

Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza

Periodo 2001-2004

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, maggio 2005

Copia del volume può essere richiesta a

Carlo Gagliotti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Area di programma Rischio infettivo

Viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail cgagliotti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Il Rapporto è stato curato da:

Carlo Gagliotti

Maria Luisa Moro

Area di programma Rischio infettivo, Agenzia sanitaria regionale

Il Rapporto è stato rivisto da:

Franca Benini Azienda USL di Ravenna

Anna Nanetti Azienda ospedaliera di Bologna

Mario Sarti Azienda USL di Modena

Claudia Venturelli Azienda ospedaliera di Modena

Hanno collaborato alla costruzione del sistema di sorveglianza:

Franca Amato Azienda ospedaliera di Parma

Carlo Capatti Azienda ospedaliera di Reggio Emilia

Carla Cassani Azienda USL di Imola

Paolo Cipolloni Azienda USL di Cesena

Massimo Confalonieri Azienda USL di Piacenza

Bruna Di Pede Azienda USL di Bologna (ex Città di Bologna)

Stefano Gandolfi Azienda USL di Piacenza

Mara Gallinucci Azienda USL di Cesena

Adriano Gaspari Azienda USL di Forlì

Giuseppina Lanciotti Sistema informativo Sanità e Politiche sociali

Rita Leonardi Azienda USL di Modena

Gianni Mantovani Azienda USL di Modena

Concetta Mazza Azienda USL di Bologna (ex Bologna Nord)

Annamaria Mazzucchi Azienda ospedaliera di Bologna

Maria Grazia Menozzi Azienda ospedaliera di Parma

Giuseppe Montini Azienda USL di Forlì

Giuseppe Morleo Azienda USL di Modena

Anna Nanetti Azienda ospedaliera di Bologna

Monica Nanni Azienda USL di Imola

Annarita Pettinato Azienda USL di Bologna (ex Città di Bologna)

Angela Piscina Azienda USL di Rimini

Maria Rita Rossi Azienda ospedaliera di Ferrara

Luigi Santucci Azienda USL di Rimini

Mario Sarti Azienda USL di Modena

Stefano Sforza Sistema informativo Sanità e Politiche sociali

Claudio Sgarzani Azienda USL di Ravenna

Luisa Squintani Azienda USL di Bologna (ex Città di Bologna)

Claudia Venturelli Azienda ospedaliera di Modena

Eleonora Verdini Sistema informativo Sanità e Politiche sociali

Indice

Introduzione	7
Obiettivi del sistema di sorveglianza	8
Costruzione del sistema di sorveglianza (periodo 2001-2004)	9
Indagine di fattibilità e laboratori partecipanti	9
Trasmissione dei dati	10
Problemi incontrati nella trasmissione dei dati	10
Analisi dei dati relativi al 2003	12
Risultati	15
Commenti	25
Prospettive	27
Bibliografia	29

Introduzione

Negli ultimi anni si è raggiunta una maggiore consapevolezza sulla gravità del fenomeno dell'antibioticoresistenza che, pur non essendo nuovo, appare oggi più pericoloso per la sua rapida diffusione e le crescenti difficoltà che si registrano nel trattamento delle infezioni in ambito comunitario ed ospedaliero (Danish Ministry of Health and Food, Agriculture and Fisheries, 1998; House of Lords Select Committee on Science and Technology, 1998; Standing Medical Advisory Committee, 1998).

La disponibilità di dati epidemiologici sulla frequenza delle resistenze e sulla correlazione con l'uso di antibiotici è necessaria sia per tentare di quantificare la quota di resistenze effettivamente attribuibile alla pressione antibiotica, che per aumentare la percezione di questi fenomeni e supportare interventi mirati a migliorare l'uso razionale di antibiotici.

La fonte informativa di base sulle infezioni resistenti agli antibiotici è rappresentata dall'archivio dei laboratori; nella lettura dei dati è però opportuno tenere presente il principale limite di questa fonte informativa rappresentato dal fatto che le infezioni studiate dal laboratorio rappresentano solo una parte di tutte le infezioni insorte, selezionata sulla base dei criteri utilizzati dai clinici per richiedere o meno una diagnosi di laboratorio e della probabilità che ciascun tipo di infezione produca o meno campioni analizzabili dal laboratorio (WHO, 2002). Secondo il WHO un sistema di sorveglianza ideale delle resistenze dovrebbe proporsi di combinare dati a partenza dai laboratori con dati rilevati dai clinici: è, comunque, opportuno avviare in primo luogo la sorveglianza dei dati di laboratorio. A livello europeo dal 2000 è attivo un sistema di sorveglianza delle resistenze, basato sui dati di laboratorio, che consente il confronto dei dati rilevati in diversi paesi, tra cui anche l'Italia (Progetto EARSS). A questo sistema, partecipano, però, reti di laboratori sentinella, non necessariamente rappresentative della situazione a livello più locale, quale ad esempio il livello regionale.

Il presente rapporto descrive le attività portate avanti dall'Agenzia sanitaria regionale, tra il 2001 e il 2004, finalizzate a costruire un sistema di sorveglianza delle resistenze basato sulla trasmissione elettronica dei dati di laboratorio dalle Aziende sanitarie alla regione. Verranno anche discussi i problemi incontrati e presentati i primi dati relativi al 2003.

Obiettivi del sistema di sorveglianza

Gli obiettivi del sistema regionale di sorveglianza sono:

- quantificare i livelli di antibioticoresistenza,
- monitorare i loro *trend* temporali.

I dati ottenuti possono essere utilizzati per:

- effettuare confronti con altri contesti (nazionali e internazionali);
- formulare indicazioni per la terapia empirica delle infezioni in ambito comunitario e ospedaliero;
- correlare i livelli di resistenza con i dati di consumo degli antibiotici;
- valutare l'efficacia di interventi miranti al contenimento/riduzione delle resistenze.

Costruzione del sistema di sorveglianza (periodo 2001-2004)

Indagine di fattibilità e laboratori partecipanti

Nel periodo 2001-2002 è stata condotta un'indagine conoscitiva in ambito regionale mirante a rilevare dati su tutti i laboratori pubblici e privati che effettuavano analisi microbiologiche in Emilia-Romagna. Da tale indagine è emerso che i laboratori con più elevata mole di attività erano pubblici e che questi effettuavano la grande maggioranza di esami microbiologici per la diagnosi di infezioni invasive, quali batteriemie e meningiti.

Si è deciso pertanto di includere inizialmente nel sistema di sorveglianza solo i laboratori ad elevato volume di attività (500 o più emocolture effettuate ogni anno) che avevano inoltre il vantaggio di possedere migliori dotazioni informatiche rispetto agli altri e di effettuare più frequentemente controlli esterni di qualità (Moro, 2003). Sono stati così selezionati 17 laboratori pubblici di cui 5 appartenenti ad Aziende ospedaliere (*Tabella 1*).

Tabella 1. Laboratori inclusi nel Sistema regionale della Emilia-Romagna per la sorveglianza delle antibioticoresistenze

Azienda	Stabilimento (sede dei laboratori selezionati)	Invio dati 2003	Prove di estrazione dati
AO Bologna	Policlinico S. Orsola Malpighi	x	
AO Modena	Policlinico di Modena	x	
AO Reggio Emilia	Arcispedale S. Maria Nuova	x	
AUSL ex Bologna Nord	Ospedale di S. Giovanni in Persiceto	x	
AUSL Imola	Ospedale Nuovo	x	
AUSL Piacenza	Ospedale Guglielmo da Saliceto	x	
AUSL Ravenna	Ospedale S. Maria delle Croci	x	
AUSL Rimini	Ospedale degli Infermi	x	
AUSL Modena	Ospedale di Carpi	x	
AUSL Modena	Ospedale S. Agostino	x	
AUSL Modena	Ospedale di Pavullo	x	
AUSL Forlì	Ospedale L. Pierantoni		x
AO Parma	Ospedale Maggiore		x
AUSL Cesena	Ospedale Bufalini		x
AUSL ex Città di Bologna	Ospedale Bellaria		
AUSL ex Città di Bologna	Ospedale Maggiore		
AO Ferrara	Azienda ospedaliera S. Anna		

Tutti i laboratori inclusi avevano già o erano prossimi ad acquisire la stessa tipologia di sistema automatizzato per la effettuazione dei test di sensibilità agli antibiotici (Vitek - Biomerieux).

È stato costituito il gruppo regionale dei laboratori inclusi nel sistema di sorveglianza cui sono stati attribuiti fondi specifici (Determinazione del Direttore generale dell'Agenzia sanitaria regionale n. 13253 del 4 dicembre 2002, "Iniziativa per la realizzazione del programma informazione, educazione sanitaria e farmacovigilanza per un uso appropriato dei farmaci di cui alla delibera GR 1008/2002"), e alla fine del 2003 è stato predisposto il tracciato *record* da utilizzare nell'estrazione dei dati e le codifiche per i singoli campi (queste ultime in forma ancora provvisoria).

Trasmissione dei dati

Durante il 2004, 11 dei 17 laboratori selezionati (*Tabella 1*) hanno estratto i dati di batteriologia che erano stati richiesti (microscopici per BK; colture per BK e germi comuni) relativi all'intero 2003. I dati sono stati quindi inviati all'Agenzia sanitaria regionale dove è stata effettuata l'analisi e sono stati prodotti rapporti individuali (per singolo laboratorio) sulla qualità dei dati trasferiti e sulle resistenze riscontrate.

Problemi incontrati nella trasmissione dei dati

Mancato invio dei dati (6 laboratori su 17) (Tabella 1)

Tre laboratori, pur non avendo inviato i dati del 2003, hanno realizzato test di estrazione su brevi periodi; tali centri riusciranno con ogni probabilità a inviare i dati relativi al 2004. Per gli altri tre laboratori i ritardi sono da ascrivere a cambiamenti in atto dei sistemi di gestione ed è difficile prevedere quando riusciranno a partecipare.

Codifiche

Per il progetto regionale si è deciso di utilizzare le codifiche che il Gruppo di lavoro, costituito nel 2003 dall'Istituto superiore di sanità nell'ambito del Progetto Micronet, stava sviluppando a livello nazionale. Poiché a fine 2003 tale Gruppo di lavoro non aveva ancora concordato le codifiche definitive per tutte le variabili di interesse del tracciato *record* regionale, si è deciso di fornire alle Aziende codifiche provvisorie per potere comunque procedere al trasferimento dei dati. Vi sono inoltre state alcune Aziende che hanno utilizzato solo parzialmente le codifiche fornite, rendendo più difficile la fase di analisi.

Il Gruppo di lavoro nazionale, la cui attività è terminata nel 2004, ha successivamente predisposto codifiche definitive per tutte le variabili di interesse. Le nuove codifiche, che saranno sperimentate con i dati del 2004-2005 su un tracciato *record* aggiornato, dovrebbero consentire analisi estese a un maggior numero di microrganismi e materiali

biologici. Per realizzare le modifiche che consentiranno l'estrazione dei dati in base alle nuove codifiche e al tracciato *record* aggiornato, sono stati previsti ulteriori fondi che verranno distribuiti alle Aziende nel 2005.

Dati quantitativi di resistenza: minima concentrazione inibente (MIC)

Non tutti i laboratori hanno trasferito i dati delle MIC.

Vi è inoltre il problema delle correzioni: capita infatti che un risultato qualitativo (S-I-R), ottenuto tramite un sistema automatizzato, venga corretto dopo esecuzione di un ulteriore test manuale, mentre il valore della MIC ottenuto inizialmente col sistema automatizzato resta invariato. In questi casi si riscontra una discordanza tra dato qualitativo e dato quantitativo.

Mascheramento

I sistemi informatici utilizzati per la preparazione del referto possono attuare un mascheramento selettivo dei risultati di resistenza in base a regole decise nei singoli laboratori (es. mascheramento del test di sensibilità alla rifampicina in caso di *S. aureus* meticillino sensibile; mascheramento del test di sensibilità alla vancomicina in caso di *E. faecalis* sensibile a penicillina, ampicillina o tetraciclina).

È importante tenere conto di questi mascheramenti (che talvolta sono stati mantenuti anche nei dati in formato elettronico trasferiti dai laboratori) per evitare di calcolare le percentuali di resistenza su un campione selezionato di microrganismi con conseguenti errori nelle stime. Per questo motivo sono stati contattati i singoli laboratori e, nei casi in cui i risultati erano stati mascherati, sono state effettuate le opportune correzioni alle percentuali di resistenza al fine di eliminare la distorsione introdotta dal mascheramento.

Trasferimento inter-laboratorio di campioni microbiologici

Vi sono campioni microbiologici inizialmente processati in un laboratorio per effettuare esami di primo livello e poi trasferiti in un altro laboratorio per effettuare esami più sofisticati (es. identificazione e test di sensibilità per micobatteri fatti in un centro diverso da quello che aveva effettuato gli esami microscopico e colturale). In questi casi può succedere che i risultati dei test non siano presenti nei dati estratti dai laboratori. Questa perdita di informazioni, che è stata osservata per i micobatteri confrontando i dati inviati per via informatica con quelli estratti manualmente nei singoli laboratori, appare rilevante e merita ulteriori approfondimenti.

Linkage tra dati di laboratorio e SDO

Il tracciato *record* utilizzato per l'estrazione dei dati include tre campi che consentono il linkage con la banca dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). Le informazioni supplementari (provenienza del paziente, intervallo tra ricovero ed esame di laboratorio, diagnosi di dimissione e procedure mediche effettuate nel corso della degenza) ottenibili tramite il *linkage* sono di grande utilità per la sorveglianza delle resistenze; consentono

infatti di distinguere le infezioni comunitarie da quelle ospedaliere e di individuare i sottogruppi di pazienti a maggior rischio di contrarre infezioni resistenti.

Considerando il complesso dei laboratori, il *linkage* è stato effettuato direttamente dalle Aziende per il 57% dei pazienti; tale percentuale ha superato il 90% grazie al successivo intervento del Servizio sistema informativo Sanità e Politiche sociali dell'Assessorato regionale alla sanità che ha effettuato il *linkage* utilizzando direttamente i dati anagrafici dei pazienti (*Tabella 2*). È auspicabile che nei prossimi invii le singole Aziende raggiungano percentuali di *linkage* più elevate in maniera da ridurre la tempistica di trattamento dei dati a livello centrale.

Tabella 2. *Linkage* tra dati di laboratorio e SDO*

Aziende di appartenenza dei laboratori	<i>Linkage</i> effettuato dalla Azienda (%)	<i>Linkage</i> effettuato dall'Assessorato alla sanità (%)	<i>Linkage</i> non effettuato (%)
AUSL Piacenza	77,8	17,1	5,1
AUSL Modena	56,3	36,8	6,9
AUSL Imola	0	84,5	15,5
AUSL ex Bologna Nord	66,8	28,5	4,7
AUSL Ravenna	69,2	26,4	4,4
AUSL Rimini	55,7	34,1	10,2
AO Reggio Emilia	42,4	54,4	3,2
AO Modena	41,3	51,8	6,9
AO Bologna	81,1	12,4	6,5
<i>Totale</i>	<i>57,0</i>	<i>36,5</i>	<i>6,5</i>

* Sono compresi tutti pazienti ricoverati in ospedale o casa di cura.

Analisi dei dati relativi al 2003

In questa prima fase di attività del sistema di sorveglianza, in cui sono state utilizzate codifiche provvisorie e che ha visto la partecipazione solo di una parte dei laboratori selezionati, si è deciso di limitare le analisi ai dati qualitativi di resistenza concentrandosi su alcuni microrganismi e materiali biologici.

La selezione è stata effettuata ispirandosi al protocollo del Progetto *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) che prevede la sorveglianza delle resistenze di *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* ed *E. faecium*, includendo emocolture e liquorcolture per i primi due microrganismi e solo emocolture per i restanti tre (EARSS Management Team, 2004a).

I risultati della sorveglianza in Emilia-Romagna sono stati confrontati con quelli di altri paesi partecipanti all'EARSS (EARSS Management Team, 2004b); in particolare l'Italia, l'Olanda (paese con basse proporzioni di microrganismi resistenti) e un altro paese con elevato livello di resistenza, che varia in base al microrganismo considerato.

La sorveglianza è stata poi estesa ad altri microrganismi non previsti dal protocollo EARSS ma ritenuti di particolare interesse; sono stati quindi inclusi *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *S. marcescens* (isolati da emocolture) e *S. pyogenes* (isolati da tamponi faringotonsillari).

Per uno degli undici laboratori (AUSL Rimini) sono state prese in esame solo le colture positive, a causa di alcune discrepanze osservate nei dati che non consentivano un'analisi completa.

Le percentuali di resistenza sono state calcolate eliminando gli isolati ripetuti (microrganismo isolato più volte da uno stesso materiale biologico prelevato dallo stesso paziente); per ciascun paziente è stato selezionato il primo isolato del 2003. Le percentuali di resistenza calcolate sui pazienti appaiono infatti indicatori più stabili (rispetto a quelle calcolate su tutti gli isolati) poiché non risentono della distorsione derivante dalla maggior probabilità di avere isolamenti ripetuti nelle infezioni sostenute da germi resistenti; tale distorsione (sovrastima della percentuale di resistenza) si verifica soprattutto nel caso di infezioni che interessano pazienti lungodegenti.

Sono stati poi calcolati i tassi di batteriemie da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) utilizzando come denominatore il numero di giorni-letto occupato per anno (numero di letti pesato per indice di occupazione e moltiplicato per 365) di ciascun presidio/stabilimento. Le emocolture positive ottenute da uno stesso paziente nell'arco di 30 giorni sono state considerate come una sola batteriemia.

Risultati

Analizzando i dati forniti dagli 11 laboratori partecipanti, si osserva che il numero medio di emocolture per letto, pesato per indice di occupazione, per anno è in totale 10,6 con un *range* compreso tra 3,6 (AUSL ex Bologna Nord) e 18,4 (Azienda ospedaliera di Modena) (*Tabella 3*).

I dati trasferiti comprendono informazioni su 15.638 pazienti sottoposti a emocoltura nel 2003; la proporzione di questi pazienti con almeno una emocoltura positiva è nel complesso pari a 25,9% (4.051 pazienti) e varia da 23,4% (AUSL ex Bologna Nord) a 31,3% (AUSL di Imola). La media giornaliera di emocolture per paziente oscilla tra 1,5 (AUSL ex Bologna nord) e 4,3 (AUSL di Imola) (*Tabella 4*).

I microrganismi più frequentemente isolati da emocoltura sono Stafilococchi coagulasi negativi, specie *epidermidis*, *haemolyticus* e *hominis* (29,7%) e *Staphylococcus aureus* (11,2%), seguiti da *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*. Se si escludono gli isolati di stafilococchi coagulasi negativi non confermati da un secondo isolamento, il peso degli stafilococchi coagulasi-negativi si riduce (da quasi il 30% a 18%) (*Tabella 5*).

Tabella 3. Tasso di emocoltura

Azienda	Stabilimento	Emocolture/letto-anno*
AUSL Piacenza	Piacenza	10,8
AUSL Modena	Modena, Carpi, Pavullo	9,2
AUSL Imola	Imola, Castel San Pietro	10,2
AUSL ex Bologna Nord	Bentivoglio, Budrio, S. Giovanni P.	3,6
AUSL Ravenna	Ravenna, Lugo, Faenza	9,4
AO Reggio Emilia	S. Maria Nuova	6,0
AO Modena	Policlinico	18,4
AO Bologna	S. Orsola-Malpighi	12,0
<i>Totale</i>		<i>10,6</i>

* Numero di letti pesato per indice di occupazione.

Tabella 4. Pazienti sottoposti a emocoltura

Azienda	Stabilimento	Pazienti			Media emocolture*
		n. totale	n. positivi	% positivi	
AUSL Piacenza	Piacenza	1.363	304	22,3	1,9
AUSL Modena	Modena, Carpi, Pavullo	1.218	298	24,5	3,7
AUSL Imola	Imola, Castel San Pietro	562	176	31,3	4,3
AUSL ex Bologna Nord	Bentivoglio, Budrio, S.G. Persiceto	547	128	23,4	1,5
AUSL Ravenna	Ravenna, Lugo, Faenza	2.672	781	29,2	2,2
AO Reggio Emilia	S. Maria Nuova	1.593	402	25,2	1,9
AO Modena	Policlinico	2.710	656	24,2	2,9
AO Bologna	S. Orsola-Malpighi	4.973	1.306	26,3	1,7
<i>Totale</i>		<i>15.638</i>	<i>4.051</i>	<i>25,9</i>	

* Media giornaliera di emocolture per paziente (sono stati considerati solo i giorni in cui il paziente ha effettuato almeno un'emocoltura).

Tabella 5. Distribuzione dei microrganismi isolati da emocoltura

Nome microrganismo	% su tutti gli isolati	% su isolati clinicamente significativi*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24,3	15,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	11,2	13
<i>Escherichia coli</i>	10,6	12,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	5,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,8	4,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,8	3,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,8	1,6
<i>Candida albicans</i>	2,2	2,6
<i>Staphylococcus hominis</i>	2,6	1,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,1	2,4
altro	33,1	38,6

* Esclusi gli isolati di *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. hominis* considerati probabili contaminanti (isolato singolo o isolati multipli distanziati più di 5 giorni uno dall'altro).

Il 4% dei 75 ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati da singoli pazienti è risultato resistente o con sensibilità intermedia alla penicillina, ma solo nell'1,3% dei casi si trattava di ceppi resistenti. Il 36,6% degli 82 isolati inclusi nell'analisi è invece risultato resistente o con sensibilità intermedia alla eritromicina.

La resistenza alla penicillina è più contenuta rispetto a quanto riportato dal Progetto EARSS in Italia e in Francia, che è il paese europeo con la più elevata frequenza di resistenze a questo farmaco. La resistenza alla eritromicina è risultata molto elevata con un livello simile a quello dell'Italia ma inferiore a quello della Francia (Tabella 6).

Il 41,9% dei 472 ceppi di *Staphylococcus aureus* isolati da singoli pazienti è risultato resistente alla oxacillina (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). La resistenza alla rifampicina è invece di 8,2% in generale e 16,7% considerando solo i ceppi oxacillina-resistenti.

La resistenza alla oxacillina è più elevata rispetto a quanto riportato dal Progetto EARSS in Italia ma inferiore a quella rilevata dal paese europeo con la frequenza più elevata di resistenze a questo farmaco, ossia la Grecia (Tabella 7).

Tabella 6. *Streptococcus pneumoniae*: emocolture e liquorcolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 82 [^])			Italia*		Olanda*		Francia*	
	Pazienti testati	% R	% RI	% R	% RI	% R	% RI	% R	% RI
Penicillina	75	1,3	4,0	5	12	<1	<1	8	41
Eritromicina	82		36,6		38		5		48
Cefotaxime/Ceftriaxone	63	0	3,2						
Ofloxacina	46	0	2,2						

Legenda

[^] 63 pazienti con emocoltura positiva; 16 pazienti con liquorcoltura positiva; 3 pazienti con emocoltura e liquorcoltura positive

* Dati EARSS 2003.

Tabella 7. *Staphylococcus aureus*: emocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 475)		Italia*	Olanda*	Grecia*
	Pazienti testati	% R	% R	% R	% R
Oxacillina	472	41,9	38	<1	51
Rifampicina	354	8,2			
Rifampicina (oxacillina non S)	198	16,7			

* Dati EARSS 2003.

Considerando i pazienti con isolamento di *Enterococcus faecium* da emocoltura, si osservano percentuali di resistenza o sensibilità intermedia ad ampicillina/amoxicillina e vancomicina pari a 87,1% e 14,3%, rispettivamente. La resistenza HLR (*high level resistance*) alla gentamicina (dato disponibile solo per 30 pazienti su 63) è invece del 23,3%.

Pur nelle differenze osservabili, è da notare che i livelli di resistenza in Emilia-Romagna sono in linea con quelli italiani mentre sono notevolmente superiori a quelli dell'Olanda e inferiori a quelli del Portogallo (il paese europeo con il livello più alto di resistenza) (Tabella 8).

Per i pazienti con isolamento di *Enterococcus faecalis* da emocoltura si osserva una percentuale di resistenza o sensibilità intermedia ad ampicillina/amoxicillina pari al 2%, percentuale inferiore a quella osservata negli altri contesti considerati.

La non sensibilità alla vancomicina (3%) risulta invece lievemente superiore a quella riportata da Italia e Olanda e notevolmente inferiore a quella della Grecia.

I dati relativi alla gentamicina, che anche in questo caso sono disponibili per meno della metà dei pazienti (n = 75), mostrano una percentuale di resistenza HLR del 45,3% (Tabella 9).

Tabella 8. *Enterococcus faecium*: emocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 63)			Italia*		Olanda*		Portogallo*	
	Pazienti testati	% RI	% HLR	% RI	% HLR	% RI	% HLR	% RI	% HLR
Ampicillina / amoxicillina	62	87,1		75		25		88	
Gentamicina	30		23,3		38		18		55
Vancomicina	63	14,3		25		4		50	

* Dati EARSS 2003.

HLR = *high level resistance*

Tabella 9. *Enterococcus faecalis*: emocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 200)			Italia*		Olanda*		Grecia*	
	Pazienti testati	% RI	% HLR	% RI	% HLR	% RI	% HLR	% RI	% HLR
Ampicillina/ amoxicillina	200	2		3		5		3	
Gentamicina	75		45,3		36		22		57
Vancomicina	200	3		2		2		9	

* Dati EARSS 2003.

HLR = *high level resistance*

Le percentuali di pazienti da cui è stato isolato, da emocoltura o liquorcoltura, un ceppo di *Escherichia coli* resistente ad aminopenicilline, aminoglicosidi, fluorchinoloni e cefalosporine di terza generazione sono rispettivamente di 51,7%, 9%, 24,4% e 4,5%; anche per questo microrganismo il livello di resistenza appare in linea con quello dell'Italia e del paese europeo con il più elevato livello di resistenze (in questo caso il Portogallo) ed è notevolmente superiore a quello dell'Olanda (Tabella 10). Per quel che riguarda i pazienti con isolamento di *Escherichia coli* da urinocoltura, le percentuali di resistenza relative ad aminopenicilline, trimetoprim-sulfametoxazolo, aminoglicosidi, fluorchinoloni e cefalosporine di terza generazione sono rispettivamente di 40,7%, 21,5%, 6,9%, 16% e 3% (Tabella 11).

Tabella 10. *Escherichia coli*: emocolture e liquorcolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 581 [^])		Italia*	Olanda*	Portogallo*
	Pazienti testati	% R	% R	% R	% R
Ampicillina / amoxicillina	511	51,7	51	42	53
Gentamicina / netilmicina/ tobramicina	581	9,0	7	3	9
Ciprofloxacina / ofloxacina	578	24,4	25	7	26
Cefotaxime / ceftriaxone/ ceftazidime	581	4,5	6	1	7

Legenda

[^] 579 pazienti con emocoltura positiva; 2 pazienti con liquorcoltura positiva.

* Dati EARSS 2003.

Tabella 11. *Escherichia coli*: urinocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 20.828)		
	Pazienti testati	% R	% IR
Ampicillina / amoxicillina	19.516	40,7	42,4
Trimetoprim-sulfametoxazolo	18.302	21,5	21,5
Gentamicina / netilmicina / tobramicina	18.430	6,9	7,5
Ciprofloxacina / ofloxacina	20.794	16,0	16,4
Cefotaxime / ceftriaxone/ ceftazidime	20.808	3,0	3,3

Esaminando i pazienti con isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* da emocoltura, si osservano percentuali di resistenza pari a 9,1% per amikacina, 11,6% per piperacillina-tazobactam, 15,6% per imipenem e 19,7% per ceftazidime. Il 4,9% dei pazienti aveva una infezione da un ceppo contemporaneamente resistente a piperacillina/mezlocillina, gentamicina, ciprofloxacina, ceftazidime e imipenem (Tabella 12).

Le percentuali di resistenza per gli isolati di *Serratia marcescens* da emocoltura sono pari a 0% per imipenem, 14,3% per ciprofloxacina, 16% per amikacina e 24,2% per le cefalosporine di terza generazione (*Tabella 13*).

Le percentuali di resistenza per gli isolati di *Klebsiella pneumoniae* da emocoltura sono pari a 0% per imipenem, 6% per amikacina, 10,9% per ciprofloxacina e 17,8% per le cefalosporine di terza generazione (*Tabella 14*).

Considerando i pazienti con tampone faringo-tonsillare positivo per *Streptococcus pyogenes*, le percentuali di resistenza a eritromicina e clindamicina sono rispettivamente di 26,2% e 11%. Il 55% degli isolati resistenti alla eritromicina è risultato sensibile alla clindamicina (*Tabella 15*).

Tabella 12. *Pseudomonas aeruginosa*: emocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 201)		
	Pazienti testati	% R	% IR
Piperacillina / mezlocillina	201	30,3	30,8
Piperacillina-Tazobactam	181	11,6	11,6
Gentamicina	193	28,0	35,8
Tobramicina	197	23,9	24,4
Amikacina	176	9,1	10,8
Ciprofloxacina	200	26,0	31,5
Ceftazidime	198	19,7	29,8
Imipenem	192	15,6	23,4
MDR*	183	4,9	8,7

* Resistenza a piperacillina/mezlocillina, gentamicina, ciprofloxacina, ceftazidime e imipenem.

Tabella 13. *Serratia marcescens*: emocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 33)		
	Pazienti testati	% R	% IR
Cefotaxime / ceftriaxone / ceftazidime	33	24,2	27,3
Gentamicina / netilmicina / tobramicina	33	27,3	27,3
Amikacina	25	16,0	16,0
Ciprofloxacina	28	14,3	17,9
Imipenem	27	0	0

Tabella 14. *Klebsiella pneumoniae*: emocolture

Antibiotico	RER 2003 (n = 129)		
	Pazienti testati	% R	% IR
Cefotaxime / ceftriaxone / ceftazidime	129	17,8	17,8
Gentamicina / netilmicina / tobramicina	129	14,7	14,7
Amikacina	88	6,0	8,8
Ciprofloxacina	129	10,9	12,4
Imipenem	90	0	1,1

Tabella 15. *Streptococcus pyogenes*: tamponi faringo-tonsillari

Antibiotico	Pazienti testati	RER 2003 (n = 1.684)		
		% R	% IR	% clindamicina S
Eritromicina	1.650	26,2	28,1	
Clindamicina	1.487	11,0	12,6	
Eritromicina / clindamicina	369*			55,0

* Pazienti con infezione da ceppo eritromicina-R per cui è disponibile il test di sensibilità a clindamicina.

La Tabella 16 mostra alcuni dati di resistenza relativi ai pazienti ricoverati in terapia intensiva e terapia intensiva neonatale, disaggregati per materiale biologico, sesso ed età. Sono inclusi i pazienti con isolamento di *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* o *P. aeruginosa* da sangue, broncoaspirato, liquor o urine. La percentuale di MRSA per gli isolati da emocoltura in terapia intensiva è pari a 65,9% contro il 39,5% degli altri reparti (p=0,04).

Tabella 16. Resistenze in terapia intensiva (RER 2003)

	<i>S. pneumoniae</i> (n. pazienti = 38)				<i>S. aureus</i> (n. pazienti = 335)				<i>E. coli</i> (n. pazienti = 187)			
	n. tot	% tot	n. test	% PNSP	n. tot	% tot	n. test	% MRSA	n. tot	% tot	n. test	% FREC
Materiale												
sangue	1	2,5	1	0	45	12,4	44	65,9	19	9,7	19	15,8
broncoasp	37	92,5	22	18,2	303	83,5	289	56,7	57	29,1	56	10,7
liquor	2	5	2	50	3	0,8	3	66,7	0	-		
urine	0	-			12	3,3	12	83,3	120	61,2	120	28,3
Sesso												
M	25	62,5	18	16,7	226	62,3	219	63,5	91	46,4	90	24,4
F	15	37,5	7	28,6	135	37,2	127	52,0	104	53,1	104	20,2
non noto	0	-			2	0,6	2	0	1	0,5	1	0
Età												
0-4	3	7,5	3	66,7	10	2,8	10	40	6	3,1	6	0
5-19	0	-			6	1,7	6	16,7	1	0,5	1	0
20-64	18	45	11	18,2	129	35,5	122	51,6	68	34,7	68	29,4
65-	18	45	11	9,1	217	59,8	209	65,6	121	61,7	120	19,2
non nota	1	2,5	0		1	0,3	1	0	0	-		
<i>Totale</i>	<i>40*</i>	<i>100</i>	<i>25</i>	<i>20</i>	<i>363</i>	<i>100</i>	<i>348</i>	<i>58,9</i>	<i>196</i>	<i>100</i>	<i>195</i>	<i>22,1</i>

	<i>E. faecalis</i> (n. pazienti = 98)				<i>E. faecium</i> (n. pazienti = 21)				<i>P. aeruginosa</i> (n. pazienti = 302)			
	n. tot	% tot	n. test	% VRE	n. tot	% tot	n. test	% VRE	n. tot	% tot	n. test	% IRPA
Materiale												
sangue	27	26,5	27	7,4	8	38,1	8	25	32	9,4	32	15,6
broncoasp	10	9,8	10	0	4	19,0	4	25	260	76,0	256	13,7
liquor	0	-			0	-			0	-		
urine	65	63,7	65	0	9	42,9	9	22,2	50	14,6	40	22,5
Sesso												
M	46	45,1	46	0	9	42,9	9	33,3	216	63,2	207	15,0
F	56	54,9	56	3,6	12	57,1	12	16,7	126	36,8	121	14,9
non noto	0	-			0	-			0	-		
Età												
0-4	3	2,9	3	0	3	14,3	3	0	9	2,6	9	0
5-19	0	-			0	-			5	1,5	5	0
20-64	31	30,4	31	3,2	9	42,9	9	44,4	126	36,8	121	19,0
65-	68	66,7	68	1,5	9	42,9	9	11,1	200	58,5	191	13,6
non nota	0	-			0	-			2	0,6	2	0
<i>Totale</i>	<i>102</i>	<i>100</i>	<i>102</i>	<i>2,0</i>	<i>21</i>	<i>100</i>	<i>21</i>	<i>23,8</i>	<i>342</i>	<i>100</i>	<i>328**</i>	<i>14,9</i>

Legenda

Le discrepanze osservate tra numero di pazienti e totale deriva dal fatto che in alcuni pazienti lo stesso microrganismo è stato isolato da più di un materiale biologico

PNSP = *S. pneumoniae* non sensibile alla penicillina

MRSA = *S. aureus* resistente alla meticillina

FREC = *E. coli* resistente ai fluorchinoloni

VRE = *E. faecalis/faecium* resistente alla vancomicina

IRPA = *P. aeruginosa* resistente a imipenem

* Gli isolati di AUSL Rimini (n.=14) non comprendono dati relativi all'antibiogramma

** Gli isolati di AUSL Rimini (n.=85) sono stati testati per meropenem

Il tasso complessivo di batteriemia da MRSA (relativo a 15 stabilimenti appartenenti a 8 Aziende) è pari a 0,09 batteriemie per 1.000 letti occupati-giorno, con un *range* compreso fra 0,04 (Azienda ospedaliera di Reggio Emilia) e 0,14 (Azienda USL di Piacenza) (Figura 1).

La variazione del tasso di batteriemia da MRSA nelle 8 Aziende considerate varia indipendentemente dalle proporzioni di meticillino-resistenza osservate nelle stesse Aziende (Figura 2).

Il tasso mediano di batteriemia da MRSA osservato in Emilia-Romagna nel 2003 (0,09 batteriemie per 1.000 letti occupati-giorno) è risultato inferiore a quello riportato nel Regno Unito (0,13 nel 2001-2002) (Figura 3), nonostante la percentuale di meticillino-resistenza nei due contesti sia molto simile (42% in Emilia-Romagna vs 43% nel Regno Unito) (Tabella 7; EARSS Management Team, 2004b).

Figura 1. Tassi di batteriemia da MRSA per 1.000 letti occupati-giorno con IC 95%

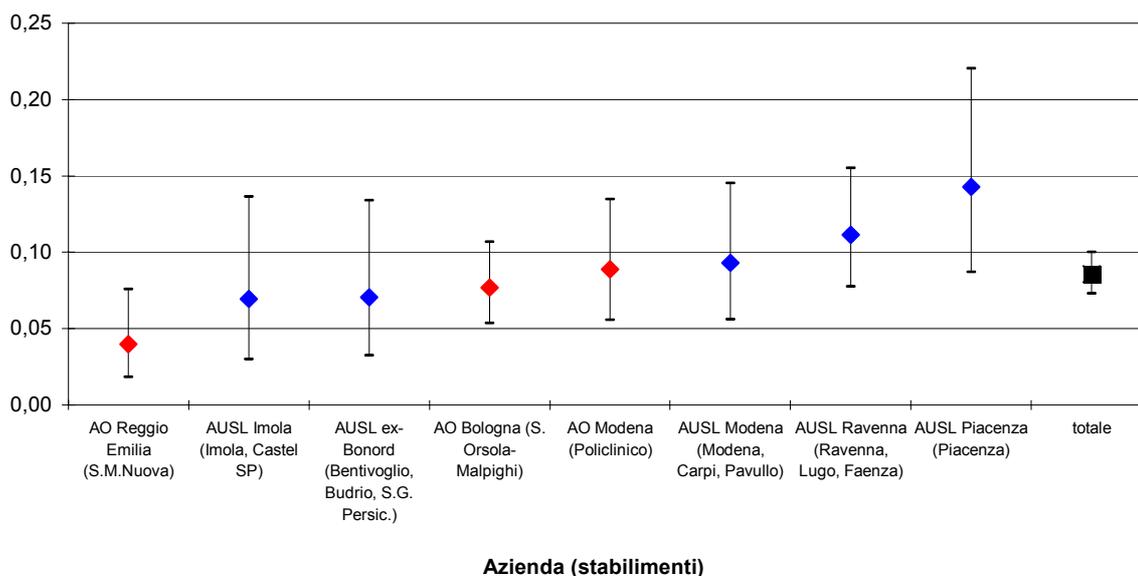


Figura 2. Confronto fra proporzioni di meticillino-resistenza e tassi di batteriemie da MRSA

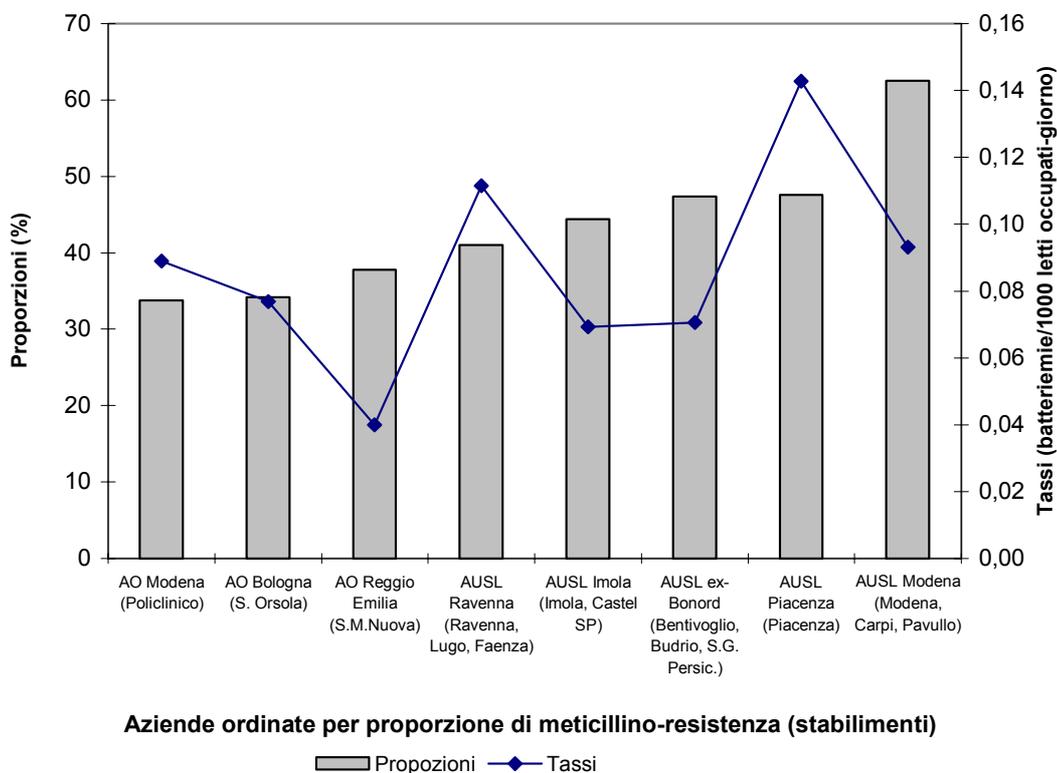
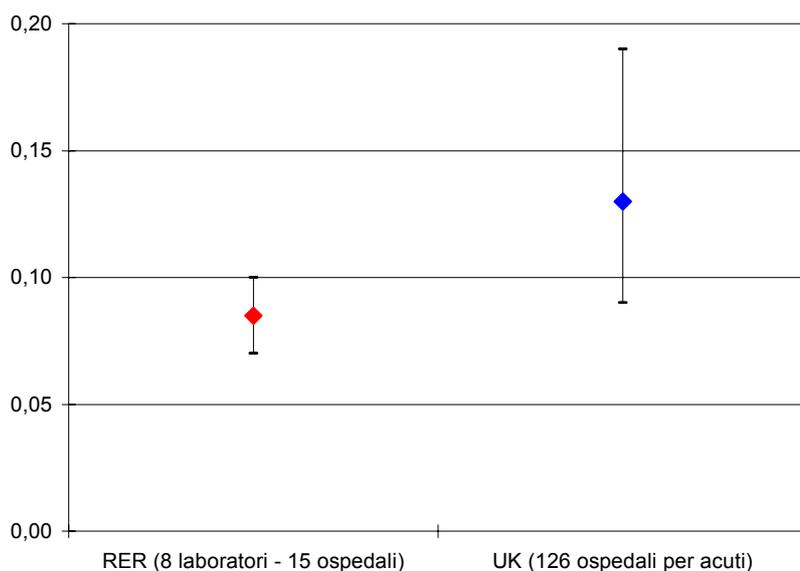


Figura 3. Tassi di batteriemie da MRSA per 1.000 letti occupati-giorno in RER e UK (mediana - RIQ)



Commenti

Confrontando le Aziende che hanno inviato i dati del 2003, si osserva un ampio *range* del tasso di emocoltura, variabile tra 3,6 a 10,8 emocolture/letto-anno (*Tabella 3*), e della media giornaliera di emocolture per paziente, variabile tra 1,5 e 4,3 (*Tabella 4*). Al contrario, la percentuale di pazienti con emocoltura positiva (circa uno su quattro) è piuttosto stabile nei vari contesti considerati (*Tabella 4*).

La stabilità di quest'ultimo indicatore risulta di difficile interpretazione poiché esso viene influenzato da diversi fattori tra cui i più rilevanti sono la frequenza e la modalità di esecuzione della emocoltura e le caratteristiche della popolazione sottoposta a tale esame (ad esempio, la frequenza di pazienti portatori di catetere venoso centrale).

Un dato di particolare interesse è l'elevata frequenza di isolamento di *S. epidermidis* e di altri stafilococchi coagulasi negativi (*Tabella 5*) che potrebbe indicare, in una parte dei casi, contaminazione dei campioni prelevati e quindi problemi nell'esecuzione delle emocolture. Tale ipotesi è avvalorata dal decremento della proporzione relativa degli isolati di *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. hominis* quando si eliminano i probabili contaminanti tra questi tre microrganismi (isolato singolo o isolati multipli distanziati più di cinque giorni uno dall'altro) (*Tabella 5*).

I dati ottenuti tramite il sistema regionale di sorveglianza mostrano che in Emilia-Romagna vi sono elevate proporzioni di resistenza per tutti i microrganismi inclusi nell'EARSS (*Tabelle 6-10*). Particolarmente allarmanti risultano le proporzioni di:

- *S. pneumoniae* resistente alla eritromicina;
- *S. aureus* resistente a meticillina e rifampicina;
- *E. faecium* resistente ad aminopenicilline e vancomicina;
- *E. coli* resistente a fluorochinoloni e cefalosporine di III generazione.

Anche i microrganismi non considerati dall'EARSS mostrano elevate proporzioni di resistenza (*Tabelle 11-15*). Va in particolare sottolineato che:

- la resistenza di *E. coli* a fluorochinoloni e cefalosporine di III generazione risulta elevata anche considerando gli isolati da urine;
- la resistenza di *K. pneumoniae* alle cefalosporine di III generazione è verosimilmente, almeno in parte, dovuta alla produzione di ESBL (considerazione valida anche per *E. coli*);
- le resistenze (e le multiresistenze) osservate per *P. aeruginosa* e *S. marcescens* sono tanto frequenti da rendere problematico l'approccio terapeutico empirico alle infezioni nosocomiali che riconoscono in questi due patogeni potenziali o probabili agenti eziologici;
- la diffusione di *S. pyogenes* eritromicina-resistente indicherebbe la necessità di ridurre drasticamente l'uso dei macrolidi limitando la prescrizione di tali farmaci alle situazioni in cui sono di prima scelta o in presenza di allergia ai beta-lattamici. Selezionando i pazienti con isolamento di *S. pyogenes* eritromicina-resistente si

osserva inoltre che, nella maggior parte dei casi (55%), il microrganismo risulta sensibile alla clindamicina; è però importante notare che la frequenza di sensibilità alla clindamicina può essere sovrastimata se non vengono effettuati i test per individuare la presenza di un fenotipo di resistenza "inducibile" a macrolidi, lincosamidi e streptogramina B (iMLS_B) (Cresti *et al.*, 2002; Giovanetti *et al.*, 1999; Kataja *et al.*, 1999).

I tassi di batteriemia da MRSA rilevati in Emilia-Romagna risultano inferiori a quelli osservati in Inghilterra dove è attivo dal 2001 un sistema di sorveglianza di tali infezioni (*Figura 3*). Le differenze appaiono notevoli nonostante la proporzione di MRSA tra gli isolati di *S. aureus* da emocoltura sia simile nei due contesti (*Tabella 7*, EARSS Management Team, 2004b). Tale differenza nei tassi può quindi essere reale o dipendere da differenze nella frequenza e/o modalità di esecuzione delle emocolture (ad esempio, possibile maggiore frequenza di esecuzione delle emocolture in Inghilterra rispetto all'Emilia-Romagna) oppure da problemi nell'estrazione dei dati dai sistemi informativi dei laboratori (con conseguente sottostima dei tassi di batteriemia in Emilia-Romagna).

Prospettive

- Costituzione di un gruppo operativo di microbiologi che collaborino stabilmente al sistema di sorveglianza.
- Inclusione di tutti i 17 laboratori selezionati in modo da incrementare la rappresentatività a livello regionale del sistema di sorveglianza.
- Miglioramento della qualità dei dati estratti dai singoli laboratori e utilizzo di codifiche standard per tutti i campi.
- Estensione della sorveglianza ad altri microrganismi e materiali.
- Utilizzo di altre fonti informative (flusso della farmaceutica, SDO) i cui dati possano essere linkati con quelli provenienti dai laboratori.
- Disposizione di controlli di qualità esterni comuni per tutti i laboratori partecipanti.

Bibliografia

- Cresti S., Lattanzi M., Zanchi A., Montagnani F., Pollini S., Cellesi C., Rossolini G.M. Resistance determinants and clonal diversity in group A streptococci collected during a period of increasing macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 46 (6): 1816-1822, 2002.
- Danish Ministry of Health and Food, Agriculture and Fisheries. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on the Microbial Threat. In Secretary of State for Health. *Government response to the House of Lords Selected Committee on Science and Technology Report: Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents*, CM 4172. London, Stationery Office, 1998.
- EARSS Management Team. *EARSS Manual 2004*. Bilthoven, RIVM, 2004a. (<http://www.earss.rivm.nl>)
- EARSS Management Team. *EARSS Annual Report 2003*. Bilthoven, RIVM, 2004b. (<http://www.earss.rivm.nl>)
- Giovanetti E., Montanari M.P., Mingoia M., Varaldo P.E. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 43 (8): 1935-1940, 1999.
- House of Lords Select Committee on Science and Technology. *Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents*. London, Stationery Office, 1998.
- Kataja J., Huovinen P., Skurnik M., Seppala H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 43 (1): 48-52, 1999.
- Moro M.L., Gagliotti C., Morri M., Borrini B. *Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna*. Collana Dossier, n. 78, Regione Emilia-Romagna - Agenzia sanitaria regionale, 2003.
- Standing Medical Advisory Committee. Sub-Group on Antimicrobial Resistance. *The path of least resistance*. London, Department of Health, 1998.
- The first year of the Department of Health's mandatory MRSA bacteraemia surveillance scheme in acute NHS Trusts in England: April 2001 – March 2002. *Commun Dis Rep CDR Wkly*, 12 (25): 1-17, 2002.
- World Health Organization (WHO). *Surveillance standards for antimicrobial resistance. A background document for the who global strategy for containment of antimicrobial resistance*. WHO, 2002. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.5.

