

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	COMITATO AZIENDALE PER LA SORVEGLIANZA ED IL CONTROLLO INFEZIONI CORRELATE A PROCESSI ASSISTENZIALI	05 agosto 2009
		Report 1° semestre
		Anno 2009

COMITATO AZIENDALE PER LA SORVEGLIANZA
ED IL CONTROLLO INFEZIONI CORRELATE A PROCESSI ASSISTENZIALI

CIPASS



Componenti del CIPASS:

Fabio Branz, Paola Dallapè, Luca Fabbri, Maurizio Azzolini, Paola Gualdi, Annamaria Guarnier, Paolo Lanzafame, Michelina Monterosso, Giannina Piccini, Riccardo Roni

Redatto da: Dott. Paolo Lanzafame

INTRODUZIONE

Dopo molti anni di quasi completo controllo delle malattie batteriche nei paesi industrializzati, dovuto in parte ad alcune vaccinazioni e in larga misura alla scoperta e all'uso degli antibiotici, l'ultimo ventennio è stato caratterizzato da numerose patologie infettive emergenti e riemergenti. In questo scenario la diffusione della resistenza agli antibiotici nella maggior parte dei microrganismi patogeni continua a giocare un ruolo fondamentale. La resistenza agli antibiotici può essere considerata come la capacità dei microrganismi di moltiplicarsi, o anche sopravvivere, in presenza di concentrazioni di antimicrobici di regola sufficienti per inibire o uccidere microrganismi della stessa specie. La resistenza agli antimicrobici è un fenomeno che si è accentuato negli ultimi decenni ed investe l'intera popolazione rappresentando un problema globale prioritario di salute pubblica, che riguarda Paesi sviluppati ed in via di sviluppo, con pesanti risvolti sia economici che sulla salute dei pazienti e della collettività. Tuttavia è unanimemente riconosciuto che il fenomeno delle resistenze batteriche, pur rappresentando un problema globale, richiede soluzioni locali. Da alcuni anni società scientifiche e organismi internazionali hanno lanciato l'allarme: nella Conferenza di Copenhagen del 1998, organizzata dall'OMS, si è ribadito che la resistenza agli antibiotici rappresenta una priorità di sanità pubblica e che è necessario che ciascun Paese sia promotore di iniziative volte a conoscere e a controllare il fenomeno.

La conoscenza corretta della situazione epidemiologica è in grado, oltre che di incidere profondamente sulle scelte terapeutiche, anche di influire in modo significativo sulla gestione generale della "politica degli antibiotici" e ciò rappresenta un elemento di grande rilevanza sia a livello clinico che economico in ambito nosocomiale e comunitario. La resistenza agli antibiotici è divenuta caratteristica di un numero consistente e crescente non solo di patogeni ospedalieri ma anche di patogeni diffusi in comunità.

La principale causa dell'aumento su scala mondiale della resistenza è rappresentata dalla pressione selettiva esercitata dall'uso di antibiotici, che negli ultimi tempi è considerevolmente aumentata, includendo in gran parte antibiotici a largo spettro. E' ben noto che i batteri, sia a causa di mutazioni, sia per scambio di materiale genetico con altri microrganismi, possono ereditare le più disparate proprietà biochimiche, incluso la capacità di sopravvivere alla presenza di antimicrobici. L'intenso uso degli antibiotici, anche in contesti diversi da quelli del controllo delle infezioni batteriche, è giustamente considerato alla base dell'evoluzione dei microrganismi verso la resistenza a questi composti. A favorire questo fenomeno contribuiscono l'utilizzo non appropriato ed incontrollato degli agenti antimicrobici, incluse la sovraprescrizione, i dosaggi subottimali, l'insufficiente durata del trattamento e gli errori di diagnosi che conducono a scelte inappropriate di farmaci. Tale fenomeno è emerso parallelamente all'introduzione degli antibiotici in terapia, ma sempre più frequentemente si osservano fenotipi di resistenza molto variegati rispetto al passato. Oltre all'uso di antibiotici in medicina umana, anche l'uso massiccio di antibiotici in medicina veterinaria e in zootecnia ha contribuito all'ampiezza del fenomeno.

La resistenza dei batteri può costituire un importante fattore di fallimento del trattamento delle infezioni, causando aumento della morbilità e allungamento delle degenze ospedaliere ed incrementando la mortalità legata a queste malattie.

L'introduzione di nuovi antibiotici attivi nei confronti di batteri resistenti è un punto cruciale per ridurre il futuro impatto delle resistenze. L'interesse di ricerca e sviluppo di antibiotici da parte delle industrie farmaceutiche è notevolmente diminuito e se l'attuale tasso di resistenze batteriche non sarà controllato e rallentato porterà all'assenza di una terapia efficace per alcuni patogeni nei prossimi anni.

Il consumo di antibiotici rappresenta un rilevante e crescente capitolo di spesa e conseguentemente un uso appropriato ed efficace può costituire un importante strumento di razionalizzazione della spesa farmaceutica.

Ogni struttura sanitaria deve disporre di un programma aggiornato per l'uso degli agenti antimicrobici con l'obiettivo di assicurare una prescrizione efficace ed economica e di ridurre al minimo la selezione dei microrganismi resistenti. La realizzazione di un sistema di sorveglianza delle resistenze microbiche ha assunto un carattere di urgenza per garantire un prudente utilizzo degli antibiotici e per controllare più efficacemente le infezioni nosocomiali. Un sistema di sorveglianza integrato e con garanzie di qualità permette di ottenere dati epidemiologici necessari per le decisioni che riguardano terapia e profilassi antibatteriche e per introdurre linee guida che portino alla riduzione delle infezioni e, contemporaneamente, dei costi delle terapie antibiotiche. Il Comitato Aziendale per la Sorveglianza e il Controllo delle Infezioni Correlate ai Processi Assistenziali (CIPASS) ha attivato un programma di sorveglianza continua dell'antibioticoresistenza su alcuni microrganismi "chiave", tramite i dati di Laboratorio, per fornire informazioni sulla dimensione e sulle tendenze del fenomeno resistenza.

Una delle funzioni più importanti svolte dal Laboratorio di Microbiologia è quella di determinare la sensibilità agli antibiotici dei microrganismi significativi isolati da pazienti infetti, con l'obiettivo di aiutare il clinico nella scelta del trattamento mirato. Il Laboratorio di Microbiologia ha nella definizione delle resistenze batteriche, nel monitoraggio e diffusione della prevalenza dell'antibioticoresistenza uno dei suoi ruoli principali. Ma il ruolo del microbiologo non deve essere quello di produrre sterili report epidemiologici ma piuttosto nel saperli interpretare e commentare. Elementi che a prima vista possono sembrare intuitivi e scontati per un professionista del settore possono invece essere fonte di interpretazioni cliniche scorrette con la conseguenza di indurre un uso non razionale degli antimicrobici. Quindi è soprattutto il microbiologo che può dare al clinico indicazioni per il corretto uso degli antibiotici fornendogli indicazioni importanti sui fenotipi di resistenza più o meno palesi ritrovati attraverso le prove di laboratorio e sul loro significato.

Obiettivi di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza sono:

- Descrivere e monitorare nel tempo il fenomeno
- Identificare e valutare la diffusione di resistenze nuove e di nuovi meccanismi di resistenza
- Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici
- Orientare le linee guida per l'uso di antibiotici in terapia e profilassi
- Ridurre l'incidenza delle I.O.
- Stabilire un sistema di allerta epidemiologica
- Rappresentare un controllo di qualità dei laboratori
- Informare e formare gli operatori sanitari

Un sistema di sorveglianza integrato e con garanzie di qualità permette di ottenere dati epidemiologici necessari per le decisioni che riguardano terapia e profilassi antibatteriche e per introdurre linee guida che portino alla riduzione delle infezioni e, contemporaneamente, dei costi delle terapie antibiotiche.

Per la raccolta e l'elaborazione dei dati è stata utilizzata una piattaforma informatica per la sorveglianza delle infezioni nosocomiali in dotazione al Dipartimento Medicina di Laboratorio denominata "MERCURIO", prodotta dalla ditta Noemalife, il cui modulo base " Osservatorio epidemiologico" consente una analisi statistica dei dati ricavati dal Sistema Informatico di Laboratorio (LIS).

La qualità dei dati è garantita dal sistema qualità in atto nelle UU.OO. del Dipartimento Strutturale di Medicina di Laboratorio e basato sull' esecuzione costante di Controlli di Qualità Interni ed Esterni, su un Sistema Qualità certificato ISO 9001:2000 e ISO 15189 e accreditato JCI per le U.O. dell'Ospedale di Trento, sull'utilizzo di un Programma "Esperto" per la valutazione dei risultati degli antibiogrammi ed una revisione critica dei dati sia in fase di produzione che di elaborazione.

I dati elaborati, relativi al primo semestre 2009, sono presentati come dati globali per tipologia di microrganismo, ma sono disponibili, su richiesta, le elaborazioni per tipologia di Richiedente (tipologia di reparto, Dipartimento, singola Unità Operativa, etc.) e per tipologia di Materiale. I risultati sono stati elaborati dopo eliminazione dei dati ridondanti, primo antibiotipo dello stesso microrganismo, isolato dallo stesso paziente nell'arco di 30 giorni ma al fine di normalizzare i dati per tutti i presidi sanitari, ospedalieri e residenziali, è stata introdotta una ulteriore restrizione sui microrganismo selezionati, basandosi non tanto sul numero dei ceppi isolati ma sul numero dei pazienti coinvolti. Tale limitazione consente di avere dati strutturati in maniera più omogenea e meglio confrontabili tra le diverse aree di attività o presidi sanitari limitando anche l'errore conseguente ai ricoveri prolungati oltre i 30 giorni. Sono stati eliminati anche tutti i dati per i quali non sono risultate disponibili le elaborazioni per un numero minimo di 10 isolati e i dati relativi a fenotipi impossibili o improbabili su cui non è stato possibile effettuare test di conferma.

L'applicazioni di alcuni criteri di refertazione ed interpretazione dei test di sensibilità diversi tra i laboratori della APSS possono essere stati causa di errori nell'elaborazione dei dati. Tali possibili errori sono in particolare a carico delle *Enterobacteriaceae* potenziali produttori di beta-lattamasi inducibili e di *P.aeruginosa*. Poiché la gran parte degli isolamenti è stata effettuata nei laboratori di Trento e Rovereto, i cui dati sono stati interpretati in maniera univoca il margine statistico di errore appare estremamente limitato e può riassumersi in una modesta sovrastima delle percentuali di resistenza ai beta-lattamici relativamente ai microrganismi sopra citati in particolare per *Pseudomonas aeruginosa*.

Per alcuni microrganismi, in particolare per alcuni presidi ospedalieri, non è stato possibile effettuare l'elaborazione dei dati per la scarsa significatività statistica del numero di isolati.

I metodi utilizzati per l'esecuzione degli antibiogrammi sono stati: microdiluizione in brodo su sistema Microscan ed Autoscan della ditta Dade-Behring (Siemens) in tutti i laboratori dei presidi ospedalieri dell' APSS e Vitek 2 della ditta BioMerieux nel solo laboratorio dell' Ospedale di Rovereto, agar-diffusione secondo Kirby-Bauer ed E-test.

Sono stati selezionati i microrganismi più importanti per prevalenza o per le caratteristiche di multiresistenza ai chemioterapici e, per ciascuno di questi, gli antibiotici clinicamente più significativi. Per confronto sono riportati anche i dati registrati nel 2008. Il report è stato redatto secondo i principi di stesura dei report sinottici annuali.

Nelle tabelle dei risultati non vengono riportati gli antibiotici verso i quali i microrganismi hanno una resistenza naturale. Molte specie batteriche presentano un'intrinseca resistenza agli antibiotici che deve essere sempre ricordata indipendentemente dall'esito di un saggio di sensibilità.

La Tabella 1 riporta esempi di resistenza intrinseca in alcuni patogeni di frequente riscontro

Specie	Resistenza naturale
<i>Enterobacteriaceae</i>	Penicillina, glicopeptidi, acido fusidico, macrolidi clindamicina, linezolid, streptogramine, mupirocina.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicillina, amoxicillina, cefalosporine di I generazione.
<i>P.aeruginosa</i>	Ampicillina, amoxicillina, co-clavulanato, cefalosporine di I e II generazione, cefotaxime, ceftriaxone, acido nalidixico, trimetoprim.
<i>B.cepacia</i>	Ampicillina, amoxicillina, cefalosporine di I generazione, colistina, aminoglicosidi.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Tutti i β -lattamici eccetto ticarcillina-clavulanato, aminoglicosidi.
<i>Salmonella spp.</i>	Cefuroxime (attivo in vitro, non attivo in vivo).
<i>Klebsiella spp., Citrobacter diversus</i>	Ampicillina, amoxicillina, carbenicillina, ticarcillina.
<i>Enterobacter spp., C. freundii</i>	Ampicillina, amoxicillina, co-clavulanato, cefalosporine di I generazione.
<i>Proteus mirabilis</i>	Colistina, nitrofurantoina.
<i>Proteus vulgaris</i>	Ampicillina, amoxicillina, cefuroxime, colistina, nitrofurantoina.
<i>M. morgani</i>	Ampicillina, amoxicillina, co-clavulanato, cefalosporine di I generazione, cefuroxime, colistina, nitrofurantoina.
<i>Providencia spp.</i>	Ampicillina, amoxicillina, co-clavulanato, cefalosporine di I generazione, cefuroxime, gentamicina, netilmicina, tobramicina, colistina, nitrofurantoina.
<i>Serratia spp.</i>	Ampicillina, amoxicillina, co-clavulanato, cefalosporine di I generazione, cefuroxime, colistin.
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ampicillina, amoxicillina, carbenicillina, ticarcillina, cefalosporine di I generazione.
<i>Campylobacter jejuni, Campylobacter coli</i>	Trimetoprim.
<i>H. influenzae</i>	Penicillina G, eritromicina, clindamicina.
<i>M. catarrhalis</i>	Trimetoprim.
Batteri gram-positivi	Aztreonam, temocillina, colistina acido nalidixico.
Streptococchi	Acido fusidico, aminoglicosidi (eccetto casi di sinergismo)*
<i>S. pneumoniae</i>	Trimetoprim, aminoglicosidi.
<i>S. aureus meticillino-resistenti</i>	Tutti i β -lattamici e carbapenemici
Enterococchi	Penicillina G, carbenicillina, ticarcillina, tutte le cefalosporine, aminoglicosidi*, mupirocina.
<i>Listeria</i>	Cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni.
*Basso livello di resistenza: gli aminoglicosidi sono utili per il sinergismo con le penicilline contro i piú comuni streptococchi e enterococchi.	

Tabella 1 - Resistenza intrinseca in patogeni usuali (adattata da Livermore et al.).

COMMENTO

Gram Positivi:

Gli **enterococchi** rappresentano una delle cause più frequenti di infezione ospedaliera e vengono selezionati dalla terapia con cefalosporine e altri antibiotici verso i quali essi sono resistenti, vengono trasmessi da un paziente all'altro soprattutto per mezzo delle mani del personale, con i dispositivi o gli apparecchi medicali. Gli enterococchi rappresentano i microrganismi di più frequente isolamento, dopo *E.coli*, da materiali urinari ma possono essere causa di sepsi, endocarditi ed infezioni di ferite e vie biliari. Uno dei maggiori problemi presentati dagli enterococchi è costituito dalla loro elevata resistenza verso gli antibiotici più comunemente usati per trattare le infezioni sostenute da microrganismi Gram-positivi; *E. faecium* di solito è molto più resistente di *E. faecalis*. Questi microrganismi non sono solo intrinsecamente resistenti a un gran numero di antimicrobici, ma mostrano anche una grande abilità nell'acquisire nuovi meccanismi di refrattarietà ai farmaci.

I ceppi di *E. faecalis* isolati nel 2009 presentano ancora una buona sensibilità all'ampicillina anche se con evidenza di una tendenza alla riduzione, da confermare con i dati annuali. Del tutto occasionale è il riscontro di resistenza ai glicopeptidi evidenziata solo a Trento e Rovereto anche se con diversi fenotipi di resistenza (VanA a Trento, VanB a Rovereto?).

Enterococcus faecalis

1° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	92.9	87.9	100.0	83.3	100.0	80.3	100.0	97.7	98.4	96.9
Vancomicina	99.3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.4	100.0	100.0
Teicoplanina	99.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.5	100.0	98.4	100.0	100.0

2008

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	97.4	96.5	100.0	91.7	97.6	95.0	100.0	99.5	96.1	98.1
Vancomicina	99.8	100.0	100.0	100.0	97.6	100.0	100.0	100.0	100.0	99.7
Teicoplanina	99.6	100.0	100.0	100.0	97.6	99.4	100.0	100.0	100.0	99.7

Gli **stafilococchi**, in particolare *Staphylococcus aureus*, continuano ad essere una delle più importanti cause di infezioni della cute e dei tessuti molli, respiratorie e batteriemie ospedaliere e comunitarie in tutto il mondo. L'emergenza di resistenza ad alti livelli alla penicillina seguita dalla diffusione di ceppi resistenti alle penicilline penicillinasi-resistenti (capostipite la meticillina), ai macrolidi, alle tetracicline, agli aminoglicosidi, e recentemente ai glicopeptidi ha trasformato la terapia delle infezioni stafilococciche in una vera sfida.

Nel 2009, rispetto al 2008, lievemente in calo risulta la sensibilità media alla meticillina nelle RSA ed in alcuni presidi ospedalieri come: Cavalese, Cles, Rovereto e Trento. Tranne che a Borgo, Cles e Tione la meticillino-resistenza risulta in tutti i presidi superiore al 30%, valore che comporta la necessità di considerare che un'infezione, accertata o sospetta, da *S.aureus* possa essere sostenuta da ceppi MRSA. Si ricorda che i ceppi meticillino-resistenti sono, *in vivo*, resistenti a tutti i beta-lattamici compresi i carbapenemici, le penicilline antistafilococciche e le associazioni con inibitori suicidi delle beta-lattamasi.

Non si evidenziano riduzioni della sensibilità ai glicopeptidi.

Tra gli stafilococchi coagulasi-negativi è stato preso in considerazione *S.epidermidis*, essendo quello di più frequente isolamento. Rispetto al 2008 la meticillino-resistenza risulta mediamente stabile.

Staphylococcus aureus

1° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cavalese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rovereto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Meticillina	64.4	67.5	78.6	63.6	82.1	51.5	84.6	60.6	22.6	86.4

2008

% SENSIBILITA'										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cavalese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rovereto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Meticillina	64.0	52.4	46.7	80.0	88.9	54.1	53.3	68.6	24.7	83.0

Staphylococcus epidermidis

1° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cavalese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rovereto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Meticillina	35.1	38.5	50.0	N.s.	30.0	27.8	N.s.	35.6	N.s.	58.5

2008

% SENSIBILITA'										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cavalese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rovereto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Meticillina	35.5	31.1	30.8	47.8	43.3	37.5	38.9	32.2	0.0	57.1

Le infezioni da *S.pneumoniae* sono tra le più importanti cause di morte specialmente nel paziente anziano. Nell'eziologia delle infezioni respiratorie il ruolo svolto dallo pneumococco, sia in ambito comunitario che ospedaliero, risulta di primaria importanza. Esso è infatti la principale causa di polmonite e di quadri meno caratteristici quali otiti e sinusiti acute. L'interessamento dei seni paranasali, nonché la localizzazione mastoidea possono risultare il focolaio di partenza di una meningite acuta, quadro di notevole gravità anche per i possibili reliquati neurologici.

L'introduzione in terapia della penicillina negli anni '40 ha ridotto drasticamente la mortalità per infezioni come meningite e polmonite. L'efficacia terapeutica della penicillina è stata messa in discussione dall'emergenza di ceppi penicillino-resistenti a partire dal 1967. Da allora la resistenza alla penicillina è stata descritta in numerose parti del mondo e particolarmente nell'ultimo decennio, si è registrato un forte incremento della resistenza a livello mondiale.

La penicillino-resistenza è spesso accompagnata da resistenza anche ad altri antibiotici come macrolidi, cotrimossazolo, tetracicline e cloramfenicolo.

La percentuale di sensibilità alla penicillina appare in riduzione negli ospedali di Trento e Rovereto anche se è importante segnalare che la gran parte di questi isolati ha presentato una resistenza a bassi livelli per cui alte dosi di penicilline endovena sono, in genere, efficaci nel trattamento della polmonite pneumococcica dell'adulto. Stabile la resistenza ai macrolidi anche se nell'ospedale di Trento è evidente una riduzione e a Rovereto un modesto incremento.

Streptococcus pneumoniae

1° semestre 2009

% RESISTENZA										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Penicillina Low Level Resistance	11.3	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	9.1	N.s.	17.2	N.s.	15.7
Penicillina High Level Resistance	0.0	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	0.0	N.s.	0.0	N.s.	3.9
Eritromicina	28.0	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	22.2	N.s.	33.3	N.s.	35.2

2008

% RESISTENZA										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Penicillina Low Level Resistance	9.8	N.s.	N.s.	N.s.	7.7	5.6	N.s.	2.9	N.s.	15.2
Penicillina High Level Resistance	4.1	N.s.	N.s.	N.s.	0.0	5.6	N.s.	2.9	N.s.	1.3
Eritromicina	29.9	N.s.	N.s.	N.s.	3.8	16.7	N.s.	44.1	N.s.	33.3

N.s.: Numero di isolati statisticamente non significativo (< 10)

Gram negativi:

Enterobacteriaceae:

Le *Enterobacteriaceae* rappresentano un vasto gruppo eterogeneo di bacilli gram-negativi che abitualmente risiedono nell'intestino dell'uomo e degli animali. Alcuni microrganismi enterici, ad esempio, *Escherichia coli*, fanno parte della popolazione microbica normale e accidentalmente sono patogeni, mentre altri, le shigella e le salmonelle, lo sono regolarmente per l'uomo. Sono i microrganismi di più frequente isolamento nei laboratori di batteriologia clinica e rappresentano i patogeni più comuni. Sono causa di un gran numero di infezioni che possono variare dalle più comuni infezioni urinarie ad infezioni intestinali, sistemiche, sepsi e batteriemie. Sono portatori di vari meccanismi di resistenza, in particolare sono produttori di β -lattamasi di vario tipo.

La gran parte di isolamenti di *E.coli* risulta di provenienza urinaria. Si conferma il trend in diminuzione della sensibilità di *E. coli* ad Ampicillina. Tale tipo di resistenza è dovuta alla produzione di una beta-lattamasi plasmidica di tipo TEM-1 che conferisce resistenza, in vivo, anche a Piperacillina, Ticarcillina e Cefalotina, ed è inibita dagli inibitori suicidi delle beta-lattamasi (Clavulanato, Sulbactam e Tazobactam). Buona risulta la sensibilità nei confronti degli aminoglicosidi e stabili, rispetto all'anno precedente, appaiono i livelli di sensibilità al cotrimossazolo.

Nel primo semestre del 2009 si conferma la tendenza alla stabilizzazione dei valori di resistenza per i fluorochinoloni, negli ospedali. Analogamente le cefalosporine di 3° generazione registrano una attività stabile sia negli ospedali che nelle RSA. Questo conferma che anche la prevalenza di ESBL appare sostanzialmente stabile rispetto al 2008. Il dato specifico di prevalenza delle ESBL non è riportato per la mancanza di dati omogenei tra i vari centri, ma questi sono desumibili utilizzando come marker surrogato la resistenza alle cefalosporine di 3° generazione.

Le ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) sono enzimi mediati da plasmidi che derivano da mutazioni di beta-lattamasi, selezionati dall'uso estensivo di cefalosporine a spettro allargato. Inattivano tutte le penicilline, tutte le cefalosporine e l'aztreonam, ma non sono attive nei confronti di cefamicine e carbapenemici e sono generalmente inibite dagli inibitori delle beta-lattamasi. Spesso i ceppi produttori di ESBL sono resistenti a Trimethoprim/Sulfametossazolo e agli aminoglicosidi (plasmidi che codificano per le ESBL possono trasportare geni di resistenza a queste molecole) e ai fluorochinoloni (resistenza cromosomica associata).

Il primo problema posto dai microrganismi produttori di ESBL è quello della corretta diagnosi di laboratorio. I problemi più gravi si registrano nella gestione clinica delle infezioni da ceppi produttori di ESBL, in modo particolare nelle gravi infezioni ospedaliere in pazienti defedati o immunocompromessi (polmoniti, sepsi e infezioni del sistema nervoso), infatti la presenza di un'infezione da ceppi produttori di ESBL aumenta la mortalità, prolunga la degenza, aumenta i costi e riduce i tassi di risposta clinica. Le uniche opzioni valide nelle infezioni gravi attualmente sono gli antibiotici della classe dei carbapenemi.

In considerazione del gran numero di isolati di provenienza urinaria si segnala l'elevata attività di fosfomicina e nitrofurantoina, farmaco quest'ultimo che può rappresentare la più idonea alternativa terapeutica in pazienti con infezioni delle vie urinarie non complicate sostenute da ceppi produttori di ESBL.

Escherichia coli

1° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cava- lese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rovereto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Ampicillina	48.3	50.0	43.8	52.5	50.7	45.4	39.0	49.2	36.0	54.9
Amoxi./clav.	80.1	71.1	74.5	80.0	82.8	77.4	82.8	81.9	63.0	83.9
Pip./tazobac.	94.5	91.4	91.7	96.7	95.8	94.7	98.0	94.2	90.6	95.7
Cefotaxime	90.3	83.5	85.7	91.7	95.7	84.8	91.4	90.8	71.8	95.4
Ciprofloxacina	74.8	71.3	68.0	86.7	80.1	72.8	82.8	73.1	46.2	82.0
Gentamicina	88.8	83.7	85.7	96.6	93.6	88.1	94.8	87.5	80.5	91.9
Imipenem	99.9	98.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Cotrimoxazolo	70.7	61.5	70.8	51.6	74.5	71.4	69.0	73.5	55.6	72.4
Fosfomicina	97.9	98.5	100.0	94.4	97.6	N.t.	100.0	98.0	95.7	98.5
Nitrofurant.	93.4	89.9	97.1	96.3	95.1	93.9	95.6	92.1	88.3	94.7

2008

% SENSIBILITA'										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cava- lese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rovereto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Amoxi./clav.	80.0	82.1	81.5	87.6	80.4	75.5	81.3	80.6	61.0	84.5
Pip./tazobac.	95.2	94.6	95.1	96.7	96.3	96.8	94.6	94.2	87.1	96.6
Cefotaxime	89.7	85.7	97.2	94.2	95.5	82.7	91.2	90.5	71.4	95.2
Ciprofloxacina	75.5	69.1	76.9	86.7	78.7	71.5	68.3	75.3	45.8	82.2
Gentamicina	89.1	83.9	89.3	95.0	91.3	88.2	93.2	88.6	80.3	92.0
Imipenem	99.7	99.3	100.0	100.0	100.0	N.t.	100.0	99.7	100.0	99.9
Cotrimoxazolo	71.2	71.2	74.5	75.2	73.2	71.9	58.3	70.2	58.0	76.2
Fosfomicina	98.3	96.5	97.5	99.0	99.1	N. t.	100.0	98.2	94.5	98.4
Nitrofurant.	93.8	97.3	96.8	100.0	94.5	94.1	96.4	92.0	90.2	95.1

N.t.: Molecola non testata nei saggi di sensibilità

Per quanto riguarda *Klebsiella* sono riportati i dati relativi a *K. pneumoniae*, che rappresenta la specie più isolata. *Klebsiella* è un microrganismo produttore di una beta-lattamasi di classe 2b che gli conferisce una resistenza naturale all'ampicillina ma che è frequentemente superata dall'associazione con inibitori suicidi delle beta-lattamasi. Anche per *K.pneumoniae* si evidenzia la tendenza all'aumento di resistenza alle cefalosporine di 3° generazione legata alla diffusione delle ESBL e delle beta-lattamasi AmpC. Si mantiene buona l'attività dei fluorochinoloni, ma anche per queste molecole si registra una preoccupante tendenza all'aumento di resistenze in particolare a Trento e Cles. Ottima l'attività di aminoglicosidi e carbapenemici. Tra i farmaci di utilizzo urinario ancora buona l'attività di cotrimossazolo e fosfomicina, ridotta quella della nitrofurantoina.

Klebsiella pneumoniae

I° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Amoxi./clav.	81.1	93.3	N.s.	N.s.	63.6	91.7	N.s.	78.0	84.6	91.5
Pip./tazobac.	86.2	93.3	N.s.	N.s.	81.8	87.5	N.s.	83.7	79.2	94.1
Cefotaxime	88.8	100.0	N.s.	N.s.	72.7	91.7	N.s.	87.4	69.2	94.7
Ciprofloxacina	84.8	93.3	N.s.	N.s.	63.6	94.1	N.s.	81.1	82.1	92.7
Gentamicina	93.9	100.0	N.s.	N.s.	90.9	97.0	N.s.	91.7	96.4	97.4
Imipenem	99.4	100.0	N.s.	N.s.	100.0	100.0	N.s.	98.9	100.0	100.0
Cotrimoxazolo	81.5	93.3	N.s.	N.s.	72.7	88.6	N.s.	77.3	72.4	85.3
Fosfomicina	81.1	83.3	N.s.	N.s.	88.9	N.t.	N.s.	79.7	82.4	77.9
Nitrofurant.	42.7	72.7	N.s.	N.s.	N.s.	38.1	N.s.	37.8	33.3	53.3

2008

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Amoxi./clav.	85.3	88.9	N.s.	N.s.	93.5	92.5	N.s.	81.1	88.4	91.3
Pip./tazobac.	90.1	88.2	N.s.	N.s.	93.5	95.5	N.s.	87.6	89.4	93.7
Cefotaxime	90.1	88.2	N.s.	N.s.	90.3	90.2	N.s.	89.9	79.7	95.2
Ciprofloxacina	88.2	88.2	N.s.	N.s.	90.6	92.8	N.s.	86.6	85.3	93.8
Gentamicina	93.8	88.2	N.s.	N.s.	100.0	96.3	N.s.	93.1	95.7	97.4
Imipenem	99.6	100.0	N.s.	N.s.	100.0	N.t.	N.s.	99.5	100.0	100.0
Meropenem	100.0	N.t.	N.s.	N.s.	100.0	100.0	N.s.	100.0	100.0	99.2
Cotrimoxazolo	84.7	82.4	N.s.	N.s.	87.1	93.9	N.s.	81.0	80.9	91.1
Fosfomicina	85.6	84.6	N.s.	N.s.	81.8	N. t.	N.s.	85.8	83.0	76.7
Nitrofurant.	41.1	46.2	N.s.	N.s.	40.0	56.3	N.s.	35.7	46.8	46.7

N.s.: Numero di isolati statisticamente non significativo (< 10)

N.t.: Molecola non testata nei saggi di sensibilità

P. mirabilis è l'unica proteacea a non possedere resistenza intrinseca all'ampicillina ma i livelli di sensibilità a questo farmaco appaiono comunque in calo, in particolare nei presidi di Rovereto e Cles. Per i carbapenemici viene segnalata l'assenza di resistenza al meropenem, generalmente più attivo dell'imipenem nei confronti di questo microorganismo. Bassa appare l'attività dei fluorochinoloni, marcatamente ridotta nelle RSA, e del cotrimossazolo. Tra gli aminoglicosidi sembrano stabili livelli di sensibilità alla gentamicina. Tra i farmaci specificatamente urinari si ricorda che *P.mirabilis*, come tutte le proteacce, è intrinsecamente resistente alla nitrofurantoina ma la fosfomicina mantiene ancora una discreta attività.

Proteus mirabilis

1° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	43.3	45.5	N.s.	N.s.	42.9	53.8	40.0	37.9	33.3	61.9
Amoxi./clav.	88.9	81.8	N.s.	N.s.	78.6	88.9	90.0	92.4	82.6	94.2
Pip./tazobac.	97.7	100.0	N.s.	N.s.	100.0	92.3	100.0	98.5	89.7	98.9
Cefotaxime	81.4	90.9	N.s.	N.s.	71.4	90.0	70.0	78.8	59.4	85.8
Ciprofloxacina	66.2	63.6	N.s.	N.s.	73.3	60.0	63.6	68.7	33.3	76.8
Gentamicina	73.7	72.7	N.s.	N.s.	71.4	92.0	70.0	68.2	73.5	82.1
Meropenem	100.0	100.0	N.s.	N.s.	N.s.	100.0	*100.0	100.0	97.6	100.0
Cotrimoxazolo	44.7	27.3	N.s.	N.s.	64.3	56.0	20.0	42.4	37.7	58.2
Fosfomicina	83.0	80.0	N.s.	N.s.	76.9	N.t.	90.0	83.7	60.3	83.7

2008

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	43.7	55.6	N.s.	N.s.	33.3	68.0	N.s.	35.2	30.1	52.8
Amoxi./clav.	89.2	89.3	N.s.	N.s.	95.2	92.3	N.s.	87.6	83.5	89.2
Pip./tazobac.	97.1	100.0	N.s.	N.s.	100.0	100.0	N.s.	94.2	95.5	98.9
Cefotaxime	74.8	77.8	N.s.	N.s.	90.5	84.3	N.s.	67.5	59.7	86.3
Ciprofloxacina	62.7	59.3	N.s.	N.s.	72.7	72.0	N.s.	55.0	39.7	71.4
Gentamicina	71.5	70.4	N.s.	N.s.	57.1	82.0	N.s.	71.9	61.6	78.3
Meropenem	100.0	*100.0	N.s.	N.s.	*100.0	100.0	N.s.	100.0	100.0	100.0
Cotrimoxazolo	45.4	33.3	N.s.	N.s.	36.4	49.0	N.s.	51.2	36.0	53.5
Fosfomicina	73.8	75.0	N.s.	N.s.	70.0	N. t.	N.s.	75.0	56.2	72.8

* La percentuale di resistenza riportata come meropenem, per l'ospedale di Borgo V.na e Tione si riferisce a imipenem

N.s.: Numero di isolati statisticamente non significativo (< 10)

N.t.: Molecola non testata nei saggi di sensibilità

Pseudomonas aeruginosa è responsabile del 10-20% circa delle infezioni nosocomiali. La sua importanza come patogeno nosocomiale è ben evidenziata dal fatto che tale microrganismo è effettivamente il più frequente germe isolato da infezioni ospedaliere. *P.aeruginosa*, oltre a presentare refrattarietà a molte classi di farmaci (penicilline, cefalosporine di prima e seconda generazione, tetracicline, macrolidi, cloramfenicolo, sulfamidici) dovuta a mancata penetrazione di queste molecole, evolve molto frequentemente verso una multiresistenza nei confronti di farmaci inizialmente attivi.

Dall'analisi dei dati l' incremento della resistenza ai carbapenemici sembra essere bloccata nel 2009. Ad ulteriori controlli effettuati tra i ceppi resistenti ai carbapenemici, isolati presso il laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale di Trento, appaiono però in aumento i ceppi produttori di metallo-beta-lattamasi. Solo amikacina e carbapenemici mantengono, comunque, ancora una certa attività rispetto alle altre molecole, con percentuali di resistenza inferiori al 30%.

Pseudomonas aeruginosa

1° semestre 2009

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ceftazidime	* 66.9	xxx	N.s.	N.s.	80.0	61.8	N.s.	79.5	* 56.3	* 79.8
Piperacillina	* 65.9	xxx	N.s.	N.s.	84.6	55.2	N.s.	84.2	* 47.6	* 69.2
Imipenem	79.5	76.7	N.s.	N.s.	78.9	66.7	N.s.	84.5	63.5	85.9
Meropenem	76.6	75.0	N.s.	N.s.	N.s.	61.3	N.s.	83.3	67.6	85.9
Gentamicina	67.3	62.5	N.s.	N.s.	68.4	56.7	N.s.	69.9	64.5	68.6
Amikacina	87.3	87.5	N.s.	N.s.	79.9	74.1	N.s.	90.4	81.0	88.2
Ciprofloxacina	65.7	73.3	N.s.	N.s.	63.2	56.3	N.s.	66.9	54.0	68.1

2008

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ceftazidime	* 31.5	81.1	76.5	64.3	96.5	69.5	64.3	68.9	*46.0	* 61.8
Piperacillina	* 56.8	87.2	91.0	57.1	92.9	81.6	71.4	77.1	*46.3	* 59.1
Imipenem	75.1	83.1	88.2	100.0	63.0	68.0	62.5	75.5	68.1	85.5
Meropenem	75.2	84.8	N.s.	N.s.	N.s.	70.5	N.s.	74.8	67.9	89.1
Gentamicina	65.8	65.7	75.0	71.4	75.0	69.0	73.3	62.5	56.2	66.6
Amikacina	85.8	86.6	87.5	85.7	86.2	90.3	92.3	83.6	86.0	86.5
Ciprofloxacina	67.7	69.1	64.7	85.7	74.1	64.3	46.2	67.3	57.4	72.9

* Dato sottostimato per l'applicazione di diverse regole di interpretazione dei saggi di sensibilità per i beta-lattamici tra i laboratori della APSS

xxx Dato non riportato

N.s.: Dato statisticamente non significativo

Il "Problema" RSA

Negli ultimi anni le modalità di assistenza agli anziani per condizioni acute o croniche si sono profondamente modificate. Le forme di assistenza e, soprattutto, i luoghi dell'assistenza sono molto diversificati: dal domicilio del paziente alle residenze sanitarie assistenziali (RSA). Tutto ciò ha creato problemi nuovi per la qualità dell'assistenza. La letteratura internazionale riporta frequenze di infezione sovrapponibili tra le strutture di assistenza agli anziani per acuti e lungodegenze. I fattori che influenzano il rischio infettivo nelle strutture assistenziali per anziani sono principalmente legati a:

- caratteristiche dell'ospite (età, patologie concomitanti, stato mentale, trattamenti farmacologici frequenti, esposizione a procedure invasive);
 - caratteristiche della struttura (ambienti confinati, organizzazione dell'assistenza sanitaria, disponibilità di servizi diagnostici);
 - risorse umane (numero e professionalità del personale per l'assistenza, familiari, visitatori della struttura);
- Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani
- difficoltà nel porre diagnosi di infezione (presentazione subdola dei segni e sintomi di infezione, difficoltà di comunicazione, accesso limitato ai servizi diagnostici);

- standard assistenziali non rispettati (isolamento degli anziani infetti, misure di barriera e lavaggio delle mani, disinfezione/sterilizzazione dei presidi, ecc.);
- uso/abuso di antibiotici, con il conseguente fenomeno della resistenza antibiotica.

Molti autori hanno segnalato un uso intensivo e spesso inappropriato di antibiotici nelle strutture per anziani con conseguenze significative in termini di sviluppo delle resistenze. Gli antibiotici rappresentano il farmaco più comunemente prescritto per questa fascia di pazienti: raggiungono infatti il 40% di tutti i farmaci prescritti per via sistemica e il 25-70% delle somministrazioni sono state considerate non appropriate.

Al problema delle infezioni acquisite nelle strutture si aggiunge quindi quello del ricorso eccessivo e spesso ingiustificato ad antibiotici, che determina l'aggravarsi del problema della selezione e circolazione di microrganismi antibioticoresistenti. Questi organismi possono:

- essere introdotti nella struttura da un ospite colonizzato o infetto (che li ha spesso acquisiti durante un precedente ricovero ospedaliero);
- essere acquisiti ex novo da un altro paziente o operatore colonizzato;
- selezionarsi per effetto dell'uso/abuso di antibiotici.

Gli anziani colonizzati con organismi resistenti rimangono portatori per anni e costituiscono persistenti fonti di infezione per una futura diffusione epidemica ed un continuo reservoir di microrganismi multiresistenti per le altre aree assistenziali (ospedali, comunità).

I dati rilevati nelle RSA della Provincia di Trento evidenziano che il fenomeno della frequenza di microrganismi multiresistenti è particolarmente accentuato. Le prevalenze di MRSA, microrganismi produttori di ESBL, *Pseudomonas* multiresistenti sono molto più alte che all'interno degli ospedali e anche delle tradizionali aree nosocomiali a maggiore rischio. Le infezioni più frequenti sono le infezioni urinarie ma le infezioni di altri distretti (respiratorie, cutanee, gastroenteriche, sistemiche, etc.) sono probabilmente sottostimate risentendo di un margine di errore dovuto al ridotto ricorso al supporto diagnostico dei laboratori di microbiologia.

Sarebbe opportuno che i programmi di controllo delle infezioni siano estesi a tutte le strutture assistenziali e prioritariamente alle RSA che si sono confermate le strutture a maggiore rischio di infezione.

CONCLUSIONI

Il contesto epidemiologico di antibioticoresistenza della Provincia di Trento evidenziato dai dati presentati necessita di alcune considerazioni.

- 1) La prevalenza di meticillino-resistenza è tendenzialmente più bassa rispetto ad altre realtà nazionali, ma resta comunque superiore al 30%. Tale dato impone ai clinici di considerare, nella terapia empirica, l'utilizzo di molecole anti-MRSA. Favorevoli appaiono i dati di sensibilità a rifampicina, ideale nella terapia in associazione con i glicopeptidi e cotrimossazolo. Clinicamente rilevante è la valutazione dei valori di MIC ai glicopeptidi degli isolati di *S. aureus* che è in grado di identificare ceppi che, sensibili *in vitro*, sono in realtà tolleranti o resistenti *in vivo* in rapporto alla sede di localizzazione, all'entità dell'inoculo microbico, alle caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica dei glicopeptidi. I glicopeptidi, farmaci di elezione nella terapia delle infezioni da MRSA, da un lato hanno coefficienti di penetrazioni variabili in rapporto al distretto anatomico (<20% a livello polmonare) dall'altro risentono fortemente dell'effetto inoculo che può essere causa di una significativa riduzione del potere battericida (effetto Eagle). L'acquisizione di tali dati è di particolare rilievo per selezionare la prescrizione di molecole come il linezolid, potenziale prima linea, grazie alle buone caratteristiche di farmacodinamica, per le infezioni polmonari e daptomicina, potenziale farmaco di scelta per le infezioni ad elevata carica batterica (es. endocarditi, artriti settiche) in considerazione dell'elevata e rapida attività battericida anche in presenza di cariche microbiche elevate.
- 2) Non appare preoccupante lo stato delle resistenze verso gli enterococchi anche se non siamo in grado di valutare correttamente il fenomeno della diffusione dei ceppi VRE anche come colonizzanti, in particolare nelle unità operative a maggiore rischio. Sarà importante per il futuro disporre anche di dati relativi all'effetto sinergico degli aminoglicosidi, la resistenza ad alti livelli di questi farmaci ne condiziona l'uso nel regime di associazione con i beta-lattamici o i glicopeptidi nelle infezioni invasive quali endocarditi, osteomieliti ed infezioni in immunodepressi
- 3) La resistenza a cotrimossazolo e chinoloni di *E. coli* è attestata su valori vicini al 25-30%, limitando fortemente la possibilità di impiego di tali farmaci nel trattamento empirico delle infezioni non complicate delle vie urinarie e rendendo necessario cercare di indirizzare la prescrizione empirica delle infezioni non complicate delle vie urinarie verso molecole alternative come fosfomicina e nitrofurantoina.

- 4) La tendenza a un aumento dei ceppi di batteri gram negativi produttori di ESBL, in particolare *E.coli*, beta-lattamasi AmpC e di *Pseudomonas* resistenti ai carbapenemici costituisce un campanello d'allarme ed ha un forte impatto clinico nella valutazione terapeutica di infezioni da batteri Gram negativi.
- 5) La crescente diffusione di resistenze e di microrganismi multi o pan-resistenti impone l'adozione di misure, semplici ma efficaci, universalmente riconosciute come capaci di ridurre la diffusione delle resistenze microbiche e dei ceppi multiresistenti:
 - a) Attenta applicazione delle precauzioni universali, da contatto, droplets e respiratorie, in particolare l'utilizzo di guanti e camici puliti nell'assistenza dei pazienti portatori di questi ceppi e lavaggio delle mani dopo aver assistito un paziente con infezione o portatore. Tali precauzioni devono essere scrupolosamente applicate anche nell'assistenza domiciliare e protetta e per questo è necessaria una attenta formazione del personale preposto
 - b) restrizione nell'uso di oxymino-cefalosporine: questa misura preventiva si è dimostrata la più efficace nel ridurre la prevalenza di ceppi produttori di ESBL. Va altrettanto sottolineato che l'uso di queste molecole (es. Cefotaxime, Ceftriaxone) è indicato in infezioni di particolare gravità e da germi "difficili". La loro prescrizione dovrebbe essere quindi riservata a situazioni particolari e ben individuate, in particolare questi antibiotici non andrebbero utilizzati in profilassi nella chirurgia pulita.
 - c) Anche la restrizione nell'uso dei fluorochinoloni ha dimostrato essere una misura preventiva efficace per la riduzione dei ceppi produttori di ESBL, ma anche per la riduzione dei ceppi di MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti).
 - d) I carbapenemici, i farmaci più attivi contro i microrganismi produttori di ESBL, devono essere utilizzati con particolari precauzioni in quanto il loro uso è un fattore di induzione di multiresistenze dovute alla produzione di carbapenemasi.
 - e) Sorveglianza attiva dei microrganismi multiresistenti o con fenotipi di resistenza rari o ad alta virulenza e diffusibilità.
 - f) Necessità, nel prossimo futuro, di valutare l'efficacia delle nuove molecole antimicrobiche (daptomicina, tigeciclina)
 - g) Adeguata politica degli antibiotici con applicazione dei criteri di terapia sequenziale (switch therapy, streamlining therapy) e cycling degli antibiotici.
 - h) Predisposizione di protocolli e linee guida di terapia e profilassi sulla base dei dati epidemiologici locali.

BIBLIOGRAFIA

1. CLSI. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; proposed Guidelines. 2005
2. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. M100-S18. 2008; 28 (1)
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77
4. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis*. 2005;40:562-73
5. EUCAST. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing. 2008
6. Evans ME. Selection of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* through exposure to ciprofloxacin but not to piperacillin/tazobactam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21:621-23
7. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, et al. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48:2431-36
8. Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-51; Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5: 189-95
9. Livermore, D. M., T.G. Winstanley, and K.P. Shannon. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J. Antimicrob. Chemother*. 2001, 48 (Suppl. S1): 87-102.
10. Lucet JC, Decre D, Fichelle A, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae in a university hospital. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1411
11. Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Causing Healthcare-associated Infections. *Emerg Infect Dis*. 2007;13 (2):236-42
12. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1050-8.
13. Pea F, Viale P. The antibiotic puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006 42:1764-71;
14. Peterson DL, Ko WC, Von Gottberg, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia implication of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004 ; 140:26-32
15. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the Epidemiological Profile and Laboratory Detection of Extended-Spectrum β -Lactamases. *CID* 2006; 42:153-63
16. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. 2008; *CMI*, 14 (6): 2-8
17. Sang-Oh L, Eun Sun L, et al. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum Beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(10):832-837
18. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:647-56.
19. Strausbaugh LJ, Siegel JD, Weinstein RA. Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: a tale of two guidelines. *Clin Infect Dis* 2006;42:828-35
20. Talbot TR. Two studies feed the debate on active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci carriage: to screen or not to screen. *J Infect Dis* 2007;195:314-17
21. Tenover FC, Emery SL, Spiegel CA, Bradford PA, Eells S, Endimiani RA, McGowan JE. Identification of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus* species can potentially improve reporting of cephalosporin susceptibility testing results. 2008; *JCM*,1797:1-24
22. Urban C, Segal-Maurer S, Rahall JJ. Consideration in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1268-74