

Osservatorio Epidemiologico Italiano della Fondazione Smith Kline: il 2° anno di attività

**Giornale Italiano di
Microbiologia Medica
Odontoiatrica e Clinica**
Vol. III, N° 1 1999
p. 81 - 88

Organo ufficiale della
S.I.M.M.O.C.

Copyright © 1999

G.C. Schito

Istituto di
Microbiologia,
Facoltà di Medicina,
Università di Genova

per l'Osservatorio
Epidemiologico
Italiano (p. 41)

L'Osservatorio Epidemiologico Italiano per il Monitoraggio dell'Incidenza di Resistenza ai Farmaci Antimicrobici nei Patogeni Batterici delle Basse Vie Respiratorie gestito dalla Fondazione Smith Kline ha ultimato nel 1998 il secondo anno di attività. In questa relazione verranno commentati solo i dati ottenuti nel campo degli agenti eziologici delle infezioni comunitarie rappresentati da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* e *Moraxella catarrhalis*, rimandando ad altra sede la disamina dei microorganismi coinvolti nei quadri nosocomiali.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

In un progetto di così vaste dimensioni i cambiamenti strutturali che sono intervenuti tra il 1997 e il 1998 appaiono modesti. Il numero delle Unità Operative è passato da 47 a 54 con qualche rimaneggiamento che ha toccato molte zone del Paese. I dettagli delle variazioni sono reperibili nelle Tabelle che in questo numero di GIMMOC consentono una agevole consultazione di tutto il lavoro condotto nei due anni dall'Osservatorio.

Malgrado l'aumento nel numero di centri partecipanti, la produzione di ceppi è rimasta costante o ha leggermente declinato. Per la precisione, i 1747 microorganismi analizzati nel 1997 sono scesi a 1602. L'andamento del fenomeno ha tuttavia una dinamica interna più complessa (Tabella I). *S. pneumoniae* e *H. influenzae* sono calati rispettivamente da 900 e 714 a 851 e 608, con una più marcata perdita pertanto di patogeni gram-negativi. Al contrario, *M. catarrhalis* è stata isolata con relativa maggiore frequenza nel 1999. Che ancor oggi i più importanti Laboratori di Microbiologia Clinica abbiano qualche difficoltà ad affrontare la diagnostica delle infezioni respiratorie comunitarie è dimostrato dal fatto che il 9% (5) delle Unità Operative non ha potuto saggiare *S. pneumoniae*, il 17% (9) *H. influenzae*, e ben il 44% (24) *M. catarrhalis*. In quest'analisi riassuntiva non è stato considerato *H. parainfluenzae* in quanto molti Centri continuano a ritenere il microorganismo meno interessante dal punto di vista clinico e non ne assicurano la disponibilità. Queste considerazioni prettamente statistiche rappresentano il presupposto per ogni commento agli andamenti delle resistenze

Tabella I

Isolamento di alcuni patogeni respiratori comunitari nei due anni di attività dell'Osservatorio Epidemiologico Italiano.

Sede	<i>S. pneumoniae</i> (n°)		<i>H. influenzae</i> (n°)		<i>M. catarrhalis</i> (n°)	
	1997	1998	1997	1998	1997	1998
NORD	547	568	482	327	90	69
CENTRO	192	147	104	108	17	32
SUD	161	136	128	173	22	42
ITALIA	900	851	714	608	129	143

LAVORI ORIGINALI

Schito

agli agenti antimicrobici osservati nel nostro Paese e hanno particolare rilevanza quando, dal dato generale si debba scendere alla più accurata osservazione delle realtà locali. Sempre dal punto di vista organizzativo non va taciuta l'importanza dell'Osservatorio della Fondazione Smith Kline come elemento di aggregazione dei Microbiologi Italiani che hanno avuto, nel 1998, due occasioni di incontro per dibattere le problematiche del monitoraggio non solo nel proprio ambito specialistico ma anche confrontando la propria professionalità con quella dei clinici, destinatari finali dei nostri dati.

In buona sostanza l'Osservatorio Epidemiologico continua a funzionare da stimolo culturale indirizzando gli operatori del settore su problematiche complesse dal punto di vista metodologico, focalizzandone l'attenzione su microorganismi definiti correttamente nella terminologia anglosassone come "fastidiosi", e rendendoli attori del processo di acquisizione dei dati sulle resistenze, così essenziali per indirizzare il curante, in ambito comunitario, alla difficile scelta delle molecole dotate di maggiori potenzialità di successo terapeutico.

DINAMICA DELLE RESISTENZE IN ITALIA

Il paragone tra la diffusione di resistenze rilevata nei due anni di lavoro dell'Osservatorio nei tre principali patogeni delle infezioni delle vie respiratorie viene riportata nelle Tabelle II e III.

Per ciò che concerne *S. pneumoniae* l'in-

cidenza di penicillino-resistenza ha dimostrato sostanziale stabilità nel Paese essendo rimasta a livelli che non eccedono il 15% (Tabella II). Il particolare più interessante riguarda la constatazione del mancato incremento di ceppi con MIC ≥ 2 mg/l evento che si sarebbe potuto anticipare dalla storia naturale di questo microorganismo (Tomasz, 1997) e dalla presenza, sul nostro territorio, di cloni internazionali ben noti per la loro tendenza alla diffusione (Marchese *et al.*, 1998). Continuano a presentare alta refrattarietà alla penicillina circa il 4% di tutti gli stipti studiati e la proporzione che mostra livelli di minor sensibilità al β -lattamico è rimasta inalterata. A conferma della mancata evolutività della situazione resta il dato sulla distribuzione di ceppi totalmente sensibili agli antibiotici saggiati che era del 46% nel 1997 ed è divenuta del 44.9% nell'anno successivo. Come prevedibile, laddove eseguibili, più dettagliati riscontri locali hanno dato interessanti variazioni ma queste oscillazioni, osservabili anche a carico delle macroregioni, non riescono ad oscurare il significato generale del messaggio che rimane quello di una sostanziale stabilità a livelli medio-bassi di pericolosità.

Una scarsa progressione si verifica anche per la seconda classe di farmaci considerati come marcatori per *S. pneumoniae*. La resistenza all'eritromicina si sposta di poco intorno al 30% anche se per questo antibiotico sembra più facile ravvisare una tendenza verso un peggioramento nelle zone del Nord e, specialmente, del Centro del Paese. Nel settentrione oggi circa uno stipte su tre manifesta insensibilità all'eritromicina mentre i

Tabella II

Andamento delle resistenze a farmaci indicatori in *S. pneumoniae* circolante in Italia negli anni 1997 e 1998.

Sede	Penicillino-resistenza % Totale (Alta)		Eritromicino-resistenza (%)	
	1997	1998	1997	1998
NORD	10.1 (3.7)	10.2 (3.5)	24.6	28.2
CENTRO	16.7 (4.7)	17.1 (4.8)	38.8	44.6
SUD	26.0 (4.3)	17.9 (3.7)	32.3	32.9
ITALIA	14.3 (4.0)	12.7 (3.8)	29.1	31.7

Schito *et al.*, GIMMOC, 1999.

Tabella III

Andamento delle resistenze ai farmaci indicatori in patogeni respiratori comunitari analizzati nei due anni di attività dall'Osservatorio Epidemiologico Italiano.

Sede	<i>H.influenzae</i> β L+ (%)		<i>M. catarrhalis</i> β L+ (%)	
	1997	1998	1997	1998
NORD	3.3	8.3	100	80.9
CENTRO	5.8	11.1	64.7	75.0
SUD	9.4	20.2	90.9	97.6
ITALIA	5.2	12.2	57.4	84.5

β L+: capacità di sintetizzare β -lattamasi.

Nicoletti et al., GIMMOC, 1999 a,b.

livelli di resistenza totale ai β -lattamici sono nell'ordine del 10%. L'attività dell'Osservatorio Epidemiologico Italiano conferma, su *S. pneumoniae* isolato da quadri di malattie respiratorie acute, quanto osservato nei ceppi portati dalla popolazione pediatrica in un particolare distretto (Ronchetti et al., 1998), relativamente al fatto, tipicamente nostrano, della elevata attività delle penicilline su stipiti che veicolano invece refrattarietà ai macrolidi.

Del tutto diversa è la prospettiva aperta dall'analisi dei due patogeni gram-negativi primari. In *H. influenzae* appare non discutibile il pieno raddoppio degli stipiti che hanno acquisito la capacità di sintetizzare β -lattamasi e il fenomeno non manifesta limiti regionali. Per *M. catarrhalis* i dati del 1998 confermano che questo microorganismo, se correttamente speciato, presenta come caratteristica intrinseca la possibilità di produrre enzimi che idrolizzano l'ampicillina a livelli che superano ampiamente l'80% (Tabella III). Con entrambi i microorganismi viene pertanto limitata la scelta di farmaci che non posseggono un'intrinseca stabilità o che non sono protetti da inibitori suicidi delle β -lattamasi.

UN PARAGONE CON IL RESTO DEL MONDO

Con un pizzico di orgoglio va premesso che un confronto della situazione italiana, per ciò che riguarda l'incidenza di resistenza agli antibiotici nei più importanti patogeni delle infezioni respiratorie comunitarie, si scontra con aspetti meto-

dologici e non indifferenti quando l'orizzonte si amplia ad altri Paesi. Il tradizionale raffronto con *Alexander Project* (Baquero et al., 1998; Doern et al., 1998) o con il più recente ENARE (Pfaller et al., 1998) deve tener conto del fatto che questi pur importanti schemi di sorveglianza internazionale basano la produzione di dati su un numero di centri (1-2 per Paese) non certo paragonabile con l'organizzazione capillare dell'Osservatorio Epidemiologico Italiano.

Assumendo comunque per validi i risultati messi a disposizione, per quanto concerne *S.pneumoniae* la situazione mondiale può essere così riassunta.

Nell'Europa Occidentale la penicillino-resistenza, comparsa all'inizio degli anni 90 nella penisola Iberica (Fenoll et al., 1998) e pervenuta recentemente a oltre il 35%, si è diffusa in Francia e ha raggiunto il 20% in Portogallo. In questo contesto si colloca l'Italia che, partita intorno al 1992 da un'incidenza inferiore al 5% (Marchese et al., 1995) si trova ad avere oggi più che raddoppiato tale valore (12.7% nel 1998). Anche la Grecia sta percorrendo una strada simile alla nostra. Valori di penicillino-resistenza compresi tra il 3 e il 10% sono propri del Regno Unito, Svizzera, Germania, Repubblica Ceca, Belgio, Olanda e Scandinavia. Nell'Europa Orientale i tassi sono assai più elevati (25-30%) specie in Slovacchia, Ungheria, Romania e Turchia. In media l'insensibilità alla penicillina è del 23% in Europa (range 6-54%) con la maggior prevalenza descritta a Madrid, Barcellona e Tolosa (Baquero et al., 1998; Goldstein et al., 1998). In Africa, le Nazioni della sponda

Osservatorio
Epidemiologico Italiano
della Fondazione
Smith Kline:
il 2° anno di attività

LAVORI ORIGINALI

Schito

LAVORI ORIGINALI

Nord del Mediterraneo come Marocco, Tunisia e Egitto si collocano a livelli inferiori al 10% mentre Sud Africa, Kenya e Nigeria sono assai più gravate dal fardello dell'insensibilità (10-40%) (Baquero *et al.*, 1998). Israele e Arabia Saudita (20-30%) sono importanti foci di refrattarietà ma sono largamente superati dal Giappone e dalla Corea (>40%). Singapore, le Filippine e l'Australia scendono al 10-20%, la Nuova Zelanda si attesta al 10%. Nel Nord America i tassi oscillano intorno al 30% (Goldstein *et al.*, 1998; Pfaller *et al.*, 1998; Doern *et al.*, 1998) e si riducono al 5-20% nei paesi Centro e Sud Americani esplorati da sorveglianza epidemiologica (Baquero *et al.*, 1998).

La resistenza ai macrolidi, altro importante marcatore del comportamento di *S.pneumoniae*, è spesso associata a quella rivolta verso i β -lattamici. Nel mondo, i valori medi di refrattarietà all'eritromicina sono dell'ordine del 3-10% negli stipiti sensibili alla penicillina e del 30-40% in quelli penicillino-resistenti (Baquero *et al.*, 1998). Mentre non stupisce riscontrare valori che eccedono il 30% di resistenza ai macrolidi in zone dove predomina la scarsa sensibilità ai β -lattamici (Asia, USA, Francia, Spagna, Ungheria), l'esempio che fornisce il nostro Paese, più volte discusso (Schito, 1998), lascia intendere che l'evoluzione dei due caratteri può essere indipendente e che la velocità con cui viene persa la sensibilità ai macrolidi può essere esplosiva, comportamento del resto notato in *S. pyogenes*, a diverse latitudini, inclusa la nostra (Goossens e Sprenger, 1998). In tutti i paesi del mondo, tetracicline e cotrimossazolo sono i farmaci che più hanno visto diminuire la loro potenza su *S. pneumoniae* con il passar del tempo e questo andamento è confermato oggi in Italia.

In *H. influenzae* la produzione di β -lattamasi è un problema universale con incidenze oscillanti spesso tra il 10 e il 40%. Ancora una volta la Spagna rappresenta in Europa l'epicentro del fenomeno con tassi del 40-50%, seguita da Francia (25-35%), Regno Unito (20%), Irlanda (17%), Belgio (15%). Svezia, Danimarca, Germania e Olanda si collocano sotto il 10% e fino al 1997 l'Italia

marciava in coda con circa il 5% (Baquero *et al.*, 1998). L'attività dell'Osservatorio Epidemiologico della Fondazione Smith Kline costringe a rivedere questa classifica riportando il nostro Paese nel gruppo di Nazioni con una prevalenza alquanto superiore. Negli Stati Uniti, dove il fenomeno è stato attentamente esplorato (Doern *et al.* 1996, 1997) i valori di sintesi di β -lattamasi eccedono sempre il 35%. L'emergenza di stipiti di *H. influenzae* non sensibili ai β -lattamici per modifiche delle proteine che legano la penicillina o per insensibilità agli inibitori suicidi delle β -lattamasi è un pericolo più volte evocato ma mai sostanziato a livelli che possano disturbare l'attuale approccio terapeutico alle infezioni respiratorie sostenute da questo patogeno (Gazagne *et al.*, 1998).

Il marcatore più importante di resistenza in *M. catarrhalis* è la capacità di produrre BRO-1, BRO-2 o BRO-3, β -lattamasi filogeneticamente ben distinte da quelle che hanno colonizzato *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus* e *Neisseria* (McGregor *et al.*, 1998). Sia in Europa che negli Stati Uniti che in altre parti del mondo il livello di tale carattere in questo microorganismo supera l'85-90% (Berk *et al.*, 1996). Valori che sono stati oggi raggiunti dagli stipiti isolati nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico della Fondazione Smith Kline.

IL MESSAGGIO DELL'OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO AL MEDICO ITALIANO (1999)

La natura della comunicazione che l'Osservatorio intende oggi rivolgere alla comunità medica del nostro Paese non è dissimile da quella prospettata al termine del primo anno di attività di questo nuovo progetto. Le infezioni dell'albero respiratorio restano le più comuni a tutte le latitudini e quelle che si avverano in ambito comunitario molto raramente ricevono una diagnosi eziologica. I patogeni microbici capaci di produrre malattia nei vari distretti anatomici sono molteplici e spaziano dai virus, ai batteri, ai miceti, ai protozoi (Bartlett *et al.*, 1998; Brown e Lerner, 1998; Ball e Make, 1998;

Madison e Irwin, 1998; Eskola e Hovi, 1999). Nei soggetti immunocompetenti adulti l'attenzione del curante si concentra, al momento della scelta terapeutica, sulla presenza di eventuali fattori di rischio, inclusa l'età, sulla gravità di presentazione della sintomatologia, su altri elementi anamnestici ed obiettivi. Ciò considerato verrà valutata la probabilità con cui ciascuno degli agenti eziologici può, per stagionalità, ambiente, età del soggetto, presentarsi alla ribalta della sindrome. Il ragionamento dovrà procedere includendo la sede dell'infezione, la presenza di barriere farmacocinetiche, la collocazione intra o extracellulare del patogeno e, finalmente, l'incidenza locale di resistenze ai farmaci nel microorganismo che più probabilmente è ritenuto essere in causa. Sebbene il concetto sia in via di ampia riconsiderazione proprio per il distretto respiratorio, è convinzione comune infatti che l'insensibilità di un germe ad un antibiotico possa rappresentare un'ulteriore pericolosa problematica da superare nel corretto trattamento del paziente. I dati dell'Osservatorio Epidemiologico pongono a disposizione del Clinico proprio questa vitale informazione e lo aggiornano sull'evoluzione del fenomeno delle resistenze non mutuando dati da zone lontane per geografia e cultura ma ancorandolo alla realtà in cui egli stesso opera o comunque a quella macroregionale o del Paese intero. L'Osservatorio non fornisce certamente informazioni onnicomprensive ma accentra il proprio interesse su quei patogeni che a ogni latitudine rappresentano la principale fonte di infezioni respiratorie comunitarie: nell'ordine di importanza *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Tutti questi microorganismi svolgono la loro azione patogena al di fuori delle cellule, nello spazio interstiziale. Il curante è esortato a tener ben presente questa collocazione poiché non tutti i farmaci sono in grado di fornire concentrazioni idonee all'eradicazione degli agenti eziologici in questa sede. Certamente i β -lattamici, come classe, raggiungono tale traguardo (Turnidge, 1998; Craig, 1998). Nell'ambito di queste molecole l'attività *in vitro*

risulta modulata, con diversi meccanismi, dalle resistenze che hanno colonizzato i tre principali patogeni. In *S. pneumoniae* circolante in Italia l'insensibilità alla penicillina di livello intermedio domina largamente su quella che manifesta $MIC \geq 2mg/l$ (8.9 contro 3.8%). Su questa primaria componente, anche nell'esperienza dell'Osservatorio, la potenza delle cefalosporine è sicuramente inferiore a quella manifestata da amoxicillina e amoxicillina-clavulanato. Tale concorde valutazione continua a portare all'esclusione di tutte le cefalosporine orali di terza generazione dalla tabella che NCCLS (1999) ha elaborato per descrivere i farmaci ad uso elettivo contro *S. pneumoniae* ed ha colpito analogamente anche altre molecole di generazioni precedenti, mantenendo in elenco il solo cefuroxime. Farmaci parenterali come cefotaxime, ceftriaxone, cefepime così come i carbapenemici esprimono una potenza antipneumococcica del tutto paragonabile ad amoxicillina e amoxicillina-clavulanato, ferme restando le loro caratteristiche farmacocinetiche così preziose quando si debbano affrontare infezioni in distretti difficilmente accessibili (Turnidge, 1998).

Per l'eradicazione di *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* e *M. catarrhalis* le opzioni disponibili al clinico sono assai più numerose anche se la subitanea ascesa del fenomeno della resistenza mediata da β -lattamasi ha eliminato dal panorama delle molecole utilizzabili farmaci valorosi come l'amoxicillina, oggi divenuta inaffidabile visto che viene idrolizzata *in vitro* da oltre il 12% di Emofili e da circa l'85% di *Moraxella*. La preminenza, ancor meglio ribadita nel 1998 del meccanismo di refrattarietà mediata da β -lattamasi spiega il totale recupero dell'attività antimicrobica di amoxicillina quando associata con il clavulanato nell'amoxicillina-clavulanato.

Un'attenta analisi dei dati relativi ai patogeni primari delle infezioni respiratorie comunitarie così come esposti in questo fascicolo di GIMMOC da Schito *et al.*, (1999) e Nicoletti *et al.*, (1999a e b) indica chiaramente che la resistenza diffusa in tali microorganismi può essere superata ancor

Osservatorio
Epidemiologico Italiano
della Fondazione
Smith Kline:
il 2° anno di attività

LAVORI ORIGINALI

Schito

LAVORI ORIGINALI

oggi nel nostro Paese. Considerando tuttavia che l'assenza di una diagnosi microbiologica costringe il medico ad allargare lo spettro di batteri da includere nel trattamento antimicrobico e valutando come improponibile un farmaco incapace di garantire l'eradicazione di almeno il 90% dei possibili agenti eziologici appare chiaro che, malgrado i presupposti ottimistici, la scelta finisce per restringersi. Infatti i macrolidi risultano insoddisfacenti per spettro e vastità delle problematiche di resistenze che devono affrontare, cotrimossazolo e tetracicline non sono ideali per gli stessi motivi e per considerazioni di tossicità, molte penicilline non protette sono soggette a idrolisi da parte delle diffuse β -lattamasi, le cefalosporine orali non hanno specifiche indicazioni antipneumococche e i fluorochinoloni, di cui sinora abbiamo diretta esperienza in Italia, pur attivissimi su Emofili e *Moraxella* non godono di riconosciuta attività contro *S. pneumoniae* (NCCLS, 1999).

Come per il 1997 i risultati dell'Osservatorio Epidemiologico Italiano tornano a ribadire che una piena copertura empirica delle infezioni respiratorie comunitarie è oggi consentita solo da amoxicillina-clavulanato e cefalosporine iniettabili di terza generazione. Considerazioni farmacocinetiche e farmacoeconomiche, che non è certo possibile effettuare in questa sede, dovranno dare il suggello alle scelte che il medico è comunque chiamato quotidianamente ad effettuare.

CIÒ CHE RESTA DA FARE

L'attività di monitoraggio dell'Osservatorio Epidemiologico Italiano proseguirà sugli stessi binari dei due anni precedenti anche durante il 1999. Come tutte le cose belle anche questa iniziativa avrà un termine, proprio alle soglie del nuovo millennio e la responsabilità di provvedere linee guida microbiologiche per l'impostazione della terapia empirica delle infezioni respiratorie comunitarie passerà, si spera, ad altri meritevoli Enti o Associazioni che, sulla scia della Fondazione Smith Kline, desidereranno assumerne l'onere. Pur non essendo

ancora giunti i tempi degli addii è opinione dello scrivente che, al di là del sicuro successo che ha avuto l'iniziativa dell'Osservatorio, in un primo consuntivo non si possano tacere almeno alcuni degli aspetti che avrebbero meritato più considerazione.

Per mancanza di stratificazione dei dati riferibili all'età dei pazienti da cui sono stati isolati i microorganismi e all'ignoranza della natura delle loro condizioni cliniche, non è stato possibile quantificare le differenze di comportamento, che altri studi sono stati in grado di riportare, nell'andamento delle resistenze nei diversi agenti eziologici in funzione di questi vitali parametri. E' stato già rimarcato che sono emerse difficoltà da parte di alcuni Laboratori nell'isolamento continuativo di alcune specie microbiche con peculiari esigenze colturali. Ancora più diffuse sono state le problematiche collegate alla conservazione dei ceppi che, è bene sottolineare ancora una volta (Schito, 1998), sono sempre stati saggiati localmente, in 54 sedi diverse, seppure con la stessa metodologia standardizzata. Ciò ha sostanzialmente scoraggiato la costruzione di una vasta collezione di stipti resuscitabili all'esigenza e disponibili per più accurati studi sui meccanismi genetico-molecolari dalle resistenze circolanti nel nostro Paese. Nell'ottica di eventuali interruzioni nel programma di monitoraggio Nazionale, la disponibilità di tale ceppoteca avrebbe potuto consentire di verificare l'efficacia di nuove molecole direttamente sulle popolazioni microbiche che davvero caratterizzano il nostro Paese senza dover dipendere da studi provenienti da esperienze condotte in situazioni talora anche molto diverse dalle nostre. Per *S.pneumoniae*, in particolare, rincrebbe non aver potuto almeno valutare la distribuzione dei sierotipi oggi dominanti, anche per una doverosa verifica della congruità dei vaccini che verranno proposti all'Italia e che saranno basati sulla necessità di soddisfare primarie esigenze verificate però in altre zone del mondo.

Certo, la perfezione non è di questo mondo. In paragone a quanto non si è potuto affrontare resta il prodotto essen-

ziale, quello più fortemente voluto, dell'attività dell'Osservatorio.

Esso si sostanzia in un modello di sistema di sorveglianza epidemiologica invidiabile nella sua complessità e vastità territoriale, nella sua precisione metodologica, nella puntualità assoluta non solo nella produzione ma anche nella diffusione dei dati. L'incidenza delle resistenze rilevate nel 1998, anno appena trascorso nel momento in cui vengono stese queste note, è già resa disponibile per l'utilizzo da parte della comunità medica italiana in questo primo scorcio del 1999. L'apprezzabile servizio che la Fondazione Smith Kline offre al curante per un vantaggioso aggiornamento sull'evoluzione della realtà epidemiologica che lo circonda anche quest'anno raggiunge puntualmente i suoi fruitori.

Il messaggio finale suona, per quanto riguarda l'incidenza delle resistenze nei patogeni respiratori comunitari, meno tranquillizzante di quello trasmesso in passato. Questa constatazione dovrà spronare i clinici ad un ancor più attento ed oculato utilizzo delle risorse terapeutiche a loro disposizione.

BIBLIOGRAFIA

- Ball P., Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. *Chest*. 113: 199S-204S, 1998.
- Baquero F., Barret J.F., Courvalin P., et al. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.* 4, Suppl.2, 19-26, 1998.
- Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A. Community-acquired pneumoniae in adults: guidelines for management. *Clin. Infect. Dis.* 26: 811-38, 1998.
- Berk S.L., Kalbfleisch J.H. and the *Alexander Project* Collaborative Group. Antibiotic susceptibility patterns of community-acquired respiratory isolates of *Moraxella catarrhalis* in Western Europe and USA. *J. Antimicrob. Chemother.* 36 (Suppl. A): 85-96, 1996.
- Brown P.D., Lerner S.A., Community-acquired pneumonia. *Lancet* 352: 1295-302, 1998.
- Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1-12, 1998.
- Doern G.V. and the *Alexander Project* Collaborative Group. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. *J. Antimicrob. Chemother.* 38 (Suppl. A): 59-69, 1996.
- Doern G.V., Bruggemann A.B., Pierce G. et al., Antibiotic Resistance among Clinical Isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and Detection of (-Lactamase-Positive Strains Resistant to Amoxicillin-Clavulanate: Results of a National Multicenter Surveillance Study. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 41: 292-97, 1997.
- Doern G.V., Pfaller M.A., Kluger K. et al., Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 result from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin. Infect. Dis.* 27: 764-79, 1998.
- Eskola J., Hovi T. Respiratory viruses in acute otitis media. *NEJM*, 340: 312-314, 1999.
- Fenoll A., Jado I., Vicioso D., Perez A., Casal J., Evolution of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antibiotic Resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J. Clin. Microbiol.* 36: 3447-3454, 1998.
- Gazagne L., Delmas C., Bingen E., Dabernat H., Molecular Epidemiology of Ampicillin-Resistant Non- β -Lactamase-Producing *Haemophilus influenzae*. *J. Clin. Microbiol.* 36: 3629-3635, 1998.
- Goldstein F.W., Bryskier A., Appelbaum P.C. et al. The etiology of respiratory tract infections and the antibacterial activity of fluoroquinolones and other oral antibacterial agents against respiratory tract pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.* 4: suppl. 2,2-18, 1998.
- Goossens H., Sprenger M.J.W. Community acquired infections and bacterial resistance. *BMJ*, 317: 54-57, 1998.
- Madison J.M., Irwin R.S., Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 352: 467-473, 1998.
- Marchese A., Debbia E.A., Arvigo A., Pesce A., Schito G.C. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strain isolated in Italy to penicillin and ten other antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 833-837, 1995.
- Marchese A., Ramirez M., Schito G.C., Tomasz A. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered in Italy from 1993 to 1996. *J. Clin. Microb.* 36: 2944-2949, 1998.
- McGregor K., Chang B.J., Mee B.J., Riley T.V. *Moraxella catarrhalis*: Clinical Significance, Antimicrobial Susceptibility and BRO Beta-Lactamases. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 17: 219-234, 1998.

Osservatorio
Epidemiologico Italiano
della Fondazione
Smith Kline:
il 2° anno di attività

LAVORI ORIGINALI

Schito

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Fifth Edition; Approved Standard M100-89. Villanova, PA, 1999.

Nicoletti G., Aleo G., Blandino G. *et al.* Osservatorio Epidemiologico Italiano: analisi del 2° anno di monitoraggio delle resistenze agli antibiotici in *H. influenzae* e *H. parainfluenzae*. GIMMOC 1: 58-69, 1999a.

Nicoletti G., Speciale A., Aleo G. *et al.* Osservatorio Epidemiologico Italiano: analisi del 2° anno di monitoraggio delle resistenze agli antibiotici in *Moraxella catarrhalis*. GIMMOC 1: 70-80, 1999b.

Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V., Kugler K e the SENTRY Participants Group, Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Frequencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1762-1770, 1998.

Ronchetti M.P., Merolla R., Bajaksouzian S. *et al.*, Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from children attending day-care centers in a central Italian city. Clin. Microbiol. Infect. 4: 622-626, 1998.

Schito G.C. Osservatorio Epidemiologico Italiano della Fondazione Smith Kline: obiettivi, risultati, prospettive. GIMMOC 2: 43-52, 1998.

Schito G.C., Mannelli S. Cibrario Sent M., Pesce A., Marchese A., Evoluzione delle resistenze ai farmaci antimicrobici in *Streptococcus pneumoniae* circolante in Italia. Analisi dei dati dell'Osservatorio Epidemiologico Italiano (1998). GIMMOC 1: 43-57, 1999.

Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin. Infect. Dis. 24 (Suppl. 1): S85-88, II-1:15-27, 1997.

Turnidge J.D. The pharmacodynamics of β -lactams. Clin. Infect. Dis. 27: 10-22, 1998.

Osservatorio
Epidemiologico Italiano
della Fondazione
Smith Kline:
il 2° anno di attività

LAVORI ORIGINALI