

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	COMITATO AZIENDALE PER LA SORVEGLIANZA ED IL CONTROLLO INFEZIONI CORRELATE A PROCESSI ASSISTENZIALI	16 maggio 2012
		9° Report
		Anno 2011

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

CIPASS



Componenti del CIPASS:

Paola Dallapè, Luca Fabbri, Paola Gualdi, Annamaria Guarnier, Paolo Lanzafame, Michelina Monterosso, Caludio 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.

Per la **raccolta e l'elaborazione dei dati** è 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 " 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 9001:2000 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 2010, 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.

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 1, april 2008" sono riportati i pattern di resistenza intrinseca dei microrganismi. Il documento EUCAST è stato aggiornato con decorrenza dal 29 ottobre 2011, si è preferito riportare il documento precedente in quanto utilizzato per la gran parte del 2011.

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	Lincosamides	Quinupristin-dalfopristin	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomycin	Novobiocin	Nitrofurantoin	Trimethoprim-sulphamethoxazole
4.1	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		R							R	R		
4.2	<i>Staphylococcus cohnii_xylosus</i>		R										
4.3	<i>Staphylococcus capitis</i>		R							R			
4.4	Other coagulase-negative staphylococci and <i>Staphylococcus aureus</i>		R										
4.5	<i>Streptococcus</i> spp.	R			LLR								
4.6	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	LLR	R	R						(R) ¹
4.7	<i>Enterococcus gallinarum_casseliflavus</i>	R	R	R	LLR	R	R	R					(R) ¹
4.8	<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	LLR ²								(R) ¹
4.9	<i>Corynebacterium</i> spp.									R			
4.10	<i>Listeria monocytogenes</i>		R	R									
4.11	<i>Leuconostoc_pediococcus</i>							R	R				
4.12	<i>Lactobacillus</i> spp. (some species)							R	R				

LLR: Resistance to low-levels of 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.

¹ Enterococci are usually susceptible *in vitro* to the combination trimethoprim-sulphamethoxazole, although they are resistant to sulphonamides alone. The use of trimethoprim sulphamethoxazole against enterococci remains controversial. It is probably best avoided in severe infections.

² In addition to low-level resistance to aminoglycosides, *E. faecium* produces a chromosomal AAC(6') enzyme that is responsible for the loss of synergism between aminoglycosides (except gentamicin, amikacin and streptomycin) and penicillins or glycopeptides.

Table 1: Intrinsic resistance (R) in Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae are also intrinsically resistant to penicillin G, glycopeptides, fusidic acid, macrolides (with some exceptions¹), 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>Citrobacter koseri</i>	R		R	R								
1.2	<i>Citrobacter 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	R								
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R			R	R						
1.7	<i>Klebsiella</i> spp.	R		R	R								
1.8	<i>Morganella morganii</i>	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 ²	R	R	R
1.13	<i>Providencia stuartii</i>	R	R			R				R ²	R	R	R
1.14	<i>Serratia marcescens</i>	R	R			R	R	R	Note ³		R	R	R
1.15	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R						
1.16	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	R											R

¹ Azithromycin is effective *in vivo* for the treatment of typhoid fever and erythromycin may be used to treat travellers' diarrhoea.

² All *Providencia* spp. produce a chromosomal AAC(2)-Ia enzyme. *Providencia* spp. should be considered resistant to all aminoglycosides except amikacin and streptomycin. Some isolates express the enzyme poorly and can appear susceptible to netilmicin *in vitro*, but should be reported as resistant as mutation can result in overproduction of this enzyme.

³ All *Serratia marcescens* produce a chromosomal AAC(6')-Ic enzyme that may affect moderate the activity of all aminoglycosides except streptomycin and gentamicin.

Table 2: Intrinsic resistance (R) in non-fermentative Gram-negative bacteria

Non-fermentative Gram-negative bacteria are also intrinsically resistant to penicillin G, ceftazolin, ceftoxitin, cefamandole, cefuroxime, glycopeptides, fusidic acid, macrolides, lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin and linezolid.

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Ticarcillin-clavulanate	Piperacillin	Piperacillin-tazobactam	Cefazolin	Cefotaxime	Ceftazidime	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Chloramphenicol	Aminoglycosides	Trimethoprim	Fosfomycin	Tetracyclines/ Tigecycline	Polymyxin B/colistin		
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	R ¹	R ¹					R	R	R												
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R						R	R	R												
2.3	<i>Burkholderia cepacia</i> complex ²	R	R	R	R			R	R			R	R	R	R	R ³	R	R				
2.4	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	R		R	R			R	R	R	R	R	R									R
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R											
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R				R	R	R					R	Note ⁴	R ⁵	R ⁶			R	
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R			R	R	R	R ⁷		R	R	R								

¹ *A. baumannii* may be susceptible to ampicillin-sulbactam due to activity of sulbactam against this species.

² *Burkholderia cepacia* complex includes different species. Some strains may appear susceptible to some β-lactams in vitro.

³ *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia* are intrinsically resistant to all aminoglycosides. Intrinsic resistance is attributed to poor permeability and putative efflux. In addition, most *S. maltophilia* produce AAC(6)^{Iz} enzyme. On agar plates, resistance to aminoglycosides is more reliably detected after incubation at 30°C or ambient temperature than at 35-37°C.

⁴ *Pseudomonas aeruginosa* is intrinsically resistant to kanamycin and neomycin due to low level APH(3')-IIb activity.

⁵ *P. aeruginosa* typically is resistant to trimethoprim and moderately susceptible to sulphonamides. Although it may appear susceptible in vitro to co-trimoxazole, it should be considered resistant.

⁶ *S. maltophilia* may appear susceptible in vitro to ceftazidime but should be considered resistant.

⁷ *S. maltophilia* typically is susceptible to co-trimoxazole, but resistant to trimethoprim alone.

Table 3: Intrinsic resistance (R) in other Gram-negative bacteria

These bacteria 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>	R	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/coli</i>		R	R	R	

COMMENTO

Gram Positivi:

Enterococchi

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.

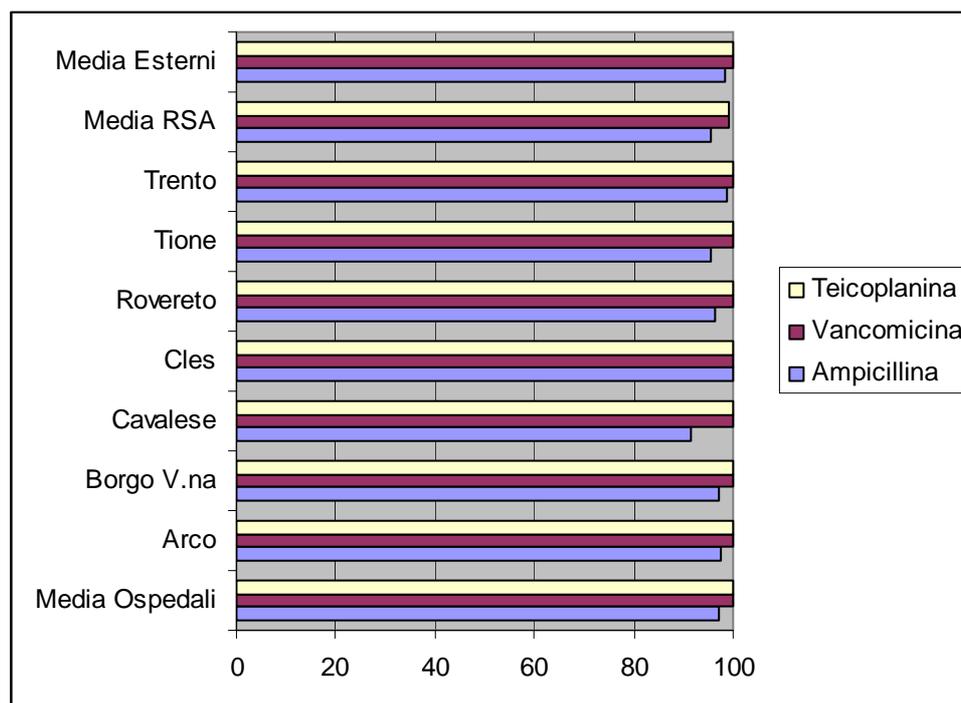
I ceppi di *E.faecalis* isolati appaiono estremamente sensibili all' ampicillina con percentuali superiori al 90% in tutte le aree epidemiologiche analizzate. Del tutto occasionale è il riscontro di vancomicino-resistenza, nell'anno in esame mai rilevata nelle strutture ospedaliere. Ottima l'attività della nitrofurantoina (> 95%) tra i farmaci di uso urinario, mentre si ricorda che tutti gli enterococchi sono costituzionalmente resistenti alla fosfomicina.

Più problematica appare la sensibilità di *E.faecium* con livelli di sensibilità all' ampicillina (ca. 20-30% nelle realtà ospedaliere e ca. 60% in ambito territoriale) ed ai glicopeptidi stabili rispetto al 2010. Significativa risulta la resistenza, tra i farmaci alternativi, al quinopristin/dalfopristin, mentre ottima è l'attività di linezolid. Scarsa è, tra gli urinari, l'attività della nitrofurantoina.

L' attività sinergica tra beta lattamici (o glicopeptidi) e aminoglicosidi nella terapia di alcune infezioni gravi si ha su circa il 50% degli isolati

Enterococcus faecalis

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	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



Percentuali di sensibilità di *E. faecalis*

Stafilococchi

Gli **stafilococchi**, in particolare *Staphylococcus aureus*, continuano ad essere una delle più importanti cause di infezioni della cute e dei tessuti molli, respiratorie e sepsi 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.

Dall'analisi dei dati del 2011 la prevalenza di meticillino-resistenza (evidente dal dato dell'oxacillina) in ambito ospedaliero risulta in modesto incremento ad eccezione dell'ospedale di Trento, con percentuali medie prossime al 30%. Estremamente preoccupante il dato di prevalenza nelle RSA in cui la meticillino-resistenza appare in incremento marcato, vicina al 70%.

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. In riduzione appare la prevalenza dei ceppi meticillino-sensibili ma produttori di beta-lattamasi (sensibili ai carbapenemici, alle penicilline antistafilococciche, ed alle associazioni con inibitori). Si segnala l'ottima attività della rifampicina (da usare sempre in associazione per la rapida induzione di resistenza), del cotrimossazolo e dell'acido fusidico. Non trascurabili appaiono i livelli di resistenza a fluorchinoloni e tetracicline che ne sconsigliano l'utilizzo in monoterapia. Circa il 30% degli isolati è risultato portatore del gene *erm* (resistenza a macrolidi e lincosamidi) per i quali è necessario, nei casi di infezioni gravi o della cute e tessuti molli in cui si debba utilizzare il quinopristin/dalfopristin, aumentare le somministrazioni di questo farmaco a tre volte/die. Tra gli urinari nitrofurantoina presenta un'attività elevata.

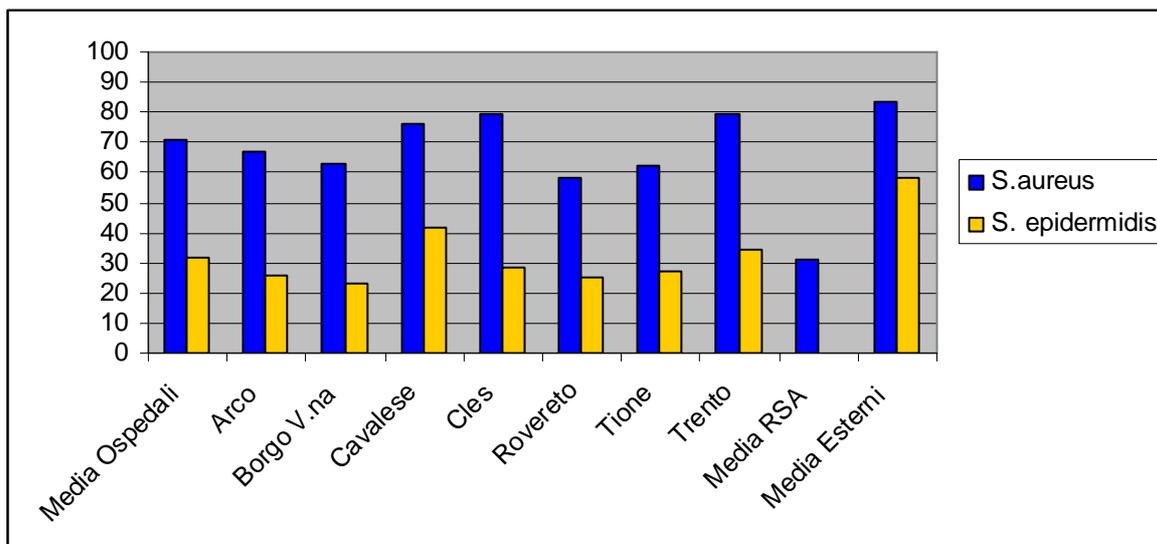
Tra gli stafilococchi coagulasi negativa è stato preso in considerazione *S.epidermidis*, essendo quello di più frequente isolamento. Rispetto al 2010 la meticillino-resistenza risulta in lieve aumento in quasi tutti gli ambiti. Bassa la sensibilità a cotrimossazolo, levofloxacina, tetracicline e gentamicina.

Staphylococcus aureus

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	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

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	Tione	Trento	Media RSA	Media Esterni
Meticillina	31.7	25.9	22.9	41.7	28.6	25.0	26.9	34.4	n.r.	58.0



Percentuale di sensibilità alla meticillina di *S.aureus* e *S. epidermidis*

Streptococcus pneumoniae

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 tra gli isolati ospedalieri in particolare tra i comunitari rispetto agli isolati nosocomiali, probabilmente a causa di una maggiore selezione dovuta ad un più largo uso di amino penicilline in comunità. 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. Costante appare la sensibilità ai macrolidi.

Streptococcus pyogenes

Per *Streptococcus pyogenes* (streptococco beta-emolitico di gruppo A), a diffusione prevalentemente comunitaria, sono stati presi in esame solo gli isolati da pazienti ambulatoriali. *S.pyogenes* è sempre sensibile alle penicilline, il tasso di sensibilità all'eritromicina è risultato in modesto incremento rispetto al 2010 attestandosi a livelli superiori all' 85%. Si ritiene importante ricordare che nell'interpretazione dei test di sensibilità è necessario fare riferimento non solo al dato di sensibilità all'eritromicina ma anche a quello relativo alla clindamicina, al fine di una corretta interpretazione dei fenotipi di resistenza. Gli isolati resistenti all'eritromicina e alla clindamicina devono essere considerati resistenti a tutti i macrolidi (a 14, 15 e 16 atomi di carbonio); gli isolati resistenti all'eritromicina ma sensibili alla clindamicina sono resistenti ai macrolidi a 14 e 15 atomi di carbonio, la sensibilità nei confronti dei macrolidi a 16 atomi di carbonio è variabile.

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, shigelle e 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.

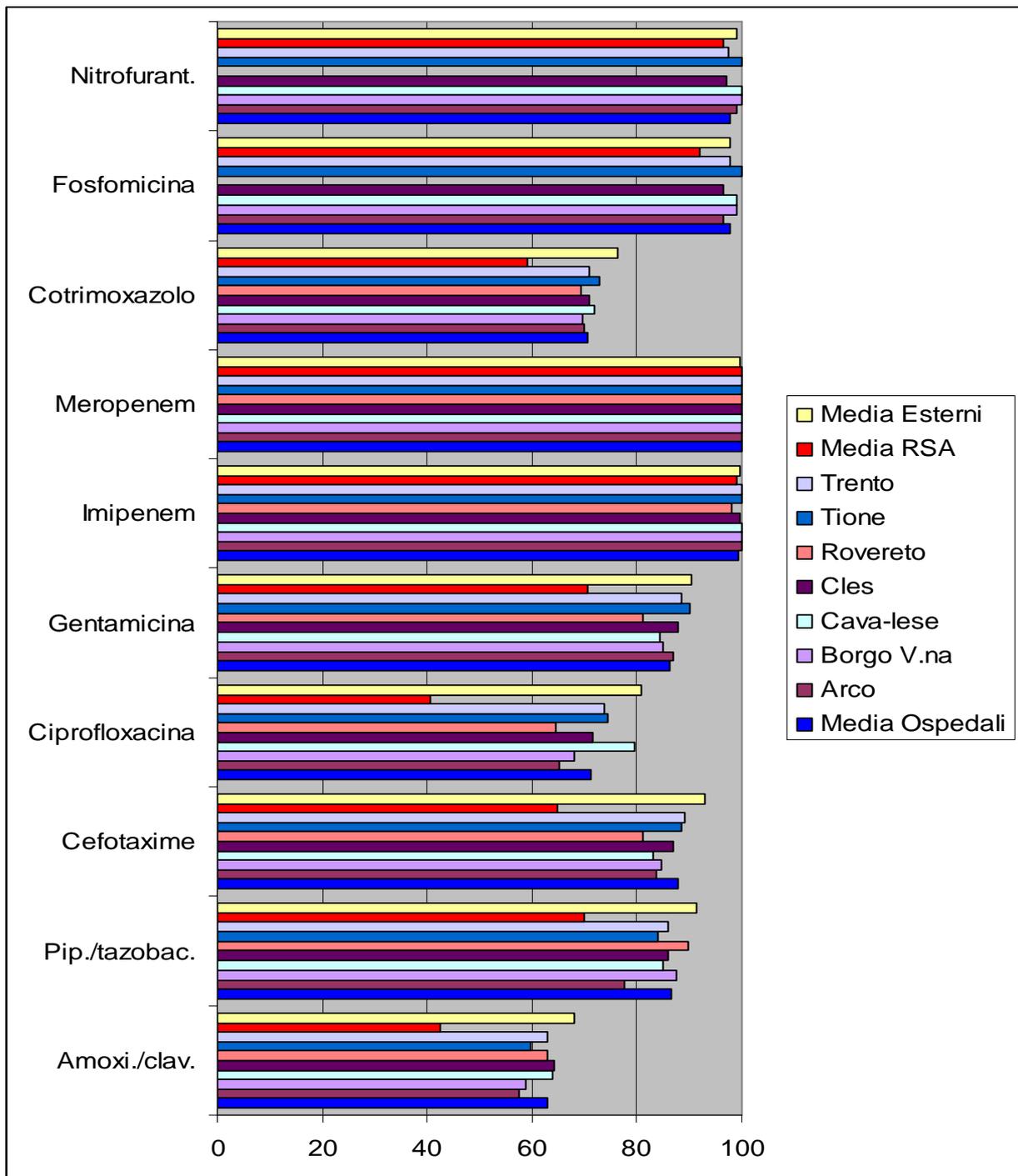
La gran parte di isolamenti di *E.coli* risulta di provenienza urinaria. Si conferma la ridotta attività delle amino penicilline su *E. coli*. Tale tipo di resistenza è dovuta alla produzione di una beta-lattamasi plasmidica di tipo TEM-1 che conferisce resistenza, in vivo, anche a Piperacillina, Ticarcillina e Cefalotina, ed è inibita dagli inibitori suicidi delle beta-lattamasi (Clavulanato, Sulbactam e Tazobactam). Nel 2011 si registra una riduzione della sensibilità alle amino penicilline per tutte le enterobacteriaceae, fenomeno conseguente, in parte, alla variazione dei break point di riferimento. Buona risulta la sensibilità nei confronti degli aminoglicosidi e stabili, rispetto agli anni precedenti, appaiono i livelli di sensibilità al cotrimossazolo. Stabili appaiono anche i valori di resistenza registrati per i fluorochinoloni in ambito ospedaliero e comunitario mentre in marcato aumento sono risultati i valori nelle RSA, a conferma della rapida induzione di resistenze mutazionali durante il trattamento con questa classe di farmaci e che rischia di ridurre la disponibilità per la terapia di patologie più complesse. La resistenza alle cefalosporine di 3° generazione, dovuta all'incremento della diffusione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e beta-lattamasi di tipo AmpC che conferiscono resistenza a tutti i beta-lattamici ad eccezione dei carbapenemici, registra una modesta riduzione in tutti gli ambiti sanitari esaminati. La prevalenza di ESBL appare, però, più che triplicata rispetto alle rilevazioni degli anni precedenti. Le ESBL sono più frequente nei reparti medici e rianimazione, nell' Ospedale di Rovereto e nelle RSA. 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.

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, mentre il cotrimossazolo continua a presentare un trend in riduzione della sensibilità.

Escherichia coli

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	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 isolati statisticamente non significativo (< 10)



Percentuali di sensibilità di *E.coli*

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, anche se non è ancora chiaro se tali molecole siano attive *in vivo*. Spesso i ceppi produttori di ESBL sono resistenti a Trimethoprim/Sulfametossazolo, agli aminoglicosidi (plasmidi che codificano per le ESBL possono trasportare geni di resistenza a queste molecole) e ai fluorchinolonici (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. Molto temibile è l'insorgenza di cluster epidemici nei reparti di terapia

intensiva. Le uniche opzioni valide nelle infezioni gravi attualmente sono gli antibiotici della classe dei carbapenemi. I carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem) hanno un valore inestimabile per il trattamento di infezioni dovute a batteri gram-negativi multiresistenti, compresi quelli produttori di ESBL. Le *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemici rimangono rare, ma stanno emergendo prepotentemente in molte aree geografiche. La loro caratteristiche di trasmissione e patogenesi sono simili a quelle delle *Enterobacteriaceae* più sensibili, ma le infezioni sono molto più difficili da trattare. La resistenza ai Carbapenemici può essere dovuta a:

- **Combinazioni di ESBL o beta-lattamasi AmpC e perdita delle porine;** la perdita delle porine è spesso instabile e questi ceppi raramente tendono a diffondersi, ertapenem è la molecola più colpita.
- **Carbapenemasi acquisite,** sono enzimi in grado di idrolizzare i carbapenemi e rappresentano il rischio maggiore per la loro capacità di diffusione. Fino ad alcuni anni fa erano diffusi soprattutto in *Pseudomonas spp* ed *Acinetobacter spp*. più recentemente la presenza di questi enzimi è stata segnalata sempre più frequentemente anche in diverse specie di *Enterobacteriaceae*. La produzione di questi enzimi causa una resistenza verso diverse classi di antibiotici: penicilline, cefalosporine, carbapenemi ed aztreonam.

Anche se *Citrobacter freundii* e *Citrobacter diversus* sono specie in grado di esprimere diversi fenotipi di resistenza abbiamo preferito, a scopo semplificativo, riportare le prevalenze di antibioticosensibilità globali. Il genere *Citrobacter* presenta un profilo di resistenza condizionato dalla resistenza naturale alle aminopenicilline e alla elevata frequenza di produzione di β -lattamasi che incide sensibilmente sulla resistenza non solo alle penicilline, ma anche ai β -lattamici associati ad inibitori e alle cefalosporine. In aumento è la segnalazione di ceppi produttori di ESBL o di β -lattamasi di tipo AmpC. L'aumento di tali fenomeni richiederà, in futuro, un maggiore livello di attenzione per monitorarne la diffusione. A tale proposito si evidenzia l'elevata sensibilità al cefepime, che in associazione alla resistenza a cefoxitina, può essere considerato un marker surrogato di diffusione di β -lattamasi di tipo AmpC. Fluorochinoloni, aminoglicosidi e cotrimossazolo mantengono un'ottima attività, così come carbapenemici, acido nalidixico e nitrofurantoina.

Il gruppo KES (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) è composto da generi diversi in grado di esprimere meccanismi di resistenza assolutamente diversi in termini di frequenza e di probabilità di induzione mutazionale.

Per quanto riguarda *Klebsiella* sono riportati i dati relativi a *K.pneumoniae* e *oxytoca*, che rappresentano le specie più isolate. *Klebsiella* è un microorganismo 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 una preoccupante prevalenza di resistenza alle cefalosporine di 3° generazione legata alla diffusione delle ESBL e delle beta-lattamasi AmpC anche se stabili negli ultimi anni. Si mantiene buona l'attività dei fluorochinoloni ed 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.

Enterobacter sp. è un microorganismo in grado di esprimere con elevata frequenza beta-lattamasi AmpC, presenta livelli di resistenza a penicilline e cefalosporine intorno al 70%, ad eccezione del cefepime, a conferma della elevata diffusione di beta-lattamasi AmpC. D'altra parte *Enterobacter* possiede l'elevata capacità di sviluppare resistenza in corso di terapia con cefalosporine di terza generazione motivo per cui è necessario limitarne l'utilizzo in presenza di altre molecole disponibili. Fluorochinoloni e aminoglicosidi presentano un'ottima attività, mentre per quanto riguarda gli antibiotici attivi sulle vie urinarie cotrimossazolo mantiene ancora un'elevata attività, mentre nulla è la sensibilità verso la nitrofurantoina..

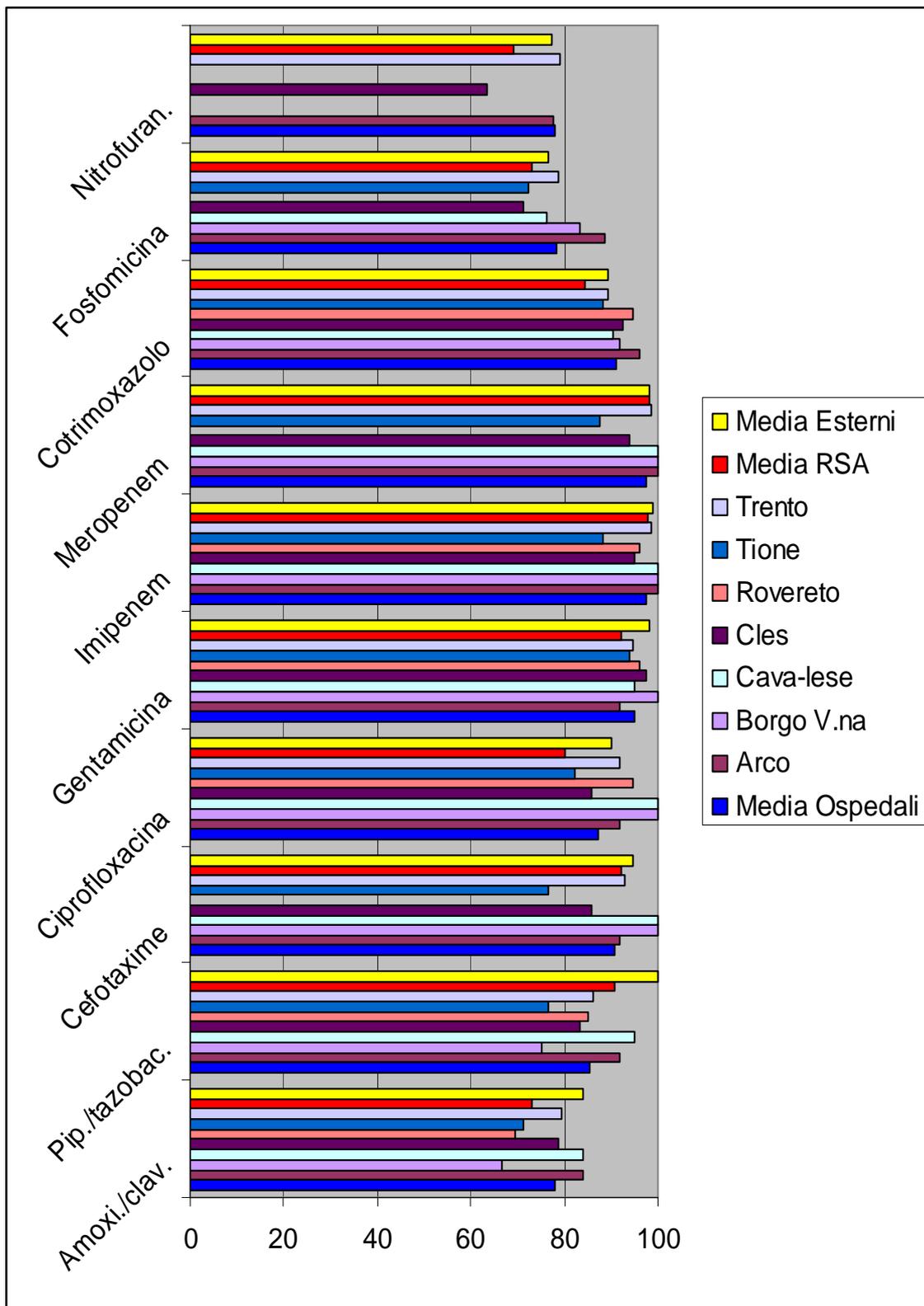
Per quanto riguarda il genere *Serratia*, costituzionalmente resistente sia ad ampicillina che ad amoxicillina/clavulanato, la resistenza a ureidopenicilline si attesta intorno tra il 30 e il 40% ca. con un discreto recupero dall'associazione con tazobactam. Le cefalosporine di 3° generazione presentano prevalenze di resistenza elevate in particolare per il cefotaxime e, conseguentemente, per il ceftriaxone. Ancora buona la sensibilità a fluorochinoloni, cotrimossazolo, aminoglicosidi e fosfomicina.

Klebsiella pneumoniae

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cavalese	Cles	Rovereto	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
Nitrofuran.	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)



Percentuali di sensibilità di K.pneumoniae

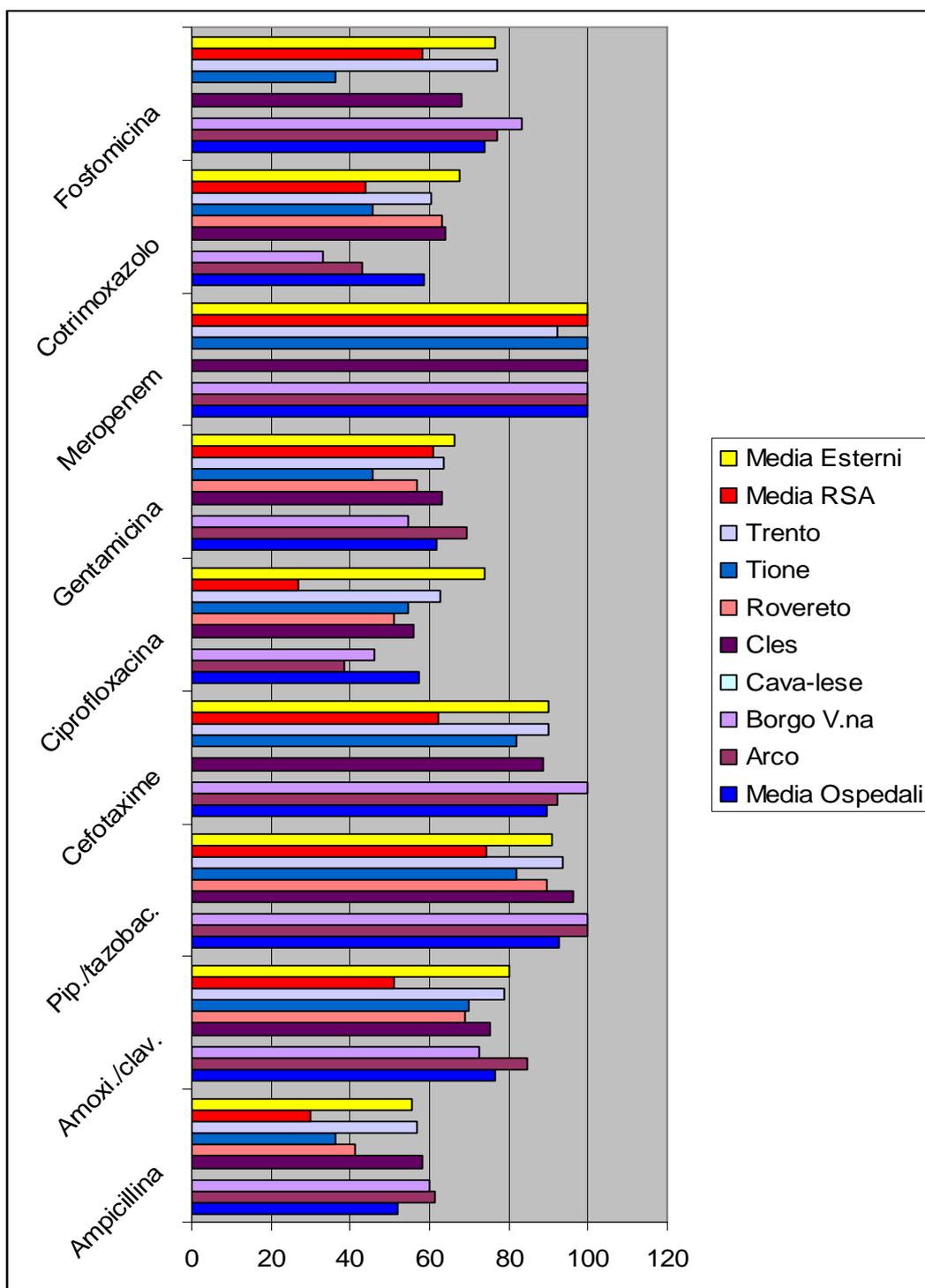
Le Proteacee (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*) presentano profili di resistenza polimorfi e diversi tra loro. *P.mirabilis* è l'unica proteacea a non possedere resistenza intrinseca all'ampicillina ma i livelli di sensibilità a questo farmaco appaiono comunque ridotti. La produzione di ESBL appare in lieve riduzione. Per i carbapenemici viene segnalata la buona attività del meropenem, con resistenze sporadiche nell'ospedale di Trento, generalmente più attivo dell'imipenem nei confronti di questo microrganismo. Bassa appare l'attività dei fluorochinoloni e del cotrimossazolo, tra gli aminoglicosidi significativamente più attiva amikacina rispetto a gentamicina. Tra i farmaci specificatamente urinari si ricorda che *P.mirabilis*, come tutte le proteacee, è intrinsecamente resistente alla nitrofurantoina ma fosfomicina mantiene ancora una discreta attività.

Morganella morganii, *Proteus vulgaris* e il genere *Providencia* sono costituzionalmente resistenti alle aminopenicilline, *M. morganii* e *Providencia* sono sempre resistenti anche ad amoxicillina/acido clavulanico e frequentemente produttori di beta-lattamasi AmpC., mentre solo *Providencia* esprime resistenza naturale per gentamicina e tobramicina.

Proteus mirabilis

% SENSIBILITA'										
	Media Ospedali	Arco	Borgo V.na	Cava- lese	Cles	Rovereto	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

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



Percentuali di sensibilità di *P.mirabilis*

Salmonella: Ancora in riduzione appare la sensibilità alle aminopenicilline che recuperano parzialmente se associate ad inibitori delle β -lattamasi. Buona ed in aumento l'attività del cotrimossazolo e le cefalosporine di III generazione, molecole utili nel trattamento empirico di eventuali infezioni sistemiche, mantengono insieme a acarbapenemi e fluorochinoloni una attività elevata. Gli aminoglicosidi e le cefalosporine di I e II generazione non sono state prese in considerazione nell'elaborazione del report in quanto molecole che possono evidenziare sensibilità *in vitro*, ma non altrettanto *in vivo*.

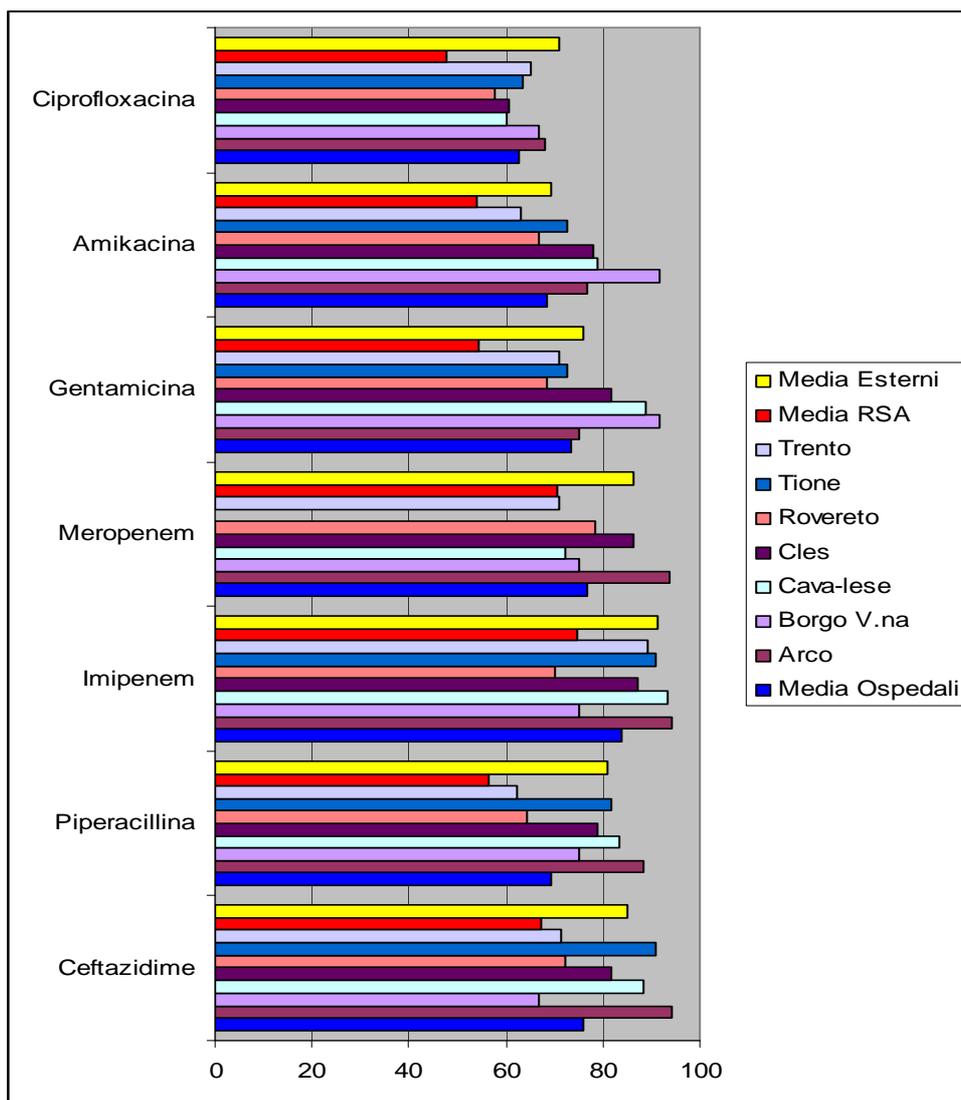
Pseudomonas aeruginosa è responsabile del 10-20% circa delle infezioni nosocomiali. La sua importanza come patogeno nosocomiale è ben evidenziata dal fatto che tale microrganismo è effettivamente il più frequente germe isolato da infezioni ospedaliere. *P.aeruginosa*, oltre a presentare refrattarietà 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 ancora buona risulta l'attività di meropenem e imipenem rispetto alle altre molecole, con percentuali di resistenza tra il 15 ed il 30% e cefepime con resistenze intorno al 30% anche se il continuo incremento della resistenza ai carbapenemici appare preoccupante. In marcata riduzione l'attività di amikacina anche se probabilmente conseguente alla riduzione dei break point di riferimento. Tutti gli altri farmaci anti-*Pseudomonas* purtroppo evidenziano livelli di sensibilità residua non oltre il 60%. Si segnala che il dato di sensibilità alla piperacillina è da riportare anche per il suo analogo associato al tazobactam in quanto la maggioranza dei meccanismi di resistenza ai beta-lattamici in *Pseudomonas aeruginosa* non ha nulla a che vedere con gli inibitori delle beta-lattamasi, e in particolare tazobactam, (porine, efflusso, impermeabilità, sovraespressione AmpC, metallo-betalattamasi). L'evidenza di una migliore attività dell'associazione piperacillina/tazobactam è quindi da considerare un falso risultato quando riscontrata *in vitro* e, nell'interpretazione degli antibiogrammi, la sensibilità a piperacillina-tazobactam è valida solo quando il ceppo è sensibile alla piperacillina. I dati disomogenei dovuti a questo evento sono stati corretti ai fini di una adeguata interpretazione. L'errore di sovrastima delle percentuali di resistenza ai beta-lattamici indicati nell'introduzione sono stati corretti per quanto riguarda i dati dei singoli ospedali ma non per le medie dei totali ospedali, RSA ed esterni. Tale errore è dovuto alla applicazione di default, da parte di alcuni laboratori, che prevede la segnalazione della produzione di beta-lattamasi inducibili su base probabilistica e non sulla reale rilevazione della caratteristica fenotipica di resistenza. Estremamente ridotti i ceppi resistenti alla colistina .

Pseudomonas aeruginosa

% 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>
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



Percentuali di sensibilità di *P.aeruginosa*

Acinetobacter spp. è un microrganismo opportunisto la cui importanza clinico-epidemiologica, in particolare nei reparti a rischio (terapie intensive e rianimazioni) sta aumentando rapidamente nel corso degli ultimi anni. E' in grado di esprimere multipli meccanismi di resistenza, presentandosi fenotipicamente in modo molto diversificato e spesso multiresistente.

Ad eccezione di ceftazidime e ciprofloxacina tutte le altre molecole presentano una riduzione della sensibilità significativa. Si segnala che nel corso del 2011 è in incremento l'isolamento di *Acinetobacter baumannii* multi resistenti.

Stenotrophomonas maltophilia: E' un microrganismo in genere multiresistente, il cotrimossazolo mantiene comunque una elevata attività, mentre preoccupanti appaiono i livelli di resistenza al ceftazidime. Tra le possibili alternative terapeutiche levofloxacina presenta ancora una discreta sensibilità (ca. 70%) anche se in riduzione rispetto al 2010.

Haemophilus influenzae: Sostanzialmente stabili appaiono i livelli di sensibilità nei confronti dell'ampicillina dovuta, in genere alla produzione di una beta-lattamasi. I ceppi produttori di beta-lattamasi si considerano aminopenicilline resistenti anche se sensibili *in vitro*, mentre l'associazione con inibitori supera questa resistenza. La produzione di beta-lattamasi spesso condiziona anche la sensibilità alle cefalosporine di seconda generazione (poco stabili alle beta-lattamasi dell'emofilo), cotrimossazolo, tetraciclina, cloramfenicolo e macrolidi. Nulla è risultata la resistenza ai fluorochinoloni.

II “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 prossimi 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 e beta-lattamasi AmpC, di *Pseudomonas* resistenti ai carbapenemici e la comparsa di Entrobacteriaceae produttori di carbapenemasi 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 (Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone): 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 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 fluorchinoloni 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) Adeguata politica degli antibiotici con applicazione dei criteri di terapia sequenziale (switch therapy, streamlining therapy) e criteri di scelta degli antibiotici che tengano conto anche del loro impatto ecologico (es. preferire piperacillina/tazobactam a oxymino-cefalosporine e carbapenemici)
 - g) Predisposizione di protocolli e linee guida di terapia e profilassi sulla base dei dati epidemiologici locali.

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. 2008
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, 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
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, Decrè 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