

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	COMITATO AZIENDALE PER LA SORVEGLIANZA ED IL CONTROLLO INFEZIONI CORRELATE A PROCESSI ASSISTENZIALI	18 Luglio 2012
		Report 1° semestre
		Anno 2012

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

CIPASS



SORVEGLIANZA DELLE RESISTENZE BATTERICHE: REGISTRO PROVINCIALE

1° Semestre
Anno 2012

Componenti del CIPASS:

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

Redatto da: *Dott. Paolo Lanzafame*

INTRODUZIONE

La resistenza ai farmaci antimicrobici è fonte di preoccupazione e di allerta per tutte le organizzazioni sanitarie, in ragione dei costi clinici, sociali ed economici che essa induce. Studi e ricerche condotte sul fenomeno depongono a favore di un rapporto causale tra uso improprio degli antibiotici e comparsa delle resistenze, evidenziando che il largo impiego degli antibiotici, non solo in terapia umana, ma anche in campo veterinario e in agricoltura, ha consentito a popolazioni batteriche antibiotico-resistenti di selezionarsi rapidamente e di propagarsi sia in ambito ospedaliero sia in comunità, minando l'efficacia dei trattamenti e trasformando l'antibiotico-resistenza da fenomeno di ricerca in problema di sanità pubblica.

L'antibioticoresistenza è sicuramente la causa più importante di fallimento della terapia antinfettiva ed il consumo di antibiotici rappresenta uno dei principali capitoli di spesa farmaceutica che ad una attenta analisi appare sicuramente viziato da abusi ed inapproprietezza.

L'allarme per l'insorgenza e la diffusione dell'antibiotico-resistenza, con la consapevolezza della progressiva perdita di efficacia delle terapie antimicrobiche, si è concretizzato in iniziative a livello europeo: la Conferenza Europea di Copenhagen nel 1998, "The Microbial Threat", ha richiamato l'attenzione delle nazioni e degli operatori sanitari affinché tale problema sia considerato di importanza vitale per la salute della collettività ed ha aperto la strada ad una serie di iniziative volte a conoscere e controllare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza; nel 1999 il Consiglio Europeo ha inserito l'antibiotico-resistenza tra le priorità da affrontare da parte dei Paesi membri e nel 2001 in una risoluzione intitolata "una strategia contro la minaccia microbica" sono state fornite indicazioni per la costituzione di osservatori nazionali e locali sul fenomeno.

Anche se le radici di questa difficile situazione sono multifattoriali appare chiaro che l'emergenza della resistenza agli antibiotici è strettamente correlata con la pressione selettiva determinata dall'uso, spesso inappropriato, degli antibiotici. D'altra parte negli ultimi anni i confini tra ospedale e comunità sono progressivamente andati sfumando fino ad assumere caratteristiche di profonda interconnessione per la riduzione dei tempi di degenza, l'utilizzo degli ospedali con accessi di day-hospital e day-surgery ed il continuo e frequente scambio di pazienti tra gli ospedali ed i centri di riabilitazione o le strutture di ricovero protetto.

La determinazione dei profili di resistenza batterica e di appropriatezza dei trattamenti antibiotici è supportata al meglio dalla sorveglianza e monitoraggio continuo delle farmacoresistenze. La sorveglianza microbiologica garantisce informazioni di vitale importanza sui patogeni isolati dai pazienti non solo ospedalieri ma anche quelli ricoverati in strutture riabilitative o domiciliari ed i pazienti più propriamente comunitari.

La conoscenza corretta della situazione epidemiologica è in grado di incidere profondamente sulle scelte terapeutiche e 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.

Organizzazione e metodologia di produzione, raccolta ed analisi dei dati

Dal 1 gennaio 2011 i laboratori di microbiologia dell' APSS hanno aderito agli **standard europei (EUCAST)** per l'esecuzione e l'interpretazione degli antibiogrammi. Tale scelta rappresenta in realtà una necessità perchè:

- i *breakpoint* (i valori MIC di riferimento per definire la sensibilità e la resistenza) definiti da EUCAST sono gli unici ufficialmente riconosciuti dalla European Medicines Agency (EMA), che rappresenta l'organismo che autorizza la immissione dei farmaci in tutti i Paesi dell'Unione Europea;
- le procedure per la definizione dei *breakpoint* seguite da EUCAST appaiono trasparenti e più chiaramente motivate dal punto di vista microbiologico e farmacologico rispetto a quelle americane (CLSI) finora utilizzate;
- il sistema EUCAST è già in uso in molti paesi europei e la progressiva adozione da parte di tutti gli altri paesi membri permetterà di armonizzare i dati di sorveglianza raccolti a livello comunitario;
- tutti i documenti che descrivono le procedure per l'esecuzione dei saggi di sensibilità e i relativi *breakpoint* sono disponibili gratuitamente sul sito web di EUCAST (<http://www.eucast.org>).

Nella pratica l'adozione del sistema di interpretazione degli antibiogrammi secondo EUCAST comporta:

- in molti casi un abbassamento dei *breakpoint* clinici precedentemente in uso e di conseguenza per alcune specifiche combinazioni microrganismo-antibiotico si ha un'interpretazione dell'antibiogramma più "restrittiva", con una quota di isolati precedentemente considerati Sensibili ora possono risultare Intermedi o Resistenti;
- le nuove indicazioni EUCAST prevedono di non considerare, poichè ritenute non efficaci in ambito clinico, alcune molecole precedentemente refertate negli antibiogrammi di routine;
- EUCAST ha definito, oltre ai *breakpoint* clinici, un altro valore: il **cut off epidemiologico (ECOFF)**, che è la concentrazione che separa la popolazione selvaggia (*wild type*), che non presenta meccanismi di resistenza, dalla popolazione che invece li presenta; l'ECOFF può coincidere con il *breakpoint* clinico di sensibilità o essere inferiore ad esso; in quest'ultimo caso il microrganismo potrà essere considerato sensibile a quell'antibiotico ma a maggiore rischio di evolvere verso una resistenza, in tali casi potrebbe essere opportuno aumentare la posologia.

L'adesione alle linee guida EUCAST da parte dei laboratori di microbiologia dell' APSS, in questa prima fase, non è stata completa per la necessità di adeguare nel prossimo futuro il sistema informatico di laboratorio alle nuove esigenze. In particolare secondo i criteri EUCAST l'interpretazione deve basarsi unicamente sul valore di MIC in relazione al *breakpoint* clinico, senza possibilità di correzioni legate al riscontro della presenza di specifici meccanismi di resistenza

(es. ESBL, Carbapenemasi, etc.), per questi casi, allo scopo di fornire una informazione più corretta e completa, il dato di sensibilità dovrà essere integrato con la refertazione della MIC, dei *breakpoint* clinici ed epidemiologici e con apposite note interpretative in cui segnalare la possibile scarsa efficacia *in vivo* della molecola e raccomandare la consulenza infettivologica per il trattamento di infezioni gravi.

Nel corso del 2012, per adeguare il sistema di refertazione, nei laboratori del Trentino è stato modificato il lay-out dei referti inserendo, tra le informazioni dell'antibiogramma, le MIC rilevate ed i relativi *breakpoint* clinici di riferimento.

Per la **raccolta e l'elaborazione dei dati** è utilizzata una piattaforma informatica per la sorveglianza delle infezioni nosocomiali in dotazione al Dipartimento Laboratorio e Servizi denominata "MERCURIO", prodotta dalla ditta Noemalife, il cui "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 di Laboratorio e basato sull'esecuzione costante di Controlli di Qualità Interni ed Esterni, su un Sistema Qualità certificato ISO 9001:2008 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 2012, 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 microrganismi selezionati, basandosi non tanto sul numero dei ceppi isolati ma sul numero dei pazienti coinvolti. Tale limitazione consente di avere dati strutturati più omogenei 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.

I metodi utilizzati per l'esecuzione degli antibiogrammi sono stati: microdiluizione in brodo su sistema Microscan ed Autoscan della ditta Dade-Behring (Siemens), 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.

Nelle tabelle e nei grafici 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. 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 alcuni è stato riportato un confronto con i dati di sensibilità rilevati negli anni precedenti.

Nelle tabelle seguenti, tratte dal documento EUCAST "Expert rule in antimicrobials susceptibility testing, version 2, october 2011" sono riportati i pattern di resistenza intrinseca dei microrganismi ed i fenotipi eccezionali o impossibili.

TABLE 1. Intrinsic resistance in Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae are also intrinsically resistant to benzylpenicillin, glycopeptides, fusidic acid, macrolides (with some exceptions*), lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin, and linezolid

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefoxitin	Cefamandole	Cefuroxime	Aminoglycosides	Tetracyclines/tigecycline	Polymyxin B/colistin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Carobacter koseri</i>	R	-	R	R	-	-	-	-	-	-	-	-
1.2	<i>Carobacter freundii</i>	R	R	-	-	R	R	-	-	-	-	-	-
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	-	-	R	R	-	-	-	-	-	-
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	-	-	R	R	-	-	-	-	-	-
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-
1.7	<i>Klebsiella</i> spp.	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.8	<i>Morganella morganii</i>	R	R	-	-	R	-	R	-	R	R	R	R
1.9	<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	R	R	R	R
1.10	<i>Proteus vulgaris</i>	R	-	-	-	R	-	R	-	R	R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R	-	-	-	R	-	R	-	R	R	R	R
1.12	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	-	-	R	-	-	-	R	R	R	R
1.13	<i>Providencia stuartii</i>	R	R	-	-	R	-	-	Not*	R	R	R	R
1.14	<i>Serratia marcescens</i>	R	R	-	-	R	-	R	R	Not*	-	R	R
1.15	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	-	R	R	R	-	-	-	-	-
1.16	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-

R, resistant.

*Azithromycin is effective *in vivo* for the treatment of typhoid fever, and erythromycin may be used to treat travellers' diarrhea.

**Providencia stuartii* produces a chromosomal AAC(2)-I₁ enzyme and should be considered to be resistant to clinically available aminoglycosides, except amikacin, sisomicin, and streptomycin. Some isolates express the enzyme poorly and can appear to be susceptible to netilmicin *in vivo*, but should be reported as resistant, as mutation can result in overproduction of this enzyme.

*All *Serratia marcescens* isolates produce a chromosomal AAC(6)-I₁ enzyme that affects the activity of clinically available aminoglycosides, except streptomycin, gentamicin, and sisomicin.

TABLE 2. Intrinsic resistance in non-fermentative Gram-negative bacteria; non-fermentative Gram-negative bacteria are also intrinsically resistant to benzylpenicillin, cefoxitin, cefamandole, cefuroxime, glycopeptides, fusidic acid, macrolides, lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin, and linezolid

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Aminocyclitol-carbamate	Ticarcillin	Ticarcillin-clavulanate	Piperacillin	Piperacillin-tazobactam	Ceftazidime	Ceftazidime	Ceftazidime	Eruganem	Impetum	Meropenem	Ciprofloxacin	Chloramphenicol	Aminoglycosides	Trimethoprim	Trimethoprim-sulphamethoxazole	Fosfomicin	Tetracycline/glycylglycyl	Polymyxin B/colistin
21	<i>Aerobacter baumannii</i> , <i>Aerobacter calcoaceticus</i>	R*	R*	-	-	-	-	R	R	R	-	R	-	-	-	-	R	-	R	-	-
22	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R	-	-	-	-	-	R	R	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	<i>Burkholderia cepacia</i> complex ^b	R	R	R	R	-	-	R	-	-	R	R	-	R	R	R*	R	-	R	-	R
24	<i>Elizabethkinga meningoseptica</i>	R	R	R	R	-	-	R	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-	-	R
25	<i>Ochrobactrum anisopli</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	-	-	-	-	R	R	R	-	R	-	-	R	Note ^d	R*	R*	-	R	-
27	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	-	-	-	R*	R*	-	R	-	-

R, resistant.

**Aerobacter baumannii* may appear to be susceptible to ampicillin-sulbactam, owing to the activity of sulbactam against this species.

^b*Burkholderia cepacia* complex includes different species. Some strains may appear to be susceptible to some β -lactams in vitro, but they are clinically resistant and are shown as R in the table.

^c*Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia* are intrinsically resistant to all aminoglycosides. Intrinsic resistance is attributed to poor permeability and passive efflux. In addition, most *Stenotrophomonas maltophilia* isolates produce the AAC(6)-Ib enzyme.

^d*Pseudomonas aeruginosa* is intrinsically resistant to kanamycin and neomycin, owing to low-level APH(3')-IIb activity.

^e*Pseudomonas aeruginosa* is typically resistant to trimethoprim and moderately susceptible to sulfonamides. Although it may appear to be susceptible in vitro to trimethoprim-sulphamethoxazole, it should be considered to be resistant.

^f*Stenotrophomonas maltophilia* may show low ceftazidime MIC values but should be considered to be resistant.

^g*Stenotrophomonas maltophilia* is typically susceptible to trimethoprim-sulphamethoxazole but resistant to trimethoprim alone.

TABLE 3. Intrinsic resistance in Gram-negative bacteria other than Enterobacteriaceae and non-fermentative Gram-negative bacteria; Gram-negative bacteria other than Enterobacteriaceae and non-fermentative Gram-negative bacteria listed are also intrinsically resistant to glycopeptides, lincosamides, daptomycin, and linezolid

Rule no.	Organisms	Macrolides	Fusidic acid	Streptogramins	Trimethoprim	Nalidixic acid
3.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	I	R	-	-	-
3.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	-	-	R	-
3.3	<i>Neisseria</i> spp.	-	-	-	R	-
3.4	<i>Campylobacter fetus</i>	-	R	R	R	R
3.5	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i>	-	R	R	R	-

R, resistant; I, intermediate.

TABLE 4. Intrinsic resistance in Gram-positive bacteria; Gram-positive bacteria are also intrinsically resistant to aztreonam, temocillin, polymyxin B/colistin, and nalidixic acid

Rule no.	Organisms	Fusidic acid	Ceftazidime	Cephalosporins (except ceftazidime)	Aminoglycosides	Erythromycin	Clindamycin	Quinupristin-dalfopristin	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomicin	Novobiocin	Sulphonamides
4.1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	R	R	-	-	-	-	-	-	-	R	R	-
4.2	<i>Staphylococcus carnosus</i> , <i>Staphylococcus xylosus</i>	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-
4.3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	R	-	-	-	-	-	-	-	R	-	-
4.4	Other coagulase-negative staphylococci and <i>Staphylococcus aureus</i>	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.5	<i>Streptococcus</i> spp.	R	-	-	R*	-	-	-	-	-	-	-	-
4.6	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R*	R	R	-	-	-	-	-	R
4.7	<i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i>	R	R	R	R*	R	R	R	R	-	-	-	R
4.8	<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	R ^{ab}	R	-	-	-	-	-	-	R
4.9	<i>Corynebacterium</i> spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-	-
4.10	<i>Listeria monocytogenes</i>	-	R	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.11	<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp. (some species)	-	-	-	-	-	-	-	R	R	-	-	-
4.13	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>	-	-	-	-	-	-	-	R	-	-	-	-

R, resistant.

^aLow-level resistance to aminoglycosides. Combinations of aminoglycosides with cell wall inhibitors (penicillins and glycopeptides) are synergistic and bactericidal against isolates that are susceptible to cell wall inhibitors and do not display high-level resistance to aminoglycosides.

^bIn addition to low-level resistance to aminoglycosides, *Enterococcus faecium* produces a chromosomal AAC(6) enzyme that is responsible for the loss of synergism between aminoglycosides (except gentamicin, amikacin, arbekacin, and streptomycin) and penicillins or glycopeptides.

TABLE 5. Exceptional phenotypes of Gram-negative bacteria

Rule no.	Organisms	Exceptional phenotypes
5.1	Any Enterobacteriaceae (except Proteae)	Resistant to meropenem and/or imipenem*
5.2	<i>Serratia marcescens</i> and Proteae	Susceptible to colistin
5.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter</i> spp.	Resistant to colistin
5.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistant to any third-generation cephalosporin, carbapenams, and fluoroquinolones
5.5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Resistant to ciprofloxacin and any third-generation cephalosporin
5.6	<i>Neisseria meningitidis</i>	Resistant to any third-generation cephalosporin and fluoroquinolones
5.7	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistant to third-generation cephalosporin and spectinomycin

*Except in countries in which carbapenemase-producing Enterobacteriaceae are not rare.

TABLE 6. Exceptional phenotypes of Gram-positive bacteria

Rule no.	Organisms	Exceptional phenotypes
6.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistant to vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, and tigecycline
6.2	Coagulase-negative staphylococci	Resistant to vancomycin, linezolid*, quinupristin-dalfopristin*, daptomycin, and tigecycline
6.3	JK coryniform organisms	Resistant to vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, and tigecycline
6.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistant to imipenem, meropenem, vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, tigecycline, and rifampicin
6.5	Group A, B, C and G β -haemolytic streptococci	Resistant to penicillin, cephalosporins, vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, and tigecycline
6.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Resistant to linezolid, daptomycin, and tigecycline. Resistant to teicoplanin but not vancomycin
6.7	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> , and <i>Enterococcus avium</i>	Susceptible to quinupristin-dalfopristin. Consider likelihood of misidentification. If also resistant to ampicillin, it is almost certainly <i>E. faecium</i>
6.8	<i>Enterococcus faecium</i>	Resistant to quinupristin-dalfopristin. Consider likelihood of misidentification, especially if also susceptible to ampicillin

*Except in countries where linezolid-resistant or quinupristin-dalfopristin-resistant coagulase-negative staphylococci are not rare.

TABLE 7. Exceptional phenotypes of anaerobes

Rule no.	Organisms	Exceptional phenotypes
7.1	<i>Bacteroides</i> spp.	Resistant to metronidazole and carbapenams
7.2	<i>Clostridium difficile</i>	Resistant to metronidazole and vancomycin

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 2012 presentano ancora un'ottima sensibilità all'ampicillina e non sono stati riscontrati, nel periodo in esame, ceppi resistenti ai glicopeptidi, a parte qualche eccezione in ambito APSP.

Enterococcus faecalis

1° semestre 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	97.6	100.0	100.0	93.3	100.0	96.9	100.0	97.6	93.3	98.2
Vancomicina	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.8	99.8
Teicoplanina	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.9	99.8

2011

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	97.2	97.5	97.1	91.7	100.0	96.4	95.7	98.7	95.7	98.3
Vancomicina	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	99.8
Teicoplanina	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	99.9

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 2012 La meticillino-resistenza risulta stabile rispetto agli altri anni, in media circa il 30%, valore che comporta la necessità di considerare che un'infezione, accertata o sospetta, da *S.aureus* possa essere sostenuta da ceppi MRSA. Il dato appare però preoccupante per il presidio ospedaliero di Trento dove sembra invertire drasticamente la tendenza alla riduzione con valori di resistenza passati dal 20% ca. del 2011 a ca. il 30%. Il dato avrà comunque bisogno di essere monitorato attentamente e confermato nel report annuale.

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 2011 la meticillino-resistenza risulta mediamente stabile con una modesta tendenza all'aumento in tutti gli ambiti sanitari (ospedali, comunità).

Staphylococcus aureus

1° semestre 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Meticillina	70.1	51.9	72.7	68.8	81.3	53.7	80.0	70.1	35.1	79.7

2011

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Meticillina	70.8	66.7	63.2	76.2	79.7	58.0	62.5	79.2	30.8	83.3

Staphylococcus epidermidis

1° semestre 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Meticillina	26.6	36.4	N.s.	N.s.	20.0	33.3	N.s.	25.2	15.4	55.3

2011

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Meticillina	31.7	25.9	22.9	41.7	28.6	25.0	26.9	34.4	N.s.	58.0

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

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.

Non si rileva resistenza ad alti livelli alla penicillina e la resistenza ai macrolidi appare sostanzialmente stabile, ma il ridotto numero di isolati nel primo periodo del 2012 non permette una valutazione precisa sull'andamento delle resistenze di *S. pneumoniae*, per le quali sarà opportuno aspettare il dato annuale.

Streptococcus pneumoniae

1° semestre 2012

% RESISTENZA										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cava- lese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rove- reto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Penicillina Low Level Resistance	9.3	N.s.	N.s.	N.s.	8.3	N.s.	N.s.	12.1	N.s.	18.3
Penicillina High Level Resistance	0.0	N.s.	N.s.	N.s.	0.0	N.s.	N.s.	0.0	N.s.	5.0
Eritromicina	32.1	N.s.	N.s.	N.s.	41.7	N.s.	N.s.	25.0	N.s.	36.0

2009

% RESISTENZA										
	<i>Media Ospedali</i>	<i>Arco</i>	<i>Borgo V.na</i>	<i>Cava- lese</i>	<i>Cles</i>	<i>Rove- reto</i>	<i>Tione</i>	<i>Trento</i>	<i>Media RSA</i>	<i>Media Esterni</i>
Penicillina Low Level Resistance	8.2	N.s.	N.s.	N.s.	0.0	16.7	N.s.	10.0	N.s.	14.5
Penicillina High Level Resistance	1.2	N.s.	N.s.	N.s.	0.0	0.0	N.s.	2.5	N.s.	6.0
Eritromicina	30.1	N.s.	N.s.	N.s.	15.8	37.5	N.s.	35.9	N.s.	38.7

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 shigelle 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 e stabile risulta la sensibilità nei confronti degli amino glicosidi, mentre la sensibilità al cotrimossazolo ed ai fluorochinoloni evidenzia una modesta tendenza alla riduzione.

Analogamente le cefalosporine di 3° generazione registrano una attività lievemente ridotta sia negli ospedali che nelle RSA. Questo conferma che anche la prevalenza di ESBL appare in aumento rispetto al 2011.

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 fluorochinolonici (resistenza cromosomica associata).

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 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	45.5	50.7	48.9	45.3	42.5	43.4	45.8	45.6	27.3	55.2
Amoxi./clav.	77.4	77.9	91.5	74.5	74.4	73.8	87.7	77.5	64.4	85.4
Pip./tazobac.	93.0	92.6	97.9	88.5	87.4	95.1	91.4	93.6	90.9	96.4
Cefotaxime	88.6	86.8	95.7	90.2	86.3	*78.8	89.7	88.2	61.6	93.3
Ciprofloxacina	68.7	58.8	77.1	76.9	62.8	64.6	69.0	71.3	36.6	80.2
Gentamicina	85.4	85.5	87.2	84.3	85.9	82.2	93.1	86.1	69.8	91.2
Imipenem	99.9	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	100.0	100.0	100.0	100.0
Cotrimoxazolo	68.7	63.2	72.3	65.4	65.6	67.0	76.3	70.0	53.5	74.3
Fosfomicina	97.2	98.5	97.9	98.0	92.0	N.t.	100.0	97.9	91.0	98.1
Nitrofurant.	98.6	95.1	N.s.	N.s.	N.s.	N.t.	N.t.	99.2	97.6	98.5
ESBL/AMPC	13.7	11.6	2.0	7.5	13.9	19.2	10.1	13.3	38.8	5.6

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Amoxi./clav.	63.0	57.4	58.9	64.0	64.3	63.0	59.8	63.0	42.5	68.1
Pip./tazobac.	86.5	77.6	87.4	85.0	85.8	89.9	84.0	85.8	69.9	91.3
Cefotaxime	87.7	83.8	84.6	83.0	87.0	81.3	88.5	89.0	65.0	93.1
Ciprofloxacina	71.1	65.2	68.2	79.6	71.5	64.5	74.4	73.7	40.7	80.7
Gentamicina	86.3	86.8	84.9	84.5	87.9	81.0	90.2	88.5	70.5	90.4
Imipenem	99.5	100.0	100.0	100.0	99.6	98.2	100.0	100.0	99.0	99.7
Meropenem	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8
Cotrimoxazolo	70.7	69.9	69.5	71.8	71.0	69.4	72.8	71.0	59.1	76.5
Fosfomicina	97.7	96.6	99.0	99.0	96.4	N.s.	100.0	97.8	92.0	97.9
Nitrofurant.	97.9	99.1	100.0	100.0	97.2	N.s.	100.0	97.5	96.6	98.9

N.s.: Numero di test statisticamente non significativi

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

*Per l'ospedale di Rovereto il dato riportato come cefotaxime si riferisce al ceftazidime

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. Sembra ferma la tendenza all'aumento di resistenza alle cefalosporine di 3° generazione segnalata precedentemente e legata alla diffusione delle ESBL e delle beta-lattamasi AmpC. Si mantiene buona l'attività dei fluorochinoloni, che registrano la tendenza all'aumento della sensibilità. Ottima l'attività di aminoglicosidi e carbapenemici. Tra i farmaci di utilizzo urinario ancora buona l'attività di cotrimossazolo, fosfomicina e nitrofurantoina

Klebsiella pneumoniae

I° semestre 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Amoxi./clav.	84.6	100.0	N.s.	N.s.	90.9	79.3	N.s.	83.2	70.8	92.6
Pip./tazobac.	85.9	100.0	N.s.	N.s.	83.3	81.3	N.s.	87.2	81.6	93.1
Cefotaxime	88.5	100.0	N.s.	N.s.	100.0	77.2	N.s.	82.5	84.6	97.3
Ciprofloxacina	75.8	81.8	N.s.	N.s.	100.0	69.5	N.s.	73.6	70.8	88.1
Gentamicina	87.2	100.0	N.s.	N.s.	100.0	87.9	N.s.	82.4	85.4	96.4
Imipenem	97.2	100.0	N.s.	N.s.	100.0	93.3	N.s.	98.1	100.0	99.6
Cotrimoxazolo	89.2	100.0	N.s.	N.s.	91.7	84.5	N.s.	90.8	81.3	89.9
Fosfomicina	88.1	90.9	N.s.	N.s.	100.0	N.t.	N.s.	84.8	74.2	80.6
Nitrofurant.	76.6	N.s.	N.s.	N.s.	N.t.	N.t.	N.s.	78.2	76.9	78.1
ESBL/AMPC	15.0	N.r.	N.s.	N.s.	8.3	15.6	N.s.	20.5	18.3	5.0

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Amoxi./clav.	78.0	84.0	66.7	84.2	78.9	69.6	71.4	79.4	72.9	83.9
Pip./tazobac.	85.4	92.0	75.0	95.2	83.3	85.0	76.5	86.1	90.9	99.9
Cefotaxime	90.9	92.0	100.0	100.0	85.7	N.s.	76.5	92.8	92.3	94.7
Ciprofloxacina	87.4	92.0	100.0	100.0	85.7	94.8	82.4	91.8	80.0	90.0
Gentamicina	95.2	92.0	100.0	95.2	97.6	96.2	94.1	94.7	92.2	98.1
Imipenem	97.4	100.0	100.0	100.0	95.1	96.2	88.2	98.6	97.8	98.8
Meropenem	97.5	100.0	100.0	100.0	94.1	N.s.	87.5	98.5	98.3	98.3
Cotrimoxazolo	91.1	96.0	91.7	90.5	92.7	94.6	88.2	89.4	84.3	89.3
Fosfomicina	78.5	88.5	83.3	76.2	71.4	N. s.	72.2	78.8	73.1	76.6
Nitrofurano.	77.9	77.8	N.s.	N.s.	63.6	N.s.	N.s.	79.1	69.0	77.2

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 risultano ca. il 50%. Per i carbapenemici viene segnalata l'assenza di resistenza al meropenem, generalmente più attivo dell'imipenem nei confronti di questo microrganismo. Bassa appare l'attività dei fluorochinoloni, marcatamente ridotta nelle RSA dove è sensibile solo il 17% degli isolati, e del cotrimossazolo, per il quale si registra però un lieve aumento delle prevalenze di sensibilità. Tra i farmaci specificatamente urinari si ricorda che *P.mirabilis*, come tutte le proteacee, è intrinsecamente resistente alla nitrofurantoina ma la fosfomicina mantiene ancora una discreta attività anche se in riduzione, in particolare nelle RSA.

Proteus mirabilis

1° semestre 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	56.1	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	45.5	N.s.	63.6	27.0	62.2
Amoxi./clav.	87.2	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	75.0	N.s.	89.4	79.8	92.2
Pip./tazobac.	95.2	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	88.9	N.s.	96.9	96.6	99.4
Cefotaxime	87.8	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	*80.4	N.s.	88.6	51.8	89.6
Ciprofloxacina	56.8	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	51.1	N.s.	64.1	17.0	67.9
Gentamicina	73.3	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	72.7	N.s.	74.6	66.7	70.6
Meropenem	100.0	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	**100.0	N.s.	100.0	100.0	100.0
Cotrimoxazolo	61.7	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	53.3	N.s.	73.8	39.8	67.2
Fosfomicina	70.2	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	N.t.	N.s.	66.2	45.6	78.5
ESBL/AMPC	12.6	N.r.	N.s.	N.s.	N.s.	17.0	N.s.	8.9	35.1	6.9

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ampicillina	51.9	61.5	60.0	N.s.	58.3	41.4	36.4	56.8	30.0	55.6
Amoxi./clav.	76.4	84.6	72.7	N.s.	75.0	69.0	70.0	78.9	51.0	80.0
Pip./tazobac.	92.6	100.0	100.0	N.s.	96.2	89.5	81.8	93.6	74.5	91.1
Cefotaxime	89.4	92.3	100.0	N.s.	88.5	N.s.	81.8	90.2	62.1	89.9
Ciprofloxacina	57.1	38.5	46.2	N.s.	56.0	51.1	54.5	62.7	27.0	73.9
Gentamicina	61.7	69.2	54.5	N.s.	63.0	56.7	45.5	63.6	61.1	66.4
Meropenem	100.0	100.0	100.0	N.s.	100.0	N.s.	100.0	92.3	100.0	99.7
Cotrimoxazolo	58.6	42.9	33.3	N.s.	64.0	63.0	45.5	60.5	44.1	67.6
Fosfomicina	74.1	76.9	83.3	N.s.	68.0	N.s.	36.4	77.2	58.3	76.7

* Valore riferito a Ceftazidime

** Valore riferito a Ertapenem

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 microorganismo 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 la resistenza ai carbapenemici sembra essere simile agli anni precedenti. Ad ulteriori controlli effettuati tra i ceppi resistenti ai carbapenemici, isolati presso il laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale di Trento, si conferma la maggiore diffusione di meccanismi di resistenza vari (es. iperproduzione di beta-lattamasi e alterazione della permeabilità di membrana) rispetto ai ceppi produttori di metallo-beta-lattamasi

Pseudomonas aeruginosa

1° semestre 2012

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ceftazidime	77.9	92.0	N.s.	N.s.	N.s.	65.6	N.s.	77.4	70.6	86.4
Piperacillina	71.4	91.7	N.s.	N.s.	N.s.	55.0	N.s.	71.7	66.7	80.3
Imipenem	80.4	91.7	N.s.	N.s.	N.s.	70.5	N.s.	82.4	71.8	85.4
Meropenem	80.5	87.5	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	N.s.	78.4	67.7	87.1
Gentamicina	70.4	62.5	N.s.	N.s.	N.s.	62.1	N.s.	76.7	53.6	66.5
Amikacina	63.4	80.0	N.s.	N.s.	N.s.	59.4	N.s.	61.3	54.3	61.5
Ciprofloxacina	61.7	44.0	N.s.	N.s.	N.s.	52.5	N.s.	68.9	43.5	66.7
Carbapenemasi	2.3	3.7	N.s.	N.s.	N.s.	- -	N.s.	3.7	9.8	5.0

2011

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rove- reto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Ceftazidime	76.1	94.0	66.7	88.2	81.6	72.1	90.9	71.4	67.4	84.9
Piperacillina	69.2	88.2	75.0	83.3	78.9	64.4	81.8	62.2	56.6	80.8
Imipenem	84.0	94.0	75.0	93.3	87.2	70.3	90.9	89.2	74.6	91.3
Meropenem	76.7	93.6	75.0	72.2	86.1	78.6	N.s.	71.0	70.5	86.5
Gentamicina	73.4	75.0	91.7	88.9	81.6	68.5	72.7	70.9	54.4	76.1
Amikacina	68.6	76.9	91.7	78.9	78.0	66.7	72.7	63.2	53.8	69.4
Ciprofloxacina	62.8	67.9	66.7	60.0	60.5	57.8	63.6	65.3	47.7	70.8

N.s.: Dato statisticamente non significativo

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis.* 1977 Nov;136(5):701-5.
2. CLSI. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; proposed Guidelines. 2005
3. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 1;36(11):1433-7.
4. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003543.
5. 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
6. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis.* 2005;40:562-73
7. EUCAST. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing. 2011
8. European Antimicrobial Resistance Surveillance System . RIVM. 2009.
9. 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
10. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberrry 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
11. 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;
12. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5: 189-95
13. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999 Feb;115(2):462-74.
14. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000 Jul;118(1):146-55.
15. 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.
16. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 1;36(11):1418-23.
17. 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
18. 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
19. 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.
20. 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;
21. 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
22. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the Epidemiological Profile and Laboratory Detection of Extended-Spectrum β -Lactamases. *CID* 2006; 42:153-63
23. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct 15;49(8):1175-84.
24. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. 2008; *CMI*, 14 (6): 2-8
25. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002 Jun 4;136(11):834-44.

26. 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
27. 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.
28. 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
29. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4264-9.
30. 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
31. 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
32. 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