quattro anni ha mostrato complessivamente una significativa tendenza al decremento, con una percentuale media UE che è passata dal 23,2% del 2009 al 17,8% del 2012: tale diminuzione ha indotto l'Organismo europeo ad esprimere un moderato ottimismo. Tuttavia, in Europa le percentuali di MRSA variano sensibilmente da Paese a Paese, con valori generalmente più elevati nelle regioni del Sud e dell'Est europeo; in particolare, sette Paesi nel 2012 continuano a rilevare percentuali superiori al 25%: tra questi l'Italia, con il 35,2% di MRSA su 1.631 isolati invasivi (*EARS-net* 2012). Pertanto, la riduzione della circolazione di MRSA nelle Strutture di ricovero resta ancora un obiettivo prioritario tra gli interventi a tutela della salute pubblica. A tale proposito, l'ECDC sottolinea nel Rapporto 2012 come sia tuttora essenziale il mantenimento di una costante concertazione nell'attuazione delle strategie globali mirate al controllo del fenomeno MRSA.

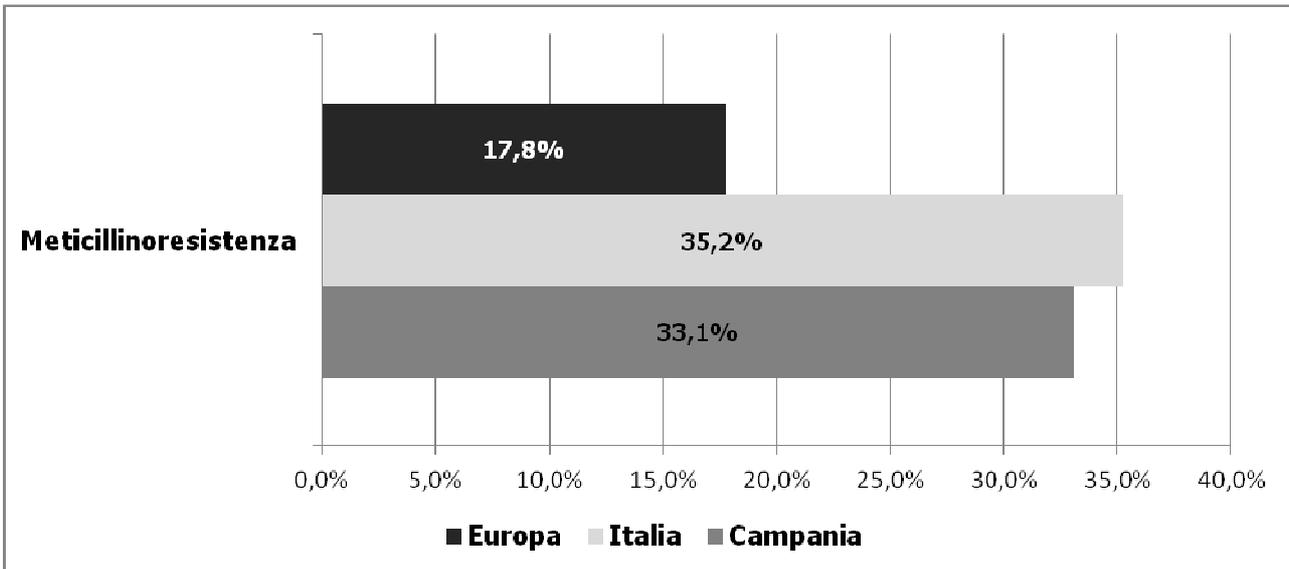
In Campania nel 2012 la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato, su 359 isolati invasivi testati vs la *Oxacillina*, una percentuale di resistenza pari al 33,1%; il trend 2010-2012 mostra un incremento significativo ( $p=0,04$ ).

Le figure 13 e 14 mostrano, rispettivamente, il *trend* osservato nel triennio 2010-2012 in Campania per la resistenza alla *Oxacillina*, ed i confronti tra le percentuali di *meticillino-resistenza* rilevate in Europa, Italia e Campania.

**Figura 13. Trend 2010-12 della resistenza a Oxacillina espressa dagli isolati invasivi di *S. aureus* rilevati in Campania.**



**Figura 14. Meticillino-resistenza espressa dagli isolati invasivi di *S. aureus*: confronto tra le percentuali rilevate nel 2012 in Europa, Italia e Campania.**



La percentuale media di resistenza alla *Rifampicina* rilevata in Europa da parte di *EARS-net* nel 2012 è stata del 5,7% tra gli isolati *MRSA*, e dello 0,6 % per *S. aureus meticillino-sensibile (MSSA)*.

In Campania la rete *Si.Re.Ar.* nel 2012 ha rilevato tra gli isolati invasivi di *S. aureus* una percentuale di resistenza alla *Rifampicina* pari al 33,1%; occorre precisare che tale valore, particolarmente elevato, risente molto probabilmente di un *bias* legato alla momentanea inefficacia dei materiali diagnostici adoperati nel 2012 dai Laboratori: questi non sempre risultavano adeguati rispetto ai nuovi *breakpoint* proposti da *EUCAST* (0.064 - 0.50 µg/ml) ed introdotti in Campania nel 2012. In effetti, in molti Laboratori le limitazioni d'uso del materiale diagnostico consentivano di interpretare correttamente solo i ceppi resistenti, lasciando non interpretati i valori di MIC inferiori all'ultima diluizione disponibile (0,5 µg/ml).

La resistenza ai *Fluorochinoloni* rilevata in Europa su 23.264 isolati invasivi è stata pari al 81% tra i ceppi *MRSA* ed al 6% tra gli isolati *MSSA*. In Campania la resistenza di *S. aureus* alla *Levofloxacin*, rilevata su 263 ceppi, è stata pari al 28,9%, con un *trend* 2010-12 che non mostra variazioni significative. Anche le percentuali più elevate di resistenza alla *Ciprofloxacina* (38,0%) registrate nel 2012 in Campania potrebbero risentire, nel confronto con gli anni precedenti, dall'introduzione delle modifiche dei *breakpoint* proposti da *EUCAST* avvenute nello stesso anno.

Infine, in Europa, su 22.653 isolati invasivi di *S. aureus* rilevati nel 2012 della rete *EARS-net*, lo 0,2% esprimeva resistenza al *Linezolid*. Nello stesso anno, *Si.Re.Ar.* in Campania ha rilevato 3 isolati di *S. aureus* non suscettibili al *Linezolid*.

**Tabella 11. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Staphylococcus aureus***

<i>Staphylococcus aureus</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 3.666						SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 415						RESPIRATORI Numero di isolati = 638					
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	%R					%R					%R							
			Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	95%C.I.
Oxacilina	Penicillins	Penicillins (Stable)	OXA	3321	<b>23,6</b>	0	76,4	22.2-25.1	OXA	359	<b>33,1</b>	0	66,9	28.3-38.3	OXA	552	<b>22,3</b>	0	77,7	18.9-26.1
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	3159	<b>12,5</b>	3,9	83,6	11.4-13.7	TCY	328	<b>17,1</b>	4,9	78	13.3-21.7	TCY	524	<b>8,8</b>	4,4	86,8	6.6-11.6
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	3291	<b>83,9</b>	0	16,1	82.6-85.1	PEN	357	<b>87,4</b>	0	12,6	83.4-90.6	PEN	547	<b>84,5</b>	0	15,5	81.1-87.4
Amoxicilina/Ac. clav.	Beta-lactam+Inhibitor		AMC	1792	<b>44,9</b>	0	55,1	42.6-47.2	AMC	246	<b>50</b>	0	50	43.6-56.4	AMC	281	<b>44,5</b>	0	55,5	38.6-50.5
Eritromicina	Macrolides		ERY	3342	<b>38,7</b>	0,4	60,9	37.0-40.4	ERY	359	<b>41,5</b>	0,6	57,9	36.4-46.8	ERY	558	<b>34,8</b>	0,2	65,1	30.9-38.9
Clindamicina	Lincosamides		CLI	3339	<b>35,5</b>	1,9	62,6	33.9-37.2	CLI	355	<b>38</b>	5,1	56,9	33.0-43.3	CLI	556	<b>31,3</b>	0,2	68,5	27.5-35.4
Rifampicina	Ansamycins		RIF	924	<b>36,1</b>	1,8	62	33.0-39.3	RIF	121	<b>33,1</b>	2,5	64,5	25.0-42.3	RIF	105	<b>39</b>	1	60	29.8-49.0
Gentamicina	Aminoglycosides		GEN	3364	<b>19,4</b>	0,3	80,4	18.1-20.8	GEN	366	<b>18,9</b>	0	81,1	15.1-23.4	GEN	560	<b>13,6</b>	0,5	85,9	10.9-16.8
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	3364	<b>1,1</b>	0	98,9	0.8-1.5	LNZ	348	<b>0,9</b>	0	99,1	0.2-2.8	LNZ	553	<b>1,6</b>	0	98,4	0.8-3.1
Ciprofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	CIP	1691	<b>27,6</b>	1,9	70,5	25.5-29.8	CIP	166	<b>38</b>	0,6	61,4	30.7-45.9	CIP	242	<b>14,5</b>	0,8	84,7	10.4-19.7
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	2091	<b>25,6</b>	1	73,4	23.8-27.5	LVX	263	<b>28,9</b>	0,4	70,7	23.6-34.8	LVX	318	<b>25,5</b>	2,2	72,3	20.9-30.7
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	3331	<b>0,9</b>	0	99,1	0.6-1.3	VAN	350	<b>0,6</b>	0	99,4	0.1-2.3	VAN	548	<b>1,1</b>	0	98,9	0.4-2.5
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	3388	<b>2</b>	0	98	1.6-2.5	TEC	351	<b>2,8</b>	0	97,2	1.4-5.3	TEC	540	<b>2,4</b>	0	97,6	1.3-4.2
Trimetoprima/Sulfam.	Folate path. in.		SXT	3361	<b>6,8</b>	0,8	92,4	6.0-7.7	SXT	358	<b>8,4</b>	1,7	89,9	5.8-11.9	SXT	549	<b>2,9</b>	0,7	96,4	1.7-4.8
Daptomycin	Lipopeptides		DAP	2441	<b>2,5</b>	0,2	97,3	1.9-3.2	DAP	318	<b>1,9</b>	0	98,1	0.8-4.3	DAP	371	<b>3,5</b>	0,3	96,2	2.0-6.1

## ***Streptococcus pneumoniae***

Il *network* europeo *EARS-net* mette in evidenza, nel rapporto 2012, l'elevata mortalità che tuttora, su scala mondiale, viene attribuita alle infezioni da *S. pneumoniae*, stimata in circa tre milioni di decessi l'anno; la morbilità più elevata riguarda soprattutto le infezioni del tratto respiratorio, tanto che, a livello globale, *S. pneumoniae* è il principale agente di polmoniti batteriche; altri eventi infettivi gravi, sebbene meno frequenti, di cui è responsabile *S. pneumoniae*, sono le infezioni del sangue e le meningiti.

**Meccanismi di resistenza.** La resistenza agli antibiotici *beta-lattamici* di *S. pneumoniae* è causata da modifiche delle sequenze geniche codificanti per la PBP (*Penicillin-Binding Protein*), alla cui forma non mutata si legano i *beta-lattamici* per poter espletare la loro azione di interferenza sulla normale sintesi della parete batterica. Le modifiche delle PBP sono di solito dovute alla integrazione con sequenze geniche di streptococchi commensali: il progressivo mosaicismismo genico che ne consegue, determina l'espressione di diversi gradi di resistenza clinica. Il trattamento con dosi elevate di *benzil-penicilline* o *aminopenicilline* delle infezioni (non meningee) sostenute da ceppi con suscettibilità *intermedia* può avvenire ugualmente con successo.

I *Macrolidi*, i *Lincosamidi* e le *Streptogramine (MLS)* hanno in comune il meccanismo d'azione attraverso il loro legame alla *subunità ribosomiale 23s*, che ne impedisce il legame con lo *mRNA*; i principi attivi appartenenti al gruppo *MLS* riconoscono due principali meccanismi di resistenza da parte di *S. pneumoniae*. Il primo è dovuto all'espressione del gene *erm*, che codifica enzimi di metilazione della *subunità ribosomiale 23s*: questo meccanismo determina spesso resistenza ad alto livello. Il secondo meccanismo, legato all'espressione del gene *mefE*, agisce attraverso un sistema di efflusso, che riduce efficacemente le concentrazioni intracellulari dei *Macrolidi*, e non è superato dai dosaggi elevati dell'antibiotico, contrariamente a quanto avviene per le resistenze a basso dosaggio ai *beta-lattamici*.

I meccanismi di resistenza di *S. pneumoniae* verso i due *Fluorochinoloni* che mostrano efficacia clinica, *Levofloxacin* e *Moxifloxacin*, sono determinati da 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.

Occorre, ancora, evidenziare che nei più recenti rapporti *EARS-net* viene richiamata l'attenzione sul fatto che in diverse regioni geografiche prevalga la tendenza, nella terapia delle infezioni respiratorie di cui sia ignoto l'agente, alla prescrizione empirica di principi attivi diversi dai *beta-lattamici*, motivata da una epidemiologia locale caratterizzata da una elevata frequenza di non suscettibilità alla *Penicillina* da parte di *S. pneumoniae*.

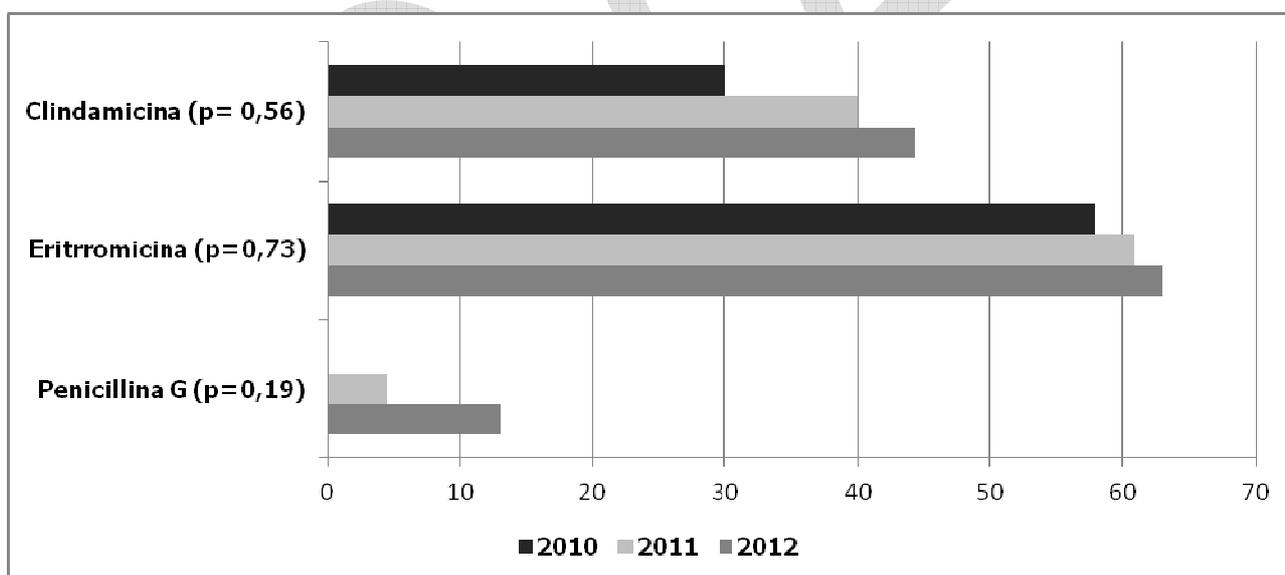
Tale orientamento prescrittivo ha determinato in questi Paesi (tra cui l'Italia) un quadro rapidamente evolutivo dell'espressione della resistenza, da parte di *S. pneumoniae*, vs antibiotico alternativi ai *beta-lattamici*, quali *Macrolidi* e *Fluorochinoloni*. Da ciò deriva la necessità di modificare la tendenza al trattamento empirico delle infezioni delle basse vie respiratorie con *Macrolidi* e *Fluorochinoloni*, in quanto ciò può determinare una maggiore pressione selettiva anche su *S. pneumoniae*, favorendo l'affermazione delle sue resistenze a questi principi attivi. D'altro canto, la crescente diffusione di ceppi di *S. pneumoniae* che esprimono co-resistenza a *beta-*

*lattamici* e *Macrolidi*, fa sì che i fattori di selezione che favoriscono la resistenza verso una delle due Classi possa influenzare l'incremento della non suscettibilità all'altra: pertanto, l'uso frequente dei *Macrolidi* viene considerato come *driver* dell'aumento delle resistenze ai *beta-lattamici* (EARS-net 2012).

**Resistenze rilevate nel 2012.** La Tabella 12 descrive le resistenze rilevate nei ceppi invasivi di *S. pneumoniae* isolati dai Laboratori della rete campana *Si.Re.Ar.* nel 2012.

La figura 13 mostra i *trend* osservati in Campania nel triennio 2010-2012 per *Penicillina*, *Macrolidi* e *Lincosamidi*. I *trend* osservati non evidenziano variazioni significative, ma occorre sottolineare che i *breakpoint* di sensibilità per la Penicillina variano a seconda della Linea guida adoperata (*EUCAST* o *CLSI*) e del tipo di infezione (infezione del sangue o meningite). Il passaggio all'uso dei criteri interpretativi *EUCAST*, avvenuto nel 2012 da parte della maggior parte dei Laboratori Ospedalieri della Campania, potrebbe influenzare la comparabilità dei dati. In effetti, la problematica dei nuovi *breakpoint* di *S. pneumoniae* ha riguardato anche il sistema di sorveglianza europeo, sia nell'analisi delle tendenze osservate nei singoli sistemi locali, che nel confronto tra dati nazionali.

**Figura 13. Trend 2010-12 delle resistenze a Clindamicina, Eritromicina e Penicillina G degli isolati invasivi di *S. pneumoniae* rilevati in Campania**

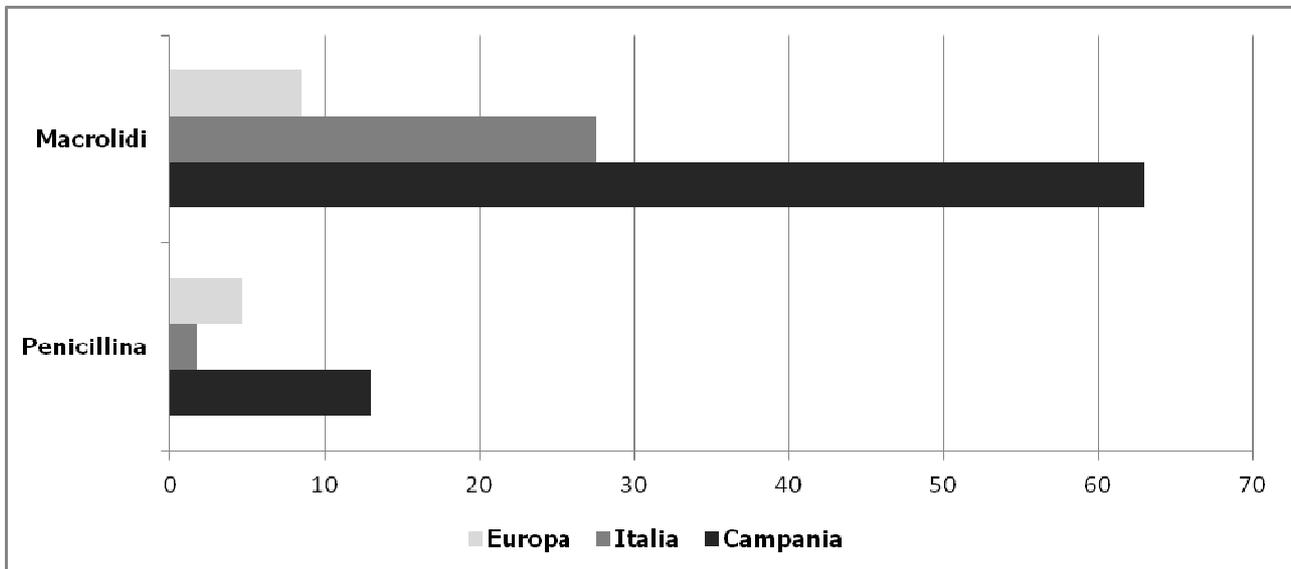


La Figura 14 mostra il confronto tra le resistenze a *Macrolidi* e *Penicillina* degli isolati invasivi di *S. pneumoniae* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012.

La non suscettibilità alla *Penicillina G* è caratterizzata da una grande variabilità tra i diversi Paesi europei (EARS-net 2012). La rete europea riferisce che nel 2012, su 10'900 ceppi invasivi di *S. pneumoniae* rilevati in Europa, l'11,6% era non suscettibile alla Penicillina ed il 3,9% è risultato resistente. Lo stesso *network* europeo ha rilevato che in Italia il 12,1% dei 141 ceppi invasivi testati era non suscettibile alla Penicillina, mentre il 5,7% era resistente. In Campania, i

Laboratori della rete *Si.Re.Ar.* hanno testato verso la Penicillina 23 isolati invasivi: di questi, il 26% è risultato non suscettibile, mentre il 13% era resistente.

**Figura 14. Confronto tra le resistenze a Macrolidi e Penicillina degli isolati invasivi di *S. pneumoniae* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012**



La non suscettibilità ai *Macrolidi* riportata da *EARS-net* nel 2012 si presenta, per la maggior parte Paesi, con percentuali superiori a quelle rilevate per la *Penicillina*. La rete europea riferisce che su 10.964 ceppi invasivi testati verso i *Macrolidi*, il 16,9% è risultato non suscettibile; in Italia la non suscettibilità verso i *Macrolidi* è stata osservata nel 34,2% dei 243 isolati invasivi testati, risultando tra le più alte in Europa.

In Campania la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato non suscettibilità ai *Macrolidi* nel 63% dei 27 isolati invasivi saggiati.

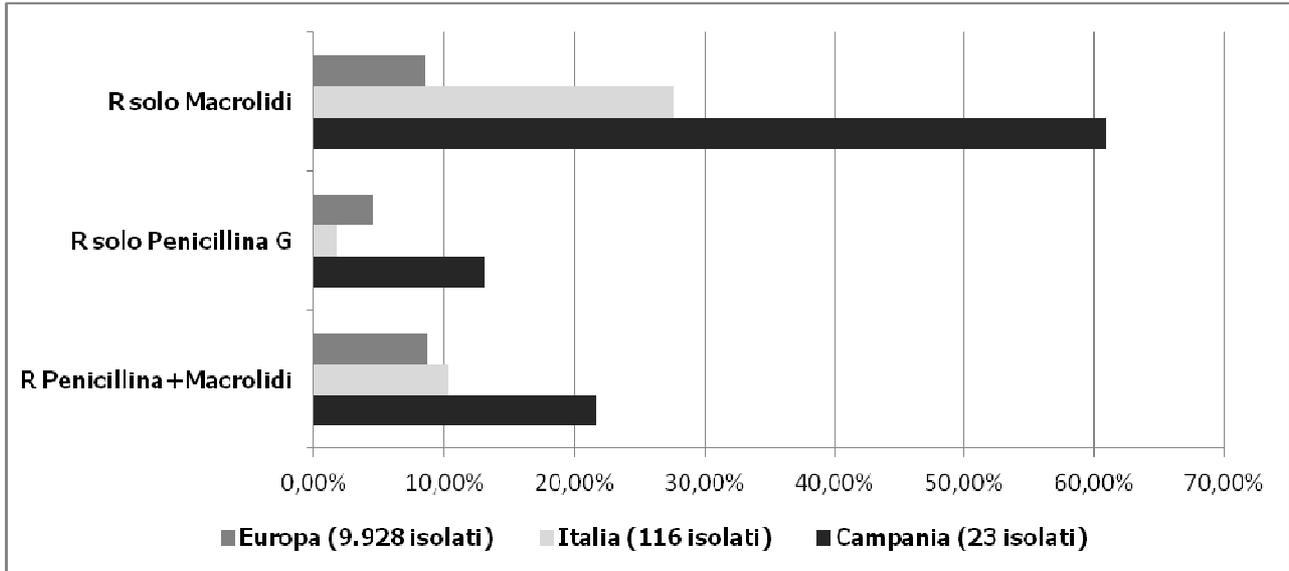
Sebbene in Europa le percentuali di non suscettibilità agli antibiotici espresse da parte di *S. pneumoniae* siano rimaste negli ultimi anni complessivamente stabili, occorre ribadire che alcune difficoltà introdotte nell'analisi durante il periodo di riferimento, con il cambiamento dei criteri interpretativi (da *CLSI* ad *EUCAST*) non rendono del tutto affidabili le interpretazioni dei trend. In ogni caso i dati rilevati nel 2012 evidenziano, sia in Italia (*EARS-net*) che in Campania (*Si.Re.Ar.*), una situazione critica per la resistenza ai *Macrolidi*. Inoltre, in Campania la percentuale di resistenza alla *Penicillina* risulta tra le più alte d'Europa.

La Figura 15 mostra il confronto tra le resistenze verso *Macrolidi* e *Penicillina G* osservate in Europa, Italia e Campania negli isolati invasivi di *S. pneumoniae* testati verso entrambe i principi attivi, sia come resistenze singole che come *co-resistenze*. Nell'insieme di tutti i Paesi europei aderenti nel 2012 alla rete *EARS-net*, su 9.928 isolati testati sia per *Penicillina* che *Macrolidi*, il 4,6% era resistente alla sola *Penicillina*, l'8,5% era resistente ai soli *Macrolidi* e l'8,7% esprimeva resistenza a entrambe le Classi antibiotiche. In Italia l'1,7% era resistente alla sola *Penicillina*, il 27,6% ai soli *Macrolidi*, mentre la resistenza combinata è stata osservata nel 10,3% dei casi. In Campania la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato non suscettibilità alla sola *Penicillina* nel 13,0% dei 27 ceppi

testati verso entrambe i principi attivi; la resistenza ai soli *Macrolidi* era presente nel 60,9% degli isolati, e la *co-resistenza* nel 21,7% dei casi.

In Campania, anche la percentuale di resistenza ai *Fluorochinoloni* (3,8% per *Levofloxacin*a, 12,5% per *Moxifloxacin*a) è risultata complessivamente più elevata rispetto alla percentuale media UE riferita da *EARS-net* (5,2% su 6.263 isolati).

**Figura 15. Resistenze, combinate e singole, a Macrolidi e Penicillina G da parte di isolati invasivi di *S. pneumoniae* testati vs entrambe i principi attivi; confronto tra Europa, Italia e Campania.**



**Tabella 12. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Streptococcus pneumoniae***

<i>Streptococcus pneumoniae</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 160						SANGUE e LIQUOR Numero di isolati = 33						RESPIRATORI Numero di isolati = 112					
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	%R					Codice	%R					Codice	%R				
				Num.	%R	%I	%S	95%C.I.		Num.	%R	%I	%S	95%C.I.		Num.	%R	%I	%S	95%C.I.
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	90	21,1	8,9	70	13.5-31.2	AMP	19	5,3	10,5	84,2	0.3-28.2	AMP	60	18,3	10	71,7	9.9-30.8
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	122	6,6	27	66,4	3.1-13.0	PEN	23	13	13	73,9	3.4-34.6	PEN	92	4,3	29,3	66,3	1.4-11.3
Eritromicina	Macrolides		ERY	128	61,7	0	38,3	52.7-70.0	ERY	27	63	0	37	42.5-80.0	ERY	94	61,7	0	38,3	51.1-71.4
Clindamicina	Lincosamides		CLI	86	48,8	0	51,2	38.0-59.7	CLI	18	44,4	0	55,6	22.4-68.6	CLI	63	49,2	0	50,8	36.5-62.0
Cefotaxima	Cephems	Cephalosporin III	CTX	149	12,8	12,1	75,2	8.1-19.5	CTX	28	17,9	10,7	71,4	6.8-37.6	CTX	106	8,5	14,2	77,4	4.2-15.9
Ceftriaxona	Cephems	Cephalosporin III	CRO	106	6,6	14,2	79,2	2.9-13.6	CRO	25	8	24	68	1.4-27.5	CRO	74	5,4	12,2	82,4	1.7-14.0
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	126	0	0	100	0.0-3.7	LNZ	26	0	0	100	0.0-16.0	LNZ	92	0	0	100	0.0-5.0
Levofloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	LVX	140	8,6	2,1	89,3	4.7-14.8	LVX	26	3,8	0	96,2	0.2-21.5	LVX	99	8,1	2	89,9	3.8-15.8
Moxifloxacina	Quinolones	Fluoroquinolones	MFX	51	3,9	0	96,1	0.7-14.6	MFX	8	12,5	0	87,5	0.7-53.3	MFX	39	2,6	0	97,4	0.1-15.1
Cloramfenicol	Phenicols		CHL	40	10	0	90	3.3-24.6	CHL	7	0	0	100	0.0-43.9	CHL	29	10,3	0	89,7	2.7-28.4
Trimetoprima/Sulfam.	Folate path.in.		SXT	139	16,5	4,3	79,1	10.9-24.0	SXT	25	16	0	84	5.3-36.9	SXT	99	13,1	5,1	81,8	7.4-21.7
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	124	0	0	100	0.0-3.7	VAN	25	0	0	100	0.0-16.6	VAN	92	0	0	100	0.0-5.0
Tetraciclina	Tetracyclines		TCY	126	49,2	0	50,8	40.2-58.2	TCY	26	53,8	0	46,2	33.7-72.8	TCY	93	48,4	0	51,6	38.0-58.9

## **Enterococchi**

La rilevanza attribuita negli ultimi anni agli *Enterococchi*, nei programmi di sorveglianza sulle antibiotico resistenze è motivata sia al ruolo da essi assunto quali patogeni nelle infezioni nosocomiali, che all'evoluzione dei loro profili di resistenza, che rendono sempre più complesso il loro trattamento terapeutico e sempre più incerto l'esito (*EARS-net* 2012).

Infatti, i dati epidemiologici raccolti a livello globale nel corso degli ultimi decenni hanno documentato il passaggio degli *Enterococchi* da un iniziale ruolo di commensali (umani ed animali) a quello di importanti patogeni nosocomiali. Quest'ultimo ruolo 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*.

Inoltre, l'emergere di particolari cloni e complessi clonali di *E. faecalis* e *E. faecium* è stato accompagnato dall'aumento della resistenza ai *Glicopeptidi* ed agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione*.

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

I possibili meccanismi di resistenza degli *Enterococchi* verso i *beta-lattamici* sono principalmente di due tipi: la produzione di *beta-lattamasi*, estremamente rara, e la produzione di *PBP* modificate, in particolare *PBP<sub>5</sub>*, che in *E. faecium* è causa di un alto livello resistenza alla *Penicillina*. Per quanto concerne il livello di resistenza degli *Enterococchi* alle *Aminopenicilline* osservato in Europa, questo in *E. faecalis*, risulta ancora meno frequente; pertanto, questa Classe di molecole rappresenta, teoricamente, ancora una possibile scelta per il trattamento di infezioni causate da tale patogeno (*EARS-net* 2012). In *E. faecium*, invece, la resistenza all'*Ampicillina* è aumentata in modo significativo negli ultimi anni, a causa della larga diffusione di ceppi *Ampicillina - resistenti* appartenenti al *sub cluster policlonale CC<sub>17</sub>*.

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

Tali meccanismi possono riguardare alcune mutazioni di una proteina *target* dell'azione dell'antibiotico, all'interno della *subunità 30s* ribosomiale. Inoltre, sono stati identificati diversi enzimi in grado di modificare otto *Aminoglicosidi* diversi: tra questi, l'enzima bifunzionale *APH(2'')/AAC(6')*, che conferisce resistenza ad alto livello a tutti gli *Aminoglicosidi* tranne che alla *Streptomicina*, ed è ormai diffuso in tutta Europa (*EARS-net* 2012).

La resistenza ai *Glicopeptidi* è dovuta alla sintesi di precursori modificati della parete cellulare che mostrano una ridotta affinità per tali principi attivi. Dei 6 fenotipi identificati, due hanno rilevanza clinica in *E. faecalis* ed *E. faecium*: *VanA*, con alto livello resistenza alla *Vancomicina* e un livello variabile di resistenza a *Teicoplanina*; *VanB*, con un livello di resistenza variabile, nella maggior parte dei casi, solo alla *Vancomicina*. La resistenza alla *Vancomicina* da parte di *E. faecalis* negli scorsi decenni aveva mostrato un netto incremento negli Stati Uniti, attribuito all'ampio uso ospedaliero di *Vancomicina*. In Europa il consumo ospedaliero del

Glicopeptide è stato minore, ma una pressione selettiva è stata ugualmente introdotta attraverso una molecola strettamente correlata ai *Glicopeptidi*, la *avoparcina*, ampiamente utilizzata come integratore in zootecnia, dalla fine degli anni '70 fino al 1998, quando il suo utilizzo è stato vietato nell'UE.

**Resistenze rilevate nel 2012.** Nelle Tabelle 13 e 14 sono illustrati i risultati delle antibiotico resistenze rilevate dalla rete *Si.Re.Ar.* nel 2012, rispettivamente su 209 isolati invasivi di *E. faecium*, e su 93 ceppi di *E. faecalis*.

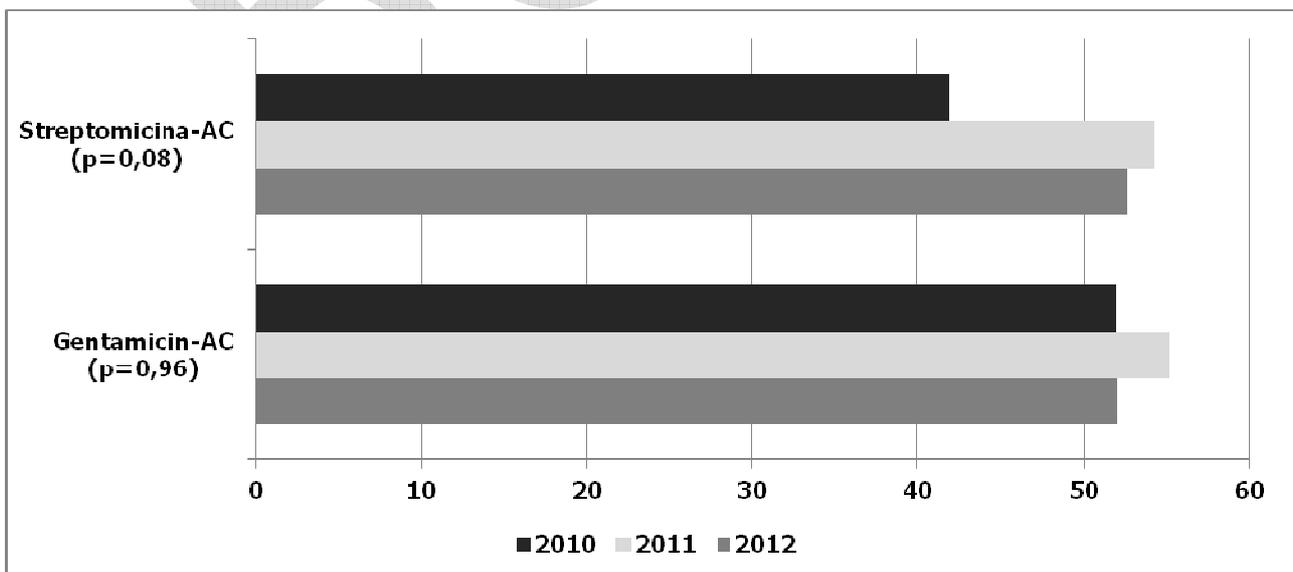
Le Figure 16 e 18 illustrano, rispettivamente, i *trend* osservati nel triennio 2010-2012 per la resistenza agli *Aminoglicosidi* da parte di *E. faecalis*, ed alla *Vancomicina* da parte di *E. Faecium*.

Le Figure 17 e 19 mostrano, rispettivamente, per le associazioni *E. faecalis – Aminoglicosidi* ed *E. faecium – Vancomicina*, i confronti tra le resistenze osservate in Campania nel 2012 e quelle riportate nello stesso periodo dalla rete *EARS-net* per Italia ed Europa.

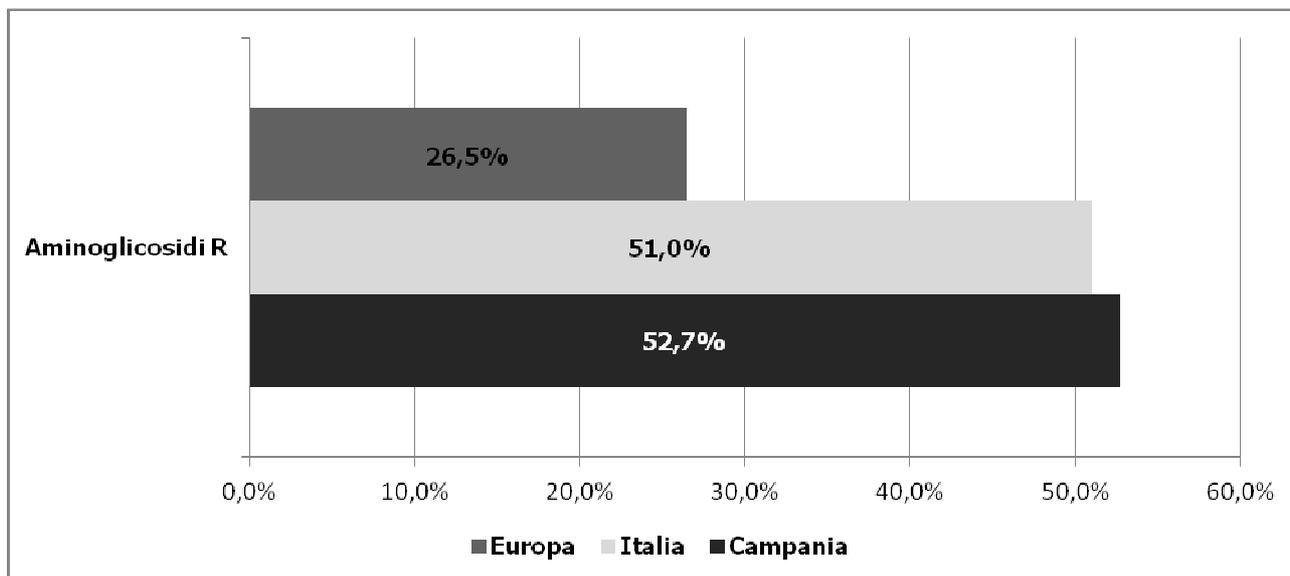
In merito all'associazione *E. faecalis – Aminoglicosidi ad alta concentrazione*, la percentuale media di resistenza riportata dal *EARS-net* nel 2012, su 9.150 isolati invasivi, è stata pari al 26,5%. Nessun Paese europeo ha mostrato negli ultimi quattro anni incrementi significativi nel *trend*, mentre il *network* europeo riferisce una significativa tendenza al ribasso per quattro Paesi, particolarmente evidente in Grecia e Cipro..

Tuttavia, in Europa il livello complessivo di resistenza resta ancora molto alto, risultando nella maggior parte dei Paesi ancora al di sopra del 25%; anche in Italia il livello di resistenza registrato da *EARS-net* resta tuttora elevato (51,0% su 300 isolati); in Campania la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato per *E. faecalis* livelli elevati di resistenza sia vs *Streptomycin HC* (52,7%) che vs *Gentamicin HC* (52,1%), sebbene i *trend* calcolati per il periodo 2010-12 non mostrino variazioni significative (Fig. 16 e Fig. 17).

**Figura 16. Trend 2010-12 delle resistenze ad Aminoglicosidi ad alta concentrazione espresse dagli isolati invasivi di *E. faecalis* rilevati in Campania**

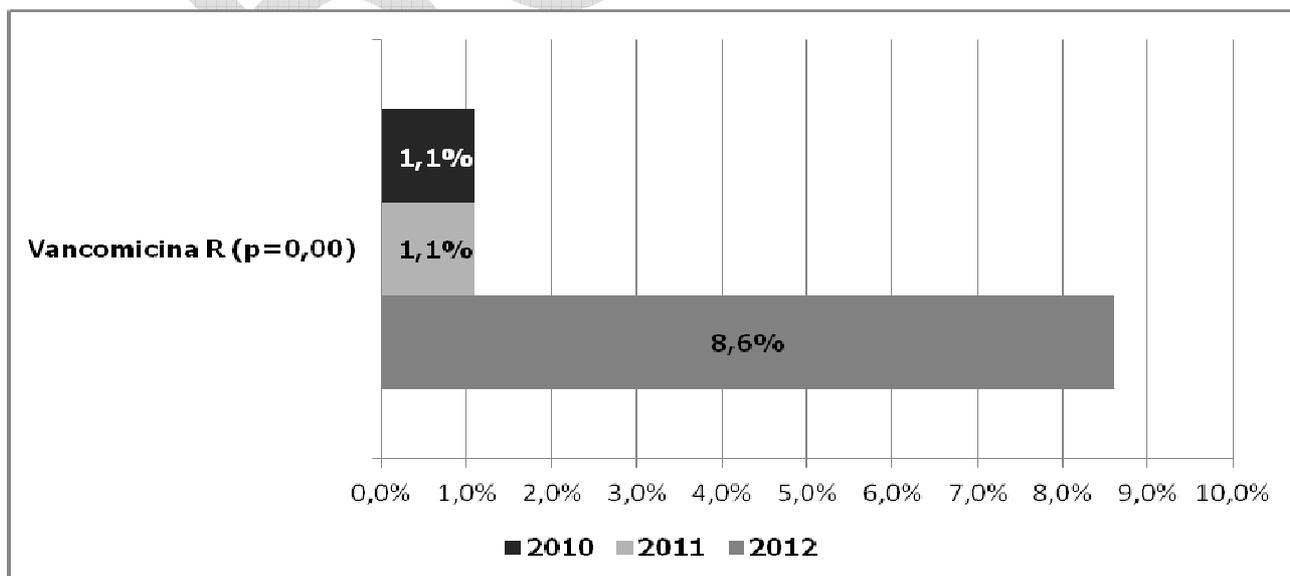


**Figura 17. Confronto tra le resistenze ad Aminoglicosidi ad alta concentrazione espresse dagli isolati invasivi di *E. faecalis* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012**

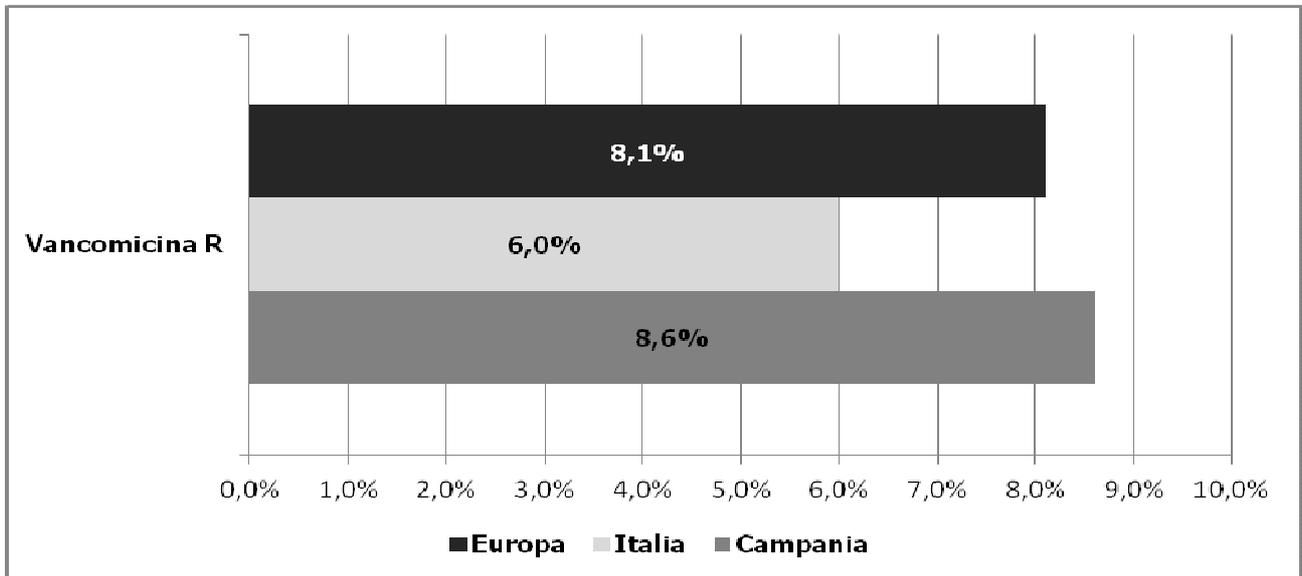


Per quanto riguarda l'associazione *E. faecium* – *Vancomicina*, anche nel 2012 *EARS-net* ha riscontrato in Europa una grande variabilità dei livelli di resistenza tra Paese a Paese, da zero fino a un massimo del 44% (Irlanda), con una percentuale media del 8,1% su 7.171 isolati invasivi totali. Il livello di resistenza rilevato in Italia nello stesso anno è stato pari al 6,0%, su 435 ceppi invasivi testati contro il Glicopeptide. In Campania la rete *Si.Re.Ar.* ha rilevato, su 81 ceppi invasivi di *E. Faecium*, l'8,6% di isolati resistenti alla *Vancomicina*: occorre precisare che questo notevole incremento registrato nell'ultimo anno risente fortemente dei nuovi *breakpoint* applicate nel 2012 in osservanza delle Linee Guida *EUCAST* (Fig. 17 e Fig. 19).

**Figura 18. Trend 2010-12 delle resistenze alla Vancomicina espresse dagli isolati invasivi di *E. faecium* rilevati in Campania**



**Figura 19. Confronto tra le resistenze alla Vancomicina espresse dagli isolati invasivi di *E. faecium* rilevati in Europa, Italia e Campania nel 2012**



Nonostante il quadro di sostanziale stabilità emerso dalle rilevazioni degli ultimi quattro anni in Europa, il fenomeno dell'antibiotico resistenza espressa dagli *Enterococchi* continua ad essere motivo di preoccupazione, dovuta soprattutto alla crescente affermazione di *E. faecalis* ed *E. faecium* quali responsabili di infezioni nosocomiali. Infatti, il recente Rapporto sullo Studio Puntuale di Prevalenza sulle infezioni correlate all'assistenza condotto in Europa nel biennio 2011-2012, redatto in sede ECDC, riferisce che gli *Enterococchi* sono tra i microrganismi più frequentemente isolati da infezioni nosocomiali, soprattutto per quanto riguarda le forme resistenti ad Aminoglicosidi e Vancomicina.

**Tabella 13. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecium***

<i>Enterococcus faecium</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 535					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 92					URINA Numero di isolati = 124							
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	466	<b>85,2</b>	0,6	14,2	81.6-88.2	AMP	83	<b>89,2</b>	0	10,8	80.0-94.6	AMP	118	<b>88,1</b>	0	11,9	80.5-93.1
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	128	<b>96,1</b>	0	3,9	90.7-98.6	PEN	29	<b>100</b>	0	0	85.4-100	PEN	16	<b>100</b>	0	0	75.9-100
Gentamicin-Alta conc.	Aminoglycosides		GEH	419	<b>69,5</b>	0	30,5	64.8-73.8	GEH	77	<b>66,2</b>	0	33,8	54.4-76.3	GEH	97	<b>73,2</b>	0	26,8	63.1-81.5
Streptomicina-alta conc.	Aminoglycosides		STH	336	<b>86</b>	0	14	81.7-89.4	STH	64	<b>84,4</b>	0	15,6	72.7-91.9	STH	68	<b>97,1</b>	0	2,9	88.9-99.5
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	464	<b>1,5</b>	0	98,5	0.7-3.2	TEC	81	<b>2,5</b>	0	97,5	0.4-9.5	TEC	115	<b>2,6</b>	0	97,4	0.7-8.0
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	480	<b>4,8</b>	0,2	95	3.1-7.2	VAN	81	<b>8,6</b>	0	91,4	3.8-17.5	VAN	116	<b>5,2</b>	0	94,8	2.1-11.4
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	474	<b>2,1</b>	0,6	97,3	1.1-4.0	LNZ	80	<b>1,2</b>	0	98,8	0.1-7.6	LNZ	118	<b>3,4</b>	0,8	95,8	1.1-9.0
Quinupristina/Dalfopr.	Streptogramins		QDA	341	<b>1,8</b>	3,8	94,4	0.7-4.0	QDA	63	<b>0</b>	3,2	96,8	0.0-7.2	QDA	101	<b>1</b>	2	97	0.1-6.2

**Tabella 14. Risultati delle rilevazioni svolte nel 2012 dai Laboratori aderenti a SI.RE.AR. sulle antibiotico resistenze di *Enterococcus faecalis***

<i>Enterococcus faecalis</i>			TUTTI I MATERIALI Numero di isolati = 2.157					SANGUE E LIQUOR Numero di isolati = 209					URINA Numero di isolati = 635							
Nome dell'antibiotico	Antibiotic class	Antibiotic subclass	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.	Codice	Num.	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Ampicilina	Penicillins	Aminopenicillins	AMP	1914	<b>8,1</b>	1,4	90,5	6.9-9.4	AMP	184	<b>7,6</b>	1,6	90,8	4.4-12.7	AMP	710	<b>6,2</b>	1,7	92,1	4.6-8.3
Penicilina G	Penicillins	Penicillins	PEN	289	<b>63,3</b>	0	36,7	57.4-68.8	PEN	41	<b>65,9</b>	0	34,1	49.4-79.5	PEN	56	<b>46,4</b>	0	53,6	33.2-60.1
Gentamicin-Alta conc.	Aminoglycosides		GEH	1683	<b>43,9</b>	0	56,1	41.5-46.3	GEH	163	<b>52,1</b>	0	47,9	44.2-59.9	GEH	598	<b>44,3</b>	0	55,7	40.3-48.4
Streptomicina-alta onc.	Aminoglycosides		STH	1340	<b>42,9</b>	0	57,1	40.2-45.6	STH	131	<b>52,7</b>	0	47,3	43.8-61.4	STH	420	<b>45,7</b>	0	54,3	40.9-50.6
Teicoplanina	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	TEC	1855	<b>2,2</b>	0	97,8	1.6-3.0	TEC	191	<b>1,6</b>	0	98,4	0.4-4.9	TEC	656	<b>2,9</b>	0	97,1	1.8-4.6
Vancomicina	Glycopeptides	Glycopeptides	VAN	1903	<b>2,6</b>	0	97,4	2.0-3.4	VAN	190	<b>2,1</b>	0	97,9	0.7-5.6	VAN	663	<b>3,9</b>	0	96,1	2.6-5.7
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	1904	<b>2,6</b>	0,6	96,8	2.0-3.4	LNZ	193	<b>2,6</b>	0,5	96,9	1.0-6.3	LNZ	698	<b>3,7</b>	1,1	95,1	2.5-5.5

### **3 L'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATO NEGLI OSPEDALI DELLA CAMPANIA NEL 2012**

#### ***Caratteristiche generali dello Studio***

Nel 2011 è stata introdotta sperimentalmente nella rete ospedaliera della Campania una metodologia standardizzata di rilevazione dell'uso degli antibiotici, nell'ambito di un Protocollo più ampio, validato dal "European Centre for Disease Prevention and Control" (ECDC), che consente contestualmente anche la sorveglianza delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA).

Si tratta di uno Studio Puntuale di Prevalenza che permette di effettuare rilevazioni standardizzate sulla popolazione dei pazienti ricoverati negli ospedali per acuti, arruolati nell'indagine secondo specifici criteri di inclusione, raccogliendo numerose informazioni riguardanti:

- le caratteristiche dei pazienti sorvegliati;
- le ICA che eventualmente si manifestano;
- la somministrazione di antibiotici.

Tale Protocollo è stato utilizzato per la prima volta in Europa nel 2010, nel corso di uno studio pilota. Nel 2011 è stato applicato nella sua forma definitiva coinvolgendo, a livello comunitario, 221 ospedali e 57.464 pazienti. Nell'ambito di tale studio europeo, il programma per gli ospedali italiani è stato coordinato dall'Agenzia Sanitaria della Regione Emilia Romagna, che ha fornito anche i risultati di ritorno dello studio condotto nella nostra rete regionale, elaborati direttamente dall'ECDC in forma di confronto con i dati nazionali ed europei.

La Campania, ha partecipato a quest'ultima rilevazione con l'adesione di tre strutture e la sorveglianza di 823 pazienti, con l'obiettivo di verificare sul campo la fattibilità e la sostenibilità dell'applicazione del Protocollo nella rete ospedaliera regionale.

I riscontri favorevoli sulla praticabilità dello studio ottenuti nella sperimentazione del 2011, hanno motivato la decisione di ampliare anche in Campania l'adozione del Protocollo ad un numero di ospedali molto maggiore. Pertanto, nel mese di ottobre del 2012 è stata condotta una nuova rilevazione, che ha visto la partecipazione di tutte le Aziende Sanitarie, Ospedaliere ed Universitarie della nostra regione, coinvolgendo 24 Ospedali e sorvegliando 4.411 pazienti.

Ciascuna Azienda aderente ha individuato, per ogni 200 posti letto, un *team* di rilevatori, composto preferibilmente da un infettivologo e/o un microbiologo, un clinico e/o un igienista, un infermiere addetto al controllo delle infezioni ospedaliere. I rilevatori sono stati formati durante un corso di regionale *ad hoc* di circa 15 ore, in buona parte interattive, distribuite in due giornate.

In questa sezione del Rapporto verranno presentati e discussi i risultati della rilevazione sull'uso ospedaliero di antibiotici effettuata nel 2012. Pur trattandosi anche in questo caso di un campione di convenienza, in quanto l'adesione degli ospedali inclusi è avvenuta su base volontaria e senza introdurre criteri di randomizzazione, il campione è di gran lunga più ampio rispetto a quello del 2011 e comprende strutture provenienti da tutte le Aziende Sanitarie, Ospedaliere ed Universitarie della

Campania. Pertanto, pur non potendo inferire in senso stretto sulla popolazione dei pazienti ospedalizzati nella nostra regione, i dati dalla rilevazione del 2012 descritti in questo rapporto possono ugualmente fornire utili informazioni, riferite ad un conteso ragionevolmente rappresentativo, sulle caratteristiche della prescrizione di antibiotici nella nostra rete ospedaliera, rappresentandole il più delle volte in termini di confronto con i dati italiani ed europei, estrapolati dalle seguenti fonti:

- i *report* di ritorno elaborati dall'ECDC per le singole strutture che hanno partecipato alla rilevazione del 2011;
- il rapporto europeo 2011-2012, reperibile, come anticipato in introduzione, al link: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
- il documento "*Studio di prevalenza europeo su infezioni correlate all'assistenza e uso di antibiotici negli ospedali per acuti. Rapporto nazionale*" pubblicato sul Sito ufficiale dell' Agenzia Sanitaria della Regione Emilia Romagna il 15/10/2013.

In generale, si tratta di informazioni, stratificate in vario modo, relative ai due differenti collettivi statistici di interesse che si riportano di seguito:

- da un lato, i *pazienti in terapia* per il calcolo delle prevalenze di trattamento antibiotico;
- dall'altro, i singoli *trattamenti* per la costruzione delle distribuzioni d'uso degli antimicrobici prescritti e somministrati.

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

Si descrivono brevemente i punti cardine del Protocollo di studio seguito nel 2012 e gli strumenti utilizzati per l'applicazione dello stesso.

### **Criteri di inclusione ed esclusione**

Sono stati arruolati nello studio:

- tutti gli ospedali per acuti della Campania che avessero aderito su base volontaria;
- nell'ambito degli ospedali inclusi, tutti reparti per acuti;
- nell'ambito dei reparti arruolati, tutti i pazienti presenti alle ore 8.00 del mattino o prima e non dimessi al momento della rilevazione.

Sono stati esclusi dallo studio:

- gli ospedali non per acuti;
- i reparti per lungodegenti e afferenti al DEA (tranne quelli in cui i pazienti sono monitorati per più di 24 ore);
- i pazienti in *day-hospital* e *day-surgery*;
- i pazienti visitati (o in dialisi) in regime ambulatoriale (*outpatient*);
- i pazienti in pronto soccorso;
- i pazienti trasferiti (sia in entrata che in uscita) da o verso un altro reparto dopo le ore 8 del mattino.

### ***Timing delle rilevazioni***

La raccolta dati, in ciascun reparto, doveva essere conclusa in un solo giorno. Il tempo totale per completare la rilevazione in ciascun ospedale non doveva superare le 3 settimane.

## Dati rilevati: dati sugli ospedali e dati sui pazienti

Il Protocollo consente di studiare sia gli ospedali partecipanti che i pazienti sorvegliati.

Per quanto riguarda la raccolta dati sugli ospedali, il Protocollo prevede la rilevazione di informazioni riguardanti:

- la tipologia e la dimensione delle strutture;
- la durata media dei ricoveri;
- le misure generali adottate per garantire la prevenzione ed il controllo delle ICA.

Per quanto riguarda la raccolta dati sui pazienti, vengono raccolte informazioni circa:

- le caratteristiche generali ed i fattori di rischio (per tutti i pazienti, infetti o meno);
- le ICA (per tutti i pazienti nei quali l'infezione risponda ai criteri di definizione di caso);
- l'uso di antibiotici (per tutti i pazienti, infetti o meno).

## Strumenti di rilevazione

Il Protocollo prevede che vengano utilizzati:

- una scheda di rilevazione specifica per raccogliere le informazioni sugli ospedali, definita *Questionario Ospedale*;
- una scheda di rilevazione per raccogliere le informazioni sui pazienti (che si riporta in Figura 20, strettamente collegata all'analisi dell'uso degli antibiotici), definita *Questionario Paziente*;
- un *Codebook* contenente tutte le definizioni di caso ed i codici, corrispondenti al sistema di codifica per la rilevazione e per la compilazione del *Questionario Paziente*.

**Figura 20. Scheda di rilevazione dati estratta dal Protocollo PPS-ECDC**



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

**Scheda A. Questionario Paziente**

**Dati paziente (da compilare per tutti i pazienti)**

Codice Ospedale: \_\_\_\_\_

Reparto/Unità (denominaz.): \_\_\_\_\_

Specialità reparto: \_\_\_\_\_

Data della rilevazione: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (gg/mm/aaaa)

Codice paziente: \_\_\_\_\_

Età in anni: \_\_\_\_\_; se età < 2 anni: \_\_\_\_\_ mesi

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

Specialità del consulente/paziente: \_\_\_\_\_

**Intervento chirurgico durante la degenza:**

No

Sì, Minimamente invasivo/non-NHSN

Sì, NHSN

UNK

**McCabe score:**

Malattia non fatale

Malattia fatale

Malattia progressivamente fatale

UNK

**Catetere vascolare centrale:**     No     Sì     UNK

**Catetere vascolare periferico:**     No     Sì     UNK

**Catetere urinario:**     No     Sì     UNK

**Intubazione:**     No     Sì     UNK

Paziente riceve antibiotico(1):     No     Sì

Paziente presenta una HAI ATTIVA(2):     No     Sì    SE SI

Antibiotico (nome generico/commerciale)	Via di somma	Indicazioni trattamento	Indicazioni sito di infezione	Diagnosi sito di infezione	Motivazioni

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

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

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

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

Per ciascun paziente sono state raccolte informazioni:

- di carattere generale: età, sesso, area di ricovero;
- di carattere clinico-assistenziale: severità delle condizioni cliniche di base, esecuzione di intervento chirurgico, esposizione a procedure invasive quali il cateterismo vascolare ed urinario, nonché l'intubazione;
- relative alle ICA eventualmente presenti: localizzazione, presenza di *device* rilevanti in *situ*, data di insorgenza dell'ICA e luogo di cura in cui questa ha avuto origine, *fonte* in caso di infezioni del sangue, microrganismi coinvolti e relativi profili di resistenza;
- relative all'uso degli antibiotici assunti in giorno dello studio o, solo in caso di profilassi chirurgica, anche nelle 24 ore precedenti: principio attivo o indifferentemente *brand*, via di somministrazione, indicazione d'uso, diagnosi del sito dell'infezione ed eventuale presenza di motivazioni alla prescrizione riportate in cartella clinica.

I tre gruppi di informazioni sono stati raccolti in modo da consentire la loro elaborazione sia indipendente che integrata. In particolare è stato possibile costruire le prevalenze di ICA e di trattamento antibiotico, stratificate in base ad una serie di parametri. Inoltre, esiste la possibilità di elaborare separatamente le informazioni, non solo sulle ICA, ma anche sugli antibiotici per descrivere in maniera indipendente il collettivo statistico degli antimicrobici prescritti.

### Supporto informatico

L'ECDC ha fornito gratuitamente un *software* dedicato all'informatizzazione dei dati raccolti nell'ambito dello studio.

Tale *software*, denominato *HELICSwIn.Net-1.3*, richiede agli utilizzatori tre operazioni fondamentali:

- il *data entry* (inserimento dei dati) attraverso tre maschere di *input* separate (per le informazioni di carattere generale, sulle ICA e sugli antibiotici), che fanno confluire i dati, nell'ambito di un tipico database relazionale, in tre differenti tabelle collegate tra loro da una chiave primaria;
- il *data quality check* (controllo di qualità dei dati);
- il *data export* (esportazione dei dati) attraverso la creazione di file di estensione *.csv* e *.mdb*, da utilizzare in vario modo per le attività di *pooling* e di elaborazione dati.

L'*upgrade* del *software HELICSwIn.Net-1.3*, già fornito agli ospedali che hanno partecipato alla rilevazione nel 2013, consentirà ulteriori funzioni legate all'analisi dei dati:

- il *data merge* (accodamento dei dati esportati dai vari ospedali);
- il *data join* (affiancamento dei dati) attraverso la costruzione, a partire dalle tabelle principali del database, di tabelle variamente combinate grazie alla chiave primaria che consentono di incrociare le informazioni sui pazienti, sulle ICA e sugli antibiotici;
- il *data report* (analisi dei dati) attraverso l'elaborazione di diverse tabelle di frequenza e a doppia entrata, alcune fornite di *default* dal programma stesso, ma con la possibilità di ampliare notevolmente il livello di personalizzazione attraverso dei propri *template* di analisi.

Al termine della rilevazione è stato effettuato un ulteriore controllo di qualità dei dati ottenuti presso ciascun Ospedale, al fine di identificare *warnings* relativi a possibili errori di applicazione del Protocollo che riguardassero:

- l'individuazione dei posti letto per acuti e di quelli da includere;
- l'inclusione dei pazienti da sorvegliare;
- la rilevazione delle ICA
- l'uso degli antibiotici.

Per ciascuno dei predetti indicatori, sono stati calcolati i rispettivi *cut-off*, basati sugli indici di dispersione della distribuzione ottenuta dall'intero campione delle strutture partecipanti.

Sui 25 ospedali che hanno effettuato la rilevazione, è stato escluso un solo *database*, proveniente da una struttura per la quale è stata riscontrata la presenza di errori di applicazione ritenuti insanabili.

## Risultati

Le Tabelle da 14 a 22 e le Figure da 21 a 29, sintetizzano i principali risultati dello studio.

La Tabella 14 descrive le caratteristiche anagrafiche dei pazienti sorvegliati in Campania durante la rilevazione del 2012.

Il campione incluso nello studio è pressoché equamente distribuito tra uomini e donne (il rapporto maschi/femmine, infatti è di 1,075), mentre è prevedibilmente sbilanciato verso l'età anziana (il 45,3% dei pazienti sorvegliati ha più di 65 anni).

**Tabella 14. Caratteristiche anagrafiche dei pazienti sorvegliati (Campania 2012)**

		Pazienti sorvegliati		Pazienti in trattamento	
		N	%	N	%
SESSO	Maschi	2.284	51,8%	1.130	54,2%
	Femmine	2.124	48,2%	953	45,7%
	N.D.	3	0,1%	2	0,1%
ETA'	Fino a 14 anni	370	8,4%	135	6,5%
	Da 15 a 34 anni	468	10,6%	242	11,6%
	Da 35 a 64 anni	1.577	35,8%	714	34,2%
	Da 65 anni in poi	1.996	45,3%	994	47,7%
Totale		4.411	100,0%	2.085	100,0%

La Tabella 15 riporta le altre caratteristiche clinico-assistenziali ritenute di interesse sia per lo studio delle ICA (perché considerate importanti fattori di rischio), sia per lo studio dell'uso degli antibiotici (perché in grado di condizionare la somministrazione di antimicrobici).

Nel 72% dei casi i pazienti studiati avevano una sopravvivenza superiore a 5 anni. Essi erano sottoposti variamente a procedure invasive: in particolare, nel 48,9% dei casi erano portatori di catetere venoso periferico, nel 10,2% dei casi avevano inserito un catetere centrale, nel 27,0% dei casi un catetere urinario, nel 4,4% dei casi essi erano intubati. Inoltre, il 25,6% dei pazienti avevano subito un intervento chirurgico durante il ricovero.

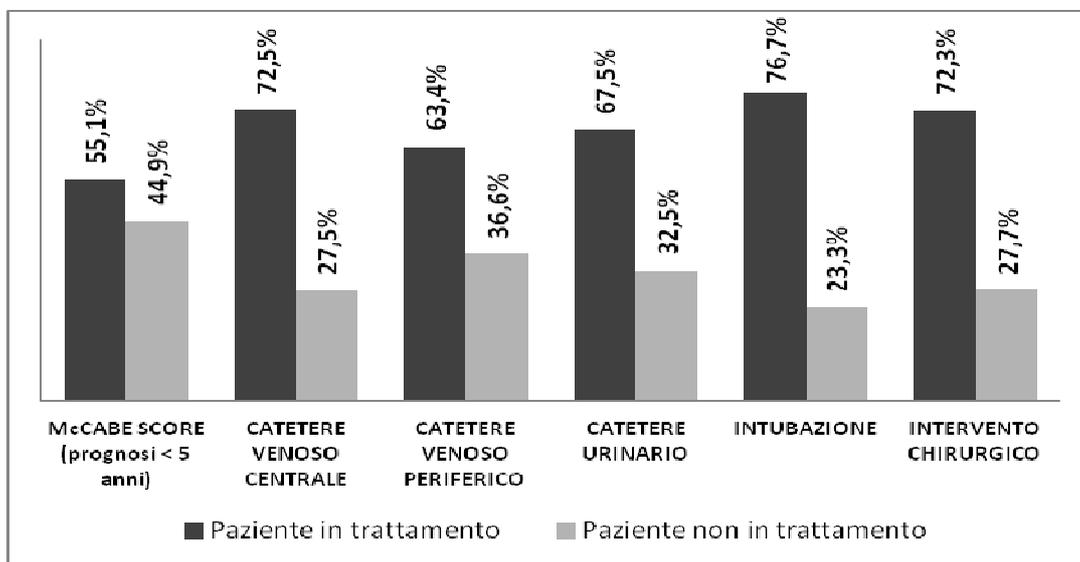
**Tabella 15. Altre caratteristiche clinico assistenziali dei pazienti sorvegliati (Campania 2012)**

		Pazienti Sorvegliati (% di colonna)		Pazienti in trattamento (% di riga)	
		N	%	N	%
<b>McCABE SCORE</b>	<b>Non fatale</b> (sopravvivenza > 5 anni)	3.176	72,0%	1.449	45,6%
	<b>Fatale</b> (1-5 anni)	417	9,5%	227	54,4%
	<b>Rapidamente fatale</b> (< 1 anno)	403	9,1%	225	55,8%
	<b>Non determinato</b>	415	9,4%	184	44,3%
<b>CATETERE VENOSO CENTRALE</b>	<b>Presente</b>	451	10,2%	327	72,5%
	<b>Assente</b>	3.954	89,6%	1.753	44,3%
	<b>Non determinato</b>	6	0,1%	5	83,3%
<b>CATETERE VENOSO PERIFERICO</b>	<b>Presente</b>	2.159	48,9%	1.368	63,4%
	<b>Assente</b>	2.242	50,8%	713	31,8%
	<b>Non determinato</b>	10	0,2%	4	40,0%
<b>CATETERE URINARIO</b>	<b>Presente</b>	1.191	27,0%	804	67,5%
	<b>Assente</b>	3.218	73,0%	1.280	39,8%
	<b>N.D.</b>	2	0,0%	1	50,0%
<b>INTUBAZIONE</b>	<b>Presente</b>	193	4,4%	148	76,7%
	<b>Assente</b>	4.214	95,5%	1.934	45,9%
	<b>Non determinato</b>	4	0,1%	3	75,00%
<b>INTERVENTO CHIRURGICO</b>	<b>Si</b> (NHSN)	802	18,2%	589	73,4%
	<b>Si</b> (minimamente invasivo/non NHSN)	326	7,4%	226	69,3%
	<b>No</b>	3.276	74,3%	1.265	38,6%
	<b>Non determinato</b>	7	0,2%	5	71,4%
<b>Totale</b>		<b>4.411</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.085</b>	<b>100,0%</b>

La Figura 21, mostra il confronto tra le percentuali di pazienti in trattati e non trattati, in presenza di ciascun fattore di rischio di infezione. Le differenze più pronunciate tra pazienti trattati e non trattati sono state osservate:

- in presenza di intubazione (trattati 76,7% vs non trattati 23,3%);
- in presenza di catetere venoso centrale (72,5% vs 27,5%);
- nei casi di intervento chirurgico (NHSN) durante il ricovero (73,4% vs 26,6%).

**Figura 21. Pazienti in trattamento antibiotico per presenza di fattori di rischio di infezione (Campania 2012)**



La Tabella 16 descrive l'uso di antibiotici stratificato per area di ricovero. Quest'ultima, definita dal Protocollo come "*specialità del consulente/paziente*", fa riferimento alla specialità di competenza del paziente, e può essere differente dalla specialità del reparto di ricovero.

**Tabella 16. Uso di antibiotici per area di ricovero (Campania 2012)**

	Totale pazienti	Pazienti trattati	Antibiotici	Profilassi medica	Profilassi chirurgica	Terapia	Altro ND	Antibiotici paziente	
	N	N	%	N	%	%	%	N	
Scienze mediche	1.841	803	43,6%	1.067	50,0%	5,6%	42,0%	2,3%	1,3
Scienze chirurgiche	1.461	777	53,2%	959	29,6%	52,5%	16,1%	1,9%	1,2
Terapia intensiva	362	208	57,4%	347	25,4%	16,4%	57,1%	1,2%	1,7
Ginecologia/ostetr.	301	142	47,2%	153	26,8%	59,5%	9,2%	4,6%	1,1
Pediatria	189	53	28,0%	56	30,4%	3,6%	64,3%	1,8%	1,0
Psichiatria	52	5	9,6%	6	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	1,2
Geriatrica	38	17	44,7%	22	59,1%	0,0%	40,9%	0,0%	1,3
Riabilitazione	9	5	55,6%	5	20,0%	40,0%	40,0%	0,0%	1,0
Altre/misto/n.d.	158	75	47,5%	102	47,1%	22,5%	30,4%	0,0%	1,4
<b>Totale</b>	<b>4.411</b>	<b>2.085</b>	<b>47,3%</b>	<b>2.717</b>	<b>37,9%</b>	<b>27,2%</b>	<b>32,9%</b>	<b>2,0%</b>	<b>1,3</b>

Per ciascuna branca vengono indicati, oltre al numero dei pazienti sorvegliati ed alla prevalenza di pazienti trattati, anche il numero di antibiotici prescritti (in totale e per paziente) con la relativa *indicazione d'uso* (ovvero la descrizione dell'infezione che il medico ha inteso trattare o del tipo di profilassi che ha inteso applicare), rilevata dalla documentazione sanitaria e dalle informazioni aggiuntive fornite dal personale addetto all'assistenza.

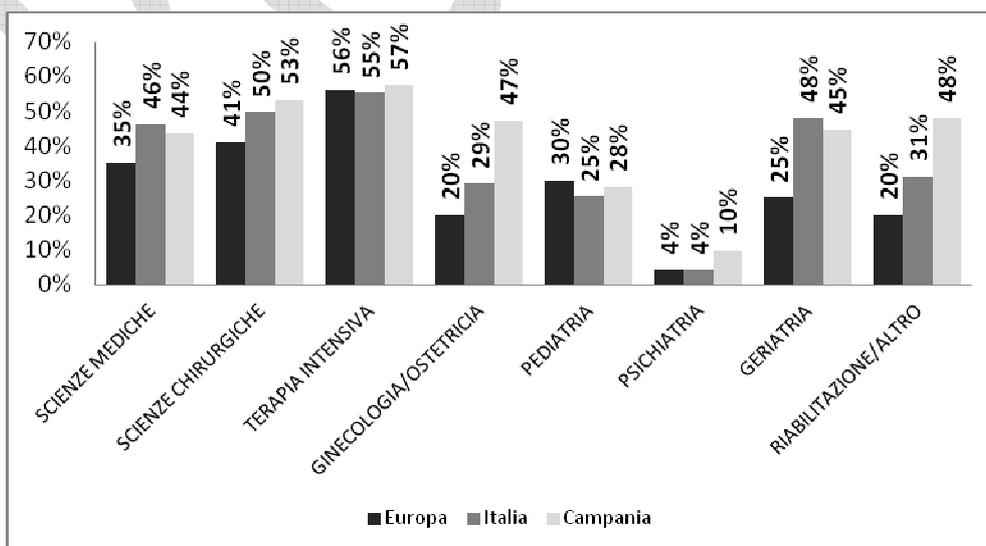
Dei 4.411 pazienti inclusi, 2.085 risultavano in trattamento, con una prevalenza del 47,3%.

Mediamente, ciascun paziente trattato ha ricevuto 1,3 antibiotici.

Per quanto riguarda i principi attivi somministrati, dei 2.717 trattamenti rilevati, il 37,9% è stato prescritto per profilassi medica, il 27,2% per profilassi chirurgica ed il 32,99% per terapia. Questa distribuzione dei trattamenti antibiotici rilevati in Campania nel 2012 descrive una criticità peculiarmente osservata nel campione della nostra rete ospedaliera, confermata dai dati illustrati nelle tabella successive: essa è costituita dal fatto che, **stratificando i trattamenti antibiotici rilevati in Campania per l'indicazione d'uso, la categoria più rappresentata sia la profilassi medica**. Tale caratteristica non è stata osservata in Italia quanto in Europa, nello stesso studio condotto nel 2011-2012.

La Figura 22 illustra il confronto tra le prevalenze, stratificate per area di ricovero, dei pazienti in trattamento antibiotico in Campania nel 2012, e quelle rilevate in Italia nel 2011 ed in Europa nel periodo 2011-2012. La differenza più marcata è stata osservata nei reparti di ginecologia e ostetricia, con una prevalenza di trattamento del 47% osservata in Campania, contro valori decisamente più bassi osservati a livello nazionale (29%) ed europeo (20%).

**Figura 22. Prevalenze di pazienti in trattamento antibiotico stratificate per area di ricovero (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



La Tabella 17 riporta i pazienti in trattamento e gli antibiotici somministrati, stratificati per indicazione d'uso, mostrando il confronto tra i dati ottenuti dalle rilevazioni del 2012 in Campania, con quelli osservati nel 2011 in Italia e nel 2011-2012 in Europa.

Nel campione degli Ospedali della Campania arruolati nello studio 2012 , **solo il 28,0% dei pazienti ha assunto antibiotici per curare una infezione, mentre il 69,7% dei pazienti era in trattamento per profilassi** (medica nel 39,2% dei casi e chirurgica nel 30,5% dei casi). Tale dato è in netta controtendenza rispetto a quanto rilevato in Italia ed in Europa, dove i Pazienti trattati a scopo terapeutico sono la maggioranza, rispettivamente nel 46,1% dei casi (Italia 2011) e nel 67,5% dei casi (Europa 2011-2012). Inoltre, sono particolarmente evidenti le differenze tra le percentuali di Pazienti trattati per profilassi medica, che risultano rispettivamente del 39,2% in Campania, del 25,2% in Italia e del 12,3% in Europa.

La Tabella 18 riporta i pazienti in trattamento e gli antibiotici usati per profilassi chirurgica, stratificati per *timing* di somministrazione.

Occorre premettere che, salvo casi specifici, le principali Linee Guida Nazionali ed Europee prevedono che nella maggior parte degli interventi l'esecuzione dell'antibiotico profilassi perioperatoria avvenga con la somministrazione di una singola dose di farmaco entro 30-60 minuti dall'incisione della cute. Ciò è indicato non solo dalla "*Linea Guida Nazionale per la Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto*" (PNLG, 2003), ma anche dal "*Manuale per la sicurezza in sala operatoria: raccomandazioni e check-list*" (Ministero della salute, 2009) e dalla Delibera della Giunta della Regione Campania n°123/2010 avente per oggetto "*Aggiornamento delle Linee di indirizzo regionali sulla antibiotico profilassi perioperatoria*". Tuttavia, **nella nostra rete ospedaliera la profilassi peri-operatoria in singola dose riguarda solo il 13,4% dei casi**, mentre a livello nazionale ed europeo la somministrazione di una singola dose di antibiotico riguarda rispettivamente il 26,7% ed il 25,9% dei pazienti.

Inoltre, nella Tabella 18 è possibile osservare che nella rilevazione svolta **in Campania, l'antibiotico profilassi chirurgica viene protratta per più di un giorno nel 73,1% dei Pazienti**, mentre ciò avviene nel 61,6% dei casi in Italia e nel 57,1% dei casi in Europa.

**Tabella 17. Pazienti in trattamento ed antibiotici somministrati stratificati per indicazione d'uso (Campania vs Italia vs Europa)**

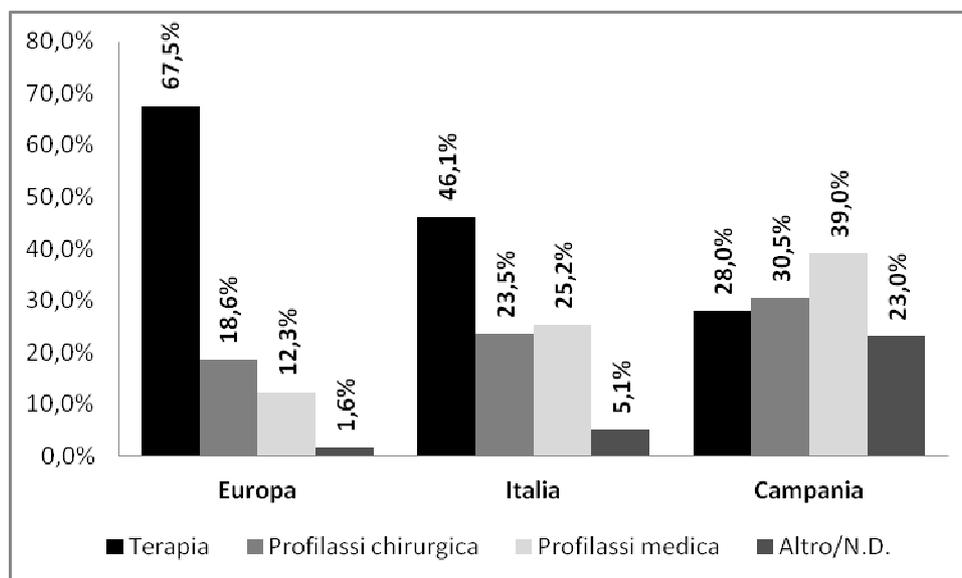
	Campania 2012 – prevalenza 47,27% (24 ospedali – 4.411 pazienti)				Italia 2011 – prevalenza 43,67% (51 ospedali – 15.359 pazienti)				Europa 2011-2012 – prevalenza 34,97% (947 ospedali – 231.459 pazienti)			
	Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Terapia</b>	584	28,0	895	32,9	3095	46,1	4.865	52,3	54.630	67,5	75.332	68,4
<b>Profilassi chirurgica</b>	636	30,5	738	27,2	1577	23,5	1.802	19,4	15.056	18,6	17.992	16,3
<b>Profilassi medica</b>	818	39,2	1.029	37,9	1692	25,2	2.194	23,6	9.956	12,3	12.480	11,3
<b>Altro/N.D.</b>	47	2,3	55	2,0	343	5,1	442	4,8	1.309	1,6	4.347	3,9
<b>Totale</b>	<b>2.085</b>	<b>100,0</b>	<b>2.717</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 18. Timing della somministrazione dell'antibiotico profilassi chirurgica (Campania vs Italia vs Europa)**

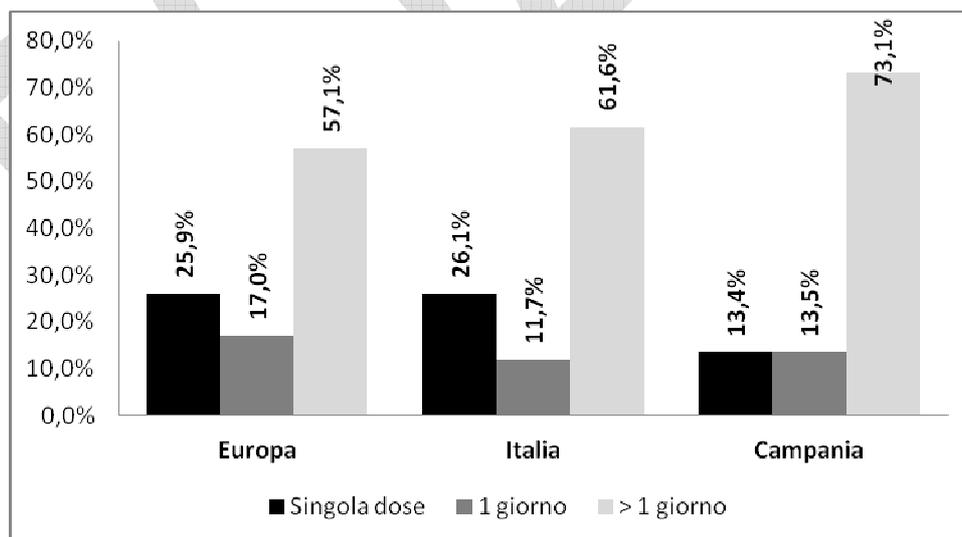
	Campania 2012 (24 ospedali – 4.411 pazienti)				Italia 2011 (51 ospedali – 15.359 pazienti)				Europa 2011-2012 (947 ospedali – 231.459 pazienti)			
	Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati		Pazienti in trattamento		Antibiotici somministrati	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Profilassi per &gt; 1 giorno</b>	465	73,1%	553	74,9%	971	61,6%	1.145	63,5%	8.792	57,1%	10.653	59,1%
<b>Profilassi per 1 giorno</b>	86	13,5%	96	13,0%	185	11,7%	201	11,2%	2.619	17,0%	2.846	15,8%
<b>Profilassi in singola dose</b>	85	13,4%	89	12,1%	421	26,7%	456	25,3%	3.998	25,9%	4.512	25,1%
<b>Totale</b>	<b>636</b>	<b>100,0%</b>	<b>738</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>

Le Figure 23 e 24 mostrano il confronto tra il livello regionale, nazionale e comunitario, riguardo le indicazioni d'uso dei trattamenti antibiotici (Fig. 23) ed il *timing* di somministrazione della profilassi chirurgica (Fig. 24), evidenziando le stesse differenze descritte precedentemente.

**Figura 23. Pazienti in trattamento antibiotico per indicazione d'uso (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



**Figura 24. Timing della profilassi chirurgica (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



Le Tabella 19 e la Tabella 20 mostrano confronto tra Campania, Italia ed Europa nella distribuzione degli antibiotici somministrati ai pazienti sorvegliati, rispettivamente suddivisi per classi ATC4 e per singole molecole. I dati sono presentati seguendo l'ordine decrescente delle frequenze assolute osservate in Europa; nella categoria "altre classi" vengono raggruppati i principi attivi con frequenze relative al di sotto dell'1%.

**Tabella 19. Distribuzione degli antibiotici prescritti per classe ATC4 (Campania vs Italia vs Europa)**

	Campania 2012 (24 ospedali - 4.411 pazienti)		Italia 2011 (51 ospedali - 15.359 pazienti)		Europa 2011-2012 (947 ospedali - 231.459 pazienti)	
	N	%	N	%	N	%
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	439	16,2%	1.563	16,8%	20.030	18,1%
Fluorochinolonic	529	19,5%	1.623	17,4%	11.951	10,8%
Cefalosporine di III generazione	642	23,6%	1.582	17,0%	10.569	9,6%
Cefalosporine di II generazione	7	0,3%	90	1,0%	7.697	7,0%
Derivati imidazolici e nitroimidazolici	81	3,0%	361	3,9%	7.195	6,5%
Aminoglicosidi	99	3,6%	282	3,0%	6.008	5,4%
Penicilline ad ampio spettro	95	3,5%	460	4,9%	5.891	5,3%
Cefalosporine di prima generazione	161	5,9%	614	6,6%	5.102	4,6%
Carbapenemi	168	6,2%	524	5,6%	4.974	4,5%
Glicopeptidi	113	4,2%	506	5,4%	4.149	3,8%
Macrolidi	60	2,2%	311	3,3%	3.793	3,4%
Derivati triazolici	63	2,3%	365	3,9%	2.921	2,6%
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	1	0,0%	14	0,2%	2.917	2,6%
Lincosamidi	18	0,7%	64	0,7%	2.210	2,0%
Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim	39	1,4%	157	1,7%	1.974	1,8%
Tetracicline	20	0,7%	77	0,8%	1.414	1,3%
Disinfettanti intestinali, antibiotici	18	0,7%	114	1,2%	1.276	1,2%
Altri antibatterici	35	1,3%	106	1,1%	1.085	1,0%
Altre classi	129	4,7%	760	8,2%	8.995	8,3%
<b>Totale</b>	<b>2.717</b>	<b>100,0%</b>	<b>9.303</b>	<b>100,0%</b>	<b>110.151</b>	<b>100,0%</b>

*Ordinamento decrescente per frequenze relative europee*

**Tabella 20. Distribuzione degli antibiotici prescritti per molecola (Campania vs Italia vs Europa)**

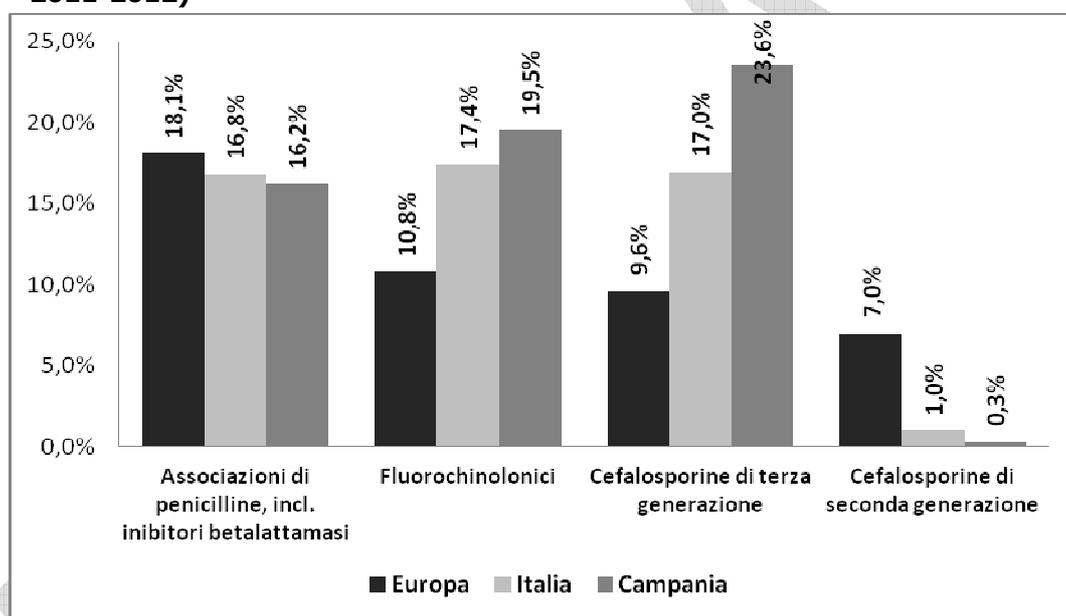
	Campania 2012 (24 ospedali - 4.411 pazienti)		Italia 2011 (49 ospedali - 14.784 pazienti)		Europa 2011-2012 (947 ospedali - 231.459 pazienti)	
	N	%	N	%	N	%
Amoxicillina ed inibitori enzimatici	118	4,3	623	6,7	12.142	11,0
Ciprofloxacina	262	9,6	511	5,5	7.427	6,7
Ceftriaxone	449	16,5	1.099	11,8	7.026	6,4
Cefuroxima	2	0,1	48	0,5	6.721	6,1
Piperacillina ed enzimi inibitori	132	4,9	548	5,9	5.837	5,3
Metronidazolo (parenterale)	78	2,9	325	3,5	5.375	4,9
Cefazolina	159	5,9	589	6,3	4.254	3,9
Gentamicina	53	2,0	116	1,2	4.116	3,7
Meropenem	157	5,8	380	4,1	3.521	3,2
Amoxicillina	26	1,0	131	1,4	3.342	3,0
Levofloxacina	265	9,8	1.077	11,6	3.190	2,9
Vancomicina (parenterale)	31	1,1	190	2,0	2.859	2,6
Fluconazolo	58	2,1	309	3,3	2.380	2,2
Claritromicina	44	1,6	176	1,9	2.371	2,2
Clindamicina	14	0,5	59	0,6	2.147	1,9
Metronidazolo (orale, rettale)	3	0,1	36	0,4	1.758	1,6
Sulfametoxazolo e trimetoprim	38	1,4	149	1,6	1.729	1,6
Ampicillina ed inibitori enzimatici	169	6,2	380	4,1	1.578	1,4
Ampicillina	32	1,2	165	1,8	1.572	1,4
Cefotaxima	54	2,0	163	1,8	1.488	1,4
Ceftazidima	135	5,0	269	2,9	1.412	1,3
Teicoplanina	82	3,0	316	3,4	1.288	1,2
Amikacina	34	1,3	115	1,2	1.267	1,2
Altre molecole	322	11,9	1.529	16,4	25.351	23,0
<b>Totale</b>	<b>2.717</b>	<b>100,0</b>	<b>9.303</b>	<b>100,0</b>	<b>110.151</b>	<b>100,0</b>

*Ordinamento decrescente per frequenze europee*

Dalle stesse Tabelle 19 e 20 risulta che in Campania ed in Italia le molecole più frequentemente utilizzate sono risultate le *Cefalosporine di III generazione* ed i *Fluorochinolonici*, contrariamente a quanto rilevato in Europa, dove le associazioni di *Penicilline con inibitori di beta-lattamasi* risultavano la Classe più frequentemente somministrata.

Anche la Figura 25, che mostra il confronto tra Campania, Italia ed Europa riguardo le percentuali di utilizzo delle prime quattro classi, evidenzia il forte divario osservato nell'uso di *Cefalosporine di III generazione* e *Fluorochinolonici* (più usate in Campania), nonché la netta differenza che riguarda l'uso di *Cefalosporine di II generazione* (pressoché inutilizzate in Campania).

**Figura 25. Prime quattro classi di antibiotici utilizzate (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



Ordinamento decrescente per frequenze relative europee

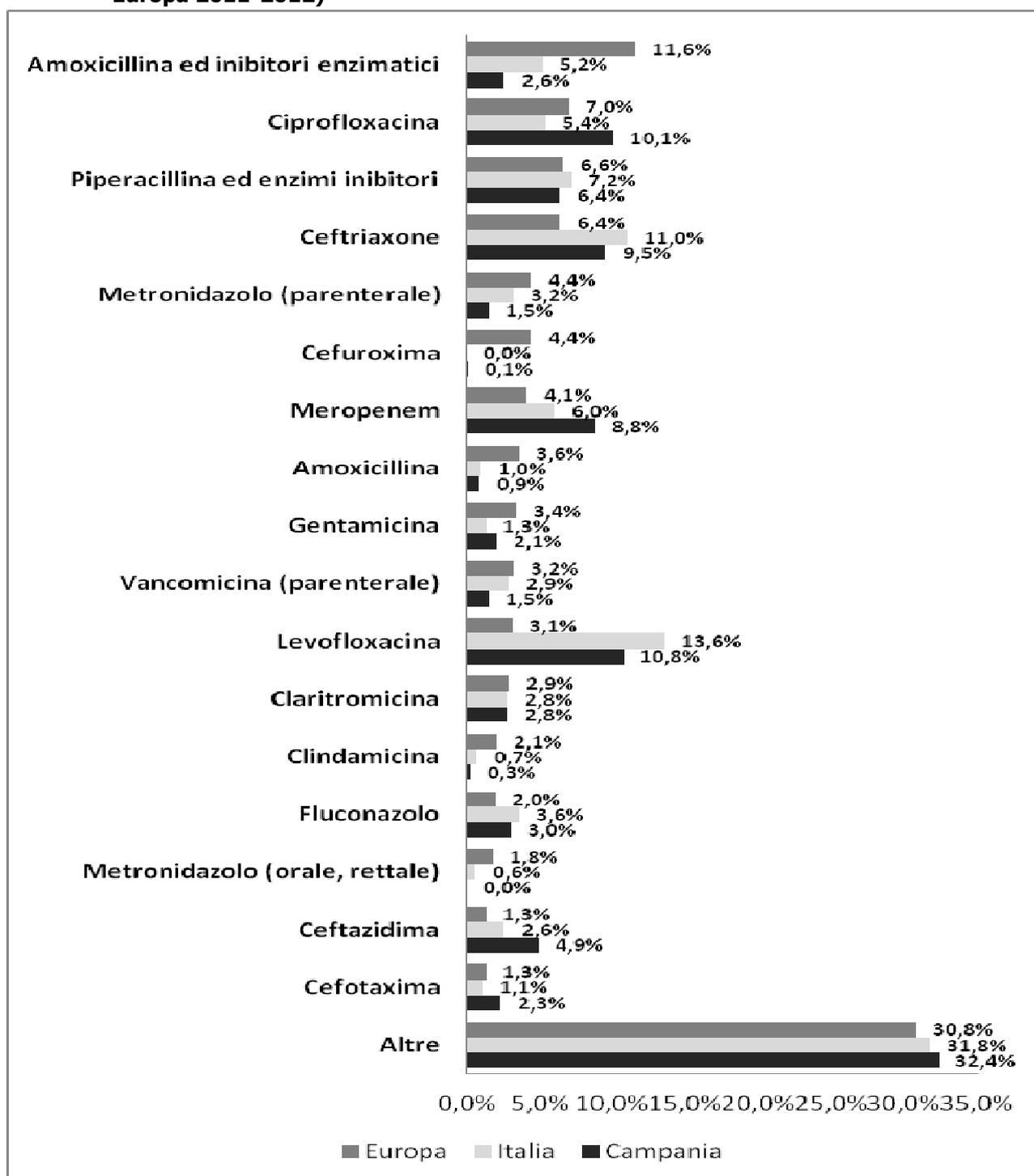
Le Figure 26, 27 e 28 mostrano le molecole maggiormente prescritte, rispettivamente per terapia, profilassi medica e profilassi chirurgica.

L'*Amoxicillina con inibitori enzimatici delle beta-lattamasi* è la molecola più frequentemente somministrata in Europa, sia a scopo terapeutico che per profilassi medica (rispettivamente nell'11,6% e nell'8,4% dei casi). In Italia ed in Campania, invece, sono risultate maggiormente utilizzate, sia a scopo terapeutico che in profilassi medica, la *Levofloxacina* (13,6% in terapia e 10,8% in profilassi medica) ed il *Ceftriaxone* (13,4% in terapia e 19,5% in profilassi medica). **In Campania le Classi di antibiotici più utilizzate in profilassi medica sono risultate i Fluorochinolonici (24,2%) e le Cefalosporine di III generazione (19,5%)** mentre è noto che l'uso in profilassi di queste due Classi di principi attivi non è raccomandato.

Inoltre, **in Campania la scelta delle molecole per l'esecuzione della profilassi chirurgica risulta frequentemente non conforme alle Linee Guida.** Contrariamente quanto indicato dai principali documenti di indirizzo regionali e nazionali, che consigliano di limitare, per tale indicazione, l'uso di *Cefalosporine di III e IV generazione*, di *Monobattami*, di *Carbapenemi* e

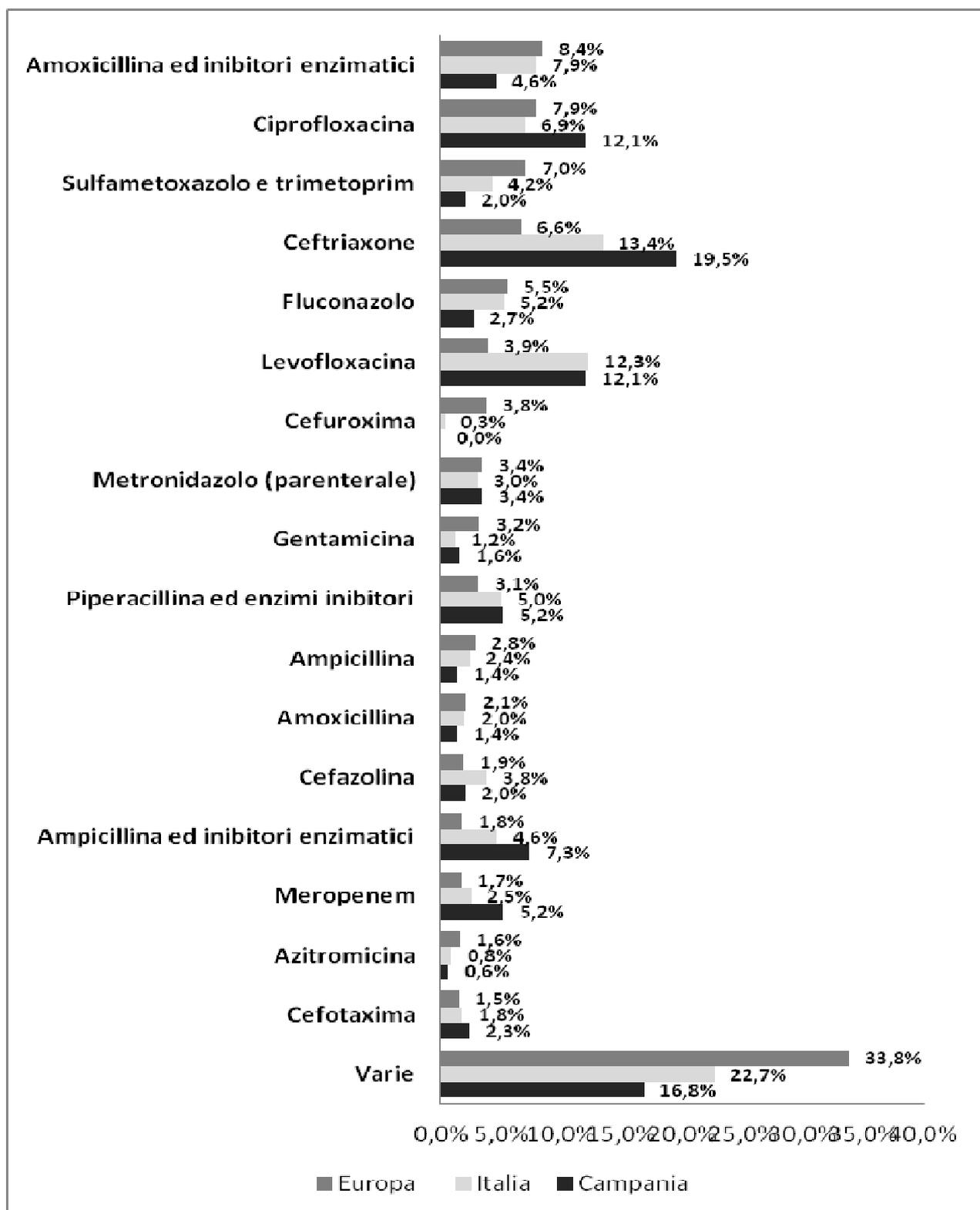
di *Piperacillina/Tazobactam*, in Campania la molecola più frequentemente somministrata in profilassi chirurgica è il *Ceftriaxone* (20,9%), mentre in Italia ed in Europa la molecola più frequentemente utilizzata è, secondo Linee Guida, la *Cefazolina*, rispettivamente nel 26,0% e nel 18,9% dei casi.

**Figura 26. Principali molecole prescritte a scopo terapeutico (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



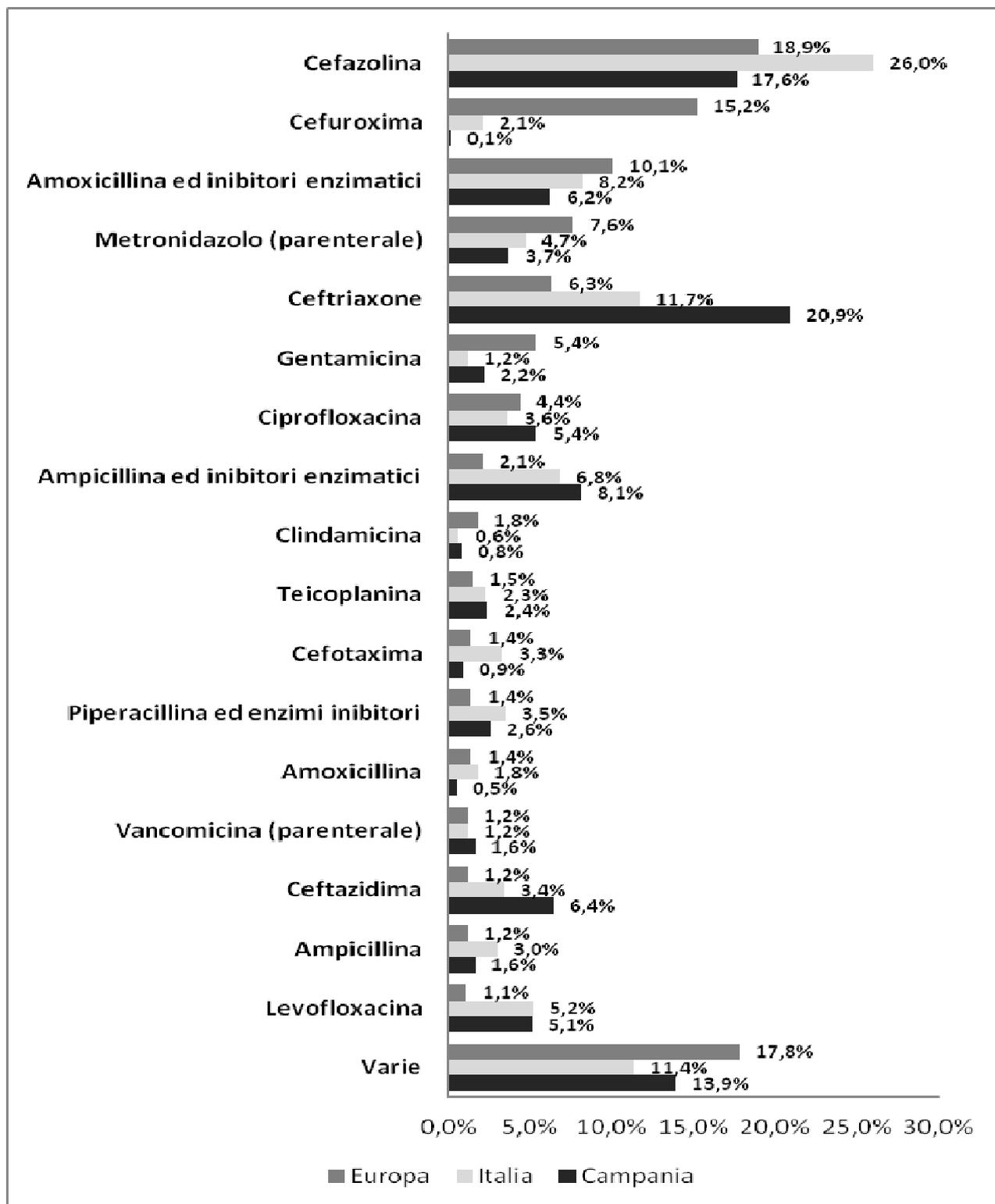
Ordinamento decrescente per frequenze relative europee

**Figura 27. Principali molecole prescritte per profilassi medica (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



*Ordinamento decrescente per frequenze relative europee*

**Figura 28. Principali molecole prescritte per profilassi chirurgica (Campania 2012 vs Italia 2011 vs Europa 2011-2012)**



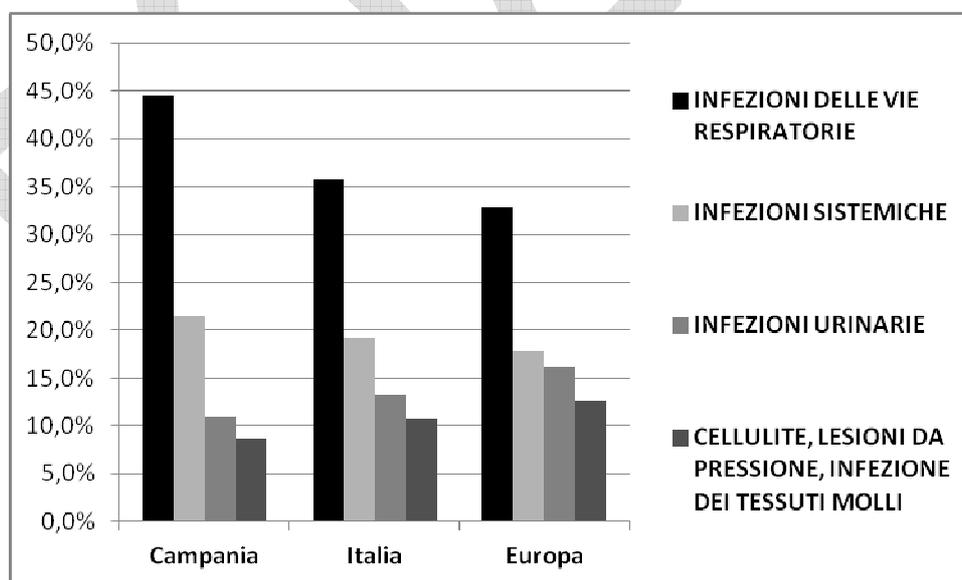
*Ordinamento decrescente per frequenze relative europee*

La Tabella 21 e la Figura 29 mostrano i principali siti di infezione per i quali sono stati somministrati antibiotici a scopo terapeutico; essi sono rappresentati, in Campania, in Italia ed in Europa, dalle infezioni delle vie respiratorie, seguite da quelle sistemiche, del tratto urinario e dei tessuti molli.

**Tabella 21. Distribuzione dei trattamenti per sito di infezione (Campania vs Italia vs Europa)**

Infezioni	Campania 2012 (24 ospedali - 4.411 pazienti)		Italia 2011 (51 ospedali - 15.359 pazienti)		Europa 2011-2012 (947 ospedali - 231.459 pazienti)	
	N	%	N	%	N	%
DELLE VIE RESPIRATORIE	398	44,5%	1.149	35,8%	18.650	32,8%
SISTEMICHE	192	21,5%	617	19,2%	10.183	17,9%
URINARIE	98	10,9%	422	13,2%	9.131	16,1%
DEI TESSUTI MOLLI	77	8,6%	345	10,8%	7.142	12,6%
OTORINOLARINGOIATRICHE	31	3,5%	135	4,2%	2.453	4,3%
GASTROINTESTINALI	20	2,2%	155	4,8%	2.794	4,9%
CARDIOVASCOLARI	19	2,1%	59	1,8%	726	1,3%
ALTRE LOCALIZZAZIONI	37	4,1%	89	2,8%	3.442	6,1%
INDETERMINATO/MISSING	23	2,6%	236	7,4%	109	4,2%
<b>Totale</b>	<b>895</b>	<b>100,0%</b>	<b>3207</b>	<b>100,0%</b>	<b>54.630</b>	<b>100,0%</b>

**Figura 29. Confronto Campania vs Italia vs Europa nei trattamenti per sito di infezione**



Infine, la Tabella 22 mostra le differenti molecole utilizzate in terapia, per i siti di infezione più frequentemente rilevati in Campania (nelle intenzioni di trattamento). Per le infezioni del tratto respiratorio la molecola maggiormente utilizzata nel 2012 è stata la *Levofloxacin* (13,6%), per le infezioni sistemiche il *Meropenem* (13,0%) e per le infezioni urinarie la *Ciprofloxacina* (32,7%).

**Tabella 22. Distribuzione delle molecole somministrate a scopo terapeutico per i principali sito di infezione (Campania 2012)**

	INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE		INFEZIONI SISTEMICHE		INFEZIONI DELLE VIE URINARIE		CELLULITE, LESIONI DA PRESSIONE, INFEZIONE DEI TESSUTI MOLLI		ALTRI SITI DI INFEZIONE		NON APPLICABILE/ NON DETERMINATO		TOTALI
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
CEFTRIAXONE	42	10,6%	17	8,9%	7	7,1%	7	9,1%	11	10,3%	365	19,8%	<b>449</b>
LEVOFLOXACINA	54	13,6%	12	6,3%	12	12,2%	6	7,8%	12	11,2%	169	9,2%	<b>265</b>
CIPROFLOXACINA	34	8,5%	10	5,2%	32	32,7%	4	5,2%	9	8,4%	173	9,4%	<b>262</b>
AMPICILLINA E INIBITORI ENZIMATICI	10	2,5%	7	3,6%	5	5,1%	5	6,5%	4	3,7%	138	7,5%	<b>169</b>
CEFAZOLINA	3	0,8%	3	1,6%	0	0,0%	1	1,3%	0	0,0%	152	8,2%	<b>159</b>
MEROPENEM	33	8,3%	25	13,0%	8	8,2%	5	6,5%	5	4,7%	81	4,4%	<b>157</b>
CEFTAZIDIMA	22	5,5%	8	4,2%	4	4,1%	4	5,2%	4	3,7%	93	5,0%	<b>135</b>
PIPERACILLINA E INIBITORI ENZIMATICI	29	7,3%	14	7,3%	2	2,0%	6	7,8%	4	3,7%	77	4,2%	<b>132</b>
AMOXICILLINA E INIBITORI ENZIMATICI	9	2,3%	5	2,6%	3	3,1%	2	2,6%	3	2,8%	96	5,2%	<b>118</b>
TEICOPLANINA	11	2,8%	14	7,3%	3	3,1%	4	5,2%	6	5,6%	44	2,4%	<b>82</b>
METRONIDAZOLO (parenterale)	1	0,3%	6	3,1%	0	0,0%	1	1,3%	4	3,7%	66	3,6%	<b>78</b>
FLUCONAZOLO	4	1,0%	7	3,6%	3	3,1%	3	3,9%	10	9,3%	31	1,7%	<b>58</b>
CEFOTAXIMA	8	2,0%	6	3,1%	3	3,1%	3	3,9%	1	0,9%	33	1,8%	<b>54</b>
GENTAMICINA	3	0,8%	5	2,6%	2	2,0%	4	5,2%	4	3,7%	35	1,9%	<b>53</b>
COLISTINA (Im/ev)	25	6,3%	9	4,7%	3	3,1%	3	3,9%	4	3,7%	1	0,1%	<b>45</b>
CLARITROMICINA	21	5,3%	1	0,5%	1	1,0%	0	0,0%	2	1,9%	19	1,0%	<b>44</b>
SULFAMETOXAZOLO E TRIMETOPRIM	7	1,8%	3	1,6%	0	0,0%	2	2,6%	1	0,9%	25	1,4%	<b>38</b>
AMIKACINA	5	1,3%	4	2,1%	1	1,0%	2	2,6%	1	0,9%	21	1,1%	<b>34</b>
AMPICILLINA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,9%	30	1,6%	<b>32</b>
VANCOMICINA (parenterale)	2	0,5%	5	2,6%	1	1,0%	3	3,9%	2	1,9%	18	1,0%	<b>31</b>
ALTRE MOLECOLE	75	18,8%	31	16,1%	8	8,2%	12	15,6%	18	16,8%	178	9,6%	<b>322</b>
<b>TOTALI</b>	<b>398</b>	<b>100,0%</b>	<b>192</b>	<b>100,0%</b>	<b>98</b>	<b>100,0%</b>	<b>77</b>	<b>100,0%</b>	<b>107</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.845</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.717</b>

## **Discussione**

La rilevazione sull'uso di antibiotici, condotta nel 2012 con l'applicazione del Protocollo ECDC su un campione di pazienti della rete ospedaliera della Campania, ha fornito un insieme di informazioni molto ampio. È opportuno richiamare sinteticamente alcune delle principali criticità rilevate, evidenziando, ove possibile, il confronto con i dati sovraregionali:

- In Campania l'impiego ospedaliero di antibiotici è risultato generalmente elevato, con una prevalenza di Pazienti trattati del 47,27%, mentre in Italia nel 2011 la prevalenza era del 43,67%, ed in Europa (2011-2012) era del 34,97%.
- in Campania, solo nel 28,0% dei casi l'utilizzo ospedaliero di antibiotici è stato motivato con la terapia, mentre nella maggior parte dei casi gli antibiotici sono stati somministrati per profilassi medica (39,0%). Invece, in Europa ed in Italia la principale indicazione d'uso è risultata il trattamento di un'infezione;
- indipendentemente dall'indicazione d'uso, in Campania è stato rilevato un uso particolarmente elevato di *Cefalosporine di III generazione* e di *Fluoroquinolonici*, mentre in Europa la Classe di antibiotici utilizzata più frequentemente è stata quella delle *Associazioni di Penicilline con inibitori delle beta-lattamasi*;
- in Campania le Classi di antibiotici più utilizzate in profilassi medica sono risultate ancora una volta i *Fluoroquinolonici* (24,2%) e le *Cefalosporine di III generazione* (19,5%), ovvero due Classi per le quali è raccomandato che venga preservato l'uso terapeutico;
- in Campania la molecola più frequentemente somministrata in profilassi perioperatoria è stato il *Ceftriaxone* (nel 20,9% dei casi), mentre in Italia ed in Europa il principio attivo più frequentemente utilizzato è stato quello raccomandato dalle Linee Guida, ovvero la *Cefazolina*, rispettivamente nel 26,0% e nel 18,9% dei casi;
- in Campania, il *timing* previsto dalle Linee Guida di riferimento nell'antibiotico profilassi per la maggior parte degli interventi chirurgici, ovvero la somministrazione in singola dose, è stato applicato solo nel 13,4% dei trattamenti (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 merito a ciascuna delle criticità generali appena descritte, dovrebbero essere condotti, presso ciascun Ospedale della Campania, gli approfondimenti e le azioni di monitoraggio necessari a verificare la presenza, ed eventualmente l'entità, dell'inappropriatezza evidenziata dall'analisi generale. Dalla rilevazione di tali criticità, infatti, occorre far scaturire a livello locale gli interventi correttivi previsti dagli Atti di indirizzo regionali.

## 4 CONCLUSIONI

La descrizione dell'andamento del fenomeno "antibiotico resistenze" in Campania, emersa dall'analisi descritta nella prima sezione di questo documento, fornisce un quadro d'insieme attraverso il quale risultano confermate molte criticità e, soprattutto, vengono individuati diversi *trend* preoccupanti, alcuni dei quali in controtendenza rispetto ai dati europei ed italiani:

- le percentuali di resistenza alle *Cefalosporine di III generazione*, ai *Fluorochinoloni* ed agli *Aminoglicosidi* da parte delle *Enterobacteriaceae* hanno mostrato un significativo incremento nell'ultimo triennio, risultando tra le più alte in Europa;
- per *K. pneumoniae*, anche l'incremento della resistenza ai *Carbapenemi* osservato negli ultimi tre anni è risultato significativo, raggiungendo dei livelli che attualmente risultano tra i più alti d'Europa;
- alcuni organismi multi-resistenti, come *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii complex*, ed ultimamente *K. pneumoniae*, mostrano una diffusione dei resistotipi con resistenze combinate maggiore rispetto al resto d'Italia e d'Europa, che tendono ad insediarsi stabilmente nel *microbiota* ospedaliero;
- la diffusione di tali patogeni multi-resistenti o pan-resistenti tende all'endemizzazione in Aree assistenziali critiche quali le Terapie intensive;
- la *meticillino-resistenza* espressa dallo *Stafilococco aureo* mostra prevalenze più elevate in Italia ed in Campania, rispetto al resto d'Europa;
- in Campania risulta confermata anche l'elevata diffusione di *Enterococchi* resistenti agli *Aminoglicosidi ad alta concentrazione*, così come quella dei ceppi di *S. pneumoniae* resistenti ai *Macrolidi* ed alla *Penicillina*.

D'altro canto, il largo utilizzo degli antibiotici in profilassi, i dosaggi sub ottimali con posologie inadeguate e l'incongrua scelta delle molecole per le diverse indicazioni, rappresentano, con ogni probabilità i più frequenti abusi, in tema di trattamento antimicrobico, che sono alla base dell'incontrollata espansione di alcune forme di resistenza.

Per questo motivo, al fine di arginare la diffusione del fenomeno dell'antibiotico resistenza, le principali Organizzazioni sanitarie mondiali raccomandano la diffusione di politiche prescrittive fondate sull'uso prudente degli antibiotici.

In tal senso, i risultati scaturiti dallo "Studio di prevalenza europeo sulle ICA ed uso degli antibiotici negli ospedali per acuti", condotto in Campania nel 2012, hanno fornito importanti spunti di riflessione.

A tal riguardo, occorre anche riferire che la prevalenza di infezioni associate all'assistenza (ICA) rilevata in Campania sui 4.411 Pazienti inclusi nello Studio 2012 è stata pari al 4,67%, *vs* una prevalenza pari al 6,30% rilevata in Italia nello stesso Studio condotto nel 2011 su 14.784 Pazienti.

È dunque verosimile che la tendenza all'abuso di antibiotici e, in alcuni casi, l'incongrua scelta dei principi attivi in profilassi, osservata complessivamente nel campione degli Ospedali

arruolati in Campania, possa aver contribuito, come effetto a breve termine, al lieve contenimento della diffusione del fenomeno ICA osservato nelle rilevazioni svolte in Campania, rispetto ai dati nazionali ed europei. Peraltro, ciò ha consentito molto spesso, nella nostra rete ospedaliera, di non curare adeguatamente l'applicazione delle misure di precauzione di tipo assistenziale, raccomandate dalle Linee Guida e dagli Atti di indirizzo del Governo regionale per ottenere un adeguato e duraturo controllo delle ICA, affidandosi molto più spesso alla comoda alternativa di una "buona copertura antibiotica".

Tuttavia, è altrettanto probabile che tale condotta prescrittiva possa aver agito da concausa per l'affermazione di un grave fenomeno, osservato in gran parte Ospedali della nostra rete regionale, costituito dall'instaurarsi di un *microbiota* residente caratterizzato da percentuali di resistenza e resistotipi che risultano tra i più allarmanti d'Europa.

Ciò, inevitabilmente, ha avuto come conseguenza un grave problema assistenziale, evidente soprattutto nel caso delle infezioni nosocomiali più severe, contribuendo ad elevarne la mortalità per l'indisponibilità di adeguati regimi terapeutici. Ma, soprattutto, tutte le complicità infettive intervenute durante i ricoveri richiedono, col passare del tempo, degenze sempre più prolungate ed approcci terapeutici sempre più complessi e costosi. D'altro canto, le ricadute di quella parte del fenomeno antibiotico resistenze che viene alimentato dalle politiche antibiotiche ospedaliere, non tardano a manifestarsi in medicina di comunità, nel cui ambito non è più infrequente il riscontro della circolazione di resistotipi complessi.

Dunque, l'onerosità delle politiche antibiotiche ospedaliere osservate in Campania, troppo spesso irrazionali ed incongrue, non è affatto compensata da un miglioramento dall'*outcome* di salute, bensì si avvia chiaramente a produrre, nel medio e lungo termine, effetti quanto mai deleteri, sia sulla salute della popolazione, ospedalizzata e non, che sui costi di gestione del rischio infettivo, i quali difficilmente potranno essere corretti in assenza di concreti interventi di riequilibrio sull'appropriatezza delle attività prescrittive.

**Appendice 1. Sintesi delle prevalenze delle ICA e dell'uso degli antibiotici stratificati per i singoli ospedali partecipanti (Campania 2012)**

	Pazienti sorvegliati (N)	Pazienti con ICA	Pazienti trattati	Terapia di infezione	Profilassi chirurgica	Profilassi medica	Antibiotici/paziente	Molecola più frequentemente prescritta
A.O.R.N. CARDARELLI	680	5,3%	54,0%	17,2%	22,9%	57,8%	1,3	Ceftriaxone
A.O.R.N. OSPEDALE DEI COLLI - MONALDI	346	4,9%	43,6%	30,5%	28,5%	35,8%	1,5	Amoxicillina e inibitori enzimatici
A.O.R.N. OSPEDALE DEI COLLI - COTUGNO	91	0,0%	58,2%	54,7%	11,3%	34,0%	1,6	Ceftriaxone
A.O.R.N. OSPEDALE DEI COLLI - CTO	40	0,0%	37,5%	20,0%	80,0%	0,0%	1,1	Levofloxacina
A.O.R.N. SANTOBONO-PAUSILLIPON - PAUSILLIPON	19	0,0%	73,7%	28,6%	7,1%	64,3%	1,5	Sulfametossazolo/Trimetoprim
A.O.R.N. SANTOBONO-PAUSILLIPON - ANNUNZIATA	30	3,3%	33,3%	100,0%	0,0%	0,0%	1,3	Ampicillina
A.O.R.N. MOSCATI - AVELLINO	352	6,5%	48,6%	26,9%	21,1%	50,9%	1,3	Levofloxacina
A.O.R.N. RUMMO - BENEVENTO	289	5,5%	41,2%	38,7%	29,4%	25,2%	1,4	Ampicillina e inibitori enzimatici
A.O.R.N. S. ANNA e S SEBASTIANO	295	5,4%	50,5%	32,9%	27,5%	36,2%	1,4	Meropenem e Levofloxacina
A.O.R.N. S. GIOVANNI E RUGGI	390	2,6%	50,8%	32,3%	20,7%	47,0%	1,1	Ceftriaxone
ASL AVELLINO - P.O. ARIANO IRPINO	77	5,2%	37,7%	55,2%	20,7%	24,1%	1,3	Ceftazidima
ASL BENEVENTO - P.O. S. ALFONSO M. dei LIGUORI	40	0,0%	37,5%	53,3%	20,0%	26,7%	1,1	Ceftriaxone
ASL CASERTA - P.O. AVERSA	133	8,3%	56,4%	28,0%	20,0%	49,3%	1,4	Cefazolina
ASL CASERTA - P.O. SESSA AURUNCA	70	7,1%	51,4%	38,9%	8,3%	52,8%	1,2	Ampicillina e inibitori enzimatici
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PELLEGRINI	79	11,4%	65,8%	26,9%	46,2%	25,0%	1,4	Ceftriaxone
ASL NAPOLI 1 CENTRO - INCURABILI	41	0,0%	58,5%	0,0%	58,3%	41,7%	1,1	Ciprofloxacina
ASL NAPOLI 1 CENTRO - LORETO NUOVO	165	3,0%	44,2%	4,1%	95,9%	0,0%	1,2	Ceftriaxone
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. S. GIOVANNI di DIO	95	2,1%	34,7%	39,4%	48,1%	22,8%	1,1	Ceftriaxone
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. S. MARIA delle GRAZIE	142	2,8%	45,1%	43,8%	34,4%	7,8%	1,0	Cefazolina e Ciprofloxacina
ASL NAPOLI 3 SUD - OO.RR. AREA NOLANA	135	3,0%	43,7%	28,8%	23,8%	79,8%	1,2	Cefazolina
ASL SALERNO - P.O. S. LUCA VALLO della LUCANIA	173	4,0%	52,0%	44,4%	41,1%	11,1%	1,4	Ceftriaxone
A.O.U. FEDERICO II	438	3,2%	43,8%	17,7%	29,7%	52,1%	1,3	Ceftriaxone
A.O.U. SUN	184	8,2%	29,3%	35,2%	53,7%	11,1%	1,4	Ceftriaxone
IRCCS FONDAZIONE PASCALE	107	6,5%	39,3%	14,3%	61,9%	23,8%	1,2	Levofloxacina
<b>TOTALE OSPEDALI DELLA CAMPANIA</b>	<b>4.411</b>	<b>4,7%</b>	<b>47,3%</b>	<b>28,0%</b>	<b>30,5%</b>	<b>39,2%</b>	<b>1,3</b>	<b>Ceftriaxone</b>