

Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia
Agenzia Regionale della Sanità

Il Registro delle Resistenze agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia:

strumento al servizio di una terapia antibiotica appropriata
e del controllo delle infezioni ospedaliere

Dati del triennio 2004-2006

AGENZIA REGIONALE DELLA SANITÀ

Finito di stampare nel mese di ottobre 2007
presso la lithoStampa di Pasian di Prato UD

INDICE

Presentazione (<i>L. Barbina</i>)	pag.	5
Il Registro delle Resistenze agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia (<i>M. Ruscio</i>)	»	7
Il Registro delle Resistenze agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia: Composizione	»	11
Il Registro delle Resistenze agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia: organizzazione, metodi, risultati (<i>G. Basaglia</i>)	»	13
Il Registro delle Resistenze agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia: Dati del triennio 2004-2006		
– Premessa (<i>A. Camporese</i> e <i>G. Basaglia</i>)	»	21
– Microrganismi gram negativi (<i>A. Camporese</i>)	»	23
– Microrganismi gram positivi (<i>F. Fontana</i>)	»	39
Il Registro delle Resistenze agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia: applicazioni cliniche (<i>P. Viale</i>)	»	49
Il Registro delle Resistenze. Utilità e uso nelle cure primarie (<i>G. Canciani</i>)	»	57

Questa Pubblicazione, con altri dati e informazioni relativi al Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia, sarà disponibile nel sito dell'Agenzia Regionale della Sanità all'indirizzo:
<http://www.sanita.fvg.it/ars/welcome.htm>

PRESENTAZIONE

*L. Barbina**

La Regione Friuli Venezia Giulia ha intrapreso ormai da molti anni politiche attive di valutazione, sorveglianza e prevenzione delle infezioni nelle organizzazioni sanitarie. Caratteristica di questi programmi è stata la condivisione nella progettazione e nell'attuazione di tutte le professionalità presenti in regione.

Il Registro Regionale delle Resistenze si inserisce in questo percorso. Frutto di un lungo e rigoroso lavoro diventa, con questa pubblicazione, uno strumento a disposizione di tutti i professionisti.

L'avere a disposizione dati di questo tipo permette di disporre di materiali utili per la sorveglianza dell'ecologia microbica ed il governo delle politiche antibiotiche all'interno e all'esterno delle strutture ospedaliere.

L'obiettivo dell'Agenzia Regionale della Sanità è che, a partire dai dati, vi sia un impegno dei clinici per una riflessione e una valutazione di quanto sta accadendo.

Il Registro è uno strumento utile ed efficace se, e solo se, diventa un mezzo di discussione quotidiano. In questa maniera sarà anche possibile perfezionarlo e aggiornarlo nel tempo in conseguenza dei quesiti e dei suggerimenti di chi lo userà per le decisioni cliniche e per le politiche di audit.

A tale proposito sarà importante la partecipazione attiva e l'uso anche da parte della medicina generale, anche in conseguenza delle problematiche infettivologiche sempre più rilevanti che stanno emergendo nelle strutture residenziali regionali nelle quali i posti letto sono ormai il doppio di quelli ospedalieri.

In conclusione vorremmo che il Registro nasca come uno dei tanti "ferri del mestiere" che la Regione mette a disposizione per il miglioramento della qualità del Servizio Sanitario Regionale.

* Direttore generale Agenzia Regionale della Sanità.

IL REGISTRO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

*M. Ruscio**

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.

La sempre maggiore consapevolezza degli aspetti medico-sociali legati alla perdita di efficacia delle terapie antimicrobiche è testimoniata dalle varie iniziative che, a partire dalla seconda metà degli Anni 90, sono state assunte a livello comunitario. Tra queste merita particolare sottolineatura la risoluzione che il consiglio dell'Unione europea ha adottato nel 2001, intitolata "una strategia contro la minaccia microbica", all'interno della quale sono state fornite indicazioni per la costituzione di osservatori nazionali e locali sul fenomeno.

In coerenza alle raccomandazioni della UE l'Agenzia della Sanità ha promosso uno specifico progetto, incluso tra gli obiettivi delle "Linee per la Gestione del Sistema Sanitario Regionale" e finalizzato all'attivazione di una rete di sorveglianza delle resistenze batteriche agli antibiotici.

Le attività relative alla costituzione della rete, formalmente iniziate con un'indagine conoscitiva sulle azioni in atto nei diversi ambiti territoriali, ha consentito di recuperare l'esperienza, nata negli Anni '90, tra i referenti delle Microbiologie della Regione che, in forma spontanea, avevano avviato la raccolta di dati sugli isolamenti batterici e gli antibiogrammi eseguiti nell'attività di routine, provvedendo quindi alla loro aggregazione e comparazione attraverso l'impegno essenzialmente volontaristico di pochi operatori.

Nonostante gli obiettivi limitati organizzativi di tale iniziativa occorre dare atto che essa ha consentito di comporre un iniziale quadro epidemiologico delle resistenze batteriche su scala regionale e favorito lo scambio di informazioni tra i laboratori dei vari ospedali. L'esperienza ha tuttavia mantenuto la fisionomia di sperimentazione <dei microbiologi per microbiologi> rimanendo interamente circoscritta all'interno della disciplina. Il sorgere -nel tempo- di crescenti difficoltà operative ha quindi indotto questa stessa esperienza a interrompersi. L'ARS ne ha raccolto il testimone dando impulso all'istituzione di una rete di sor-

* Laboratorio Analisi, Ospedale San Daniele del Friuli, ASS4 "Medio Friuli".

veglianza volta a inglobare dati rappresentativi e affidabili dell'ecologia batterica del Friuli Venezia Giulia, articolati per aree geografiche e tipologie di strutture sanitarie. La rete, formata dai laboratori pubblici del SSR, ha costituito il presupposto per la realizzazione della banca dati di cui è espressione il Registro regionale delle Resistenze Batteriche: uno strumento in grado di garantire l'acquisizione di report affidabili sui patogeni di particolare interesse clinico ed epidemiologico, con rilevanti ricadute sull'uso e soprattutto sull'efficacia dei trattamenti antibiotici.

L'idea di base del Registro risiede nella creazione di una rete sentinella di laboratori, rappresentativi dell'intera la sanità regionale e nella disponibilità di una piattaforma informatica in grado di trasferire automaticamente le informazioni sugli isolamenti batterici, gli antibiogrammi, i materiali biologici e la struttura di provenienza, dal singolo laboratorio alla banca dati regionale.

La produzione della piattaforma, realizzata con il supporto di INSIEL Spa, si è giovata degli apporti di tutti i referenti delle Microbiologie del Friuli Venezia Giulia (che, al loro interno, hanno individuato un gruppo operativo ristretto) e di una commissione multidisciplinare (formata, oltre che dal gruppo ristretto dei microbiologi, anche da clinici e da un farmacista). Tale *expertise* tecnica, coordinata dall'Agenzia della Sanità, ha portato a condividere prassi operative univoche per l'acquisizione e archiviazione automatizzata dei dati; criteri uniformi di codifica dei batteri, dei materiali, dei pazienti e la standardizzazione di tutte le informazioni utili alla realizzazione ed all'aggiornamento continuo del Registro. Di riflesso tale attività ha determinato un innalzamento della qualità analitica e dei processi produttivi locali, una obbligata e vincolante integrazione delle procedure di raccolta delle informazioni e una comparazione fra le tecnologie (hardware e software) impiegate.

L'inizio della regolare trasmissione dei dati, nel 2004, ha permesso di dare forma al Registro e di qualificarlo come modello epidemiologico in continua evoluzione/aggiornamento, che permette di conoscere e monitorare i fenomeni di resistenza alle terapie antibiotiche individuati nei singoli presidi ospedalieri, controllarne l'evoluzione e descriverne le principali caratteristiche epidemiologiche.

Attualmente sono presenti nel Registro 220mila antibiogrammi definitivi e pronti per l'elaborazione dei dati (circa 3milioni e 900mila singoli antibiotici saggiati) che, pur rappresentando la fase iniziale di uno studio dinamico, esteso e sicuramente perfettibile, permettono già da ora alcune considerazioni preliminari:

- vi sono popolazioni microbiche in grado di selezionare profili di resistenza sempre più complessi, capaci di rendere inefficaci numerosi farmaci antimicrobici;
- tale fenomeno è una componente clinica che coinvolge ampiamente la medicina di comunità e quella ospedaliera;
- i profili di resistenza, associandosi a elevate percentuali di insuccessi terapeutici, sottolineano la necessità di un approccio prescrittivo graduato alla valutazione del rischio clinico;
- per favorire protocolli prescrittivi fondati sulla semplicità e sul risparmio delle risorse il clinico deve affiancare un bagaglio di conoscenze costantemente aggiornate al contesto epidemiologico in cui opera.

Da qui l'importanza di una raccolta dettagliata di informazioni attendibili, costanti e reali

sull'ecosistema microbico locale. Da qui, in altre parole, le ragioni della istituzione del Registro Regionale delle Resistenze Batteriche.

In prospettiva il potere informativo del Registro potrà senz'altro essere aumentato e tradursi in una struttura di controllo sulla diffusione di infezioni di particolare rilievo negli ospedali e nelle comunità della Regione mediante la quantificazione dei livelli di antibiotico-resistenza, il monitoraggio dei loro trend temporali, l'individuazione di serbatoi di batteri resistenti.

Su questa base lo stesso Registro potrà:

- consentire raffronti e comparazioni fra il contesto regionale, nazionale ed europeo;
- dare indicazioni per la terapia empirica delle infezioni in ambito ospedaliero e di comunità;
- correlare i livelli di resistenza ai dati relativi al consumo di antibiotici;
- favorire interventi mirati al contenimento/riduzione delle resistenze.

Fin d'ora è comunque auspicabile che il Registro rappresenti lo stimolo per ispirare una nuova cultura prescrittiva e per promuovere processi educativi sull'impiego corretto degli antibiotici, nella consapevolezza che il loro uso, da parte del singolo, determina ricadute per l'intera collettività.

Il miglioramento del potere predittivo del Registro richiede pertanto un impegno collegiale e sinergico, come indica anche il 7° Programma Quadro di ricerca e sviluppo tecnologico della Commissione europea che, per il periodo di programmazione 2007-2013, inserisce la lotta contro la resistenza agli antibiotici tra le priorità della politica sanitaria, patrocinando strategie multiple, coordinate e condivise.

IL REGISTRO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA: **COMPOSIZIONE**

Referenti Aziendali

Alessandro Camporese	AO di Pordenone
Maria Luisa Deiana	AOU di Trieste
Paolo Lanzafame	
Claudio Scarparo	AOU di Udine
Marina Busetti	IRCCS Burlo Trieste
Giancarlo Basaglia, Paolo De Paoli	IRCCS CRO Aviano
Francesco Fontana	ASS2 Ospedale di Gorizia e Monfalcone
Rita Martin	ASS3 Ospedale di Tolmezzo e Gemona
Loris Fan	
Liliana Puzzolante, Maurizio Ruscio	ASS4 Ospedale di San Daniele del Friuli
Barbara Della Vedova, Claudio Lazzi	ASS5 Ospedale di Palmanova e Latisana
Pietro Aragona	** ASS6 Ospedale di San Vito al Tagliamento
Carla Pitton	** ASS6 Ospedale di Spilimbergo

* Gli antibiogrammi per l'ASS1 vengono eseguiti presso l'AOU di Trieste

** I Laboratori dell'Ospedale di San Vito al Tagliamento e dell'Ospedale di Spilimbergo dal 01/01/2007 sono confluite nell'AO di Pordenone

Gruppo Ristretto

- Microbiologi

Maurizio Ruscio, Giancarlo Basaglia, Alessandro Camporese, Francesco Fontana, Maria Luisa Deiana, Paolo Lanzafame (fino al 30/11/06), Claudio Scarparo (dal 01/05/07), Paolo De Paoli

- Clinici e farmacisti

Pierluigi Viale, Roberto Luzzati, Paolo Rossi, Linda Gallo, Barbara Ros

Coordinatore Tecnico-Scientifico

Giancarlo Basaglia

Agenzia Regionale della Sanità

Maurizio Ruscio (Referente), Roberto Trevisan, Giorgio Simon (Responsabile di Area), Lionello Barbina (Direttore Generale)

INSIEL Spa

Gianluca Leani, Joselito Giuressi, Luciano Juresich

IL REGISTRO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA: *ORGANIZZAZIONE, METODI, RISULTATI*

G. Basaglia*

Composizione e organizzazione

Il Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici è composto da Referenti di tutte le Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere e degli IRCCS (Burlo e CRO) della Regione, come si può vedere nella Tabella sulla Composizione del Registro. In altre parole fanno parte del Registro tutti i Laboratori Pubblici del S.S.N. della Regione che eseguono antibiogrammi (Strutture Complesse o Strutture Semplici o Settori di Laboratorio, con funzioni di Microbiologia). Questo si traduce in circa 56.000 antibiogrammi/anno che rappresentano circa il 90% degli antibiogrammi eseguiti in Regione: risultano in questo momento mancanti gli antibiogrammi eseguiti nei Laboratori privati e quelli eseguiti nei Laboratori pubblici che non è stato tecnicamente possibile recuperare. Attualmente sono presenti nel Registro circa 220.000 antibiogrammi definitivi e pronti per l'elaborazione dei dati (circa 3.900.000 singoli antibiotici saggiati), di cui 169.000 del triennio 2004-2006. Il Gruppo dei Referenti ha nominato al suo interno un Gruppo Ristretto affiancato, al bisogno, da Clinici.

Programma informatico per la raccolta e l'elaborazione dei dati

Per la raccolta e l'elaborazione dei dati il Registro si avvale di un Programma informatico i cui parametri sono stati concordati con il Gruppo dei Referenti Aziendali e con il Gruppo Ristretto e che è stato realizzato dai Tecnici della Ditta INSIEL con la collaborazione del Coordinatore Tecnico-Scientifico del Registro. L'applicazione è attiva al seguente indirizzo internet: <http://servizistatistici.regione.fvg.it/ServiziStatistici/index.htm>. Ogni Referente accede al Programma informatico con propria *username* e *password* soddisfacendo così anche alle esigenze di Privacy. I dati relativi agli antibiogrammi vengono inseriti con modalità manuale o da file. Il Programma segnala i dati corretti (comunque modificabili), i dati non corretti (correggibili) e i dati ridondanti (stesso germe dello stesso paziente nell'arco di 10 giorni). Il Programma, utilizzando un piccolo Programma "Esperto", al momento del caricamento dei dati segnala alcuni risultati rari, improbabili o impossibili, da verificare. Il Programma transcodifica i dati trasmessi (secondo tracciati record e tabelle di transcodifica fornite da ogni Referente) in codici Regionali (Materiali, Richiedenti, Germi, Antibiotici) concordati (Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3 e Tab. 4). Il Programma consente di aggiornare al bisogno le Tabelle Regionali. Sui dati corretti e trasmessi come definitivi sono eseguibili le statistiche.

* Microbiologia, Immunologia e Virologia, CRO-IRCCS, Aviano.

Tab. 1: Tabella Regionale Materiali (raggruppati per Apparato)

CODICE REGIONALE	DESCRIZIONE REGIONALE
0	Altri materiali non classificati
1	Espettorato; brushing bronchiale; broncoaspirato; B.A.L. (lavaggio broncoalveolare); secreto tracheostomia; tubo endotracheale.
2	Secreto ferita profonda; secreto ferita superficiale; ferita chirurgica; pus; cute e annessi.
3	Feci; tampone rettale.
4	Bile; liquido sinoviale; liquido ascitico-peritoneale; liquido pericardico; liquido pleurico.
5	Sangue; Midollo osseo; Cellule staminali;
6	Tampone rino-faringeo; tampone nasale; tampone linguale; tampone mucosa orale; tampone auricolare; tampone congiuntivale; secreto lacrimale.
7	Urine; Catetere vescicale; Uricultura.
8	Catetere venoso centrale.
9	Liquido cefalorachidiano.
10	Secreto prostatico; tampone uretrale; tampone balanoprepuziale; tampone vulvare; tampone vaginale; tampone endocervicale.
11	Punta drenaggio; frammento di protesi; materiale bioptico; fili.

Tab. 2: Tabella Regionale Richiedenti

CODICE REGIONALE	DESCRIZIONE REGIONALE
0	Altri Reparti non classificati
10	Cardiochirurgia
11	Cardiologia
12	Chirurgia Plastica
13	Chirurgia
14	Dermatologia
15	Ematologia
16	Esterni (Ambulatoriali)
17	Casa di Riposo e RSA
18	Esterni (ADI)
19	Ginecologia-Ostetricia
20	Lungodegenti
21	Malattie Infettive
22	Medicina
23	Neonatologia
24	Oncologia
25	Ortopedia
26	Pediatria
27	Terapia Intensiva e Rianimazione
28	Urologia
29	Dialisi e Nefrologia
30	ORL

Tab. 3: Tabella Regionale Germi

CODICE REGIONALE	DESCRIZIONE REGIONALE
0	Altri germi non classificati
1	<i>Acinetobacter</i> spp.
2	<i>Alcaligenes</i> spp.
3	<i>Bacteroides</i> gr. fragilis
4	altri Anaerobi
5	<i>Campylobacter</i> spp.
6	<i>Citrobacter</i> spp.
7	<i>Corynebacterium</i> spp.
8	<i>Enterobacter</i> spp.
9	<i>Enterococcus faecalis</i>
10	<i>Enterococcus faecium</i>
11	<i>Enterococcus</i> spp.
12	<i>Escherichia coli</i>
13	<i>Haemophilus</i> spp.
14	<i>Klebsiella</i> spp.
15	<i>Listeria</i> spp.
16	<i>Micrococcus</i> spp.
17	<i>Morganella morganii</i>
18	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
19	<i>Neisseria meningitidis</i>
20	<i>Proteus mirabilis</i>
21	<i>Proteus vulgaris</i>
22	<i>Providencia</i> spp.
23	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
24	<i>Pseudomonas cepacia</i>
25	<i>Pseudomonas maltophilia</i>
26	<i>Pseudomonas</i> sp.
27	<i>Salmonella</i> spp.
28	<i>Serratia</i> spp.
29	<i>Shigella</i> spp.
30	<i>Staphylococcus coagulasi</i> Neg.
31	<i>Staphylococcus aureus</i>
32	<i>Streptococcus</i> alfa
33	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
34	<i>Streptococcus</i> β gr. A
35	<i>Streptococcus</i> β non gr. A e B
36	<i>Streptococcus agalactiae</i>

Tab. 4: Tabella Regionale Antibiotici

CODICE REGIONALE	DESCRIZIONE REGIONALE
0	Altri antibiotici non classificati
1	AMIKACINA
2	AMPICILLINA
3	AZTREONAM
4	CEFALOTINA
5	CEFOTAXIME
6	CEFOXITINA
7	CEFTAZIDIME
8	CEFTRIAXONE
9	CIPROFLOXACINA
10	CLINDAMICINA
11	COLISTINA
12	ERITROMICINA
13	GENTAMICINA
14	IMIPENEM
15	NETILMICINA
16	NITROFURANTOINA
17	NORFLOXACINA
18	OXACILLINA
19	PENICILLINA
20	PIPERACILLINA
21	RIFAMPICINA
22	TEICOPLANINA
23	TETRACICLINA
24	TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO
25	TOBRAMICINA
26	TRIMETOPRIM/ SULFAMETOSSAZOLO
27	VANCOMICINA
28	ACIDO FUSIDICO
29	ACIDO NALIDIXICO
30	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO
31	AMOXICILLINA
32	CEFACLOR
33	CEFAZOLINA
34	CEFTIZOXIME
35	CLORAMFENICOLO
36	FOSFOMICINA
37	KANAMICINA
38	PEFLOXACINA
39	PIPERACILLINA/ TAZOBACTAM

Eliminazione dati ridondanti

Un aspetto fondamentale nell'elaborazione cumulativa degli antibiogrammi, i cui risultati siano utilizzati per indirizzare la terapia in particolare empirica, è l'eliminazione dei dati ripetuti o "ridondanti" (stesso germe dello stesso paziente). Si è tenuto conto delle indicazioni di Letteratura e soprattutto del Documento "*Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; proposed Guidelines*" (edizioni 2002 e 2005) del "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI, in precedenza NCCLS). Si è deciso di eliminare i dati "ridondanti" ripetuti nell'arco di 10 giorni.

Qualità dei dati

All'interno del Registro è stato svolto un grande lavoro per garantire la qualità dei dati presentati. Sicuramente è possibile fare ancora molto, ma quanto fatto garantisce, secondo i Componenti del Registro, una sufficiente qualità dei risultati. Il lavoro svolto è sintetizzabile come segue:

- *Controlli di Qualità Interni*: all'inizio del lavoro del Registro da una verifica è risultato che tutti i Laboratori partecipanti eseguivano, anche se con modalità e tempistiche diverse, Controlli di Qualità Interni;
- *Controlli di Qualità Esterni (Regionali)*: tutti i Laboratori partecipanti eseguono i Controlli di Qualità Esterni Regionali che sono obbligatori;
- *Controlli di Qualità Esterni (facoltativi)*: molti Laboratori eseguono Controlli di Qualità Esterni facoltativi;
- *Controlli di Qualità Esterni Regionali per i componenti del Registro*: all'inizio del lavoro del Registro è stato eseguito un Controllo di Qualità Esterno Regionale per i componenti del Registro stesso. E' stata un'unica esperienza, ma ci sembra significativo riportarla. Per il futuro ne sono state proposte ripetizioni;
- *Programmi "Esperti" dei singoli Laboratori*: la gran parte dei Laboratori utilizza Sistemi che possiedono Programmi "Esperti" per la valutazione degli antibiogrammi;
- *Programma "Esperto" del Programma informatico del Registro*: il Programma informatico utilizzato dal Registro possiede attualmente un piccolo Programma "Esperto" che al momento del caricamento dei dati segnala alcuni risultati rari, improbabili o impossibili, da verificare. Tale Programma "Esperto" potrà in futuro essere implementato;
- *Verifiche da parte dei Componenti (Referenti singoli, Gruppo Ristretto, Gruppo dei Referenti)*: sui dati elaborati è stato svolto un approfondito lavoro di verifica dei dati da parte dei Componenti (Referenti singoli, Gruppo Ristretto, Gruppo dei Referenti).

Risultati

In questa Pubblicazione vengono presentati i dati del triennio 2004-2006 dell'intera Regione elaborati per tipologia di microrganismo. Nella Tab. 5 sono riportati gli antibiogrammi inviati da ogni Laboratorio e nella Tab. 6 i Metodi utilizzati per l'esecuzione degli antibiogrammi in ciascun Laboratorio nello stesso periodo. Sono stati selezionati i microrganismi più importanti 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

diversi microrganismi hanno una resistenza naturale e quindi nota (Tab. 7). I dati sono attualmente elaborabili, e saranno in futuro presentati, scorporandoli per tipologia di Materiale e per tipologia di Richiedente sia a livello di singolo Ospedale che dell'intera Regione.

Tab. 5: Distribuzione degli antibiogrammi inviati dai Laboratori nel triennio 2004-2006*

LABORATORIO	2004	2005	2006	TOTALE
AO di Pordenone	6.282	4.646	4.551	15.479
AOU di Trieste	14.653	15.384	14.433	44.470
AOU di Udine	8.847	7.574	7.758	24.179
IRCCS Burlo Trieste	3.232	3.344	3.509	10.085
IRCCS CRO Aviano	1.104	964	1.031	3.099
ASS2 Ospedale di Gorizia e Monfalcone	9.701	9.448	9.492	28.641
ASS3 Ospedale di Tolmezzo	2.493	3.284	4.189	9.966
ASS4 Ospedale di San Daniele del Friuli	3.136	3.601	4.203	10.940
ASS5 Ospedale di Palmanova	4.098	4.554	4.822	13.474
ASS6 Ospedale di San Vito al Tagliamento	1.731	1.883	2.069	5.683
ASS6 Ospedale di Spilimbergo	1.165	1.226	920	3.311
TOTALE	56.442	55.908	56.977	169.327

* I dati si riferiscono agli antibiogrammi inseriti nel Programma informatico del Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici dopo l'eliminazione degli antibiogrammi ripetuti nell'arco di 10 giorni ("eliminazione dei ridondanti"): sono quindi gli antibiogrammi sui quali sono state eseguite le statistiche.

Tab. 6: Metodi utilizzati per l'esecuzione degli antibiogrammi nei Laboratori nel triennio 2004-2006

LABORATORIO	METODI
AO di Pordenone	VITEK 2, Kirby Bauer (Videobact), E-test
AOU di Trieste	VITEK 2, ATB, Kirby Bauer
AOU di Udine	VITEK 2, Microscan, Kirby Bauer (Videobact)
IRCCS Burlo Trieste	VITEK 2, Kirby Bauer, E-test
IRCCS CRO Aviano	VITEK, ATB, E-test
ASS2 Ospedale di Gorizia e Monfalcone	VITEK 2, ATB, Kirby Bauer, Sensititre
ASS3 Ospedale di Tolmezzo	VITEK 2, ATB, Kirby Bauer, E-test
ASS4 Ospedale di San Daniele del Friuli	VITEK 2, ATB, Kirby Bauer, E-test
ASS5 Ospedale di Palmanova	Microscan, E-test
ASS6 Ospedale di San Vito al Tagliamento	ATB, Kirby Bauer
ASS6 Ospedale di Spilimbergo	ATB

Tab. 7: Resistenze naturali dei microrganismi agli antibiotici: essendo resistenze note non vengono riportate nelle tabelle dei risultati regionali 2004-2006*

MICROORGANISMI	RESISTENZE NATURALI
Tutte le Enterobacteriacee	Glicopeptidi, Acido fusidico, Macrolidi, Clindamicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicillina, Amoxicillina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Cefalosporine di prima e di seconda generazione, Cefotaxime, Ceftriaxone, Trimethoprim
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Tutti i β -lattamici ad eccezione di Ticarcillina/Acido clavulanico
<i>Salmonella</i> spp.	Cefuroxime (attivo <i>in vitro</i> , ma non <i>in vivo</i>)
<i>Klebsiella</i> spp.	Ampicillina, Amoxicillina, Ticarcillina
<i>Enterobacter</i> spp.	Ampicillina, Amoxicillina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Cefalosporine di prima generazione, Cefoxitina
<i>Morganella morganii</i>	Ampicillina, Amoxicillina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Cefalosporine di prima generazione, Cefuroxime, Colistina, Nitrofurantoina
<i>Providencia</i> spp.	Ampicillina, Amoxicillina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Cefalosporine di prima generazione, Cefuroxime, Gentamicina, Netilmicina, Tobramicina, Colistina, Nitrofurantoina
<i>Proteus mirabilis</i>	Colistina, Nitrofurantoina
<i>Proteus vulgaris</i>	Ampicillina, Amoxicillina, Cefuroxime, Colistina, Nitrofurantoina
<i>Serratia</i> spp.	Ampicillina, Amoxicillina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Cefalosporine di prima generazione, Cefuroxime, Colistina
Pneumococco	Trimethoprim, Aminoglicosidi
Enterococchi	Penicillina, Ticarcillina, Tutte le Cefalosporine, Aminoglicosidi

* Sull'argomento la Letteratura è molto ampia. Una buona sintesi è rappresentata da "Livermore D.M., Winstanley T.G. and Shannon K.P.: Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 48, Suppl. S1, 87-102".

Nella Tab. 8 viene riportato il coinvolgimento dei microrganismi presentati in questa pubblicazione in diverse tipologie di infezioni. L'argomento è ampio e complesso e la Letteratura sull'argomento è vastissima. La Tabella vuole essere solamente un pratico promemoria, estremamente sintetico e semplificato, che aiuti la lettura dei dati sulle resistenze che vengono presentati.

Tab. 8: Microrganismi e Infezioni (vedi testo)

	Apparato respiratorio			Apparato digerente	Apparato urinario	Apparato cardio-vascolare	Apparato scheletrico	Orecchio
	Faringo-tonsilite	Bronchite cronica	Polmonite	Enterite	Cistite	Batteriemie, setticemie e sepsi	Osteomielite	Otite media
MICROORGANISMI GRAM NEGATIVI								
<i>Acinetobacter</i> spp.			X			X		
<i>Escherichia coli</i>					X	X		X
<i>Citrobacter</i> spp.					X			
<i>Klebsiella</i> spp.		X	X		X	X		X
<i>Enterobacter</i> spp.					X	X		X
<i>Serratia</i> spp.			X		X	X		
<i>Proteus mirabilis</i>					X			X
<i>Proteus vulgaris</i>					X			X
<i>Morganella morganii</i>					X			
<i>Providencia</i> spp.					X			
<i>Salmonella</i> spp.				X		X		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		X	X		X	X		X
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			X		X	X		
<i>Haemophilus</i> spp.		X	X					X
MICROORGANISMI GRAM POSITIVI								
<i>Staphylococcus aureus</i>			X			X	X	X
Stafilococchi coagulasi negativi					X	X		
Streptococco beta emolitico di gruppo A	X							
Streptococco beta emolitico di gruppo B					X	X		
Streptococco beta emolitici non gruppo A e B	X					X		
Pneumococco		X	X			X		X
<i>Enterococcus</i> spp.					X			
<i>Enterococcus faecalis</i>					X			
<i>Enterococcus faecium</i>					X			

IL REGISTRO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA: DATI DEL TRIENNIO 2004-2006

A. Camporese* e G. Basaglia**

Premessa

La sorveglianza epidemiologica, con particolare riguardo all'evolversi dei meccanismi di resistenza, è elemento imprescindibile ed essenziale della *mission* dei Laboratori di Microbiologia. I risultati che vengono di seguito presentati sono solo la punta dell'iceberg del lavoro che attende nel prossimo futuro gli Specialisti Microbiologi della nostra Regione, ma rappresentano comunque un importante passo avanti per iniziare a comprendere la situazione delle resistenze microbiche in Friuli Venezia Giulia. Essi costituiscono un primo significativo consuntivo, per molti aspetti solo parziale, ma non per questo meno interessante, della realtà epidemiologica locale del passato triennio 2004-2006.

La presentazione dei reports è il frutto della collaborazione di tutti i Laboratori della Regione che hanno contribuito alla loro realizzazione con il medesimo entusiasmo, mentre la stesura definitiva dei documenti presentati è il risultato di un intenso e proficuo dibattito per individuare il modo più semplice e intuitivo per fotografare la situazione delle resistenze dei microrganismi più rilevanti, riducendo al tempo stesso quanto più possibile la ridondanza dei dati presentati.

Si è detto che il lavoro svolto a tutt'oggi, per quanto consistente, non si può certo considerare esaustivo. Rimane, infatti, molto lavoro da fare, ad iniziare dall'elaborazione dei dati di alcune molecole che non è stato possibile presentare in questo primo contesto, ma che riteniamo siano importanti per comprendere più compiutamente alcuni importanti meccanismi di resistenza. Sarà inoltre assolutamente indispensabile ottenere al più presto dati precisi, oggi difficilmente estrapolabili dai risultati cumulativi in nostro possesso, in merito all'estendersi nel contesto regionale di importanti meccanismi di resistenza, quali la produzione di beta lattamasi a spettro esteso e di cefalosporinasi ad alto livello, così come la produzione di carbapenemasi da parte di *Pseudomonas* e *Acinetobacter* e la meticillino-resistenza degli stafilococchi. Al tempo stesso sarà necessario lavorare per capire meglio e in tempi brevi in che proporzioni questi meccanismi stiano effettivamente diffondendosi a livello territoriale e quanto essi coinvolgano strutture quali le RSA e le Case di Riposo, per le delicate implicazioni di ordine clinico-epidemiologico che questi fenomeni, ormai segnalati ovunque in forte espansione, sottendono.

Nel prossimo futuro i dati andranno elaborati e presentati anche scorporandoli per materiale, Reparto o provenienza e singolo Ospedale. Tali elaborazioni sono già possibili e alcune già abbozzate.

* Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera, Pordenone.

** Microbiologia, Immunologia e Virologia, CRO-IRCCS, Aviano.

Nell'analisi che segue non sono stati considerati la maggior parte degli antibiotici verso i quali i microrganismi testati esprimono resistenze naturali (vedi Tab. 7), così come non sono stati presentati i farmaci per i quali sussistono ancora perplessità nella comunità scientifica in merito a possibili *pitfalls* analitici rilevabili con alcuni strumenti.

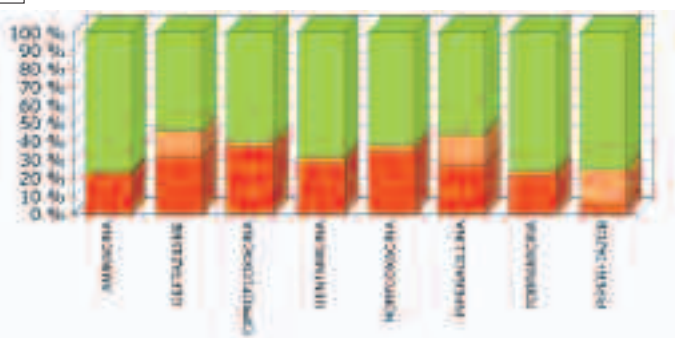
I dati regionali non si sostituiscono ai dati già elaborati nei singoli Laboratori (che anzi possono fornire una guida alla terapia, in particolare empirica, ancora più rispondente alle singole realtà locali), ma offrono un quadro regionale globale e consentono di confrontare con questo le singole realtà i cui dati sono stati elaborati con gli stessi criteri e strumenti al livello locale e al livello regionale.

MICRORGANISMI GRAM NEGATIVI

A. Camporese

Acinetobacter spp.: dati regionali 2004-2006

% *Acinetobacter* spp.



N. antibiogrammi: 847	<i>Acinetobacter</i> spp.						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	173	21,60 %	10	1,25 %	618	77,15 %	801
CEFTAZIDIME	259	31,51 %	115	13,99 %	448	54,50 %	822
CIPROFLOXACINA	308	36,58 %	25	2,97 %	509	60,45 %	842
GENTAMICINA	226	28,11 %	22	2,74 %	556	69,15 %	804
NORFLOXACINA	146	34,27 %	15	3,52 %	265	62,21 %	426
PIPERACILLINA	201	26,84 %	123	16,42 %	425	56,74 %	749
TOBRAMICINA	129	20,94 %	16	2,60 %	471	76,46 %	616
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	29	5,10 %	110	19,33 %	430	75,57 %	569

Acinetobacter spp. è un microorganismo opportunisto dal crescente impatto clinico-epidemiologico, in quanto in grado di esprimere complessi e spesso contestuali meccanismi di resistenza, presentandosi fenotipicamente in modo molto diversificato. Ciò rende molto difficile l'interpretazione di dati epidemiologici cumulativi, mentre al tempo stesso riduce notevolmente la disponibilità di farmaci che mantengono ancora una discreta *performance* antimicrobica.

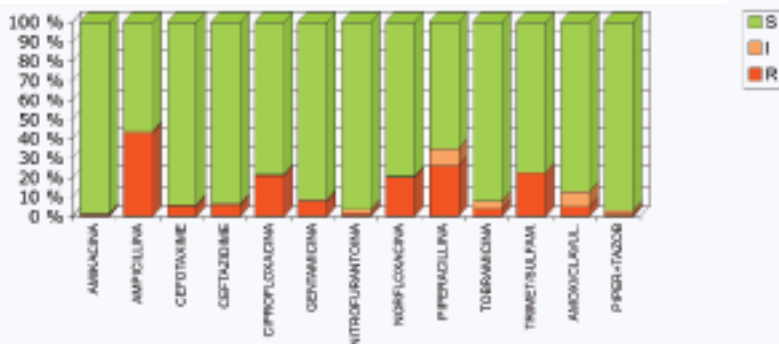
Dall'analisi dei dati elaborati, infatti, solo amikacina, tobramicina e piperacillina/tazobactam mantengono un livello di sensibilità nel triennio oltre il 75%, mentre i beta lattamici,

a causa della crescente produzione di cefalosporinasi, evidenziano ormai una sensibilità prossima al 50%. Contestualmente anche i carbapenemici sono afflitti dalla crescente produzione di carbapenemasi, in grado di conferire alta resistenza non solo ad essi, ma anche ai beta lattamici *extended spectrum* (eccetto aztreonam), mentre alle resistenze citate, già di per sé critiche, si aggiunge anche la co-presenza di altri meccanismi di refrattarietà, quali la modifica delle PBP e/o di alcune specifiche porine (33-kDa e CarO), che a loro volta influiscono negativamente sull'attività dei carbapenemici.

Con queste premesse, se colistina e più recentemente tigecyclina sembrano rappresentare le sole opzioni spendibili in caso di ceppi MDR, si ribadisce l'assoluta necessità di una crescente e attenta sorveglianza epidemiologica di questi microrganismi.

Escherichia coli: dati regionali 2004-2006

% *Escherichia coli*



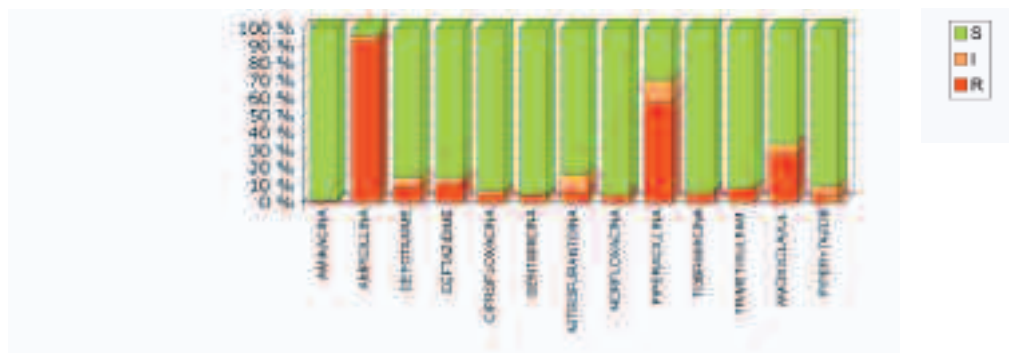
N. antibiogrammi: 59.222	<i>Escherichia coli</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	250	0,53 %	355	0,75 %	46.825	98,72 %	47.430
AMPICILLINA	22.331	42,57 %	522	1,00 %	29.604	56,43 %	52.457
CEFOTAXIME	2.559	5,20 %	242	0,49 %	46.436	94,31 %	49.237
CEFTAZIDIME	2.607	5,61 %	320	0,69 %	43.553	93,70 %	46.480
CIPROFLOXACINA	10.810	21,07 %	150	0,29 %	40.336	78,63 %	51.296
GENTAMICINA	4.222	7,38 %	613	1,07 %	52.361	91,55 %	57.196
NITROFURANTOINA	660	1,27 %	1.148	2,21 %	50.183	96,52 %	51.991
NORFLOXACINA	9.649	19,81 %	231	0,47 %	38.839	79,72 %	48.719
PIPERACILLINA	13.495	25,68 %	4.716	8,97 %	34.345	65,35 %	52.556
TOBRAMICINA	1.359	3,83 %	1.400	3,94 %	32.735	92,23 %	35.494
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	12.465	22,36 %	10	0,02 %	43.281	77,63 %	55.756
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	2.178	4,80 %	3.531	7,78 %	39.655	87,42 %	45.364
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	435	1,05 %	787	1,90 %	40.286	97,06 %	41.508

Come per le altre *Enterobacteriaceae*, la maggior parte dei ceppi è stata isolata da campioni urinari, con grande prevalenza di campioni provenienti dal territorio.

Se non sono evidenti a tutt'oggi particolari problemi per quanto riguarda le resistenze agli aminoglicosidi, si attesta invece stabilmente oltre il 20% la resistenza al cotrimossazolo, farmaco utilizzato nelle infezioni non complicate delle vie urinarie, così come la resistenza alla ciprofloxacina, cresciuta nel triennio dal 17,8% del 2004 al 23,8 % del 2006, a confermare che l'utilizzo esteso dei fluorochinoloni per trattare infezioni non complicate rischia di ridurre la disponibilità per la terapia di patologie più complesse. Gioca inoltre a sfavore dei fluorochinoloni anche la resistenza che spesso si estende a questi farmaci in ceppi produttori di ESBL e la "fragilità" dovuta alla veloce induzione di resistenze mutazionali durante il trattamento.

Se la produzione di penicillinasi (42,5% di resistenza nel triennio ad ampicillina) è ampiamente bypassata dai beta lattamici associati agli inibitori delle beta lattamasi, con bassissimi valori di resistenza nei confronti di amoxicillina/acido clavulanico, non abbiamo a disposizione un valore certo relativo al fenomeno delle beta lattamasi a spettro esteso (ESBL), la cui produzione da parte di *E. coli* è ormai in crescita ovunque. Si può stimare che le percentuali di refrattarietà a cefotaxime e ceftazidime (in media intorno al 5% nel triennio) possano rappresentare indicativamente il valore medio dell'estensione del fenomeno in FVG, con ampie variazioni a livello locale dovute all'uso di determinati farmaci induttori, al tipo di campionamenti e alla loro provenienza. Peraltro, a questo proposito giova forse notare che se la media delle resistenze alle cefalosporine nel triennio può considerarsi non particolarmente elevata rispetto ai valori di recenti indagini epidemiologiche (Luzzaro F. *et al.* *J Clin Microbiol*, 2006), viceversa la crescita scomposta nei tre anni mostra un andamento preoccupante ed esponenziale della refrattarietà, a dimostrazione degli allarmi in merito al diffondersi di ESBL in *E. coli*. La somma di bassa e alta resistenza a cefotaxime e ceftazidime, infatti, è passata rispettivamente dal 3,10% e 3,54% del 2004 al 5,48% e 5,90% del 2005, fino a raggiungere 8,41% e 9,17% del 2006, ben oltre i valori segnalati in altri contesti epidemiologici italiani. Le piccole differenze tra i valori percentuali delle due cefalosporine potrebbero indicare la diversa espressione genotipica del fenomeno, in quanto la resistenza al ceftazidime è il migliore indicatore di beta lattamasi TEM e SHV derivate, mentre la resistenza a cefotaxime è il migliore indicatore di CTX-M. Giova ricordare altresì che 2.078 ceppi sono stati ottenuti da pazienti ricoverati presso Case di Riposo o RSA, laddove il fenomeno ESBL appare effettivamente in netta crescita e laddove è purtroppo nota la consuetudine di campionare da cateteri a permanenza colonizzati spesso da microrganismi che esprimono resistenze critiche come la produzione di ESBL. Per quanto riguarda i ceppi isolati da urine è utile rammentare non solo che nitrofurantoina mantiene un'ottima attività nel triennio (3,48% la somma di bassa e alta resistenza), ma che essa rappresenta spesso la migliore opzione terapeutica in pazienti con infezioni delle vie urinarie non complicate sostenute da ceppi ESBL produttori.

Citrobacter spp.: dati regionali 2004-2006

 % *Citrobacter* spp.


N. antibiogrammi: 2.268	<i>Citrobacter</i> spp.						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	22	1,00 %	8	0,36 %	2.169	98,64 %	2.199
AMPICILLINA	1.967	92,56 %	78	3,67 %	80	3,76 %	2.125
CEFOTAXIME	166	8,66 %	106	5,53 %	1.645	85,81 %	1.917
CEFTAZIDIME	236	10,61 %	68	3,06 %	1.921	86,34 %	2.225
CIPROFLOXACINA	89	3,94 %	54	2,39 %	2.114	93,66 %	2.257
GENTAMICINA	75	3,38 %	11	0,50 %	2.134	96,13 %	2.220
NITROFURANTOINA	98	5,57 %	175	9,95 %	1.486	84,48 %	1.759
NORFLOXACINA	50	2,93 %	23	1,35 %	1.634	95,72 %	1.707
PIPERACILLINA	1.251	57,60 %	263	12,11 %	658	30,29 %	2.172
TOBRAMICINA	67	4,04 %	26	1,57 %	1.566	94,39 %	1.659
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	162	7,83 %	0	0 %	1.907	92,17 %	2.069
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	555	27,57 %	121	6,01 %	1.337	66,42 %	2.013
PIPERACILLINA/TAZOACTAM	64	3,09 %	126	6,08 %	1.882	90,83 %	2.072

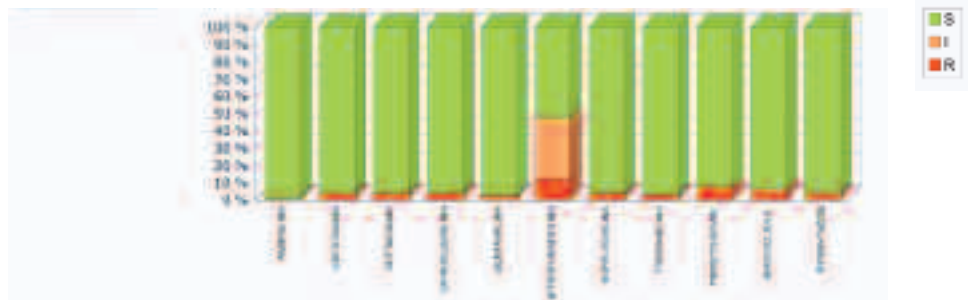
Il genere *Citrobacter* rivela un profilo di resistenza diverso rispetto a *E. coli*, dovuto alla resistenza naturale ad ampicillina e alla spiccata predisposizione a produrre beta lattamasi che vanno ad incidere in modo sensibile sull'espressione della refrattarietà non solo alle penicilline, ma anche ai beta lattamici protetti e alle cefalosporine. Negli ultimi anni, tra l'altro, è segnalata la crescita di isolamenti di ceppi produttori di ESBL o di cefalosporinasi ad alto livello (AMPc). L'aumento di tali fenomeni di refrattarietà richiederà nell'immediato futuro, come per altre specie batteriche, un maggiore approfondimento epidemiologico e un diverso approccio per quantificarne la diffusione.

Sia fluorochinoloni che aminoglicosidi e cotrimossazolo mantengono comunque ancora un'ottima attività.

Per meglio capire le dinamiche espresse dai dati epidemiologici globali sarà utile per il futuro distinguere *Citrobacter freundii* da *Citrobacter diversus*, in quanto le due specie sono rispettivamente in grado di esprimere di solito diversi fenotipi di resistenza.

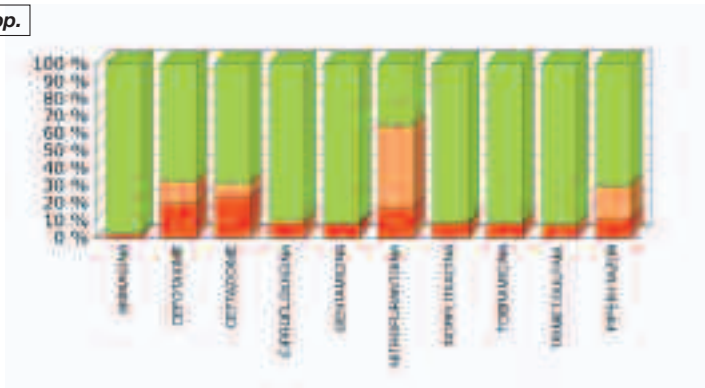
Gruppo KES (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.):
dati regionali 2004-2006

% *Klebsiella* spp.

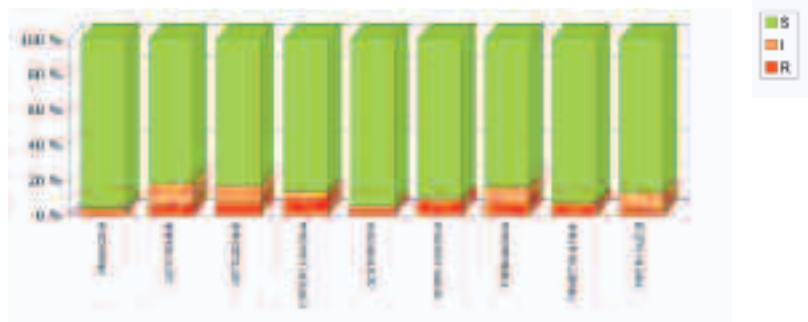


N. antibiogrammi: 9.299	<i>Klebsiella</i> spp.						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
AMIKACINA	59	0,66 %	6	0,07 %	8.934	99,28 %	8.999
CEFOTAXIME	244	3,02 %	52	0,64 %	7.772	96,33 %	8.068
CEFTAZIDIME	296	3,38 %	31	0,35 %	8.437	96,27 %	8.764
CIPROFLOXACINA	310	3,35 %	53	0,57 %	8.882	96,07 %	9.245
GENTAMICINA	170	1,94 %	34	0,39 %	8.568	97,67 %	8.772
NITROFURANTOINA	939	12,22 %	2.672	34,76 %	4.075	53,02 %	7.686
NORFLOXACINA	248	3,27 %	40	0,53 %	7.290	96,20 %	7.578
TOBRAMICINA	141	2,20 %	44	0,69 %	6.235	97,12 %	6.420
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	618	7,12 %	0	0 %	8.065	92,88 %	8.683
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	288	3,50 %	219	2,67 %	7.710	93,83 %	8.217
PIPERACILLINA/TAZOACTAM	182	2,29 %	116	1,46 %	7.654	96,25 %	7.952

% *Enterobacter* spp.



N. antibiogrammi: 3.514	<i>Enterobacter</i> spp.						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	63	1,88 %	11	0,33 %	3.271	97,79 %	3.345
CEFOTAXIME	575	19,27 %	377	12,63 %	2.032	68,10 %	2.984
CEFTAZIDIME	769	22,54 %	269	7,88 %	2.374	69,58 %	3.412
CIPROFLOXACINA	264	7,56 %	67	1,92 %	3.162	90,52 %	3.493
GENTAMICINA	230	6,74 %	47	1,38 %	3.134	91,88 %	3.411
NITROFURANTOINA	427	16,39 %	1.229	47,18 %	949	36,43 %	2.605
NORFLOXACINA	190	7,80 %	13	0,53 %	2.234	91,67 %	2.437
TOBRAMICINA	188	7,29 %	31	1,20 %	2.359	91,51 %	2.578
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	212	6,49 %	1	0,03 %	3.053	93,48 %	3.266
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	327	10,32 %	581	18,33 %	2.262	71,36 %	3.170

% *Serratia* spp.

N. antibiogrammi: 1.363	<i>Serratia</i> spp.						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
AMIKACINA	29	2,30 %	20	1,59 %	1.211	96,11 %	1.260
CEFOTAXIME	63	5,43 %	145	12,49 %	953	82,08 %	1.161
CEFTAZIDIME	89	7,00 %	118	9,28 %	1.065	83,73 %	1.272
CIPROFLOXACINA	120	8,86 %	53	3,91 %	1.182	87,23 %	1.355
GENTAMICINA	31	2,50 %	32	2,58 %	1.179	94,93 %	1.242
NORFLOXACINA	60	7,19 %	19	2,28 %	756	90,54 %	835
TOBRAMICINA	65	6,61 %	89	9,05 %	829	84,33 %	983
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	76	6,17 %	5	0,41 %	1.150	93,42 %	1.231
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	30	2,51 %	121	10,12 %	1.045	87,37 %	1.196

Il gruppo KES (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) appare fenotipicamente molto polimorfo, in quanto i diversi generi sottesi ad esso sono in grado di esprimere meccanismi di resistenza assolutamente diversi in termini di frequenza e di probabilità di induzione mutazionale. Per quanto riguarda *Klebsiella* non sussistono particolari problemi di refrattarietà alle diverse molecole testate, con la sola eccezione di nitrofurantoina, mentre da uno sguardo ai dati globali sembra di poter dire che anche la produzione di ESBL non rappresenta un fenomeno particolarmente preoccupante, così come del resto segnalato recentemente anche in altre realtà italiane (Luzzaro *F et al.* *J Clin Microbiol*, 2006). La resistenza a cefotaxime e ceftazidime, infatti, si attesta nella media del triennio di poco sopra al 3%, con una progressione meno esplicita dal 2004 al 2006 rispetto a quanto invece avvenuto nello stesso periodo per *E. coli*.

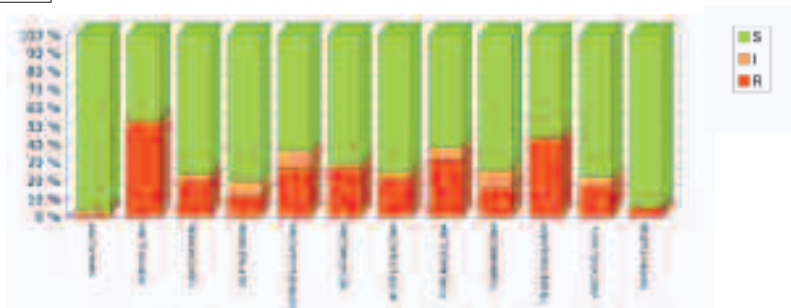
Enterobacter, invece, che com'è noto è in grado di esprimere con elevata frequenza cefalosporinasi ad alto livello, presenta un profilo nettamente diverso rispetto a *Klebsiella*, con percentuali di refrattarietà alle cefalosporine (considerata come somma tra bassa e alta refrattarietà) che si mantengono nel triennio intorno al 30%, così come i livelli di resistenza a piperacillina/tazobactam. Inoltre, sempre per quanto riguarda *Enterobacter*, deve essere sottolineata l'estrema capacità di sviluppare resistenza in corso di terapia con cefalosporine di terza

generazione, ragione sufficiente per limitarne l'utilizzo in presenza di altre molecole disponibili. D'altro canto, dall'analisi del triennio fluorochinoloni e aminoglicosidi rappresentano ancora un'ottima alternativa terapeutica. Per quanto concerne le infezioni delle vie urinarie, escludendo nitrofurantoina, il cotrimossazolo mantiene ancora un'ottima attività.

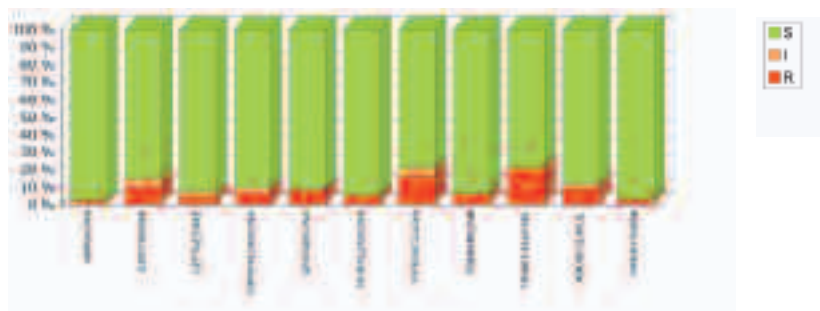
Per quanto riguarda *Serratia*, costituzionalmente resistente non solo ad ampicillina, ma anche ad amoxicillina/clavulanato, il problema della produzione di cefalosporinasi sembra un po' più contenuto rispetto ad *Enterobacter*, con una resistenza nel triennio a cefotaxime e ceftazidime che si attesta tra il 15 e il 20%. Di qualche punto sopra il 10% la refrattarietà rilevata a fluorochinoloni e piperacillina/tazobactam, mentre si mantiene molto buona l'attività degli aminoglicosidi (con la sola eccezione di tobramicina), nonostante *Serratia* possenga un'estrema potenzialità mutazionale nei confronti di questi farmaci che vanno dunque usati con molta cautela nelle infezioni la cui eziologia sia riconducibile a questi microrganismi.

Proteus, Morganella, Providencia (Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Providencia spp.):
dati regionali 2004-2006

% *Proteus mirabilis*

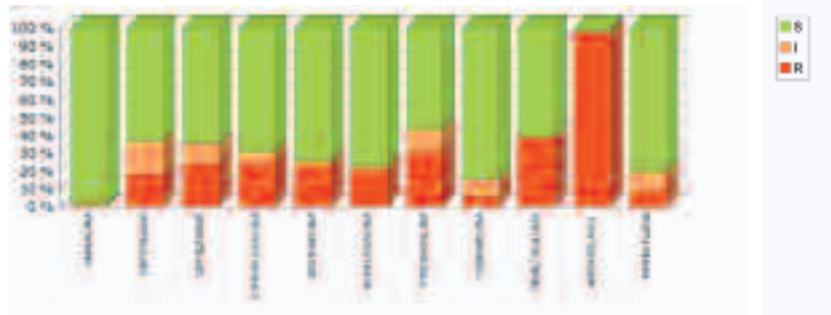


N. antibiogrammi: 7.724	<i>Proteus mirabilis</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	136	1,81 %	115	1,53 %	7.259	96,66 %	7.510
AMPICILLINA	3.718	51,60 %	61	0,85 %	3.427	47,56 %	7.206
CEFOTAXIME	1.231	19,70 %	205	3,28 %	4.812	77,02 %	6.248
CEFTAZIDIME	798	10,80 %	597	8,08 %	5.997	81,13 %	7.392
CIPROFLOXACINA	2.030	26,40 %	737	9,59 %	4.921	64,01 %	7.688
GENTAMICINA	1.938	26,18 %	163	2,20 %	5.302	71,62 %	7.403
NORFLOXACINA	1.313	20,65 %	230	3,62 %	4.814	75,73 %	6.357
PIPERACILLINA	2.194	31,26 %	458	6,53 %	4.366	62,21 %	7.018
TOBRAMICINA	850	15,57 %	541	9,91 %	4.067	74,51 %	5.458
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	3.103	42,89 %	0	0 %	4.132	57,11 %	7.235
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1.159	16,79 %	306	4,43 %	5.439	78,78 %	6.904
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	276	4,10 %	82	1,22 %	6.368	94,68 %	6.726

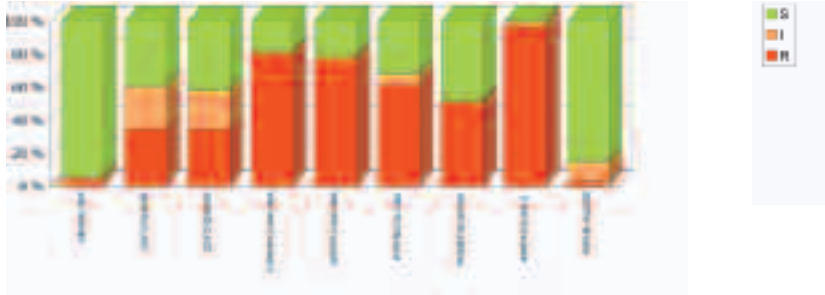
% *Proteus vulgaris*

N. antibiogrammi: 293	<i>Proteus vulgaris</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	5	1,77 %	0	0 %	278	98,23 %	283
CEFOTAXIME	23	10,00 %	10	4,35 %	197	85,65 %	230
CEFTAZIDIME	10	3,53 %	10	3,53 %	263	92,93 %	283
CIPROFLOXACINA	18	6,19 %	9	3,09 %	264	90,72 %	291
GENTAMICINA	21	7,39 %	3	1,06 %	260	91,55 %	284
NORFLOXACINA	9	4,04 %	2	0,90 %	212	95,07 %	223
PIPERACILLINA	43	15,81 %	12	4,41 %	217	79,78 %	272
TOBRAMICINA	11	4,82 %	3	1,32 %	214	93,86 %	228
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	57	20,58 %	0	0 %	220	79,42 %	277
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	23	8,71 %	7	2,65 %	234	88,64 %	264
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	5	1,95 %	3	1,17 %	249	96,89 %	257

% *Morganella morganii*



N. antibiogrammi: 2.239	<i>Morganella morganii</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	20	0,93 %	9	0,42 %	2.121	98,65 %	2.150
CEFOTAXIME	320	17,88 %	331	18,49 %	1.139	63,63 %	1.790
CEFTAZIDIME	523	23,67 %	251	11,36 %	1.436	64,98 %	2.210
CIPROFLOXACINA	533	23,91 %	138	6,19 %	1.558	69,90 %	2.229
GENTAMICINA	491	22,21 %	65	2,94 %	1.655	74,85 %	2.211
NORFLOXACINA	348	19,67 %	48	2,71 %	1.373	77,61 %	1.769
PIPERACILLINA	618	30,13 %	259	12,63 %	1.174	57,24 %	2.051
TOBRAMICINA	80	4,89 %	171	10,45 %	1.385	84,66 %	1.636
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	816	38,65 %	0	0 %	1.295	61,35 %	2.111
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1.922	96,88 %	22	1,11 %	40	2,02 %	1.984
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	160	7,98 %	225	11,23 %	1.619	80,79 %	2.004

% *Providencia* spp.

N. antibiogrammi: 1.252	<i>Providencia</i> spp.					Tot.
	R	% R	% I	S	% S	
AMIKACINA	40	3,29 %	1,40 %	1.158	95,31 %	1.215
CEFOTAXIME	373	34,63 %	25,07 %	434	40,30 %	1.077
CEFTAZIDIME	423	34,45 %	23,21 %	520	42,35 %	1.228
CIPROFLOXACINA	992	79,87 %	1,29 %	234	18,84 %	1.242
NORFLOXACINA	676	76,13 %	1,58 %	198	22,30 %	888
PIPERACILLINA	727	61,09 %	6,05 %	391	32,86 %	1.190
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	547	50,51 %	0,46 %	531	49,03 %	1.083
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	996	96,14 %	2,90 %	10	0,97 %	1.036
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	27	2,37 %	11,52 %	979	86,10 %	1.137

I generi *Proteus*, *Morganella* e *Providencia*, per molti aspetti accomunati, non rivelano in realtà una sostanziale omogeneità di comportamento nei confronti della risposta agli antibatterici, in quanto, se si esclude la resistenza naturale alla nitrofurantoina estesa a tutti e tre i generi, alcune particolari resistenze naturali vengono espresse da alcuni generi e non da altri, mentre alcuni meccanismi di resistenza ai beta lattamici, come ad esempio la produzione di ESBL e di cefalosporinasi ad alto livello, sono maggiormente evidenti in alcuni generi e in talune specie rispetto ad altre. Ad esempio, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* e il genere *Providencia* esprimono resistenza naturale per ampicillina e amoxicillina, ma solo *M. morganii* e *Providencia* sono sempre resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico, mentre solo *Providencia* esprime resistenza naturale per gentamicina e tobramicina. E' altresì noto che *M. morganii* e *Providencia* producono spesso cefalosporinasi ad alto livello, mentre *Proteus mirabilis* è molto spesso produttore di ESBL.

Così i profili fenotipici appaiono molto polimorfi, e così pure la scelta che si è deciso di operare per presentarne i reports.

Se si escludono dall'analisi le resistenze naturali, per quanto attiene i beta lattamici è evidente il notevole contributo che le cefalosporinasi ad alto livello esercitano sui livelli di refrat-

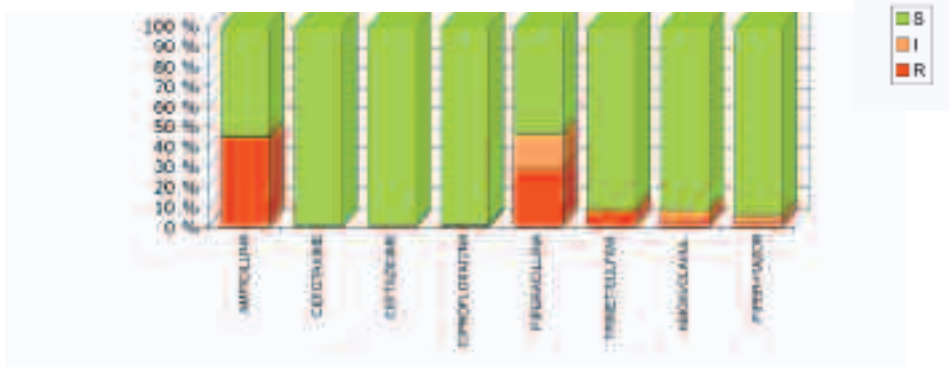
tarietà alle cefalosporine che si attestano intorno al 30% per *Morganella* e *Providencia*, mentre per quanto concerne *P. mirabilis* è davvero difficile stimare quanto sia esteso il fenomeno della produzione di ESBL. Il dato percentuale della sensibilità ad amoxicillina/clavulanato rapportato empiricamente al dato della resistenza alle cefalosporine può fare comunque ipotizzare che il fenomeno ESBL sia ancora relativamente contenuto nella specie.

Dai livelli di resistenza espressi nel triennio, cotrimossazolo appare una scelta terapeutica ormai tendenzialmente improponibile per il trattamento delle infezioni urinarie causate da questi generi, così come i fluorochinoloni, per i quali (eccezion fatta per *Proteus vulgaris*) si evidenziano resistenze ormai oltre il 30%, fino a livelli dell'80% per *Providencia*.

Anche gli aminoglicosidi, pur con sensibili variazioni tra un genere e un'altro e con l'esclusione di *Providencia* che esprime resistenza naturale per gentamicina e tobramicina, sembrano avere ormai una ridotta performance antimicrobica.

Salmonella spp.: dati regionali 2004-2006

% *Salmonella* spp.



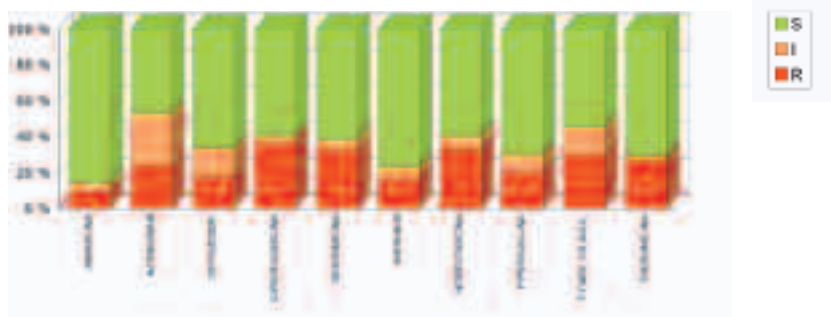
N. antibiogrammi: 817	<i>Salmonella</i> spp.						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMPICILLINA	340	44,27 %	1	0,13 %	427	55,60 %	768
CEFOTAXIME	2	0,30 %	0	0 %	670	99,70 %	672
CEFTAZIDIME	3	0,40 %	1	0,13 %	744	99,47 %	748
CIPROFLOXACINA	3	0,37 %	3	0,37 %	807	99,26 %	813
PIPERACILLINA	205	28,35 %	123	17,01 %	395	54,63 %	723
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	60	7,86 %	0	0 %	703	92,14 %	763
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	18	2,59 %	38	5,46 %	640	91,95 %	696
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	13	1,80 %	25	3,45 %	686	94,75 %	724

Il numero dei ceppi analizzati nel triennio non rappresenta certo l'immagine di tutti gli isolamenti regionali, in quanto diversi laboratori eseguono l'antibiogramma solo sui ceppi ottenuti da infezioni sistemiche e/o da pazienti pediatrici o immunocompromessi.

Sono stati eliminati dalla valutazione gli aminoglicosidi e le cefalosporine di I e II generazione in quanto molecole che possono evidenziare sensibilità in vitro, ma non altrettanto in vivo, mentre le cefalosporine di III generazione sono state inserite come riferimento per la valutazione del trattamento empirico di eventuali ceppi sistemici, così come i beta lattamici protetti dalle beta lattamasi. Da segnalare l'ottima performance di ciprofloxacina, mentre perde consistenza progressivamente la scelta dell'ampicillina.

Pseudomonas aeruginosa: dati regionali 2004-2006

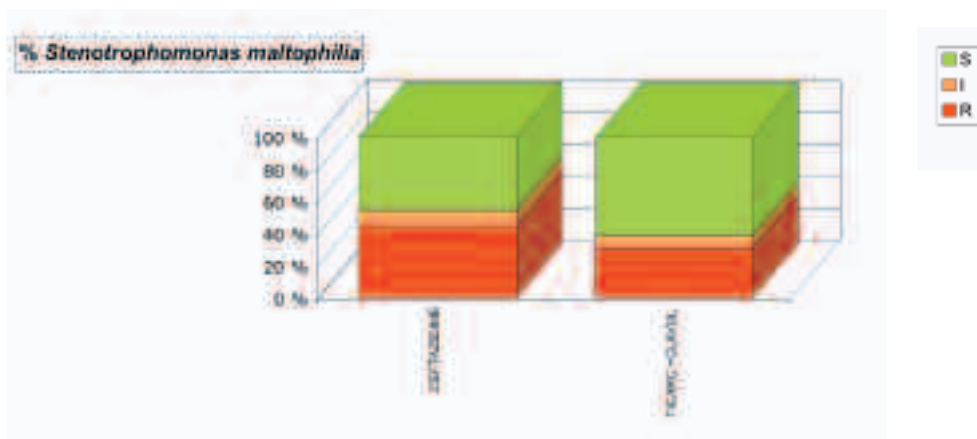
% *Pseudomonas aeruginosa*



N. antibiogrammi: 12.539	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMIKACINA	1.086	9,11 %	595	4,99 %	10.241	85,90 %	11.922
AZTREONAM	1.446	23,44 %	1.788	28,98 %	2.936	47,59 %	6.170
CEFTAZIDIME	2.132	17,15 %	2.000	16,08 %	8.302	66,77 %	12.434
CIPROFLOXACINA	4.489	36,07 %	528	4,24 %	7.427	59,68 %	12.444
GENTAMICINA	3.706	31,80 %	715	6,14 %	7.233	62,06 %	11.654
IMIPENEM	1.908	15,85 %	833	6,92 %	9.298	77,23 %	12.039
NORFLOXACINA	2.261	32,65 %	493	7,12 %	4.172	60,24 %	6.926
PIPERACILLINA	2.248	19,73 %	1.116	9,79 %	8.032	70,48 %	11.396
TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1.160	29,31 %	626	15,82 %	2.172	54,88 %	3.958
TOBRAMICINA	2.580	26,98 %	173	1,81 %	6.811	71,21 %	9.564

Il notevole numero di isolati ci consente di analizzare con buona sensibilità la situazione relativa a *Pseudomonas aeruginosa*, che non può che definirsi preoccupante. Infatti, dall'analisi dei dati del triennio solo amikacina mantiene una costante e buona attività rispetto alle altre molecole, con percentuali di resistenza stabilmente al di sotto del 10%. Non avendo a disposizione il dato del meropenem, è difficile quantificare quanto influiscano i diversi meccanismi di refrattarietà (metallo beta lattamasi, efflusso o perdita mutazionale delle porine) sull'attività dei carbapenemici. Peraltro la somma di bassa e alta resistenza non sembra essere aumentata nel triennio, stabilizzandosi intorno a livelli vicini al 24%, di per sé piuttosto elevata ma in media con le più recenti analisi epidemiologiche (*Queenan AM and Bush K, Clin Microbiol Rev, 2007*). Tutti gli altri farmaci anti-*Pseudomonas* purtroppo evidenziano livelli di sensibilità residua non oltre il 70%.

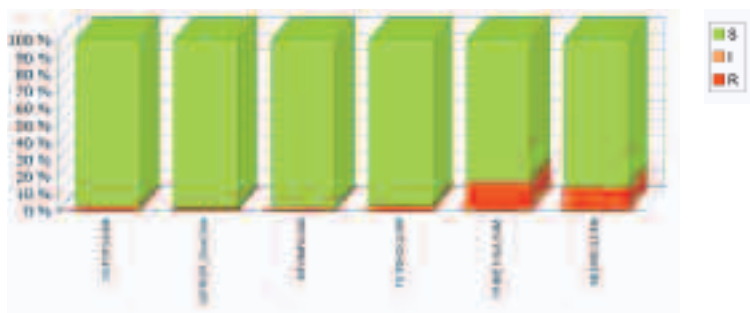
***Stenotrophomonas maltophilia*: dati regionali 2004-2006**



N. antibiogrammi: 723	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
CEFTAZIDIME	270	43,55 %	62	10,00 %	288	46,45 %	620
TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO	55	30,05 %	14	7,65 %	114	62,30 %	183

Sono relativamente pochi gli isolati nel triennio, così come le molecole elaborate, scelte in base alla disponibilità di antibiotici testati nei vari centri in rapporto a quanto previsto dal CLSI 2007.

Manca purtroppo l'elaborazione di levofloxacina, sicuramente la molecola più rilevante per il trattamento della maggior parte delle infezioni causate da questi microrganismi sia per l'elevato numero di ceppi ancora sensibili, sia per l'attività sinergica in associazione con cefazidime, che peraltro evidenzia un'inesorabile, progressiva perdita di attività nel triennio.

Haemophilus spp.: dati regionali 2004-2006**% Haemophilus spp.**

N. antibiogrammi: 1.301	<i>Haemophilus</i> spp.						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
CEFOTAXIME	13	1,30 %	14	1,40 %	974	97,30 %	1.001
CIPROFLOXACINA	2	0,92 %	1	0,46 %	214	98,62 %	217
RIFAMPICINA	6	0,71 %	9	1,06 %	835	98,24 %	850
TETRACICLINA	20	2,30 %	4	0,46 %	847	97,24 %	871
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	180	15,46 %	23	1,98 %	961	82,56 %	1.164
AMOXICILLINA	20	13,16 %	0	0 %	132	86,84 %	152

Dal consuntivo delle resistenze nel periodo 2004-2006 non si rilevano particolari problemi.

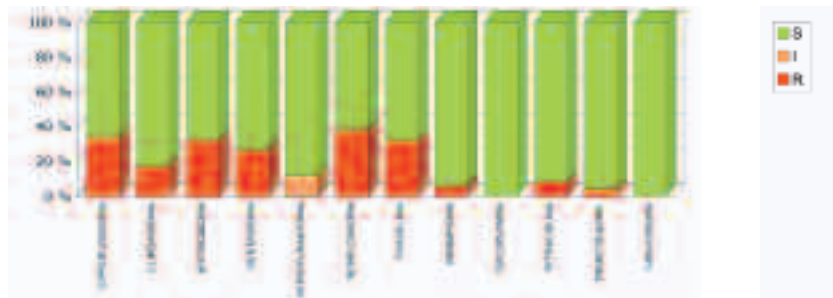
Non avendo a disposizione i risultati del test della cefalosporina cromogena nitrocefina, la resistenza all'amoxicillina (intorno al 13% nel triennio), sembra comunque indicare una produzione di beta lattamasi, principale e più critico meccanismo di resistenza di *Haemophilus* spp., assolutamente nella media nazionale.

Va sottolineato che ben 660 ceppi, un numero davvero consistente in rapporto ad altre analoghe rilevazioni, sono stati isolati da campioni provenienti dalla vie aeree inferiori.

MICRORGANISMI GRAM POSITIVI

F. Fontana*

% *Staphylococcus aureus*



N. antibiogrammi: 16.060	<i>Staphylococcus aureus</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
CIPROFLOXACINA	4.609	31,49 %	337	2,30 %	9.690	66,21 %	14.636
CLINDAMICINA	2.531	16,17 %	115	0,73 %	13.003	83,09 %	15.649
ERITROMICINA	4.865	31,04 %	210	1,34 %	10.596	67,62 %	15.671
GENTAMICINA	3.862	25,31 %	173	1,13 %	11.222	73,55 %	15.257
NITROFURANTOINA	44	0,37 %	1.318	10,97 %	10.654	88,67 %	12.016
NORFLOXACINA	3.512	37,08 %	73	0,77 %	5.887	62,15 %	9.472
OXACILLINA	5.023	31,58 %	0	0 %	10.882	68,42 %	15.905
RIFAMPICINA	733	4,83 %	133	0,88 %	14.297	94,29 %	15.163
TEICOPLANINA	0	0 %	0	0 %	15.651	100,00 %	15.651
TETRACICLINA	1.163	7,85 %	20	0,13 %	13.633	92,02 %	14.816
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	508	3,46 %	7	0,05 %	14.165	96,49 %	14.680
VANCOMICINA	0	0 %	0	0 %	15.692	100,00 %	15.692

Staphylococcus aureus può essere sensibile a molte classi di farmaci antimicrobici e per un laboratorio testare diverse molecole rappresenta una routine piuttosto comune. Tuttavia, l'attenzione maggiore il Microbiologo Clinico deve porla nell'isolamento e nell'identificazione degli stafilococchi aurei meticillino-resistenti (MRSA), che rappresentano un problema

* Analisi cliniche e Microbiologia, Ospedale Monfalcone, ASS2 "Isontino-Giuliana".

costante ed in progressivo aumento in tutto il mondo. I pazienti colonizzati ed infetti costituiscono la riserva più importante dei ceppi MRSA ed il contatto interumano la modalità più frequente di trasmissione, rappresentando così una sfida sia per i Clinici, sia per gli Epidemiologi ed, infine, per i Microbiologi. Mentre è ben documentata ormai la pericolosità di MRSA come principale agente di infezioni nosocomiali, soprattutto in reparti quali le terapie intensive e le residenze sanitarie assistite, desta grande preoccupazione anche in Italia la comparsa di ceppi di MRSA (CA-MRSA) responsabili di infezioni in comunità, interessando anche pazienti mai ospedalizzati prima e senza fattori specifici di rischio. Assieme a questo si sono cominciati a segnalare in diversi Paesi del mondo ceppi di *Staphylococcus aureus* vancomicina-intermedi (VISA) e, più recentemente, vancomicina-resistenti (VRSA).

È evidente quindi come una precoce diagnosi eziologica ed un corretto antibiogramma siano tappe cruciali nel trattamento, nel controllo e nella prevenzione di MRSA ed a questo punto diventa fondamentale il ruolo del Laboratorio di Microbiologia che prima riesce ad isolare ed identificare MRSA prima permette ai Clinici di impostare la terapia più appropriata e di mettere in atto idonee misure di contenimento e controllo.

Sfortunatamente alcune caratteristiche di MRSA (etero-resistenza ai beta-lattamici, iperproduzione di beta-lattamasi, resistenze inducibili, small colony variants, etc.) rendono problematico il lavoro del Laboratorio che, non avendo spesso a disposizione metodi di biologia molecolare, deve arrivare a soluzioni di compromesso usando metodi di screening che non garantiscono la perfezione del risultato.

Anche i dati qui presentati, riguardanti ceppi che per la maggior parte provengono da ferite e annessi cutanei, risentono delle problematiche diagnostiche sopra descritte ed il fatto di non averle stratificate per Reparto, in questa prima presentazione, non permette di distinguere le aree di diversa criticità. Tuttavia l'analisi dei risultati è in linea con quella di altri importanti studi di settore (p.e. EARSS), con una sensibilità ai glicopeptidi del 100% ed una percentuale di resistenza alla oxacillina (meticcillina) che oscilla stabilmente nel triennio intorno al 30%.

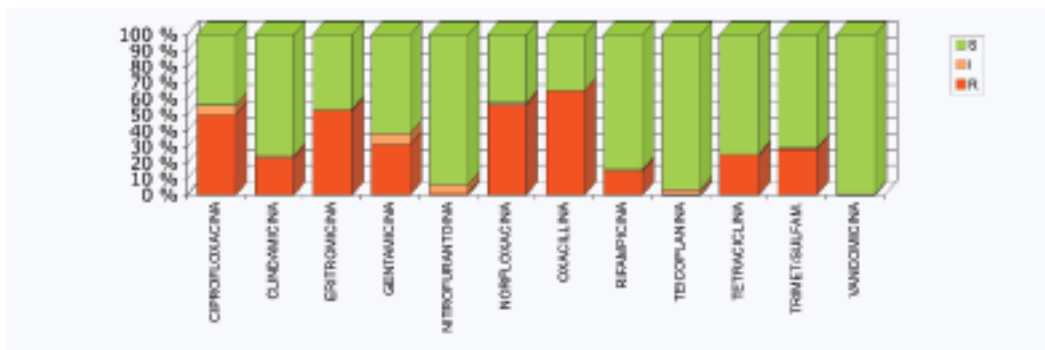
I ceppi di *S. aureus* resistenti ai macrolidi possono presentare un meccanismo di resistenza costitutivo o inducibile nei confronti di lincosamidi e streptogramine B oppure essere resistenti solo ai macrolidi per un meccanismo di pompa di efflusso: la resistenza di tipo inducibile sfortunatamente non può venire dimostrata dai sistemi automatici oggi in uso in molti laboratori della Regione e la disparità di sensibilità tra eritromicina e clindamicina (circa il doppio) nei dati riportati fa pensare ad una sottostima del fenomeno. Un altro problema rappresentato dai sistemi automatici, che infatti non vengono presi in considerazione dagli organismi internazionali come sistemi di riferimento, riguarda i valori di MIC (minima concentrazione inibente) dei glicopeptidi che, se non accurati, possono portare ad un fallimento terapeutico soprattutto quando l'infezione riguarda alcuni distretti dell'organismo (p.e. polmone).

S. aureus può sviluppare resistenza nel corso di terapia prolungata con chinolonici e quindi gli isolati inizialmente sensibili vanno comunque ri-testati dopo il terzo-quarto giorno: le percentuali di resistenza alla ciprofloxacina (> 30%) (equivalente *in vitro* alla levofloxacina ed alla ofloxacina per *S. aureus*) ed alla norfloxacina (> 35%, solo per ceppi di isolamento urinario) ne sconsigliano comunque l'uso da soli in terapia empirica.

Da segnalare infine l'ottima attività di trimetoprim-sulfametossazolo e rifampicina, molecola quest'ultima che dovrebbe essere sempre usata in associazione con altri antibiotici, a causa della selezione di mutazioni puntiformi in corso di terapia.

Stafilococchi coagulasi negativi: dati regionali 2004-2006

% Stafilococchi coagulasi neg. (cumulativo di *S. coagulasi neg.* e *S. haemolyticus*)



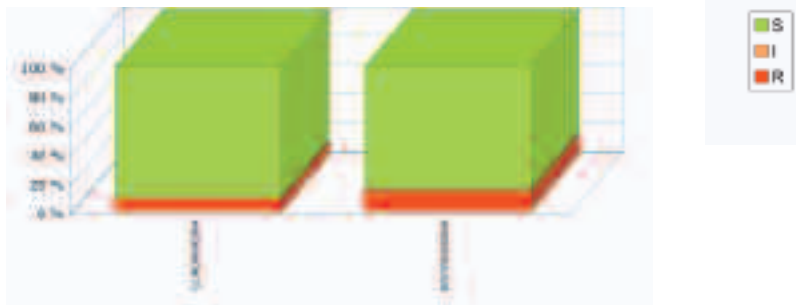
N. antibiogrammi: 11.604	S. coagulasi neg. (cumulativo di <i>S. coagulasi neg.</i> e <i>S. haemolyticus</i>)						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
CIPROFLOXACINA	5.253	50,20 %	574	5,49 %	4.637	44,31 %	10.464
CLINDAMICINA	2.614	22,91 %	160	1,40 %	8.638	75,69 %	11.412
ERITROMICINA	6.027	52,28 %	111	0,96 %	5.390	46,76 %	11.528
GENTAMICINA	3.450	31,41 %	744	6,77 %	6.790	61,82 %	10.984
NITROFURANTOINA	108	1,22 %	457	5,14 %	8.323	93,64 %	8.888
NORFLOXACINA	3.571	55,80 %	90	1,41 %	2.739	42,80 %	6.400
OXACILLINA	7.291	64,96 %	0	0 %	3.932	35,04 %	11.223
RIFAMPICINA	1.579	14,57 %	131	1,21 %	9.125	84,22 %	10.835
TEICOPLANINA	69	0,60 %	313	2,73 %	11.079	96,67 %	11.461
TETRACICLINA	2.622	24,58 %	91	0,85 %	7.955	74,57 %	10.668
TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	2.921	28,54 %	37	0,36 %	7.278	71,10 %	10.236
VANCOMICINA	0	0 %	41	0,36 %	11.472	99,64 %	11.513

Le difficoltà che i microbiologi incontrano nel definire biotipo ed antibiotipo di questo gruppo eterogeneo di microrganismi sono le stesse che abbiamo descritte per *S. aureus*, amplificate però dal fatto che spesso non è possibile attribuire significatività all'isolamento di questo patogeno "condizionale", soprattutto se proveniente da campioni biologici di scarsa qualità. Il ruolo degli stafilococchi coagulasi negativi (CoNS) come patogeni nosocomiali è comunque ben definita e documentata, ed i nostri isolati provengono, come descritto in letteratura, soprattutto da ferite e annessi cutanei, sangue, urine e cateteri venosi centrali: le infezioni provocate da questi microrganismi infatti sono aumentate parallelamente all'uso sempre più diffuso di protesi, cateterizzazioni e terapie immunosoppressive. Purtroppo anche qui la stratificazione dei dati non permette di individuare aree di maggiore o minore criticità, in questa prima presentazione, anche se risulta evidente come gli isolati siano per la maggior parte di provenienza ospedaliera e non comunitaria.

Diversi studi hanno dimostrato come le resistenze multiple siano più frequenti in *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* e *S. hominis* rispetto ad altre specie di stafilococchi isolati nei Laboratori di Microbiologia Clinica e come gli aumentati livelli di resistenza agli antibiotici, inclusi i beta-lattamici, gli aminoglicosidi, i chinoloni, le tetracicline, i macrolidi, le lincosamidi e il trimethoprim-sulfametossazolo, rendano l'eradicazione di questi microrganismi estremamente difficoltosa. I glicopeptidi sono considerati spesso l'ultima risorsa terapeutica nei confronti di CoNS multiresistenti e la segnalazione di ceppi tolleranti, intermedi o addirittura resistenti a questa classe di farmaci ha destato viva preoccupazione: nella nostra realtà la sensibilità a vancomicina è ancora vicina al 100%, con una piccola percentuale (0,36% nel triennio) di ceppi intermedi (VISA) ma non completamente resistenti, mentre teicoplanina registra la comparsa di alcuni ceppi resistenti (0.60% nel triennio).

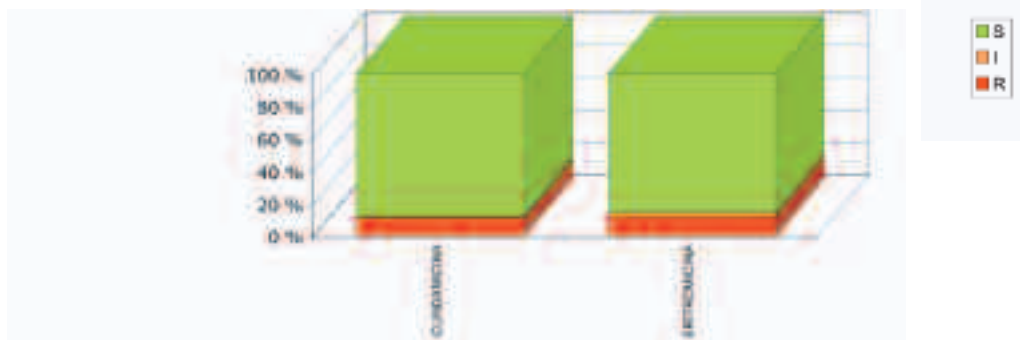
Streptococchi beta emolitici: dati regionali 2004-2006

% Streptococco beta emolitico di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*)



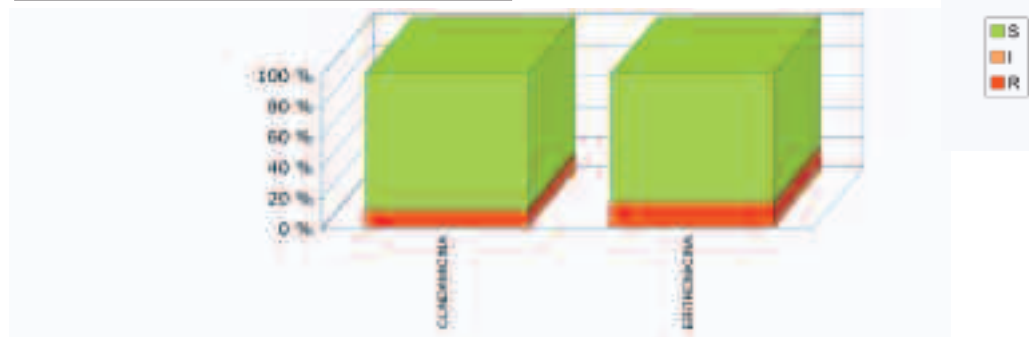
N. antibiogrammi: 3.173	Streptococco beta emolitico di gruppo A (<i>Streptococcus pyogenes</i>)						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
CLINDAMICINA	225	8,09 %	37	1,33 %	2.520	90,58 %	2.782
ERITROMICINA	424	13,41 %	49	1,55 %	2.688	85,04 %	3.161

% Streptococco beta emolitico di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*)



N. antibiogrammi: 5.049	Streptococco beta emolitico di gruppo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
CLINDAMICINA	506	10,68 %	15	0,32 %	4.216	89,00 %	4.737
ERITROMICINA	549	11,36 %	114	2,36 %	4.169	86,28 %	4.832

% Streptococchi beta emolitici non gruppo A e B



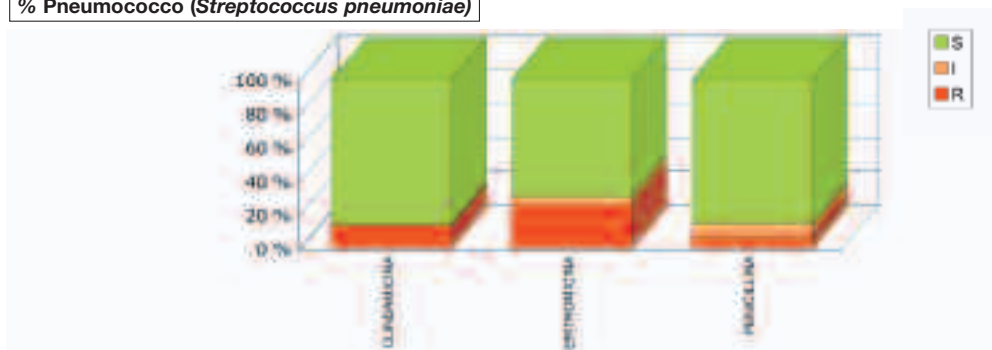
N. antibiogrammi: 1.319	Streptococchi beta emolitici non gruppo A e B						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
CLINDAMICINA	110	9,12 %	27	2,24 %	1.069	88,64 %	1.206
ERITROMICINA	162	13,78 %	31	2,64 %	983	83,59 %	1.176

Seguendo i criteri interpretativi forniti dal “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI - gennaio 2007), il gruppo dei cosiddetti “beta-emolitici” comprende gli streptococchi appartenenti al gruppo A (*S. pyogenes*), C, G e B (*S. agalactiae*), classificati da Lancefield in base alle caratteristiche di parete. Dal momento che non sono mai state evidenziate resistenze alla penicillina ed altri beta-lattamici, su questi microrganismi i test di sensibilità non dovrebbero venire routinariamente eseguiti se non per scopi epidemiologici, di monitoraggio delle resistenze o esigenze cliniche. La sensibilità *in vitro* alla penicillina predice anche quella di ampicillina, amoxicillina, ampicillina/sulbactam, amoxicillina/acido clavulanico, cefaclor, cefdinir, cefazolina, cefepime, cefprozil, cefotaxime, ceftibuten (solo per *S. pyogenes*), ceftriaxone, cefuroxime, cefpodoxime, ceftizoxime, cefalotina, imipenem e meropenem.

Un’opzione terapeutica alternativa è costituita da macrolidi o lincosamidi, che possono essere usati in associazione ai beta-lattamici nelle infezioni invasive da *S. pyogenes*, ma che sono anche la terapia di scelta in presenza di allergia ai beta-lattamici in diverse situazioni cliniche. Da qui la nostra scelta di pubblicare solo i dati relativi a macrolidi e lincosamidi, con eritromicina e clindamicina ad indicare i principali meccanismi di resistenza, cioè quello rappresentato dal fenotipo MLS_B (costitutivo o inducibile), che conferisce resistenza ai macrolidi, lincosamidi e streptogramine B, e quello denominato fenotipo M, che conferisce un basso livello di resistenza ai macrolidi a 14 e 15 atomi di carbonio, ma non a quelli a 16, alle lincosamidi e streptogramine B. La resistenza a macrolidi e lincosamidi varia enormemente da paese a paese e si passa dalla bassa percentuale (<5%) della Norvegia alla resistenza in continua crescita (>28%) della Spagna. In Italia si è passati da valori di resistenza ad eritromicina superiori al 46% (1996) ad una del 18% circa (2005). La situazione nel Friuli Venezia Giulia non si discosta molto da quella nazionale, con una percentuale globale di resistenza per i macrolidi del 11-14% e per le lincosamidi del 8-11%.

Pneumococco: dati regionali 2004-2006

% Pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*)



N. antibiogrammi: 830	Pneumococco (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
CLINDAMICINA	35	12,77 %	3	1,09 %	236	86,13 %	274
ERITROMICINA	200	25,00 %	39	4,88 %	561	70,13 %	800
PENICILLINA	33	5,42 %	53	8,70 %	523	85,88 %	609

Streptococcus pneumoniae continua ad essere una significativa causa di mortalità e morbidità e l'aumento a livello mondiale di resistenza ai farmaci in questa specie è diventato un serio problema negli ultimi venti anni. Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione i macrolidi (eritromicina predice la sensibilità anche di azitromicina e claritromicina), lincosamidi (clindamicina) e penicillina, equivalente *in vitro* ad aminopenicilline ed aminopenicilline protette, cefaclor, cefepime, cefixime, cefotaxime, ceftibuten, ceftriaxone, cefuroxime, ceftizoxime, ertapenem, imipenem e meropenem. Secondo le indicazioni fornite dal CLSI (precedentemente NCCLS), in Laboratorio la resistenza alla penicillina G si saggia mediante uno screening con oxacillina e, in caso di mancata sensibilità dovuta ad alterazioni nelle *penicillin binding proteins*, si dovrebbero produrre accurati valori di minima concentrazione inibente per penicillina, cefotaxime o ceftriaxone o meropenem, cosa che spesso non viene correttamente effettuata dalle strumentazioni automatiche usate dai Laboratori della nostra Regione. In questi report non sono ancora inseriti i nuovi fluorochinoloni antipneumococchi (principalmente levofloxacin e moxifloxacin), le cui statistiche di efficacia sono comunque a disposizione dei clinici a livello di singolo ospedale. Il numero degli pneumococchi isolati nel Friuli Venezia-Giulia in questo triennio è sicuramente significativo, pari a quello riportato dall'importante studio internazionale dell'EARSS, che segnala percentuali di resistenza ai macrolidi in lenta, ma progressiva crescita (27 → 30%), molto simili ai nostri dati regionali (22 → 28%), mentre quelli di resistenza ad alto livello per penicillina si attestano stabilmente intorno al 5% da noi, ma decrescono in Europa fino a 1%. I ceppi isolati dai Laboratori della nostra Regione provengono soprattutto da pazienti ambulatoriali o ricoverati in Reparti di Medicina Generale e da campioni respiratori (basse ed alte vie) in corso di infezione sistemica, a dimostrazione di come *Streptococcus pneumoniae* resti sempre uno dei principali responsabili delle infezioni respiratorie acquisite in comunità.

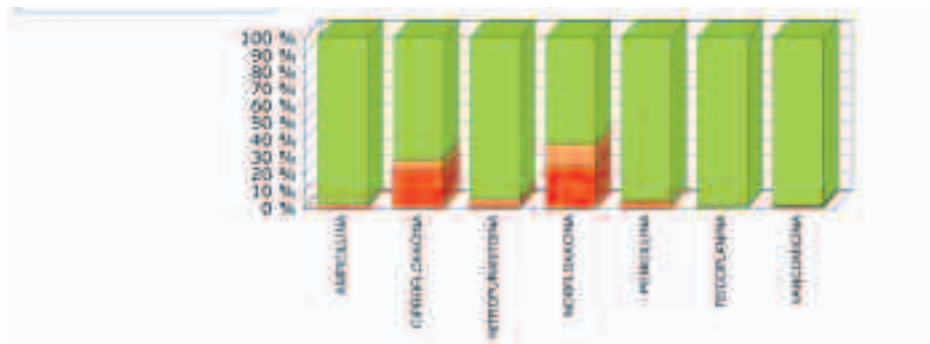
Enterococchi: dati regionali 2004-2006

% *Enterococcus* spp. (cumulativo di *Enterococcus* spp., *E. faecalis* e *E. faecium*)



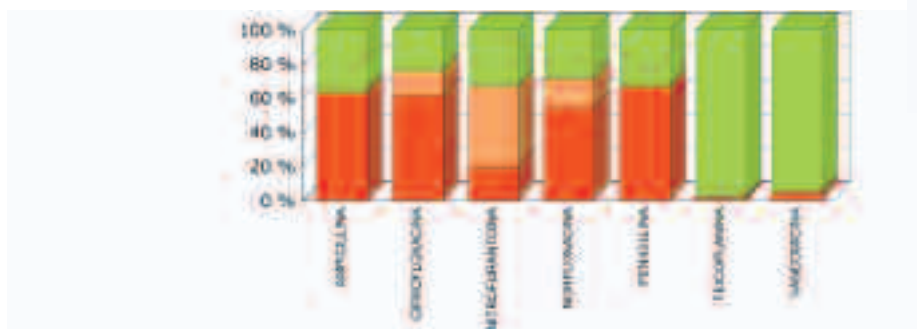
N. antibiogrammi: 17.807	<i>Enterococcus</i> spp. (cumulativo di <i>Enterococcus</i> spp., <i>E. faecalis</i> e <i>E. faecium</i>)						
	R	% R	I	% I	S	% S	Tot.
AMPICILLINA	1.216	7,70 %	0	0 %	14.586	92,30 %	15.802
CIPROFLOXACINA	5.313	30,17 %	941	5,34 %	11.356	64,49 %	17.610
NITROFURANTOINA	524	3,24 %	1.169	7,22 %	14.498	89,54 %	16.191
NORFLOXACINA	4.393	34,07 %	1.618	12,55 %	6.883	53,38 %	12.894

% *Enterococcus faecalis*



N. antibiogrammi: 10.382	<i>Enterococcus faecalis</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMPICILLINA	164	1,89 %	0	0 %	8.518	98,11 %	8.682
CIPROFLOXACINA	2.271	22,18 %	567	5,54 %	7.402	72,29 %	10.240
NITROFURANTOINA	120	1,25 %	349	3,62 %	9.160	95,13 %	9.629
NORFLOXACINA	1.616	24,18 %	848	12,69 %	4.219	63,13 %	6.683
PENICILLINA	280	3,23 %	2	0,02 %	8.394	96,75 %	8.676
TEICoplanina	25	0,26 %	2	0,02 %	9.708	99,72 %	9.735
VANCOMICINA	66	0,64 %	32	0,31 %	10.180	99,05 %	10.278

% (*Enterococcus faecium*)



N. antibiogrammi: 925	<i>Enterococcus faecium</i>						Tot.
	R	% R	I	% I	S	% S	
AMPICILLINA	485	62,91 %	0	0 %	286	37,09 %	771
CIPROFLOXACINA	559	61,16 %	133	14,55 %	222	24,29 %	914
NITROFURANTOINA	154	19,06 %	383	47,40 %	271	33,54 %	808
NORFLOXACINA	313	54,25 %	99	17,16 %	165	28,60 %	577
PENICILLINA	506	66,23 %	0	0 %	258	33,77 %	764
TEICoplanina	10	1,10 %	7	0,77 %	889	98,12 %	906
VANCOMICINA	31	3,42 %	15	1,65 %	861	94,93 %	907

Le infezioni da enterococco, sostenute nell'uomo principalmente dalle due specie *E. faecalis* ed *E. faecium*, devono essere considerate una vera e propria sfida terapeutica a causa della loro resistenza, intrinseca o acquisita, a molti antibiotici. La resistenza intrinseca, che riguarda fundamentalmente trimethoprim-sulfametossazolo, cefalosporine e clindamicina, coinvolge anche gli aminoglicosidi, per la loro incapacità di penetrare la parete batterica, e le beta-lattamine, a causa della loro bassa affinità per le proteine leganti le penicilline (PBP5, molto presenti soprattutto in *E. faecium*): queste ultime due classi di farmaci rappresentano proprio la terapia combinata di scelta per trattare le infezioni enterococciche sistemiche. Purtroppo non ci è stato possibile produrre nei reports, per motivi tecnici, assieme ai dati relativi alla penicillina, ampicillina e vancomicina anche quelli della resistenza ad alto livello per gli aminoglicosidi. Oltre alle resistenze intrinseche, gli enterococchi hanno nel tempo acquisito differenti determinanti genetici che conferiscono non solo ulteriori meccanismi di resistenza nei confronti dei beta-lattamici e degli aminoglicosidi, ma anche ad altre classi di antibiotici quali macrolidi, tetracicline, glicopeptidi e, recentemente, anche chinoloni.

La sensibilità *in vitro* a penicillina ed ampicillina predice normalmente anche quella di imipenem (anche se sono stati segnalati casi di sensibilità ad ampicillina e di resistenza ad imipenem in *E. faecium*) ed i dati in nostro possesso dimostrano come le statistiche regionali siano in linea con i principali studi nazionali ed internazionali, con una percentuale di sensibilità elevata alla Penicillina G in *E. faecalis* (>96%) ed in media con i risultati europei per *E. faecium* (sensibilità intorno al 30%).

L'emergenza legata alla resistenza ai glicopeptidi (principalmente ceppi VanA) o alla sola vancomicina (VanB), che importanti studi italiani indicano intorno al 20% per *E. faecium*, sembra sotto controllo nella nostra Regione, con una percentuale di sensibilità superiore al 95% per entrambe le specie. Per questo motivo abbiamo scelto di non riportare, nelle tabelle allegate, i risultati per macrolidi, tetracicline, rifampicina e cloramfenicolo, tutti farmaci che secondo gli organismi internazionali dovrebbero essere refertati solo in caso di infezione da VRE (enterococchi resistenti alla vancomicina).

Un discorso a parte merita il gruppo *Enterococcus* spp., che raggruppa tutte quelle specie di enterococco identificate solo a livello di genere e provenienti principalmente da campioni urinari, per le quali abbiamo deciso di riportare solo farmaci attivi a livello di vie urinarie.

IL REGISTRO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA:

APPLICAZIONI CLINICHE

*P. Viale**

Il contesto epidemiologico in cui opera il Medico che si confronta con le patologie ad eziologia microbica è oggi caratterizzato da due variabili fondamentali: da un lato l'incremento della popolazione a maggior rischio infettivo, dall'altro la costante progressione dell'opportunismo microbico.

Non c'è dubbio che nel corso degli ultimi anni l'ampliamento numerico della popolazione anziana, dei soggetti in trattamento con farmaci immunosoppressori o modulanti la risposta infiammatoria, dei pazienti portatori di medical devices, l'aumentata sopravvivenza di pazienti affetti da malattie croniche ed immunodeprimenti (infezione da HIV, neoplasie, cirrosi epatica, diabete, obesità), la sempre maggiore aggressività e la espansione delle indicazioni all'approccio chirurgico, hanno condizionato, e tuttora sostengono, la selezione di una vasta coorte di soggetti a maggiore incidenza di malattie infettive. Pertanto, l'opportunismo microbico, in passato problema ristretto a selezionati ambiti assistenziali, è ora diventato una componente clinica che coinvolge ampiamente sia la medicina di comunità sia quella ospedaliera. Il termine "opportunismo microbico" non può essere ristretto alla definizione classica di selezione di specie a bassa patogenicità in grado di dare malattia in soggetti immunologicamente non competenti, ma deve essere letto in un senso più vasto, comprendente non solo l'affermazione epidemiologica e clinica di specie normalmente non patogene, ma altresì la capacità delle popolazioni microbiche di selezionare profili di resistenza sempre più complessi, in grado di rendere inefficaci numerose categorie di antimicrobici. Ciò è sicuramente correlabile a molteplici fattori, ma è indubbio che molti anni di prescrizioni disattente hanno giocato un ruolo determinante. E se in passato la farmaco-resistenza era un problema di appannaggio pressoché esclusivo dell'ospedale, oggi assistiamo ad un incremento preoccupante del fenomeno anche nella medicina di comunità. Così il dogma che la Meticillino-Resistenza di *S. aureus* fosse un fenomeno solo nosocomiale è stato clamorosamente sfatato nell'ultimo lustro, che ha visto un incremento esponenziale dell'incidenza di tale profilo di resistenza in ambito comunitario in numerosi paesi europei, in Nord e Sud America ed in Estremo Oriente; la capacità da parte di *Enterobacteriaceae* di selezionare ceppi in grado di produrre beta lattamasi a spettro esteso (ESBL), fenomeno di resistenza potenzialmente molto grave in rapporto alla drammatica riduzione dell'armamentario terapeutico che comporta, appare essere maggiormente incidente nelle specie isolate nelle strutture di lungodegenza piuttosto che nelle terapie intensive; la resistenza a cotrimossazolo e chinoloni di *E. coli*

* Clinica di Malattie Infettive, Università di Udine.

si è affermata ormai da tempo nella medicina di comunità, così come la resistenza alla penicillina di *S. pneumoniae* e quella a macrolidi e lincosamidi di *S. pyogenes*. Tali profili di resistenza si associano a elevati percentuali di fallimenti terapeutici ed impongono la necessità di aggiornare costantemente linee guida e protocolli prescrittivi, con la stessa valenza e dignità clinica delle problematiche prettamente nosocomiali, quali l'affermarsi di bacilli gram negativi non fermentanti costitutivamente poliresistenti (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*), l'esplosione epidemiologica di *Candida* spp. in terapia intensiva e nei reparti chirurgici, la selezione di ceppi di *P. aeruginosa* Pan-resistenti, l'inquietante aumento della tollerabilità ai glicopeptidi da parte di *S. aureus*, il progressivo incremento di *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina.

Il risultato netto della equazione aumento della popolazione a rischio, maggiore eterogeneità delle popolazioni microbiche e difficoltà terapeutiche è rappresentato dal significativo aumento dell'evento sepsi, termine che definisce una condizione di infezione potenzialmente critica, occorso nell'ultimo decennio.

Un'indagine condotta negli Stati Uniti sui DRG di dimissione, riferita al decennio 1993-2003, che impiegava come denominatore la banca dati di un campione rappresentativo del 20% degli ospedali americani, su quasi 400.000.000 ospedalizzazioni ha portato ad identificare oltre 8.000.000 di casi di sepsi pari al 2.15% di tutti i ricoveri. Di questi il 34% erano definibili come sepsi gravi secondo la definizione dell'American College of Chest Physicians e della Society of Critical Care Medicine (Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101:1644-1655) incidendo sulla totalità dei ricoveri per lo 0.73%, con tassi di incidenza in significativo aumento: da 64.7 x 100.000 residenti nel 1993 a 134.6 x 100.000 residenti nel 2003 pari ad 8% per anno, con tassi di mortalità globali compresi tra 38 e 45% (Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003 Crit Care Med 2007; 35:1244-1250).

In un recente studio epidemiologico condotto in Spagna, quindi in una nazione con caratteristiche epidemiologiche simili a quelle italiane, su un denominatore di oltre 18.500 ricoveri occorsi in un quadrimestre in tre ospedali di Madrid, sono state poste 702 diagnosi di sepsi che definivano una incidenza cumulativa di 4.4% tra i ricoveri e di 357 casi per 100.000 residenti nell'area di riferimento dei tre ospedali. Di interesse il rilievo che solo 11 casi risultavano acquisiti in terapia intensiva, mentre 106 erano occorsi in altri reparti ospedalieri e ben 585 in comunità. Tra questi ultimi i siti primari prevalenti erano l'apparato respiratorio (56%), quello urinario (20%), il distretto addominale (13.5%) e l'apparato cutaneo (5%). I casi nosocomiali riconoscevano gli stessi siti primari, ma in proporzioni differenti: distretto addominale 27%, polmone 26%, vie urinarie ed apparato ginecologico 24%, cute e tessuti molli 16%. In terapia intensiva prevalevano le infezioni a livello polmonare (55%), le infezioni correlate a catetere vascolare centrale (18%) e le infezioni di vie urinarie (18%). La mortalità intra-ospedaliera di tutti i pazienti con sepsi era pari a 12.8%, salendo a 20.7% per la sepsi severa e 45.7 per lo shock settico (Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med 2007; 35:1284-1289).

A fronte dunque di dati di incidenza di infezioni gravi tutt'altro che trascurabili, la necessità di una gestione terapeutica di eccellenza diventa una componente imprescindibile di ogni contesto assistenziale. In effetti nell'ambito della gestione terapeutica delle infezioni gravi è ormai ampiamente dimostrata una correlazione lineare tra la precocità, correttezza di scelta e posologia della prima linea terapeutica da una parte e sopravvivenza dall'altra. Le evidenze in tal senso sono molteplici e concordanti, riferite sia a specifiche patologie sia a specifici microrganismi e confermano come la prima prescrizione antibiotica, effettuata sempre secondo criteri di empirismo ragionato in assenza di alcun dato microbiologico, sia una delle variabili che può incidere maggiormente sull'outcome (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; Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1418-23; Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-51; Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5: 189-95).

Queste certezze rimarcano la assoluta necessità di un approccio prescrittivo graduato sulla valutazione del rischio clinico e conferiscono alla microbiologia moderna un ulteriore e fondamentale ruolo nell'approccio multidisciplinare agli ambiti di complessità gestionale, quello di strumento epidemiologico al servizio della clinica. Infatti il clinico al momento della prescrizione di un farmaco antimicrobico si trova sempre di fronte alla necessità di assolvere ad un duplice contratto terapeutico: da un lato l'obbligo di garantire al proprio paziente la migliore terapia possibile, dall'altro quello di preservare l'ecosistema in cui opera al fine di evitare ulteriori selezioni di specie microbiche e profili di resistenza.

Quindi alla capacità di individuare precocemente le molte condizioni in cui perpetrare scelte prescrittive fondate sulla semplicità e sul risparmio di risorse e le poche condizioni in cui esercitare la massima aggressività terapeutica, il clinico deve affiancare un bagaglio culturale costantemente aggiornato relativo al contesto epidemiologico in cui opera. E qui diventa del tutto evidente quanto sia importante disporre di un sistema in grado di dare informazioni dettagliate, costanti e reali circa l'ecosistema microbico della propria area di operatività.

Il Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia non è soltanto un ambizioso progetto epidemiologico, ma bensì un modello che deve ispirare la cultura prescrittiva dell'antibiotico ed uno strumento di conoscenza che diventerà via via sempre più indispensabile alla classe medica per sostenere una prescrizione virtuosa degli antimicrobici.

Analizzando nel dettaglio i risultati riportati nella presente pubblicazione, è possibile ricavare molteplici spunti di riflessione, sebbene il sistema di rilevamento sia ancora perfettibile e la difficoltà a tracciare con sicurezza l'origine comunitaria o nosocomiale degli isolati, così come la valutazione degli stessi non disaggregati per sito di isolamento, rappresentino limiti di cui certamente tenere conto.

E' però degno di nota il fatto che i dati si riferiscono alla totalità degli isolati della regione per cui la significativa numerosità del campione e la sua capillarità consentono di ricavare comunque informazioni di grande rilievo clinico.

- Con riferimento agli isolati di batteri gram negativi, riprendendo i commenti del Collega microbiologo dottor Camporese, possono essere evinti alcuni spunti operativi importanti:
1. La resistenza a Cotrimossazolo di *E. coli* ha superato il valore di 20%, cut off che definisce la possibilità o meno di impiego del farmaco nel trattamento empirico delle infezioni non complicate delle vie urinarie. Analogamente anche la resistenza ai chinoloni è attestata su valori allarmanti, vicini al 25% degli isolati. Considerato che la grande maggioranza di tali isolamenti si riferisce a campioni provenienti dalla comunità è necessario nel prossimo futuro orientare la prescrizione empirica delle infezioni non complicate delle vie urinarie verso composti alternativi quali fosfomicina, nitrofurantoina e amoxicilina-clavulanato. Inoltre il dato relativo alla resistenza ai chinoloni di *E. coli*, ed alla sua progressione negli anni, impone una politica antibiotica tesa al risparmio di tale classe di farmaci. I chinoloni rappresentano una risorsa terapeutica preziosissima, per spettro e caratteristiche di farmacocinetica, nella gestione di infezioni gravi sia in monoterapia che in regimi di combinazione; pertanto non devono assolutamente “essere persi” in virtù di atteggiamenti prescrittivi troppo disinvolti. E' necessario che la classe medica acquisisca il concetto che l'uso di tali composti come terapia di prima linea delle infezioni delle vie urinarie e delle vie aree debba essere sotteso ad un'attenta valutazione delle caratteristiche di gravità del paziente, sì da risparmiarli in situazioni di bassa complessità ove esistano alternative valide. Non va dimenticato che i chinoloni sono altresì dei potenti induttori di altri fenotipi di resistenza, quali la produzione di ESBL da parte di *Enterobacteriaceae* e la meticillino-Resistenza di *S. aureus*, ulteriore aspetto che deve indurne un uso prudente.
 2. Il riscontro relativo all'incremento di produzione di ESBL da parte di *E. coli* è assai preoccupante, così come le stime relative a *Morganella morganii* e *Providencia* spp., questi ultimi isolati con frequenze decisamente superiori alla media nazionale. La mancanza di un dato preciso sull'entità della produzione di ESBL da parte di *Proteus mirabilis* è un importante difetto del Registro che dovrà essere colmato al più presto, visto il trend epidemiologico registrato sul territorio nazionale per tale specie, che si va imponendo sia per incidenza che per problematiche di chemiosensibilità, specie nei soggetti portatori di catetere vescicale. In ogni caso quanto disponibile relativamente a *E. coli* è sufficiente per affermare che il problema ESBL coinvolge pesantemente anche il Friuli Venezia Giulia e che pertanto esso deve essere tenuto presente ogni qual volta ci si trovi di fronte un paziente ad elevata criticità con infezione che per caratteristiche cliniche ed epidemiologiche possa essere sostenuta da *Enterobacteriaceae* con tale fenotipo di resistenza. Per tali motivi si dovrà riflettere circa il razionale dell'introduzione nei prontuari ospedalieri di tigeciclina, molecola altamente attiva verso tale tipo di resistenza e si dovranno implementare le regole d'uso dei carbapenemi, che ad oggi rappresentano l'arma terapeutica più consolidata verso gli stipiti microbici produttori di ESBL. Il contesto forse più esaustivo è quello delle sepsi a partenza addominale, dove in un soggetto anziano, con anamnesi di esposizione ad antibiotici (specie chinoloni e cefalosporine) che presenti condizioni di criticità elevate, appare inevitabile ricorrere in prima linea a regimi terapeutici comprendenti carbapenemi ovvero tigeciclina.
 3. La paucità numerica nel triennio di isolati di *Stenotrophomonas maltophilia* e di *Acinetobacter baumannii* da sangue e secrezioni polmonari rappresenta un parametro indiretto che conferma l'elevato livello della cultura igienistica e comportamentale all'interno degli Ospedali del Friuli Venezia Giulia; tuttavia il trend epidemiologico di tali

microrganismi dovrà essere attentamente monitorizzato e soprattutto il sistema dovrà essere in grado di definire per *S. maltophilia* la sensibilità a opzioni terapeutiche alternative al cotrimossazolo e per *Acinetobacter* spp. la percentuale di ceppi pan-resistenti.

4. *Pseudomonas aeruginosa* rimane un problema terapeutico rilevante ed il trend delle resistenze continua ad essere in ascesa. Il favorevole dato riferito ad amikacina ha purtroppo modesta valenza clinica in quanto gli aminoglicosidi non possono essere proposti come opzione di riferimento, sia perché non efficaci in monoterapia sia perché dotati di caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica in molti distretti quale ad esempio il polmone. Fonte di particolare preoccupazione è l'elevata resistenza ai chinoloni, teorico partner preferenziale dei beta-lattamici nella terapia iniziale delle infezioni gravi sostenute da tale microrganismo. Risulta difficile al momento delineare un'ipotesi di linea guida di comportamento a fronte di fenotipi di resistenza così variabili e verosimilmente non epidemiologicamente correlati. Forse per *Pseudomonas* sarà necessario nel prossimo futuro presentare i dati disaggregati per singolo Ospedale, nell'ottica di fornire indicazioni più puntuali alle diverse realtà. Analogamente a quanto già proposto per *Acinetobacter baumannii* dovrà essere compiuto uno sforzo per fornire ai clinici informazioni inerenti l'incidenza nel tempo dei ceppi multi-resistenti, definiti dalla contemporanea resistenza ad almeno tre delle classi di antibiotici anti-*Pseudomonas* maggiori (carbapenemi, ureidopenicilline, aminoglicosidi, chinoloni, cefalosporine anti-*Pseudomonas*), non dimenticando che i ceppi pan-resistenti rappresentano un incubo tutt'altro che teorico.

Per quanto concerne i batteri gram positivi, facendo riferimento ai dati commentati dal dottor Fontana, le considerazioni operative preminenti sono le seguenti:

1. La prevalenza globale di oxacillino-resistenza è tendenzialmente più bassa rispetto ad altre realtà del territorio nazionale, ma resta comunque superiore a 30%, valore che comporta ovviamente la necessità di considerare un'infezione accertata o sospetta da *S. aureus* sempre sostenuta da ceppi Oxacillino-resistenti (MRSA). All'interno del cospicuo numero di isolati sottoposti ad antibiogramma non è al momento possibile distinguere tra quelli correlati a malattia (es. gli isolati da emocolture) rispetto a quella espressione di colonizzazione (es. i tamponi nasali). Ciò nonostante appare evidente quanto prima espresso circa il fatto che la consistente circolazione di stafilococchi oxacillino-resistenti non assolve il clinico da prescrizioni empiriche in prima istanza sempre rivolte verso MRSA. Di contro emergono dati clinicamente molto favorevoli inerenti le resistenze a rifampicina, partner ideale dei glicopeptidi nella terapia delle infezioni invasive da MRSA, cotrimossazolo e tetracicline, globalmente molto basse. Questi tre composti hanno un impiego particolarmente rilevante nell'ambito di un settore clinico molto importante quanto negletto, quello delle infezioni di ossa ed articolazioni, dove trovano indicazione primaria in rapporto all'elevato potere battericida, alla eccellente biodisponibilità orale (che li rende idonei a terapie long-term), all'attività battericida verso stafilococchi a localizzazione intracellulare (evenienza ineluttabile nelle infezioni di ossa ed articolazioni, specie se protesiche), agli elevati coefficienti di penetrazione ossea. Tutto ciò appare di significativo valore clinico in Friuli Venezia Giulia visto che nella realtà udinese è attivo un centro di riferimento per la gestione delle infezioni di ossa ed articolazioni che accentra un considerevole numero di casi. Mancano ovviamente alcuni dati importanti che dovranno rappresentare la sfida per il Registro del prossimo futuro, quali la stratificazione per valori pun-

tuali di MIC degli isolati di *S. aureus* clinicamente rilevanti (esempio quelli da emocolture e da secrezioni polmonari profonde), necessaria per identificare il peso epidemiologico e clinico di 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. Tutto ciò perché è sempre più evidente che stipiti apparentemente sensibili in vitro, ma con MIC vicine al cut off, sono in realtà resistenti in vivo se localizzati in siti "difficili" o in presenza di elevato inoculo. Infatti i glicopeptidi, tuttora farmaci di riferimento per le infezioni da MRSA, da un lato hanno coefficienti di penetrazioni variabili in rapporto al sito coinvolto (meno di 20% a livello polmonare) dall'altro risentono pesantemente dell'effetto inoculo che ne condiziona una significativa riduzione del potere di killing (effetto Eagle). L'acquisizione di tali dati è di particolare rilievo per selezionare al meglio gli ambiti di prescrizione delle molecole di recente introduzione in commercio quali linezolid, potenziale prima linea per le infezioni localizzate al tratto respiratorio inferiore in ragione dell'eccellente farmacodinamica in tale distretto e daptomicina, potenziale indicazione di prima linea per le infezioni ad elevato inoculo batterico (es. endocarditi, artriti settiche) in considerazione dell'elevata e rapida attività battericida e del mantenimento della stessa anche a fronte di cariche microbiche elevate. Ovviamente, man mano che l'uso delle nuove molecole si espanderà il Registro dovrà garantire altresì un costante osservatorio inerente la possibile selezione di resistenze verso le stesse. Altrettanto importante, in ottica clinica, appare la valorizzazione dei dati relativi alla prevalenza di MRSA nei tamponi nasali, in rapporto all'elevato valore predittivo della condizione di colonizzazione in specifiche categorie di pazienti, quali quelli sottoposti a chirurgia toracica e cardiaca ed i ricoverati in terapia intensiva. La nozione del livello di colonizzazione della popolazione generale è estremamente importante per verificare la necessità di introdurre politiche di screening della stessa all'atto dell'ammissione in strutture assistenziali (in ottica sia clinica che epidemiologica) e per decidere riguardo l'applicazione alla routine operativa delle più recenti tecniche di biologia molecolare per l'identificazione rapida di MRSA.

2. Molto favorevoli sono invece i dati concernenti la resistenza costitutiva a macrolidi e lincosamidi di *S. pyogenes*, che appare in netto decremento e si assesta su valori modesti rispetto al recente passato. Ciò condiziona due aspetti clinici importanti: la riscoperta dei macrolidi come molecole di prima linea nelle infezioni delle alte vie respiratorie e la possibilità di usare clindamicina in tutte le condizioni di malattia invasiva da *S. pyogenes* (in primis la fascite necrotizzante) dove tale composto, se efficace in vitro, si configura come risorsa irrinunciabile in rapporto all'elevata attività soppressiva sulle esotossine batteriche, alla aumentata fagocitosi di *S. pyogenes* mediata da inibizione della sintesi di proteina M, all'inibizione dei fattori di virulenza (SAGs) indipendente dalla chemiosensibilità, ad un'attività di killing che non determina rilascio di componenti del cell-wall batterico ad azione pro-infiammatoria.
3. Per quanto concerne *S. pneumoniae* l'elevata resistenza a macrolidi e la contemporanea bassa prevalenza di resistenza a penicillina, impongono da un lato la necessità di evitare la prescrizione empirica dei primi nell'ambito delle forme invasive di malattia (batteriemie, polmoniti, meningiti, artriti settiche, otiti medie, sinusiti acute), dall'altro la possibilità di mantenere aminopenicilline e cefalosporine ad attività anti-pneumococcica (ceftriaxone e cefotaxime) come scelte terapeutiche prioritarie nelle forme invasive, evitando

l'uso di glicopeptidi raccomandato da molte linee guida prodotte in contesti caratterizzati da differenti condizioni epidemiologiche di ecosistema. Degna di nota è la necessità di monitorare in futuro anche l'andamento delle resistenze ai chinoloni, oggi considerate tra le molecole di riferimento, ma per le quali è segnalato aumento di resistenze in più studi di sorveglianza prospettici.

4. Infine non appare preoccupante lo stato delle resistenze verso *Enterococcus* spp. La prevalenza e l'incidenza annuale di vancomicina-resistenza sono minime in *E. faecium*, mentre *E. faecalis*, largamente preponderante, mantiene elevata sensibilità a penicillina, aminopenicilline e carbapenemi. Pertanto la gestione clinica di tali microrganismi non presenta particolare difficoltà microbiologica, sebbene permanga massimale la difficoltà clinica, in rapporto all'assenza di molecole realmente battericide nei loro confronti. Poiché tale carenza viene ovviata mediante il ricorso a terapie di combinazione sarà importante per il futuro disporre di dati inerenti l'incidenza di alta resistenza agli aminoglicosidi; infatti tale fenotipo ne condiziona l'impossibilità d'uso nel classico regime di associazione ai beta-lattamici, prima scelta "storica" nelle infezioni invasive quali endocarditi, osteomieliti ed infezioni in immunodepressi, specie pazienti ematologici e trapiantati di fegato, dove *Enterococcus* spp. è particolarmente incidente. Tale necessità è importante, ma non impellente in ragione del fatto che molteplici ed autorevoli evidenze dimostrano la bontà di combinazioni alternative, nei ceppi penicillino-sensibili l'associazione tra aminopenicillina o penicillina e ceftriaxone, nei ceppi penicillino-resistenti l'associazione teicoplanina ed imipenem.

IL REGISTRO DELLE RESISTENZE. UTILITÀ E USO NELLE CURE PRIMARIE

*L. Canciani**

Nell'ambito delle Cure Primarie prescrivere un antibiotico è un atto professionale quotidiano in quanto, nonostante decenni di progressi rilevanti nel trattamento e nella prevenzione, le malattie infettive rimangono sempre una delle principali cause di morbilità e di mortalità e costituiscono un importante problema per la salute pubblica.

Infatti così come nel tempo si sono sviluppati nuovi agenti antimicrobici, si è sviluppata anche la capacità dei microbi di eludere le nostre migliori strategie per garantirsi la sopravvivenza.

I trends crescenti di aumento delle resistenze agli antibiotici, provocate anche da comportamenti terapeutici inappropriati, rendono oggi ancor più complesso affrontare nella pratica clinica in Ospedale come nel Territorio le malattie infettive.

Per chi ogni giorno opera nelle Cure Primarie, avere una continua ed accessibile informazione sull'epidemiologia regionale e locale delle malattie infettive e delle resistenze batteriche, è uno strumento imprescindibile per un appropriato uso degli antibiotici e per una maggior efficacia terapeutica.

* Medico di Medicina Generale, Centro Regionale di Formazione per l'area delle Cure Primarie della Regione Friuli Venezia Giulia.