

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**AR-ISS: sistema di sorveglianza  
dell'antibiotico-resistenza basato  
su laboratori sentinella (2003-2005)**

Valeria Alfonsi (a), Monica Monaco (b), Fortunato D'Ancona (a),  
Marta Ciofi degli Atti (a), Annalisa Pantosti (b)  
e il Gruppo di lavoro AR-ISS

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute  
(b) Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**07/53**

Istituto Superiore di Sanità

**AR-ISS: sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato su laboratori sentinella (2003-2005).**

Valeria Alfonsi, Monica Monaco, Fortunato D'Ancona, Marta Ciofi degli Atti, Annalisa Pantosti e il Gruppo di lavoro AR-ISS

2007, v. 65 p. Rapporti ISTISAN 07/53

La sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza dell'Istituto Superiore della Sanità (AR-ISS) nasce dall'esigenza di studiare l'emergenza e la diffusione del fenomeno a livello nazionale. La rete AR-ISS, creata e coordinata dall'ISS dal 2001, è basata su laboratori ospedalieri sentinella, presenti sul territorio nazionale, che inviano i dati di sensibilità agli antibiotici ottenuti nella normale routine di laboratorio per patogeni selezionati isolati da infezioni invasive. I patogeni sotto sorveglianza sono: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Escherichia coli*, isolati da sangue e limitatamente a *S. pneumoniae*, anche da liquor. Questi dati sono utili per monitorare la situazione dell'antibiotico-resistenza italiana e possono essere confrontati con i dati ottenuti in altri Stati europei dalla rete EARSS (*European Antimicrobial Resisitance Surveillance System*). Nel presente rapporto vengono presentati i principali risultati della sorveglianza relativi agli anni 2003-2005. Quarantotto laboratori hanno collaborato nel periodo considerato, per un totale di 11.731 segnalazioni riguardanti i 5 microrganismi oggetto di studio.

*Parole chiave:* Sistema di sorveglianza, Antibiotico-resistenza

Istituto Superiore di Sanità

**AR-ISS: antibiotic resistance surveillance system based on a laboratory network (2003-2005).**

Valeria Alfonsi, Monica Monaco, Fortunato D'Ancona, Marta Ciofi degli Atti, Annalisa Pantosti and the Working Group AR-ISS

2007, v. 65 p. Rapporti ISTISAN 07/53 (in Italian)

The antibiotic resistance surveillance (AR-ISS) of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) was established to study the emergence and the spread of antibiotic resistance at a national level. The AR-ISS network was created and coordinated by the ISS in 2001 and includes hospital laboratories from different areas of the country. Data to be collected include results of susceptibility tests carried out as part of the laboratory routine. AR-ISS collects data on selected bacterial pathogens from invasive infections: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Escherichia coli*, isolated from blood and for *S. pneumoniae* also from cerebrospinal fluid. These data are useful for monitoring the Italian situation and for comparing it with the European data collected by the network EARSS (*European Antimicrobial Resisitance Surveillance System*). In the present report results of the surveillance for the period 2003-2005 are presented. In this period, 48 laboratories collaborated to AR-ISS sending a total of 11,731 reports.

*Key words:* Surveillance system, Antibiotic resistance

Per informazioni su questo documento scrivere a: [paolo.dancona@iss.it](mailto:paolo.dancona@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Alfonsi V, Monaco M, D'Ancona F, Ciofi degli Atti M, Pantosti A e il Gruppo di lavoro AR-ISS. *AR-ISS: sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato su laboratori sentinella (2003-2005)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/53).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2007

**Componenti del Gruppo di lavoro AR-ISS  
(Antibiotico-Resistenza – Istituto Superiore di Sanità)**

– **Per la sorveglianza epidemiologica**

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute  
(Direttore Stefania Salmaso)*

Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive

Marta Ciofi degli Atti  
Fortunato “Paolo” D’Ancona  
Valeria Alfonsi  
Stefania Giannitelli

– **Per la sorveglianza microbiologica**

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate  
(Direttore Antonio Cassone)*

Reparto Malattie Batteriche, Respiratorie e Sistemiche

Annalisa Pantosti  
Monica Monaco  
Fabio D’Ambrosio  
Maria Del Grosso

**Laboratori partecipanti alla rete di sorveglianza AR-ISS  
e loro referenti per il periodo 2003-2005**

<b>Alessandria</b>	Azienda Ospedaliera Sant'Antonio Biagio e Arrigo Andrea ROCCHETTI
<b>Ancona</b>	Ospedale Torrette Umberto I Esther MANSO, Claudio PALLADINI
<b>Asti</b>	Ospedale Civile ASL 19 Gabriella MONTICONE
<b>Bari</b>	Unità Operativa Igiene Epidemiologia Sanità Pubblica I Danila DE VITO
<b>Bergamo</b>	Ospedali Riuniti Francesca VAILATI
<b>Biella</b>	Ospedale degli Infermi Aurelio MALABAILA
<b>Bolzano</b>	Ospedale Generale Regionale Francesco RIZZA, Gianna DE FINA, Ludwig MORODER, Richard ASCHBACHER
<b>Cagliari</b>	Ospedale Civile Santissima Trinità Salvatorica FOIS, Barbara SADDI
<b>Cagliari</b>	Ospedale G. Brotzu Maria Graziella GARAU
<b>Camposampiero</b>	Presidio Ospedaliero Giuseppe SCANTAMBURLO, Leonarda BICCIATO, Valentina BASSI
<b>Catania</b>	Ospedale Vittorio Emanuele Vittorio AMATO
<b>Cesena</b>	Ospedale Maurizio Bufalini Antonio CIPOLLONI
<b>Cittadella</b>	Ospedale Civile Paola SARTORE
<b>Como</b>	Ospedale Valduce Riccardo TERRAMOCCI, Emilia ALIVERTI
<b>Cosenza</b>	Presidio Ospedaliero dell'Annunziata Paolina CAVALCANTI
<b>Cuneo</b>	Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle Arcangelo DE STEFANO, Claudio GARRO
<b>Domodossola</b>	Ospedale San Biagio ASL 14 Cinzia ROSSI
<b>Empoli</b>	Ospedale Generale Provinciale San Giuseppe Pietro SOLDI, Bruno MARANINI
<b>Ferrara</b>	Ospedale Sant'Anna Maria Rita ROSSI

<b>Foggia</b>	Azienda Mista Universitaria OORA Anna DI TARANTO
<b>Forlì</b>	Ospedale Morgagni Pierantoni Giuseppe MONTINI
<b>Genova</b>	Ospedale San Martino Maria Pia MOLINARI
<b>Lecco</b>	Ospedale A. Manzoni Angelo SALA
<b>Melegnano</b>	Ospedale Predabissi Patrizia CAMBIERI
<b>Napoli</b>	Azienda Ospedaliera Monaldi Susanna CUCCURULLO
<b>Napoli</b>	Ospedale D. Cotugno Marco CONTE
<b>Novara</b>	Azienda Ospedaliera di Novara Gianlorenzo MOLINARI, Vesseline KROUMOVA
<b>Palermo</b>	Dipartimento di Igiene e Microbiologia Università degli Studi Anna GIAMMANCO
<b>Perugia</b>	Policlinico Montelucre M. Bruna PASTICCI
<b>Ravenna</b>	Ospedale Santa Maria delle Croci Federico DELL'ANNO, Marina VISANI
<b>Reggio Calabria</b>	Ospedali Riuniti Melacrino Giuseppe BOLIGNANO
<b>Rimini</b>	Ospedale degli Infermi Angela PISCINA, Giovanna TESTA
<b>Roma</b>	Ospedale Bambin Gesù Paola BERNASCHI, Marta ARGENTIERI
<b>Roma</b>	Ospedale San Camillo Gabriella PARISI
<b>Roma</b>	Policlinico Umberto I Maria Teresa MASCELLINO
<b>Rovereto</b>	Ospedale Santa Maria del Carmine Paola GUALDI
<b>Sanremo</b>	Ospedale di Sanremo Pier Andrea DUSI
<b>Sassari</b>	Ospedale Civile SS. Annunziata Nicola CASTIGLIA, Giovanni Maria PORCHEDDU
<b>Savona</b>	Ospedale San Paolo Rosalba BONA

<b>Sondalo</b>	Ospedale E. Morelli Panajota TROUPIOTI
<b>Torino</b>	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista Roberto SERRA
<b>Trento</b>	Ospedale Santa Chiara Rossella SARTORI, Patrizia OBER, Iole CAOLA
<b>Treviglio</b>	Ospedale di Treviglio Antonio GROSSI, Angelo PESENTI
<b>Varese</b>	Ospedale di Circolo Francesco LUZZARO, Beatrice PINI
<b>Venezia</b>	Ospedale Civile Umberto I Bruno FANTIN, Stefano GRANDESSO
<b>Verbania</b>	Ospedali Castelli Claudia CANALE
<b>Vercelli</b>	Ospedale Sant'Andrea Fulvia MILANO
<b>Viterbo</b>	Ospedale Grande degli Infermi Ivano PICARI

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Razionale e obiettivi</b> .....	3
<b>Materiali e metodi</b> .....	4
Metodi epidemiologici.....	4
Dati raccolti.....	4
Modalità di rilevazione dei dati.....	4
Analisi dei dati.....	5
Ritorno delle informazioni.....	5
Metodi microbiologici.....	6
Raccolta dei ceppi.....	6
Metodi utilizzati dai laboratori ospedalieri.....	6
Controllo di qualità esterno.....	6
<b>Risultati generali</b> .....	8
Copertura della sorveglianza.....	8
Questionario conoscitivo.....	10
Qualità dei dati raccolti.....	10
Controllo di qualità esterno.....	12
Antibiotico-resistenza.....	15
<b>Risultati per specie batterica</b> .....	17
<i>Staphylococcus aureus</i> .....	17
Analisi dei dati.....	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	22
Analisi dei dati.....	23
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i> .....	28
Analisi dei dati.....	28
<i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i> .....	33
Analisi dei dati.....	34
<i>Escherichia coli</i> .....	37
Analisi dei dati.....	37
<b>Conclusioni</b> .....	40
Limiti della sorveglianza.....	42
Prospettive future.....	43
Sviluppi internazionali.....	44
<b>Bibliografia</b> .....	45
<b>Appendice</b> .....	
Protocollo operativo AR-ISS(aggiornato al 2007).....	49
Allegato 1. Schede operative.....	55
Allegato 2. Schede di rilevazione.....	61





## INTRODUZIONE

Lo sviluppo degli antibiotici, a partire dalla seconda metà del XX secolo, ha rivoluzionato l'approccio alla terapia delle malattie infettive. L'impiego di questi prodotti nel trattamento e nella prevenzione di infezioni ritenute in passato incurabili, ha reso tale approccio terapeutico insostituibile. La possibilità di curare con successo patologie gravi e ridurre drasticamente la mortalità, ha spinto per anni la ricerca scientifica ad aumentare il numero e l'efficacia degli agenti chemioterapici a disposizione. La comparsa, negli ultimi anni, del fenomeno dell'antibiotico-resistenza (1), ha intaccato la sicurezza che questa classe di farmaci potesse essere una risorsa illimitata: malgrado siano state investite risorse ed energie al fine di aumentare la conoscenza dei meccanismi di resistenza e nella ricerca di molecole sempre più efficaci, la comparsa di resistenze è al momento più veloce dello sviluppo di nuove molecole. Oggi questa problematica è diventata una vera e propria priorità di Sanità Pubblica a livello mondiale, non soltanto per le importanti implicazioni cliniche (aumento della morbilità, letalità, durata della malattia, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie), ma anche per la ricaduta economica delle infezioni da batteri antibiotico-resistenti, dovuta al costo aggiuntivo richiesto per l'impiego di farmaci e di procedure più costose, per l'allungamento delle degenze in ospedale ed eventuali invalidità (2;3).

Ad oggi quasi tutti i microrganismi hanno sviluppato una forma di resistenza ad almeno un chemioterapico (4); tuttavia la valutazione sull'impatto che l'antibiotico-resistenza ha in Sanità Pubblica, deve essere necessariamente specifica per patogeno, per antibiotico e per area geografica. Ogni microrganismo, infatti, è causa di malattie di severità e incidenza diversa e possono essere disponibili pochi o molti chemioterapici efficaci nei suoi confronti od anche altre forme di prevenzione primaria come la vaccinazione. Inoltre la comparsa di patogeni resistenti contemporaneamente a più antibiotici (*multidrug resistance*), riduce ulteriormente la possibilità di un trattamento efficace. Non dimentichiamo che spesso questo fenomeno è legato alla circolazione di patogeni propri delle strutture sanitarie (infezioni correlate all'assistenza sanitaria). Quest'ultime possono, infatti, essere causate da microrganismi resistenti e avere possibilità di trasmissione attraverso i sistemi di ventilazione e aerazione, i flussi di acqua, il trattamento dei tessuti e dei campioni di laboratorio, il contatto con animali, l'igiene del personale e dell'ambiente, le pratiche chirurgiche e gli ausili invasivi (ad esempio cateteri e valvole) (5).

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso in quanto fondato su molteplici fattori tra cui l'aumentato uso di antibiotici, incluso l'uso non appropriato, la diffusione delle infezioni ospedaliere da microrganismi antibiotico-resistenti e le limitate risorse di controllo di tali infezioni, un aumento dei viaggi internazionali e quindi una maggiore diffusione dei ceppi. Per potere valutare correttamente il fenomeno, è fondamentale conoscerne l'entità, in relazione alle caratteristiche dei pazienti e alle aree geografiche, e monitorare la situazione nel tempo.

Nel giugno 1999 il Consiglio dell'Unione Europea ha inserito l'antibiotico-resistenza tra le priorità da affrontare da parte dei Paesi comunitari con la risoluzione denominata "una strategia contro la minaccia microbica" in cui si afferma che l'antibiotico-resistenza costituisce un grave problema di Sanità Pubblica e che un'efficace riduzione del fenomeno non può essere conseguita solo attraverso misure a livello nazionale, ma richiede una strategia comune e un'azione coordinata sia a livello comunitario che internazionale. Le raccomandazioni prodotte (6) sono state adottate nel 2002 con l'obiettivo di indicare una serie di provvedimenti specifici volti a contenere il diffondersi della resistenza agli antibiotici all'interno della Comunità Europea: si raccomanda di rafforzare la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e del consumo

di antibiotici, di migliorare la prevenzione delle malattie infettive per ridurre la necessità di ricorrere agli antibiotici, di favorire la formazione e l'informazione sulla materia, di favorire la ricerca ad ampio spettro sul problema (7;8).

In linea con queste raccomandazioni, nel 1999 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha avviato uno studio pilota di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, utilizzando il protocollo del progetto europeo EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) (9).

Nel giugno 2001, a partire da questo studio iniziale e per soddisfare l'esigenza di un progetto più organico e specifico della realtà nazionale, l'ISS ha lanciato un progetto di sorveglianza, denominato AR-ISS ("Antibiotico-Resistenza-Istituto Superiore di Sanità"), che si basa su una rete di laboratori ospedalieri sentinella di microbiologia clinica reclutati su tutto il territorio nazionale, che raccolgono dati di sensibilità agli antibiotici, come parte della normale routine di laboratorio, riguardo ad alcuni patogeni rilevanti (10).

La sorveglianza AR-ISS fa affluire i dati italiani nella sorveglianza europea EARSS sostenuta dall'Unione Europea, che consiste in una rete di reti nazionali di sorveglianza. Fondata nel 1999 dalla Commissione Europea (DG SANCO, *Director General for Health and Consumer Protection*) e dal Ministero di Salute, Welfare e Sport dei Paesi Bassi, ad oggi raccoglie dati di antibiotico-resistenza da 800 laboratori, che servono 1200 ospedali, in 30 Paesi europei. I dati vengono analizzati a cadenza annuale e pubblicati sul sito internet <http://www.rivm.nl/earss/>. Viene inoltre pubblicato un report annuale che permette la comparazione tra i vari Paesi e la descrizione dei trend più significativi.

## RAZIONALE E OBIETTIVI

L'importanza del fenomeno della resistenza agli antibiotici e la sua diffusione a livello mondiale, ha dato origine all'attivazione di numerosi sistemi di sorveglianza. A livello internazionale, tali sorveglianze sono spesso finanziate dall'industria farmaceutica; ne sono un esempio le sorveglianze Alexander Project (11), SENTRY (12), ANSORP (*Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens*) (13), PROTEKT (14) e MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*) (15). In Italia sono stati sviluppati i progetti SEMPRE (Studio Epidemiologico per il Monitoraggio dello Pneumococco Resistente) (16) e PROTEKT Italy (17, 18). Queste iniziative e sorveglianze tuttavia, per la maggior parte sono poco rappresentative della realtà di un Paese poiché coinvolgono un numero limitato di laboratori, focalizzano l'attenzione su gruppi particolari di batteri (es. patogeni respiratori o batteri enterici) o su specifiche classi di antibiotici ed hanno una durata nel tempo limitata.

La sorveglianza AR-ISS ha caratteristiche uniche in Italia, in quanto non è finanziata dall'industria farmaceutica, coinvolge numerosi laboratori su tutto il territorio nazionale ed è continuativa nel tempo. Si prefigge l'obiettivo di descrivere l'antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di batteri isolati da infezioni di sicura rilevanza clinica (batteriemie o meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario (*Streptococcus pneumoniae*), che associate all'assistenza sanitaria (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp.).

Gli obiettivi del sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, per il periodo 2003-2005, sono stati i seguenti:

1. Rilevare dati di antibiotico-resistenza relativi a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Escherichia coli*, responsabili di infezioni invasive (meningiti e batteriemie) attraverso una rete di laboratori sentinella. Per ogni microrganismo l'attenzione è posta prevalentemente, su un antibiotico o una classe di antibiotici particolarmente importante in terapia perché di prima scelta nei confronti di quel patogeno, o significativo per monitorare l'andamento dell'antibiotico-resistenza.
2. Standardizzare le procedure di identificazione e dei saggi di sensibilità dei microrganismi oggetto di studio nei laboratori partecipanti, tramite la diffusione di protocolli sintetici per il saggio delle resistenze. Valutare la performance dei laboratori mediante un esercizio di controllo di qualità esterno.
3. Descrivere e diffondere i risultati in termini di trend di antibiotico-resistenza, al fine di ampliare la conoscenza del problema e di fornire un feedback verso i laboratori stessi, la comunità scientifica in generale e le autorità di Sanità Pubblica.

A partire dal gennaio 2006 viene adottato un protocollo aggiornato in cui vengono raccolti anche i dati degli isolati dal liquor per tutti i microrganismi e quelli relativi a *Pseudomonas aeruginosa* (vedi Appendice).

## MATERIALI E METODI

### Metodi epidemiologici

#### Dati raccolti

La rilevazione dei dati per il progetto AR-ISS è iniziata il 1° giugno 2001.

I laboratori sono stati reclutati su base volontaria fra quelli che hanno scelto di partecipare su invito da parte dell'ISS, al progetto pilota EARSS in Italia, condotto nel periodo aprile 1999-aprile 2000 (9), e fra quelli che avevano contribuito all'invio di ceppi per la Sorveglianza Nazionale delle meningiti batteriche, coordinata dall'ISS (19). Il reclutamento è stato subordinato all'autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria dell'ospedale e alla scelta di un referente per ciascun laboratorio. A ciascun laboratorio reclutato è stato assegnato un codice identificativo di riconoscimento costituito dalla sigla della provincia di appartenenza e un numero crescente.

Allo scopo di conoscere l'entità del contesto della sorveglianza, è stato proposto un questionario conoscitivo, per valutare il numero di emocolture effettuate in un anno, il numero di isolamenti delle specie batteriche in oggetto e delle tecniche di laboratorio utilizzate.

Questo rapporto prende in considerazione la sorveglianza per il periodo 1° gennaio 2003 – 31 dicembre 2005.

Viene registrato ogni isolamento da sangue, indipendentemente dal profilo di resistenza osservato, da *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (per questo patogeno anche isolamenti da liquor), *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Escherichia coli*. Per quanto riguarda *S. pneumoniae*, qualora sia stato isolato lo stesso patogeno da sangue e liquor, viene riportato il dato dell'isolamento da liquor ed eliminato il dato dell'isolato da sangue. Nel caso di *E. coli* la sorveglianza viene eseguita solo dai laboratori che possono inviare i dati esportandoli dai sistemi automatizzati.

Sono raccolti i dati di antibiotico-resistenza relativi solo al primo isolamento/paziente: devono essere considerati isolamenti ripetuti (e pertanto non devono essere segnalati) gli isolamenti dello stesso patogeno dallo stesso paziente, entro il mese successivo al primo isolamento. Per ogni infezione invasiva, le informazioni di interesse che vengono raccolte includono: i dati anagrafici e clinici del paziente (codice identificativo, nome e cognome, sesso, data di nascita, regime di ricovero, reparto e data di ricovero, quadro clinico principale), i dati relativi al campione (codice del campione, data e tipo di campione -sangue o liquor) e i dati di antibiotico-resistenza (qualitativi e/o quantitativi).

I dati vengono raccolti a scadenza trimestrale presso il Reparto di Malattie Infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS, dove vengono aggregati e analizzati.

#### Modalità di rilevazione dei dati

Per l'input e la gestione dei dati a livello centrale, viene utilizzato il programma WHONET (software creato dalla *World Health Organization* per la gestione dei dati di antibiotico-resistenza e distribuito gratuitamente) (20).

Sono previste 4 modalità di invio dei dati, che i laboratori scelgono compatibilmente alle loro esigenze:

1. Invio dei dati via fax mediante schede di rilevazione cartacee (Allegato 2 dell'Appendice).
2. Invio dei dati su dischetto o per posta elettronica o così come scaricati dagli strumenti automatizzati per l'esecuzione di antibiogrammi, come file di testo od altri formati (Dbase, Access, Excel, ecc.) nel caso venga utilizzato Vitek (bioMérieux); per gli altri sistemi automatizzati come MicroScan (Dade Behring) o Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Systems) come file di testo. Le istruzioni specifiche per le esportazioni da Vitek sono state inviate a chi ne ha fatto richiesta. I dati che pervengono dai laboratori, vengono convertiti presso l'ISS in un formato compatibile con il formato del programma WHONET. L'operazione di conversione dai sistemi automatizzati consiste di due fasi: una prima fase di esportazione dei dati dallo strumento di laboratorio e una seconda di ricodifica dei dati (anagrafici e microbiologici) in un formato compatibile con WHONET, a mezzo di un modulo (BacLink) del software stesso. La prima fase viene fatta localmente dal laboratorio partecipante, la seconda in ISS.
3. Immissione diretta dei dati sul sito web del progetto all'indirizzo <http://www.ar-iss.iss.it>. È stata sviluppata una maschera di inserimento su web che permette di inserire tutte le informazioni presenti sulla scheda cartacea. Questo metodo è consigliato per i laboratori che debbono segnalare fino a 15 isolati per mese. L'accesso avviene mediante l'assegnazione di un codice identificativo dell'utente e una password, assegnata dall'ISS ad ogni laboratorio. I laboratori hanno la possibilità di inserire, modificare e cancellare le proprie schede, verificare il numero di schede inserite per mese e le schede con dati mancanti.
4. Invio dei dati tramite dischetto o posta elettronica nel formato WHONET ottenuto mediante l'inserimento manuale dei dati a livello locale o l'importazione dai sistemi automatizzati.

## **Analisi dei dati**

Tutti i dati che pervengono a livello centrale, vengono fatti confluire in un unico database, che sta quindi alla base dell'analisi statistica ed epidemiologica. L'aggregazione di tutti i dati in un unico database prevede la codifica in tabelle e variabili standard comuni a tutti i laboratori.

Per l'analisi dei dati vengono utilizzati Epiinfo 6.04 (CDC, Atlanta) e WHONET.

Per valutare la significatività statistica del trend temporale degli isolamenti per le variabili considerate e dell'antibiotico-resistenza nel triennio oggetto di studio, è stato utilizzato il test *Chi squared for trend* (livello di significatività di 0,05).

## **Ritorno delle informazioni**

L'ISS promuove la diffusione delle informazioni scientifiche riguardanti il progetto, i risultati della sorveglianza e la problematica dell'antibiotico-resistenza specialmente per gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale. I dati sono presentati in pubblicazioni scientifiche e in presentazioni a convegni nazionali e internazionali.

I dati vengono inoltre condivisi a livello internazionale, nell'ambito dell'EARSS, che pubblica un report annuale e che a sua volta promuove altri progetti specifici.

## Metodi microbiologici

### Raccolta dei ceppi

Oltre alla raccolta dati, il progetto AR-ISS richiede ai laboratori di conservare e quindi di inviare alcune specie batteriche con determinati profili di resistenza, allo scopo di approfondire studi di sierotipizzazione o di genotipizzazione. In particolare le specie di interesse sono:

- *Staphylococcus aureus*: ceppi resistenti alla meticillina (MRSA) che presentano un valore di MIC per la vancomicina  $\geq 4$   $\mu\text{g/mL}$ ;
- *Streptococcus pneumoniae*: tutti i ceppi isolati da sangue o liquor;
- *Enterococcus faecalis/faecium*: ceppi che presentano MIC per la vancomicina  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$  o un alone di inibizione  $\leq 16$  mm.

Non è stata prevista la raccolta dei ceppi di *Escherichia coli* o di *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*.

La raccolta dei ceppi viene attuata presso il Reparto di Malattie Batteriche, Respiratorie e Sistemiche del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS. Negli anni a cui si riferisce questo rapporto (2003-2005) l'invio di ceppi non è stato implementato, è avvenuto solo in modo sporadico e pertanto non è argomento di questo rapporto.

### Metodi utilizzati dai laboratori ospedalieri

I metodi utilizzati dai laboratori ospedalieri per i saggi di sensibilità agli antibiotici sono: antibiogramma con dischetti (Kirby-Bauer), E-test o MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluzione. La sorveglianza AR-ISS suggerisce dei metodi per il saggio della sensibilità agli antibiotici per ciascun patogeno oggetto di sorveglianza (Allegato 1 dell'Appendice). Tuttavia ogni laboratorio può utilizzare la sua metodica di routine.

In molti laboratori la valutazione della sensibilità agli antibiotici viene condotta mediante sistemi automatizzati che non misurano la MIC ma usano dei *breakpoint* che permettono di associare al valore ottenuto una delle 3 categorie qualitative (S-sensibile, I-intermedio, R-resistente). I risultati dell'antibiogramma possono essere quindi riportati dai laboratori come quantitativi, con il valore della MIC o del *breakpoint*, oppure qualitativi, come categoria.

Tutti i laboratori afferenti alla sorveglianza utilizzano per i criteri interpretativi di sensibilità e resistenza, le linee guida CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) già NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standard*) (21). Nel caso in cui i risultati degli antibiogrammi pervengano con un valore quantitativo, le categorie vengono ottenute applicando i *breakpoint* raccomandati dal CLSI; nel caso invece pervengano solo dati qualitativi, viene data per valida l'interpretazione utilizzata dal laboratorio nel momento dell'esecuzione del test.

Gli antibiotici saggiati o comunque riportati ad AR-ISS non sono necessariamente gli stessi per ciascun laboratorio, tuttavia per ogni patogeno si raccomanda di riportare alcuni antibiotici specificati nel protocollo.

### Controllo di qualità esterno

Per verificare l'affidabilità e l'accuratezza dei risultati provenienti dai laboratori e allo scopo di valutarne la comparabilità, il progetto EARSS organizza periodici esercizi di controllo di qualità (*External Quality Assurance*, EQA) in collaborazione con l'ente inglese UK-NEQAS (*United Kingdom – National External Quality Assessment Service*). In particolare in questo

rapporto vengono descritti i risultati dei 2 esercizi di controllo di qualità esterno organizzati nel 2003 e 2004.

Ogni esercizio ha richiesto l'identificazione e lo studio della sensibilità agli antibiotici di 6 ceppi batterici di interesse tra quelli sorvegliati da EARSS. Prima di essere distribuiti ai laboratori, tutti i ceppi sono stati testati da tre centri di riferimento indipendenti: *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* (RIVM) di Bilthoven (NL); *Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory* (ARMRL) di Londra (UK); e *Addenbrookers Hospital* di Cambridge (UK). Ognuno di questi laboratori di riferimento dava un'interpretazione dei risultati secondo i criteri del CLSI/NCCLS, del CRG (*Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen*), del BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*), del CA-SFM (*Comité del'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*). Ai laboratori è stato richiesto di riportare i risultati dei saggi di sensibilità agli antibiotici utilizzando le categorie S, I ed R e di specificare i metodi e le linee guida interpretative utilizzate.

## RISULTATI GENERALI

### Copertura della sorveglianza

Nell'aprile 2001, 71 laboratori di microbiologia hanno inviato l'adesione a partecipare alla sorveglianza; di questi, da gennaio 2003, 15 non partecipano più al progetto e 2 nuovi ne sono entrati a far parte. Di conseguenza, in seguito all'ultima revisione avvenuta a dicembre 2005, risultano facenti parte della rete di sorveglianza, 58 laboratori. Nel periodo di sorveglianza oggetto di studio, dei 58 laboratori afferenti alla rete, 35 (60%) hanno trasmesso i dati completi e a regolare cadenza trimestrale; 10 (17%) non ne hanno mai inviati. Sono stati quindi raccolti e analizzati i dati inviati da 48 laboratori (media 44 per anno; range 46-39).

Sulla base della risposta dei laboratori partecipanti allo studio, ai fini dell'analisi dei dati del presente rapporto sugli anni 2003-2005, vengono pertanto considerati 48 laboratori: in Figura 1 è rappresentata la loro distribuzione sul territorio nazionale per area geografica (Nord, Centro e Sud).



Figura 1. Distribuzione dei 48 laboratori AR-ISS sul territorio nazionale (2003-2005)

La Tabella 1 riporta, in ordine di codice, i 48 laboratori che hanno partecipato alla rete di sorveglianza AR-ISS nel periodo oggetto di studio (2003-2005) e il loro invio dati.



**Tabella 1. Laboratori partecipanti alla rete di sorveglianza AR-ISS nel periodo oggetto di studio e loro invio dati, per anno\***

Codice di laboratorio	Città	Invio dati		
		2003	2004	2005
CS 001	Cosenza	X	X	X*
NA 003	Napoli	X*	X	
FO 004	Cesena		X*	X
FE 005	Ferrara	X	X	X
FO 006	Forlì	X	X	X
RA 008	Ravenna	X	X	X
RN 009	Rimini	X	X	X
RM 012	Roma	X*	X*	
RM 014	Roma	X	X	X
RM 015	Roma	X*		
VT 016	Viterbo	X	X	X
GE 017	Genova	X	X*	
BG 019	Bergamo	X	X	X
CO 021	Como	X	X	X
LC 022	Lecco	X	X	X
MI 024	Melegnano		X	X
SO 028	Sondalo	X	X	X*
BG 029	Treviglio	X	X*	
VA 030	Varese	X	X	X
AN 031	Ancona	X	X	X*
AL 034	Alessandria	X	X	X
AT 035	Asti	X	X	X
BI 036	Biella	X	X	
CN 037	Cuneo	X	X	X
VB 038	Domodossola	X	X	X
NO 039	Novara	X		
TO 040	Torino	X	X	
VC 042	Vercelli	X	X	X
CA 044	Cagliari	X	X*	
CA 045	Cagliari	X	X	X
SS 047	Sassari	X	X	X
CT 049	Catania	X	X	X
PA 050	Palermo	X	X	X
FI 052	Empoli	X	X	X
BZ 059	Bolzano	X	X	X
TN 060	Rovereto	X	X	X
TN 061	Trento	X	X	X
PG 062	Perugia	X	X	X
PD 064	Camposampiero	X	X*	X
PD 065	Cittadella	X	X	X
VE 067	Venezia Mestre	X	X	X
IM 070	Sanremo	X	X	X
RC 071	Reggio Calabria	X	X	X
VB 072	Verbania	X	X	X
SV 074	Savona	X	X	X
BA 075	Bari	X	X	X
NA 076	Napoli	X	X*	X
FG 077	Foggia		X	X

\*invio parziale

## Questionario conoscitivo

Allo scopo di descrivere le caratteristiche dei laboratori e degli ospedali partecipanti alla sorveglianza, nel 2005 è stato proposto un questionario conoscitivo riguardante informazioni generali sui laboratori e sugli ospedali serviti, sui metodi utilizzati per l'identificazione dei patogeni di interesse e sui metodi di routine per l'esecuzione dei test di sensibilità agli antibiotici. Hanno inviato i dati 45 laboratori (94%).

Di particolare rilevanza è risultata l'informazione sul numero di emocolture effettuate in un anno. La totalità dei laboratori che hanno risposto al questionario, effettua più di 500 emocolture l'anno. Riguardo al dato sulle colture da liquor, risulta che: 26 laboratori (58%) ne effettuano più di 100; 7 (15%) da 50 a 100; 6 (13%) da 26 a 50; e i rimanenti 6 (13%) meno di 25 l'anno.

La maggior parte degli ospedali cui fanno capo i laboratori della rete AR-ISS ha un numero di posti letto <600 (49%); poco meno del 20%, supera i 900 posti letto (Tabella 2).

**Tabella 2. Area geografica e dimensione degli ospedali coinvolti nella rete AR-ISS**

Numero di posti letto	Nord	Centro	Sud	Totale
< 600	16	1	5	22
600-900	8	3	4	15
> 900	5	2	1	8

## Qualità dei dati raccolti

Ad ogni invio dei dati da parte dei laboratori, al momento della transcodifica dei file in formato WHONET, è stata verificata la qualità dei dati. In particolare sono stati rimossi dal database i duplicati (l'isolamento dallo stesso paziente dello stesso patogeno entro 30 giorni dalla precedente segnalazione) e i record senza uno o più delle seguenti variabili, considerate essenziali per l'analisi: codice del laboratorio, data del campione, organismo.

Tuttavia non tutte le informazioni richieste erano disponibili per tutti i laboratori. Sono stati pertanto accettati anche record incompleti con dati mancanti (*missing*) per alcune variabili. Tutte le percentuali riportate nei risultati sono calcolate utilizzando come denominatore i dati disponibili per ogni variabile. Si ritiene utile presentare anche la percentuale dei dati mancanti per ciascuna variabile, per sottolineare la necessità di acquisire informazioni di base il più possibile complete. Per quanto riguarda la variabile "sesso", parte dei dati mancanti è stato recuperato successivamente alla ricezione dei dati deducendo l'informazione dal nome del paziente.

La Tabella 3 mostra il numero totale e le percentuali di dati mancanti per le principali variabili.

Un controllo di qualità sulla congruenza delle date di nascita e di ricovero ha portato alla eliminazione di parte di quelle informazioni dai record: non è stato tuttavia possibile una quantificazione delle date non congruenti poiché la modifica è avvenuta in fase di ricezione dell'informazione e non sono state registrate tutte le modifiche. La variabile "diagnosi", per la quale si registra una frequenza di dati presenti di poco inferiore al 9%, non viene per questo motivo considerata in sede di analisi.

Tabella 3. Dati mancanti per variabile

Variabile	N. (%)
Materiale	126 (1)
Sesso	2444 (21)
Età	3393 (29)
Data di nascita	3970 (34)
Data di ricovero	7135 (61)
Reparto di ricovero	1315 (11)
Regime di ricovero	1845 (16)
Diagnosi	10745 (91)

Per quanto riguarda i dati di sensibilità agli antibiotici, riportiamo la percentuale di dati mancanti riguardo gli antibiotici raccomandati secondo il protocollo (Tabella 4). Si fa notare che questo dato deve essere interpretato come dati pervenuti al progetto e non necessariamente come dati mancanti a livello del laboratorio.

Tabella 4. Dati mancanti di sensibilità agli antibiotici da riportare per ciascun microrganismo

Antibiotico per microrganismo	N. (%)
<i>S.aureus</i> (4396)	
Oxacillina	88 (2)
Penicillina	352 (8)
Vancomicina	175 (4)
Rifampicina	217 (5)
Linezolid	3209 (73)
<i>S.pneumoniae</i> (973)	
Oxacillina	83 (8)
Penicillina	91 (9)
Cefotaxime e/o Ceftriaxone	266 (27)
Eritromicina	161 (16)
Clindamicina	636 (65)
<i>E.faecium/faecalis</i> (2080)	
Penicillina	358 (17)
Ampicillina/amoxicillina	98 (5)
Gentamicina (alto dosaggio)	310 (15)
Streptomicina (alto dosaggio)	516 (24)
Vancomicina	90 (4)
Teicoplanina	511 (24)
<i>K. pneumoniae/oxytoca</i> (1383)	
Ampicillina	94 (6)
Amoxicillina/Acido clavulanico	462 (33)
Cefotaxime e/o Ceftazidime	21 (1)
Aztreonam	521 (37)
ESBL ( <i>Extended Spectrum Beta-Lactamase</i> )*	1231 (89)
<i>E. coli</i> (2899)**	
Ampicillina/amoxicillina	59 (2)
Fluorochinoloni	158 (5)
Gentamicina	166 (6)

\* la mancanza di questo dato è dovuta ad un problema di esportazione dai sistemi automatici per il saggio della sensibilità agli antibiotici

\*\* solo dai laboratori che possono esportare direttamente i dati dai sistemi automatizzati.

Prima di procedere all'analisi, è stato effettuato un controllo su alcuni profili di antibiotico-resistenza improbabili o impossibili. Pertanto i laboratori che hanno segnalato *S. aureus* intermedio o resistente a vancomicina e/o teicoplanina, *S. pneumoniae* resistenti o intermedi a vancomicina, sono stati contattati per verificare eventuali errori di refertazione. Tutti i ceppi con questi profili di resistenza, sono risultati di fatto errori di trasmissione.

## Controllo di qualità esterno

Si riportano i risultati degli esercizi per il controllo di qualità esterno, effettuati in collaborazione con UK-NEQUAS e offerti da EARSS, per gli anni 2003 e 2004.

Nel 2003, 49 (86%) laboratori dei 57 invitati, hanno partecipato all'esercizio. Al momento della rilevazione, 48 laboratori utilizzavano le linee guida CLSI/NCCLS ed 1 laboratorio più di un tipo di linea guida. I metodi e i sistemi automatizzati utilizzati sono riportati rispettivamente nella Tabella 5. La Tabella 6 riporta i risultati dell'identificazione e sensibilità agli antibiotici dei ceppi batterici (S – sensibili; I – intermedi; R – resistenti) dell'esercizio per l'anno 2003.

**Tabella 5. Metodi e sistemi automatizzati utilizzati dai laboratori italiani per la determinazione della sensibilità agli antibiotici (2003)**

Modalità di determinazione	Numero di laboratori
<b>Metodo utilizzato</b>	
Antibiogramma su piastra	1
E-test	5
Sistema automatizzato	28
Sistema automatizzato + E-test	13
Sistema automatizzato + piastra	1
<i>Sistemi automatizzati utilizzati</i>	
<i>Microscan</i>	4
<i>Phoenix</i>	6
<i>Vitek</i>	30
<i>Altro</i>	1
<i>Più di un sistema</i>	1

**Tabella 6. Controllo di qualità (2003): risultato corretto, percentuale di laboratori italiani che hanno dato un risultato corretto e media europea dei risultati corretti**

Campione	Risultato corretto	Laboratori italiani % corretto	Media europea % corretto
<b>Specimen U2A 166 <i>S. aureus</i></b>			
<i>Identificazione</i>		100	99
Oxacillina	S	100	99
Gentamicina	S	98	99
Eritromicina	S	100	98
Tetracicline	S	100	99
Rifampicina	S	100	99
Vancomicina	S	98	100
Teicoplanina	S	100	100
Penicillina	S	90	96
Ciprofloxacina	S	95	85
Cefoxitina	S	100	99

segue

continua

Campione	Risultato corretto	Laboratori italiani % corretto	Media europea % corretto
<b>Specimen U2A 1786 S. aureus</b>			
<i>Identificazione</i>		100	100
Oxacillina	R	69	81
Gentamicina	S	90	98
Erythromicina	R	100	99
Tetraciclina	S	95	99
Rifampicina	S	98	100
Vancomicina	S	98	99
Teicoplanina	S	100	99
Penicillina	R	100	98
Ciprofloxacina	R	98	94
Cefoxitina	R	50	78
<b>Specimen U2A 961 S. pneumoniae</b>			
<i>Identificazione</i>		100	98
Oxacillina	S	90	97
Penicillina-G	S	98	98
Ceftriaxone	S	100	98
Cefotaxime	S	100	99
Ciprofloxacina	S	89	84
Erythromicina	R	96	96
Clindamicina	S	85	95
<b>Specimen U2A 1787 S. pneumoniae</b>			
<i>Identificazione</i>		100	99
Oxacillina	IR	81	86
Penicillina-G	I	78	77
Ceftriaxone	S	100	98
Cefotaxime	S	97	96
Ciprofloxacina	S	93	88
Erythromicina	S	94	98
Clindamicina	S	94	99
<b>Specimen U2A 1789 E. coli</b>			
<i>Identificazione</i>		100	99
Ampicillina	R	91	97
Gentamicina	S	100	99
Tobramicina	R	61	80
Ciprofloxacina	S	100	99
Cefotaxime	IR	92	91
Ceftriaxone	IR	69	90
Ceftazidime	R	85	91
Piperacillina	R	86	93
Piperacillina/Tazobactam	S	84	76
ESBL	positivo	93	94
<b>Specimen U2A 604 E. gallinarium</b>			
<i>Identificazione</i>		45	51
Amoxicillina	S	80	97
Ampicillina	S	100	99
Vancomicina	I	43	58
Gentamicina	S	91	97
Teicoplanina	S	96	98

Salvo poche eccezioni, più dell'80% dei risultati ottenuti erano corretti per tutti i laboratori, il 50% dei quali ha superato la media europea.

Nel 2004 sono stati coinvolti nel controllo di qualità esterno 58 laboratori; 43 (74%) fra questi hanno risposto e inviato i risultati. Al momento della rilevazione, 40 laboratori utilizzavano le linee guida CLSI/NCCLS, 1 laboratorio più di un tipo di linea guida, per 2 laboratori non si è avuta questa informazione. Le Tabelle 7 e 8 riportano rispettivamente i metodi e i sistemi automatizzati utilizzati dai laboratori per l'anno 2004.

**Tabella 7. Metodi e sistemi automatizzati utilizzati dai laboratori italiani per la determinazione della sensibilità agli antibiotici (2004)**

Modalità di determinazione	Numero di laboratori
<b>Metodo utilizzato</b>	
Antibiogramma su piastra	1
E-test	5
Sistema automatizzato	28
Sistema automatizzato + E-test	8
Sistema automatizzato + piastra	2
<i>Sistemi automatizzati utilizzati</i>	
<i>Microscan</i>	2
<i>Phoenix</i>	4
<i>Vitek</i>	28
<i>Altro</i>	2
<i>Più di un sistema</i>	2

La Tabella 8 mostra i risultati dei test di identificazione e sensibilità agli antibiotici dei ceppi batterici, per l'anno 2004. Nel 2004 il 65% dei laboratori italiani ha ottenuto risultati corretti al 100%; il 48% di questi laboratori ha superato la media europea.

**Tabella 8. Controllo di qualità (2004): risultato corretto, percentuale di laboratori italiani che hanno dato un risultato corretto e media europea dei risultati corretti**

Campione	Risultato corretto	Laboratori italiani % corretto	Media europea % corretto
<b>Specimen 7213 <i>S. aureus</i></b>			
<i>Identificazione</i>		100	100
Ciprofloxacina	S	100	94
Cefoxitina	R	100	89
Eritromicina	S	93	96
Acido fusidico	S	100	99
Gentamicina	S	98	98
Methicillina	R	83	77
Oxacillina	R	97	89
Penicillina	R	98	88
Rifampicina	S	100	100
Teicoplanina	S	100	99
Tetraciclina	S	97	98
Vancomicina	S	100	99
<b>Specimen 7214 <i>S. pneumoniae</i></b>			
<i>Identificazione</i>		98	99
Ciprofloxacina	R	50	72
Eritromicina	R	93	93
Oxacillina	R	100	97
Penicillina	I/R	89	96

segue

continua

Campione	Risultato corretto	Laboratori italiani % corretto	Media europea % corretto
<b>Specimen 7215 E. coli</b>			
<i>Identificazione</i>		100	99
Amikacina	S	100	99
Amoxicillina	R	88	94
Ampicillina	R	100	99
Ceftazidime	R	68	77
Cefotaxime	R	88	96
Ceftriaxone	R	95	98
Ciprofloxacina	R	100	100
Gentamicina	R	100	96
Imipenem	S	97	99
Meropenem	S	100	99
Piperacillina	R	97	98
ESBL	positivo	87	91
<b>Specimen 7216 E. coli</b>			
<i>Identificazione</i>		100	99
Amikacina	S	100	100
Amoxicillina	R	86	96
Ampicillina	R	100	100
Ceftazidime	R	98	98
Cefotaxime	R	91	89
Ceftriaxone	R	81	88
Ciprofloxacina	S	100	99
Gentamicina	S	100	99
Imipenem	S	100	100
Meropenem	S	100	100
Piperacillina	R	100	99
Tobramicina	S	100	99
ESBL	positivo	100	99
<b>Specimen 7217 E. faecalis</b>			
<i>Identificazione</i>		100	96
Amoxicillina	S	100	95
Ampicillina	S	95	97
Gentamicina ( <i>alto livello</i> )	R	100	99
Vancomicina	R	95	94
<b>Specimen 7218 E. faecium</b>			
<i>Identificazione</i>		85	83
Amoxicillina	S	100	96
Ampicillina	S	89	97
Gentamicina ( <i>alto livello</i> )	S	92	96
Teicoplanina	S	98	96
Vancomicina	R	85	78

## Antibiotico-resistenza

Sono state inviate un totale di 11731 segnalazioni di ceppi isolati, di cui 3798 (32%) nel 2003, 3791 (32%) nel 2004 e 4142 (36%) nel 2005.

La Tabella 9 mostra il numero di laboratori partecipanti alla rete per Regione, la distribuzione regionale delle segnalazioni per anno e totale in ognuna delle 21 Regioni e Province Autonome.

**Tabella 9. Laboratori partecipanti alla rete AR-ISS e segnalazioni per Regione (2003-2005)**

Regione	N. laboratori partecipanti	2003	2004	2005	Totale
Abruzzo	0	0	0	0	0
Basilicata	0	0	0	0	0
Bolzano (PA)	1	179	159	225	563
Calabria	2	71	79	56	206
Campania	2	38	37	41	116
Emilia Romagna	5	815	654	856	2325
Friuli-Venezia Giulia	0	0	0	0	0
Lazio	4	283	233	52	568
Liguria	3	189	161	206	556
Lombardia	7	603	780	965	2348
Marche	1	183	157	71	411
Molise	0	0	0	0	0
Piemonte	9	556	713	667	1936
Puglia	2	115	121	132	368
Sardegna	3	234	264	319	817
Sicilia	2	121	118	139	378
Toscana	1	44	48	59	151
Trento (PA)	2	157	140	156	453
Umbria	1	27	32	108	167
Valle d'Aosta	0	0	0	0	0
Veneto	3	140	93	135	368
<b>Totale</b>	<b>48</b>	<b>3755</b>	<b>3789</b>	<b>4187</b>	<b>11731</b>

PA: Provincia Autonoma

Come è evidente dalla Tabella 9, in 5 Regioni (Abruzzo, Basilicata, Friuli-Venezia Giulia, Molise e Valle d'Aosta) nessun laboratorio ha partecipato alla rete di sorveglianza AR-ISS nel periodo considerato. La regione Friuli-Venezia Giulia ha una rete di rilevamento dell'antibiotico-resistenza regionale che comprende quasi su tutti i laboratori ospedalieri pubblici.

La Tabella 10 mostra il numero di ceppi segnalati al progetto AR-ISS nei tre anni in studio, nel totale e per ciascun patogeno.

**Tabella 10. Isolati di ciascun microrganismo per anno e loro distribuzione percentuale**

Microrganismo	2003	2004	2005	Totale (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1489	1453	1454	4396 (37)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	308	319	346	973 (8)
<i>Enterococcus</i> spp.	641	745	694	2080 (18)
<i>E. faecalis</i>	472	531	490	1493
<i>E. faecium</i>	169	214	204	587
<i>Klebsiella</i> spp.	437	480	466	1383 (12)
<i>K. pneumoniae</i>	345	371	353	1069
<i>K. oxytoca</i>	92	109	113	314
<i>Escherichia coli</i>	923	794	1182	2899 (25)
<b>Totale</b>	<b>3798</b>	<b>3791</b>	<b>4142</b>	<b>11731</b>



## RISULTATI PER SPECIE BATTERICA

### *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* è una delle principali cause di infezioni nell'uomo sia in ambiente nosocomiale che comunitario; lo si trova comunemente sulla cute e nelle narici dell'uomo che rappresentano il suo habitat naturale (22).

Tale microrganismo può causare un ampio spettro di infezioni, sia superficiali (infezioni cutanee) che profonde, con severi quadri clinici tra i quali: polmoniti, sepsi, endocarditi, meningiti e osteomieliti (23).

*S. aureus* nel corso degli ultimi decenni ha acquisito resistenza nei confronti di diverse classi di antibiotici. Già dal 1943, poco dopo l'introduzione della penicillina, comparvero ceppi resistenti a questo antibiotico che si diffusero rapidamente; in Inghilterra (24), due anni dopo l'avvento della meticillina, la prima penicillina semisintetica resistente alle penicillinasi, introdotta nella pratica clinica nel 1959, ci fu la prima segnalazione di ceppi *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). Da allora gli MRSA risultano la più importante causa di infezioni nosocomiali a livello mondiale (25).

La resistenza alla meticillina è dovuta alla produzione di una nuova *penicillin binding protein*, la PBP2a, codificata dal gene *mecA*, con bassa affinità per i betalattamici. Ne consegue resistenza a tutti i betalattamici incluse le cefalosporine e i carbapenemici. Inoltre gli MRSA sono spesso resistenti anche ad altre classi di antibiotici quali gli aminoglicosidi, i macrolidi, i chinoloni, il cotrimossazolo e la rifampicina.

Negli ultimi anni sono comparsi ceppi di MRSA con resistenza intermedia o completa ai glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), antibiotici considerati di prima scelta nel trattamento delle infezioni sostenute dai ceppi di MRSA (26). La comparsa di questa resistenza, benché sporadica, rappresenta uno dei principali problemi di antibiotico-resistenza attuale e necessita di un attento monitoraggio.

### Analisi dei dati

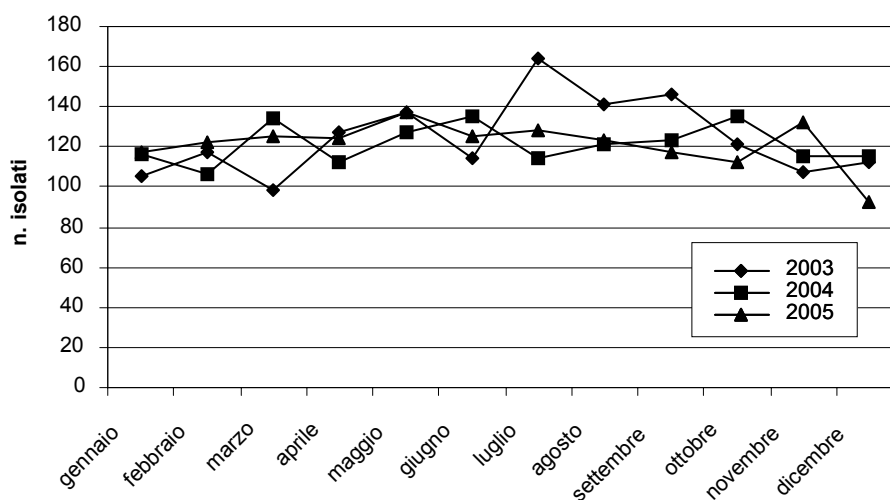
Durante il triennio considerato sono stati segnalati ad AR-ISS 4396 ceppi di *S. aureus* isolati da sangue.

Il numero di segnalazioni effettuate dai laboratori partecipanti alla rete, si è mantenuto stabile negli anni: 1489 nel 2003, 1453 nel 2004 e 1454 nel 2005. Non risultano peraltro variazioni significative neppure nella loro distribuzione mensile in nessuno dei tre anni in studio (range 92-164) (Figura 2).

Dai 48 laboratori che hanno segnalato almeno un'infezione invasiva sostenuta da questo microrganismo, sono state segnalate in media 91,6 infezioni (range 2-193), con una media annuale di 30,5 e una media mensile di 7,6 segnalazioni.

Sono state raccolte 2892 segnalazioni di *S. aureus* dal Nord, 816 dal Centro e 688 dal Sud: il Nord contribuisce per il 65,8% (Tabella 11). La frequenza delle segnalazioni si mantiene pressoché stabile in ciascuna area geografica negli anni (Tabella 11).

La Tabella 12 mostra la distribuzione per Regione delle segnalazioni inviate dai laboratori afferenti alla rete di sorveglianza.

Figura 2. Distribuzione mensile delle segnalazioni di *S. aureus*Tabella 11. Segnalazioni di *S. aureus* per area geografica

Area geografica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Nord	957	64,3	931	64,1	1004	69,1	2892	65,8
Centro	320	21,5	289	19,9	207	14,2	816	18,6
Sud	212	14,2	233	16,0	243	16,7	688	15,6

Tabella 12. Segnalazioni di *S. aureus* per Regione partecipante

Regione	Laboratori partecipanti	Segnalazioni
Bolzano (Provincia Autonoma)	1	146
Calabria	2	109
Campania	2	53
Emilia Romagna	5	793
Lazio	4	280
Liguria	3	249
Lombardia	7	698
Marche	1	156
Piemonte	9	826
Puglia	2	105
Sardegna	3	288
Sicilia	2	139
Toscana	1	94
Trento (Provincia Autonoma)	2	206
Umbria	1	51
Veneto	3	203
<b>Totale</b>	<b>48</b>	<b>4396</b>

La Tabella 13 descrive le caratteristiche dei pazienti, inclusi nello studio per gli anni 2003-2005. Più del 60% dei soggetti con infezione da *S. aureus* era di sesso maschile e aveva un'età  $\geq 65$  anni. Al momento dell'isolamento, il 96,1% dei pazienti risultava ricoverato (Tabella 14). Non si evidenziano rilevanti differenze fra aree geografiche per ciò che riguarda la distribuzione per le caratteristiche considerate, in quanto l'analisi dei dati riguardanti il sesso, le classi d'età e il regime di ricovero, ripartiti per area geografica rispecchia quella dei dati aggregati a livello nazionale presentati nella Tabella 14.

**Tabella 13. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *S. aureus***

Caratteristica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Sesso</b>								
F	594	40,7	483	36,3	384	38,6	1461	38,6
M	864	59,3	846	63,7	612	61,4	2322	61,4
<b>Classe di età</b>								
0-15	54	4,9	37	3,3	43	3,6	134	3,9
16-64	409	37,5	435	38,5	378	32,0	1222	35,9
$\geq 65$	632	57,6	658	58,2	762	64,4	2052	60,2
<b>Regime di ricovero</b>								
paziente ricoverato	1179	96,5	1088	96,3	1203	95,7	3470	96,1
paziente ambul./esterno	43	3,5	42	3,7	54	4,3	139	3,9

La durata media della degenza dei soggetti infetti è risultata di 5 giorni (mediana 2; range 1-96).

Più di un terzo dei ceppi segnalati sono stati isolati da pazienti ricoverati in reparti di medicina, il 14,6% da pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva e il 14,1% da pazienti ricoverati in reparti di chirurgia (Tabella 14).

**Tabella 14. Segnalazioni di *S. aureus* per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	N.	%
Medicina	1846	45,4
Terapia intensiva	593	14,6
Chirurgia	574	14,1
Malattie infettive	241	5,9
Ematologia/oncologia	128	3,1
Dialisi	117	2,9
Pronto soccorso/DEA (Dipartimento Emergenza Accettazione)	101	2,5
Pediatria	70	1,7
Ostetricia/ginecologia	13	0,3
Altro	385	9,5

Il profilo di antibiotico-resistenza dei ceppi di *S. aureus* mostra una resistenza alla penicillina di poco inferiore al 90% e una resistenza alla oxacillina intorno al 40%. La percentuale di resistenti all'eritromicina e alla ciprofloxacina è di poco inferiore al 40%, la percentuale di resistenza alla clindamicina è di poco inferiore al 30%, mentre per la gentamicina è superiore al 30% (Tabella 15).

Tabella 15. Profilo di antibiotico-resistenza nei ceppi di *S. aureus* segnalati

Antibiotico	Totale n.	S n. (%)	I n. (%)	R n. (%)
Penicillina	4044	562 (13,9)	0 (0,0)	3482 (86,1)
Oxacillina	4308	2640 (61,3)	1 (0,0)	1667 (38,7)
Clindamicina	4046	2920 (72,2)	28 (0,7)	1098 (27,1)
Ciprofloxacina	3393	2062 (60,8)	51 (1,5)	1280 (37,7)
Eritromicina	4113	2450 (59,6)	77 (1,9)	1586 (38,6)
Gentamicina	4073	2736 (67,2)	52 (1,3)	1285 (31,5)
Rifampicina	4179	3767 (90,1)	97 (2,3)	315(7,5)
Teicoplanina	4088	4088 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tetracicline	3569	3273 (91,7)	12 (0,3)	284 (8,0)
Vancomicina	4221	4221 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Non sono stati segnalati ceppi di *S. aureus* intermedio o resistente a vancomicina e teicoplanina.

### MRSA

Negli anni 2003-2005 i ceppi di MRSA segnalati al progetto AR-ISS, sono stati 1668. La frequenza cumulativa della meticillino-resistenza negli anni considerati è stata del 38,7%, e si è mantenuta stabile (39,0% nel 2003, 39,9% nel 2004 e 37,2% nel 2005).

La Tabella 16 riporta la frequenza di meticillino-resistenza, sul totale di infezioni da *S. aureus* in relazione ad alcune caratteristiche dei soggetti infetti e dell'ospedale di ricovero (per sesso, classi d'età, area geografica, dimensione dell'ospedale e tipo di ricovero), stratificata per anno.

Tabella 16. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *S. aureus* testati per la meticillino-resistenza

Caratteristica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	% MRSA	n.	% MRSA	n.	% MRSA	n.	% MRSA
<b>Sesso</b>								
F	588	37,1	475	36,8	367	36,5	1430	36,9
M	852	39,7	840	42,4	579	40,2	2271	40,8
<b>Classe di età</b>								
0-15	54	18,5	37	10,8	40	15,0	131	15,3
16-64	405	29,6	432	33,3	362	32,3	1199	31,8
≥65	621	42,8	654	44,3	730	42,7	2005	43,3
<b>Area geografica</b>								
Nord	942	37,5	925	36,9	953	36,1	2820	36,8
Centro	319	46,4	286	47,6	207	41,5	812	45,6
Sud	208	34,6	227	42,7	241	37,8	676	38,5
<b>Dimensione ospedale (n. posti letto)</b>								
< 600	510	36,9	484	42,6	526	42,0	1520	40,5
600-900	520	35,6	523	38,6	576	35,2	1619	36,4
>900	408	45,3	390	38,2	244	31,1	1042	39,3
<b>Regime di ricovero</b>								
paziente ricoverato	1159	39,3	1077	39,9	1171	38,0	3407	39,0
paziente ambul/ esterno	43	30,2	42	31,0	51	17,6	136	25,7

Risultano associati ad una più elevata frequenza di MRSA i maschi rispetto alle femmine, i soggetti di età  $\geq 65$  anni, l'essere ricoverato nelle strutture ospedaliere. Si evidenziano differenze significative sia per area geografica (il Sud ha meno infezioni resistenti; al Centro la frequenza di MRSA supera il 40% in tutti e tre gli anni), che per dimensioni dell'ospedale: la frequenza di MRSA è più elevata negli ospedali di grandi dimensioni, ma il trend è in diminuzione statisticamente significativa ( $p=0,001$ ).

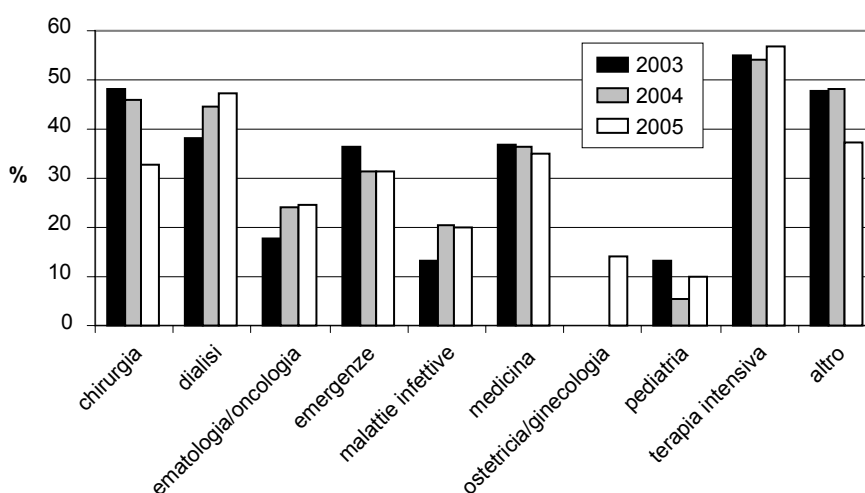
L'età media dei soggetti in cui è stato isolato MRSA è di 67 anni.

La meticillino-resistenza è molto più elevata nei reparti di terapia intensiva (55,3%) (Rischio Relativo, RR = 1,54, Intervallo di Confidenza, IC 95%: 1,41-1,68), per tutti e tre gli anni di sorveglianza (Figura 3). Nei reparti di dialisi e chirurgia, la frequenza di MRSA risulta superiore al 40%; in questi ultimi due casi, tuttavia, non vi è significatività statistica (Tabella 17).

**Tabella 17. MRSA segnalati per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	N.	%
Terapia intensiva	321	55,3
Dialisi	50	43,1
Chirurgia	240	42,5
Medicina	650	36,2
Pronto soccorso/DEA	32	33,0
Ematologia/oncologia	28	22,2
Malattie infettive	43	18,2
Pediatria	71	0,1
Ostetricia/ginecologia	1	7,7
Altro	170	44,6

La frequenza di MRSA si mantiene stabile nel tempo in quasi tutti i reparti ad esclusione dei reparti di chirurgia, in cui si registra un trend temporale in diminuzione, statisticamente significativo nei tre anni considerati ( $p<0,05$ ). Si sottolinea l'incremento della meticillino-resistenza nei reparti di dialisi, nonostante non risulti in questo caso significatività statistica (Figura 3).



**Figura 3. Percentuale di MRSA per reparto di ricovero per anno**

Aggregando i reparti cosiddetti ad alto rischio (terapia intensiva, dialisi, ematologia/oncologia), la meticillino-resistenza risulta pari al 46,1% (RR = 1,32; IC 95% 1,22-1,43).

Gli MRSA sono più frequentemente resistenti ad altri antibiotici rispetto agli *Staphylococcus aureus* meticillino sensibili (*Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus*, MSSA), poiché associano la resistenza alla meticillina a quella ad altri antibiotici o classi di antibiotici (Figura 4). Dalla sorveglianza AR-ISS risulta che il 54,7% di MRSA è resistente ad almeno 4 classi di antibiotici oltre alla meticillina, il 32,4% ad almeno 5, il 6,8% ad almeno 6, il 2,3% ad almeno 7 classi (tetracicline, clindamicina, eritromicina, gentamicina, rifampicina, ciprofloxacina, cotrimossazolo). Risulta per gli MRSA un rischio maggiore di sviluppare resistenze agli altri antibiotici, rispetto agli MSSA.

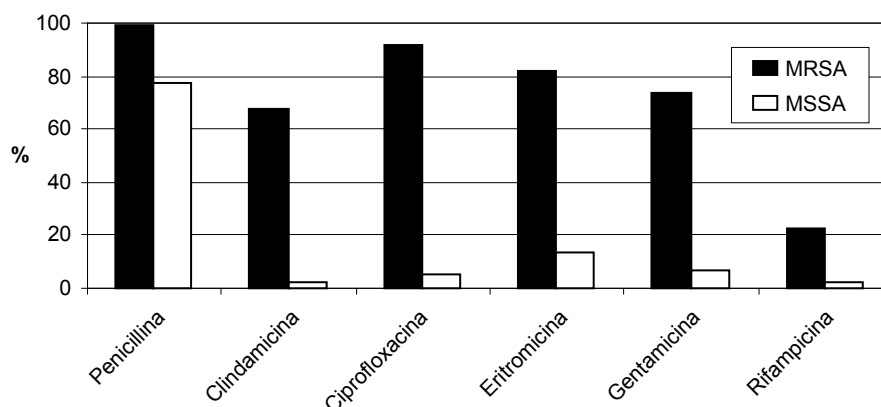


Figura 4. Percentuale dei ceppi resistenti ad altre classi di antibiotici tra gli MRSA e gli MSSA

## ***Streptococcus pneumoniae***

*Streptococcus pneumoniae* (o pneumococco) è un cocco Gram-positivo, che può presentarsi appaiato a due a due (diplococco) o organizzato in corte catenelle. Se ne conoscono attualmente circa 91 sierotipi capsulari, di cui solo alcuni più frequentemente associati a manifestazioni morbose umane (27). La distribuzione dei sierotipi varia non solo al variare dell'età, ma anche della patologia e dell'area geografica (28). *S. pneumoniae* è un ospite delle prime vie respiratorie da dove, in presenza di fattori predisponenti, può raggiungere altre sedi e provocare l'insorgenza di importanti processi infettivi, quali otiti, polmoniti o quadri invasivi, come meningiti e sepsi. È il principale patogeno batterico respiratorio per bambini nei primi anni di vita e negli anziani in comunità (27). Da una revisione sistemica di studi di popolazione condotti in diversi Paesi industrializzati di Nord America, Europa e Australia, in diversi anni, si desume un'incidenza cumulativa annua di malattie invasive da pneumococco, fra 15 e 20 casi per 100.000 soggetti in tutte le classi di età, e intorno a 50 casi per 100.000 fra i soggetti di età superiore ai 65 anni (29). I dati di incidenza di malattie invasive da pneumococco in Italia, seppur limitati, mostrano stime inferiori a quanto osservato in Europa: 4,7-5,7/100.000, di cui 1,2% nei bambini sotto i 5 anni, rispetto a 4,7-7,3 per 100.000 nei Paesi del nord e centro Europa (30, 31).

L'aspetto più temibile di tali infezioni è rappresentato dall'incremento della prevalenza di ceppi resistenti agli antibiotici, soprattutto ai beta-lattamici. Nello pneumococco la resistenza ai

beta-lattamici è dovuta alla modificazione di una o più delle 4 proteine bersaglio (PBP) che legano la penicillina. Per ciò che riguarda la resistenza ai macrolidi, accanto ai ben noti determinanti di resistenza *erm*(B) e *mef*(A) che codificano rispettivamente per i fenotipi MLSB ed M, sono stati descritti nuovi meccanismi che comportano mutazioni a livello delle proteine ribosomiali o dei geni per la subunità 23S dell'rRNA (32).

Il quadro epidemiologico ha subito un sostanziale cambiamento in seguito all'introduzione del vaccino glicoconjugato 7-valente per uso pediatrico (33). Negli Stati Uniti si è osservata una diminuzione notevole dell'incidenza delle infezioni pneumococciche invasive (34).

## Analisi dei dati

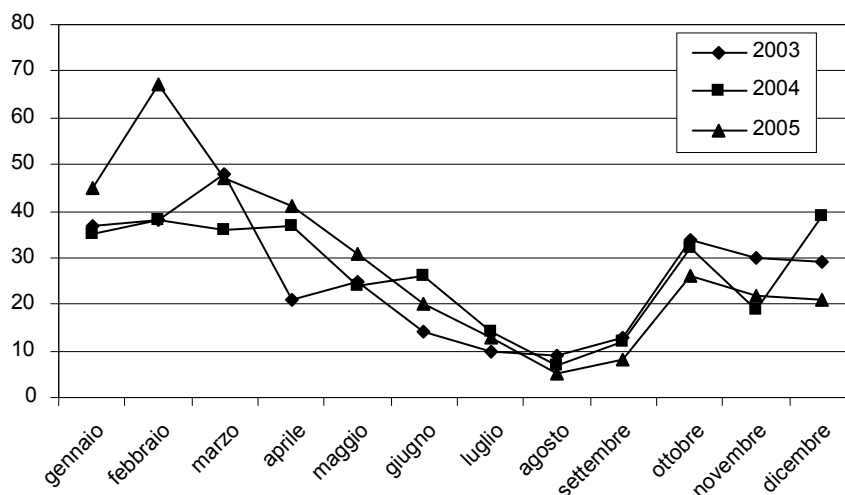
Nel triennio 2003-2005 sono stati segnalati ad AR-ISS 973 ceppi di *S. pneumoniae* isolati da sangue e da liquor. La distribuzione annuale mette in evidenza un incremento nei tre anni del numero di segnalazioni da parte dei laboratori partecipanti (308 nel 2003, 319 nel 2004 e 346 nel 2005).

L'86,3% dei ceppi di *S. pneumoniae* segnalati è stato isolato da sangue, il resto da liquor; le segnalazioni da sangue sono maggiori rispetto a quelle da liquor, in tutte le aree geografiche (Tabella 18).

**Tabella 18. Segnalazioni di *S. pneumoniae* per origine del campione e per area geografica**

Area geografica	Sangue n. (%)	Liquor n. (%)	Totale
Nord	714 (89,6)	83 (10,4)	775
Centro	61 (67,8)	29 (32,2)	116
Sud	65 (79,6)	21 (20,4)	82
<b>Totale</b>	<b>840 (86,3)</b>	<b>133 (13,7)</b>	<b>973</b>

Per tutti e tre gli anni i ceppi segnalati sono stati isolati soprattutto durante i mesi invernali (Figura 5). Mediamente sono stati segnalati 27 ceppi di *S. pneumoniae* per mese (range 5-67).



**Figura 5. Distribuzione mensile delle segnalazioni di *S. pneumoniae***

La maggior parte delle segnalazioni provengono da laboratori del Nord (Tabella 19). La Tabella 20 mostra la distribuzione per Regione delle segnalazioni degli isolati di *S. pneumoniae* nel totale dei tre anni.

**Tabella 19. Segnalazioni di *S. pneumoniae* per area geografica**

Area geografica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Nord	238	77,3	262	82,1	275	79,5	775	79,7
Centro	44	14,3	27	8,5	45	13,0	116	11,9
Sud	26	8,4	30	9,4	26	7,5	82	8,4

**Tabella 20. Segnalazioni di *S. pneumoniae* per Regione partecipante**

Regione	Laboratori partecipanti	Segnalazioni
Bolzano (Provincia Autonoma)	1	32
Calabria	2	7
Campania	2	21
Emilia Romagna	5	155
Lazio	4	40
Liguria	3	36
Lombardia	7	210
Marche	1	15
Piemonte	9	219
Puglia	2	10
Sardegna	3	31
Sicilia	2	13
Toscana	1	13
Trento (Provincia Autonoma)	2	92
Umbria	1	29
Veneto	3	50
<b>Totale</b>	<b>48</b>	<b>973</b>

Nella sorveglianza AR-ISS, il 60% dei ceppi di *S. pneumoniae* è stato isolato in soggetti di sesso maschile e il 45,5% in soggetti di età superiore ai 65 anni (età media 53 anni; range 0-100). Al momento della segnalazione il 96,8% dei pazienti era ricoverato (Tabella 21).

**Tabella 21. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *S. pneumoniae***

Caratteristica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Sesso</b>								
F	124	40,8	111	37,1	91	41,2	326	39,6
M	180	59,2	188	62,9	130	58,8	498	60,4
<b>Classe di età</b>								
<5	39	16,3	34	12,3	35	12,5	108	13,6
5-15	6	2,5	9	3,3	9	3,2	24	3,0
16-64	98	40,4	103	37,3	101	36,1	302	37,9
≥65	97	40,8	130	47,1	135	48,2	362	45,5
<b>Regime di ricovero</b>								
paziente ricoverato	266	96,7	250	97,3	302	93,5	818	96,8
paziente ambul./esterno	9	3,3	7	2,7	11	6,5	27	3,2



Effettuando un'analisi stratificata per area geografica dei dati riguardanti il sesso, le classi di età e il regime di ricovero, non emergono sostanziali differenze con i dati presentati per tutto il territorio nazionale.

Più del 40% delle segnalazioni di *S. pneumoniae* proviene da reparti di medicina; circa il 20% proviene da reparti di malattie infettive (Tabella 22).

**Tabella 22. Segnalazioni di *S. pneumoniae* per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	N.	%
Medicina	392	42,4
Malattie infettive	196	21,2
Pediatria	118	12,8
Terapia intensiva	63	6,8
Pronto soccorso/DEA	40	4,3
Chirurgia	21	2,3
Ematologia/oncologia	10	1,1
Dialisi	5	0,5
Altro	80	8,6

Il profilo di antibiotico-resistenza dei ceppi di *S. pneumoniae* segnalati ad AR-ISS, nei confronti degli antibiotici più frequentemente saggiati (Tabella 23), mostra una resistenza alla penicillina del 4,5% e a eritromicina intorno al 30%.

**Tabella 23. Profilo di antibiotico-resistenza in *S. pneumoniae* segnalati**

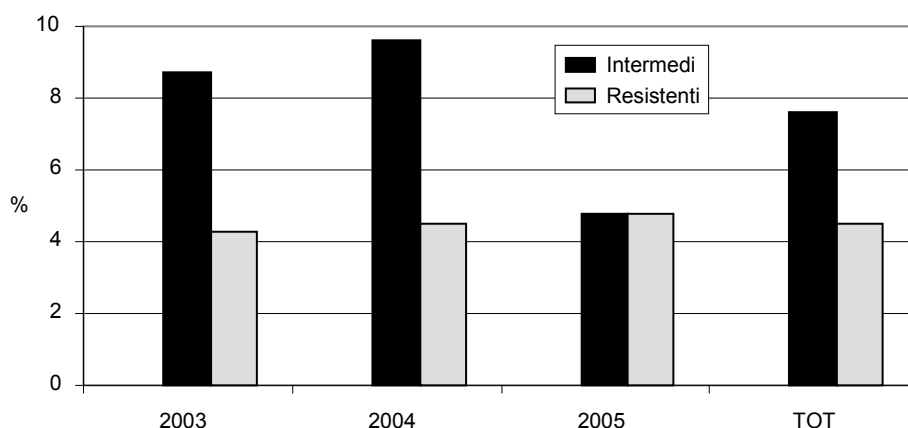
Antibiotico	Totale n.	S n. (%)	I n. (%)	R n. (%)
Penicillina	882	775 (87,9)	67 (7,6)	40 (4,5)
Cefalosporine III generazione	707	686 (97,0)	19 (2,7)	2 (0,3)
Eritromicina	812	555 (68,3)	22 (2,7)	235 (28,9)
Clindamicina	337	285 (84,6)	3 (0,9)	49 (14,5)
Tetracicline	603	482 (79,9)	16 (2,7)	105 (17,4)
Cloramfenicolo	541	526 (97,2)	1 (0,2)	14 (2,6)
Imipenem	405	395 (97,5)	4 (1,0)	6 (1,5)
Ofloxacina	351	322 (91,7)	19 (5,4)	10 (2,8)

Nel periodo considerato, non è stato segnalato alcun ceppo resistente o intermedio alla vancomicina su 823 ceppi testati.

Il 13,2% dei ceppi è risultato resistente ad almeno due antibiotici, il 6,6% ad almeno tre, il 2,0% ad almeno quattro, l'0,4% ad almeno cinque (penicillina, eritromicina, tetracicline, cloramfenicolo, clindamicina, ceftriaxone/cefotaxime, imipenem, ofloxacina).

### ***S. pneumoniae* non sensibile alla penicillina**

La prevalenza di *S. pneumoniae* non sensibili alla penicillina (*Penicillin-Nonsusceptible Streptococcus Pneumoniae*, PNSSP) (resistenti e intermedi; rispettivamente: MIC 2-4 µg/mL e MIC 0,12-1 µg/mL), segnalati al progetto AR-ISS in questi 3 anni di sorveglianza, si è mantenuta stabile intorno al 10% sia nel totale che per i singoli anni. Se si considerano solo i ceppi resistenti, la frequenza è del 4,5% (4,3%, 4,5%, 4,8% rispettivamente per gli anni 2003, 2004 e 2005) (Figura 6).



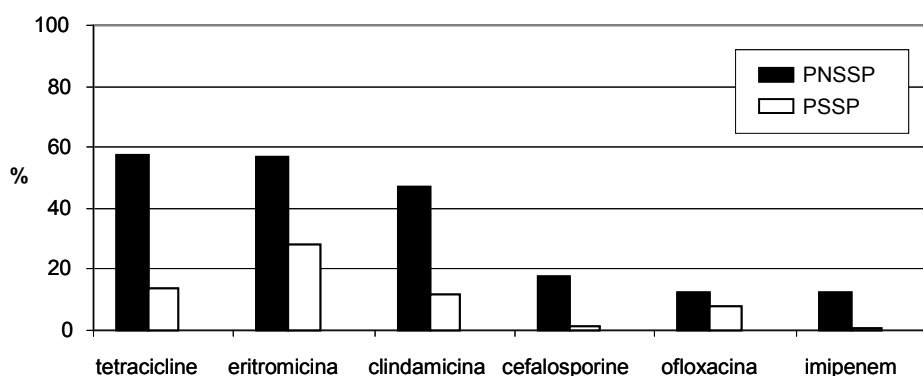
**Figura 6. Percentuale di ceppi resistenti e intermedi alla penicillina in isolati di *S. pneumoniae***

La penicillino-resistenza è risultata maggiore nei soggetti di età compresa fra 5 e i 15 anni (16,7%), rispetto alle altre classi di età (10,5% nei bambini di età inferiore ai 5 anni; 12,2% nei soggetti di età compresa fra i 16 e i 64 anni; e infine 11,6% nei soggetti di età >65 anni); tuttavia non è risultata un'associazione statisticamente significativa per nessuna classe d'età. È risultata più alta al Centro e al Sud (rispettivamente 15% e 15,3%) rispetto al Nord (10,6%) (non significatività); maggiore nei maschi (16,2%) rispetto alle femmine (7,6%) (RR: 2,13; IC 95%: 1,38-3,29).

La penicillino-resistenza è risultata più elevata nei reparti di medicina (Tabella 24), rispetto agli altri reparti; tuttavia non è risultata una significatività statistica.

**Tabella 24. PNSSP segnalati per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	N.	%
Medicina	50	13,6
Pediatria	12	10,5
Terapia intensiva	6	10,5
Malattie infettive	15	8,5

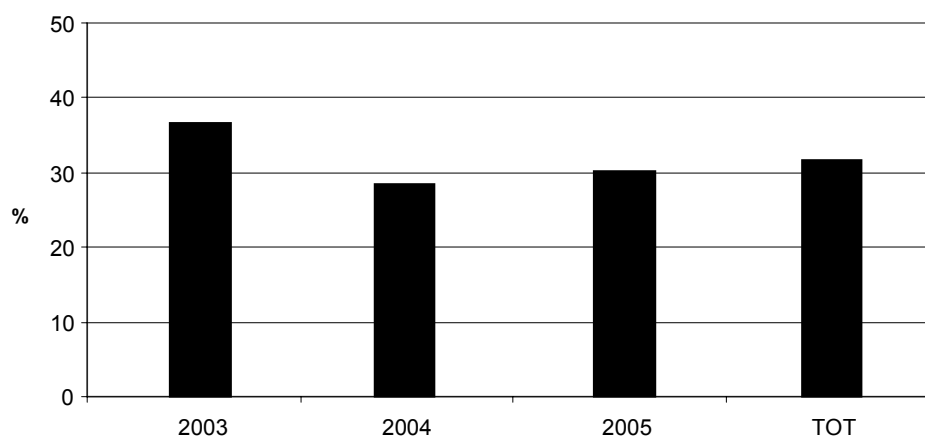


**Figura 7. Percentuale di ceppi resistenti agli antibiotici tra gli isolati di *S. pneumoniae* sensibili (PSSP) e non sensibili (PNSSP) alla penicillina**

Tale associazione risulta evidente, come atteso, nei riguardi delle cefalosporine di terza generazione.

### ***S. pneumoniae* resistente alla eritromicina**

La percentuale di ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla eritromicina, che sono stati segnalati al progetto AR-ISS in questi 3 anni di sorveglianza, si è mantenuta intorno al 30% (Figura 8): in particolare varia dal 36,6% nel 2003, al 28,4% nel 2004, al 30,1% nel 2005.



**Figura 8. Percentuale di ceppi resistenti alla eritromicina in isolati di *S. pneumoniae***

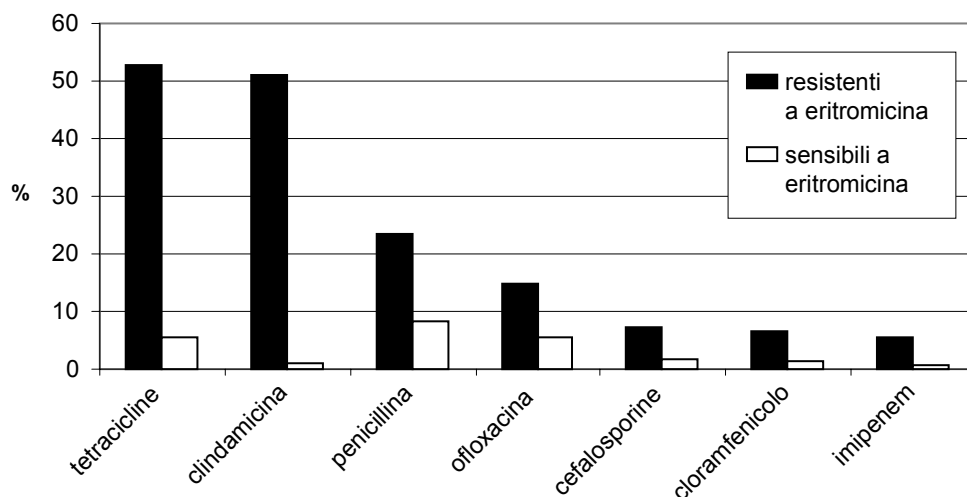
La resistenza all'eritromicina è maggiore nei bambini di età inferiore ai 5 anni (47,1%), rispetto alle altre classi di età (21,1% nei bambini di età compresa fra i 5 e i 15 anni; 28,2% nei soggetti di età compresa fra i 16 e i 64 anni; e infine 28,9% in quelli di età >65 anni); tuttavia non risulta un'associazione statisticamente significativa per nessuna classe d'età. Risulta altresì maggiore nei maschi (33,5%) rispetto alle femmine (28,6%) (neppure in questo caso risulta un'associazione statistica; più alta al Sud (48,6%) (RR: 1,74; IC 95%: 1,35-2,26) rispetto al Centro (36,5%) e al Nord (28,9%).

È più elevata nei reparti di pediatria benché la differenza non sia statisticamente significativa rispetto agli altri reparti nei quali più frequentemente vengono isolati ceppi di *S. pneumoniae* resistenti a tale antibiotico (Tabella 25).

**Tabella 25. Segnalazioni di *S. pneumoniae* resistenti a eritromicina, per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	N.	%
Pediatria	37	39,4
Terapia intensiva	15	30,6
Malattie infettive	42	29,8
Medicina	100	29,5

Spesso risulta un'associazione fra la resistenza alla eritromicina e quella ad altri antibiotici: i ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla eritromicina, sono molto più frequentemente resistenti anche ad altri antibiotici o classi di antibiotici, rispetto ai ceppi sensibili (Figura 9).



**Figura 9. Percentuale di ceppi resistenti agli antibiotici tra gli isolati di *S. pneumoniae* sensibili e resistenti alla eritromicina**

Come mostra la Figura 9, questa associazione risulta particolarmente forte per le tetraciclina e la clindamicina; molto meno evidente per gli altri antibiotici. Fra gli isolati testati sia per la penicillina che per la eritromicina (793, 81,5% del totale dei ceppi di *S. pneumoniae* segnalati al progetto), il 7,4% risulta non sensibile ad entrambi questi antibiotici.

## ***Enterococcus faecalis/faecium***

Gli Enterococchi sono cocchi Gram-positivi commensali dell'intestino umano. Ne esistono almeno 12 specie ma la maggior parte delle infezioni sono sostenute dalle specie *Enterococcus faecalis* (per circa l'80%) ed *Enterococcus faecium* (per il 5-10%) (35). Queste due specie sebbene non siano dotate di particolare virulenza, possono causare infezioni quali batteriemie, endocarditi meningiti e infezioni del tratto urinario. Questi patogeni sono tra i più frequenti agenti eziologici di infezioni nosocomiali (36).

La caratteristica principale del genere *Enterococcus* è l'elevato livello di resistenza alle diverse classi di antibiotici. Alcuni enterococchi sono intrinsecamente resistenti ai beta-lattamici e agli aminoglicosidi (35). Inoltre l'utilizzo dei glicopeptidi su larga scala per il trattamento delle infezioni da MRSA ha portato alla selezione di enterococchi vancomicina-resistenti (*Vancomycin-Resistant Enterococci*, VRE) (37). I VRE stanno quindi diventando una vera e propria emergenza (38). Ceppi con caratteristiche simili, isolati per la prima volta nel 1986, sono largamente diffusi negli ospedali degli Stati Uniti (39). La resistenza nei VRE è determinata più frequentemente dai geni *vanA* e *vanB*.

### **Analisi dei dati**

Durante il triennio considerato sono stati segnalati ad AR-ISS 2080 ceppi di *E. faecalis/faecium* isolati da sangue.

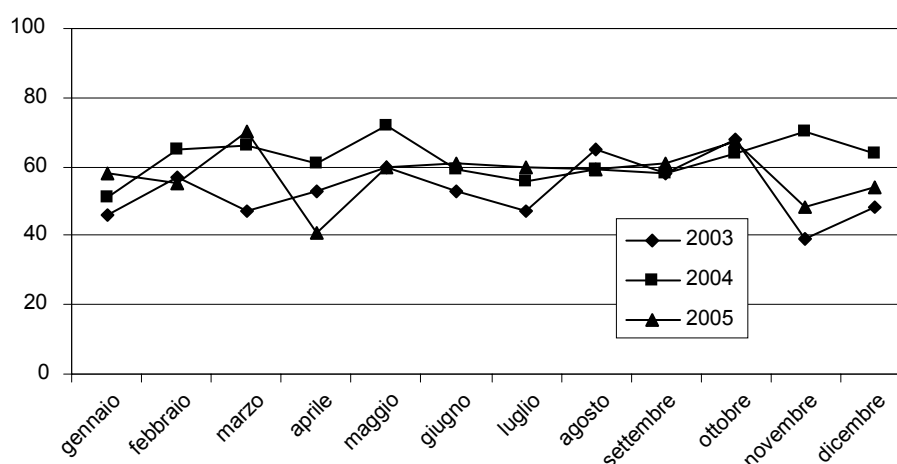
Per la maggior parte si tratta di *E. faecalis* (1493, 71,8%; rispetto a *E. faecium*: 587, 28,2%); il rapporto fra le due specie, si mantiene stabile nei tre anni (Tabella 26).

Tabella 26. Segnalazioni di *E. faecalis* e di *E. faecium* per anno

Specie	2003	2004	2005	Totale
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)
<i>E. faecalis</i>	472 (73,6)	531 (71,3)	490 (70,6)	1493 (71,8)
<i>E. faecium</i>	169 (26,4)	214 (28,7)	204 (29,4)	587 (28,2)
<b>Totale</b>	<b>641</b>	<b>745</b>	<b>694</b>	<b>2080</b>

Il numero delle segnalazioni si è mantenuto stabile negli anni, passando da 641 nel 2003, a 745 nel 2004 e a 694 nel 2005.

Non si evidenziano variazioni significative nella distribuzione mensile delle segnalazioni in nessuno dei tre anni in studio (Figura 10). Mediamente sono stati riportati 57 *E. faecalis/faecium* (41 *E. faecalis*, 16 *E. faecium*) per mese (range 39-72).

Figura 10. Distribuzione mensile delle segnalazioni degli isolati di *E. faecalis/faecium*

Più della metà delle segnalazioni, proviene dal Nord, mentre il Centro e il Sud hanno contribuito rispettivamente per il 18,5 e 18,6% (Tabella 27).

Tabella 27. Segnalazioni di *E. faecalis/faecium* per area geografica

Area geografica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Nord	392	61,2	443	59,5	473	68,2	1308	62,9
Centro	134	20,9	163	21,9	87	12,5	384	18,5
Sud	115	17,9	139	18,6	134	19,3	388	18,6

La Tabella 28 mostra la distribuzione per Regione delle segnalazioni degli isolamenti di *E. faecalis/faecium* da parte dei laboratori afferenti alla rete di sorveglianza, nel totale dei tre anni.

**Tabella 28. Segnalazioni di *E. faecalis/faecium* per Regione partecipante**

Regione	Laboratori partecipanti	Segnalazioni
Bolzano (Provincia Autonoma)	1	68
Calabria	2	56
Campania	2	31
Emilia Romagna	5	374
Lazio	4	112
Liguria	3	96
Lombardia	7	323
Marche	1	123
Piemonte	9	378
Puglia	2	61
Sardegna	3	147
Sicilia	2	99
Toscana	1	37
Trento (Provincia Autonoma)	2	72
Umbria	1	26
Veneto	3	77
<b>Totale</b>	<b>48</b>	<b>2080</b>

L'età media dei soggetti in cui viene isolato tale microrganismo nella sorveglianza AR-ISS, è di 64 anni (range 0-98). Più del 60% delle segnalazioni di questi microrganismi, hanno riguardato soggetti di sesso maschile. Il 96,4% dei soggetti con infezione da *E. faecalis/faecium* al momento della segnalazione risultava ricoverato (Tabella 29). Dall'analisi dei dati per le variabili sesso, classe d'età, regime e reparto di ricovero, ripartiti per area geografica non sono emerse differenze sostanziali con i dati presentati aggregati a livello nazionale.

**Tabella 29. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *E. faecalis/faecium***

Caratteristica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Sesso</b>								
F	254	41,4	249	35,2	172	37,3	675	37,9
M	359	58,6	459	64,8	289	62,7	1107	62,1
<b>Classe di età</b>								
0-15	22	5,4	24	4,2	16	3,0	62	4,1
16-64	131	32,2	200	35,1	176	32,7	507	33,5
≥65	254	62,4	345	60,6	347	64,4	946	62,4
<b>Regime di ricovero</b>								
paziente ricoverato	480	97,4	514	95,7	565	96,1	1559	96,4
paziente ambul./esterno	13	2,6	23	4,3	23	3,9	59	3,6

Gli stessi dati, disaggregati per specie, non mostrano differenze sostanziali. I reparti di medicina contribuiscono per più del 40% delle segnalazioni di *E. faecalis/faecium*; i reparti di terapia intensiva per il 20,5% e quelli di chirurgia per il 14,2% (Tabella 30).

Per quanto riguarda lo studio della resistenza agli antibiotici, vengono di seguito riportate le percentuali di sensibilità agli antibiotici più frequentemente testati, divisi per specie (Tabelle 31 e 32). Per ciò che riguarda i ceppi di *E. faecalis* segnalati ad AR-ISS, risulta molto rilevante la resistenza alle tetracicline (di poco inferiore al 70%), e all'eritromicina (intorno al 50%) (Tabella 31). Risulta che il 53,4% degli *E. faecalis* è resistente ad almeno 2 antibiotici, il 35,5% almeno a 3, il 21,3% ad almeno 4, 7,5% ad almeno 5 tra i seguenti antibiotici (penicillina, ampicillina, streptomina, gentamicina, eritromicina, tetracicline, vancomicina, teicoplanina, linezolid).

Tabella 30. Segnalazioni di *E. faecalis/faecium* per reparto di ricovero

Reparto di ricovero	N.	%
Medicina	753	41,1
Terapia intensiva	375	20,5
Chirurgia	261	14,2
Malattie infettive	66	3,6
Ematologia/oncologia	76	4,1
Pronto soccorso/dea	35	1,9
Dialisi	32	1,7
Pediatria	22	1,2
Ostetricia/ginecologia	6	0,3
Altro	207	11,3
<b>Totale</b>	<b>1833</b>	

Tabella 31. Profilo di antibiotico-resistenza in *E. faecalis*

Antibiotico	Totale n.	S n. (%)	I n. (%)	R n. (%)
Penicillina	1237	1138 (92,0)	1 (0,1)	98 (7,9)
Ampicillina	1429	1372 (96,0)	0 (0,0)	57 (4,0)
Streptomicina ( <i>alto dosaggio</i> )	1141	775 (67,9)	6 (0,5)	360 (31,6)
Gentamicina ( <i>alto dosaggio</i> )	1270	787 (62,0)	7 (0,6)	476 (37,5)
Eritromicina	890	191 (21,5)	227 (25,5)	472 (53,0)
Tetraciclina	1114	331 (29,7)	12 (1,1)	771 (69,2)
Vancomicina	1424	1387 (97,4)	8 (0,6)	29 (2,0)
Teicoplanina	1469	1445 (98,4)	2 (0,1)	22 (1,5)
Linezolid	409	374 (91,4)	34 (8,3)	1 (0,2)

Per ciò che riguarda *E. faecium*, lo studio del profilo di antibiotico-resistenza mostra elevate percentuali di resistenza all'ampicillina, alla penicillina, e all'eritromicina (intorno all'80%); alla streptomicina ad alto dosaggio (intorno al 70%) e alla gentamicina ad alto dosaggio (di poco inferiore al 40%) (Tabella 32).

Tabella 32. Profilo di antibiotico-resistenza in *E. faecium*

Antibiotico	Totale n.	S n. (%)	I n. (%)	R n. (%)
Penicillina	485	87 (17,9)	0 (0,0)	398 (82,1)
Ampicillina	553	118 (21,3)	0 (0,0)	435 (78,7)
Streptomicina (alto dosaggio)	423	115 (27,2)	1 (0,2)	307 (72,6)
Gentamicina (alto dosaggio)	500	306 (61,2)	1 (0,2)	193 (38,6)
Eritromicina	335	20 (6,0)	41 (12,2)	274 (81,8)
Tetraciclina	448	337 (75,2)	1 (0,2)	110 (24,6)
Vancomicina	566	439 (77,6)	14 (2,6)	113 (20,0)
Teicoplanina	577	483 (83,7)	11 (1,9)	83 (14,4)
Quinupristin/Dalfopristin	356	309 (86,8)	41 (11,5)	6 (1,7)
Linezolid	157	142 (90,4)	13 (8,3)	2 (1,3)

L'80,6% di *E. faecium* risulta resistente ad almeno 2 antibiotici, il 68,3% ad almeno 3, il 50,1% ad almeno 4, 26,6% ad almeno 5 (penicillina, ampicillina, streptomicina, gentamicina, eritromicina, tetraciclina, vancomicina, teicoplanina, quinupristin/dalfopristin, linezolid).

## VRE

Sono stati segnalati 37 ceppi di *E. faecalis* e 127 ceppi di *E. faecium*, vancomicina-resistenti in questi tre anni di sorveglianza.

La frequenza di *E. faecalis* vancomicina-resistenti, non ha subito oscillazioni nei tre anni (2,6%, 2,4%, 2,6%, rispettivamente per 2003, 2004 e 2005); mentre per ciò che riguarda *E. faecium*, la vancomicina-resistenza è diminuita nei tre anni (26,6% nel 2003, 21,4% nel 2004, 19,8% nel 2005), senza tuttavia un trend statisticamente significativo (Figura 11).

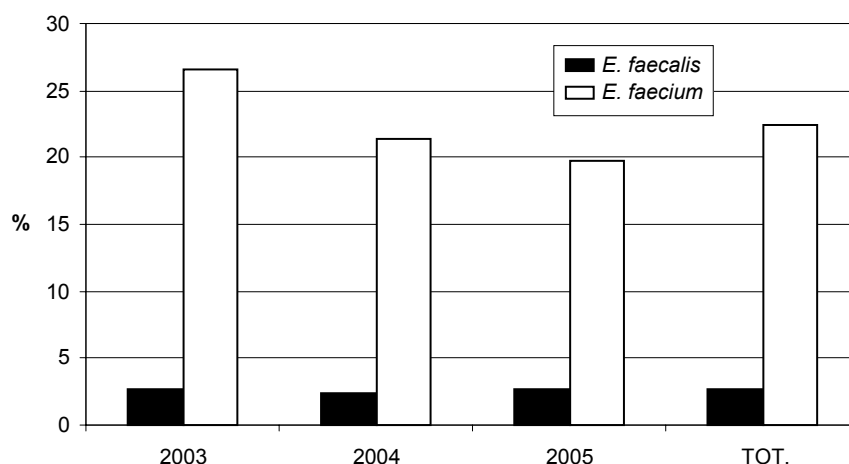


Figura 11. Percentuale di VRE in isolati di *E. faecalis* e *E. faecium*

La frequenza di VRE non risulta significativamente associata al sesso né all'età per entrambe le specie. Risulta superiore al Sud (5% in *E. faecalis*, di poco inferiore al 30% in *E. faecium*) (Tabelle 33 e 34).

**Tabella 33. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *E. faecalis* testati per la vancomicina-resistenza (dati cumulativi per gli anni 2003-2005)**

Caratteristica	N.	% VRE
<b>Sesso</b>		
F	793	2,5
M	488	3,3
<b>Classe di età</b>		
0-15	43	0,0
16-64	358	4,8
≥65	689	1,8
<b>Area geografica</b>		
Nord	900	2,2
Centro	303	2,3
Sud	272	5,1
<b>Dimensione ospedale (n. posti letto)</b>		
<600	487	3,9
600-900	573	1,8
>900	379	2,9



**Tabella 34. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *E. faecium* testati per la vancomicino-resistenza (dati cumulativi per gli anni 2003-2005)**

Caratteristica	N.	%VRE
<b>Sesso</b>		
F	321	21,8
M	189	24,9
<b>Classe di età</b>		
0-15	12	8,3
16-64	149	22,1
≥65	249	18,9
<b>Area geografica</b>		
Nord	341	19,0
Centro	113	26,5
Sud	112	28,8
<b>Dimensione ospedale (n. posti letto)</b>		
<600	167	21,0
600-900	250	24,1
>900	137	24,9

La frequenza di VRE in *E. faecium* è molto più elevata nei reparti di ematologia/oncologia; per *E. faecalis* la scarsa numerosità del campione non permette l'analisi per reparto di ricovero (Tabella 35).

**Tabella 35. VRE in *E. faecalis* e in *E. faecium* segnalati per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
	n. (%)	n. (%)
Chirurgia	2 (1,2)	19 (23,0)
Dialisi	1 (3,7)	1 (25,0)
Ematologia/oncologia	0 (0,0)	10 (32,3)
Malattie infettive	3 (6,8)	0 (0,0)
Medicina	12 (2,3)	38 (18,8)
Pronto soccorso/DEA	2 (4,9)	11 (1,1)
Terapia intensiva	10 (3,3)	18 (23,4)
Altro	5 (3,5)	13 (21,0)

I VRE sono frequentemente multi-resistenti, ovvero la resistenza alla vancomicina è associata a quella di altri antibiotici: il 21,3% di VRE *faecalis* è resistente ad almeno altri 4 antibiotici, il 7,2% ad almeno 5. Il 50,1% di VRE *faecium* è resistente ad almeno 4 antibiotici, il 26,6% ad almeno 5 (considerando penicillina, ampicillina, streptomina, gentamicina, eritromicina, tetracicline, teicoplanina, quinupristin/dalfopristin, linezolid).

## ***Klebsiella pneumoniae/oxytoca***

I batteri Gram negativi del genere *Klebsiella* appartengono alla famiglia degli Enterobacteriaceae e colonizzano frequentemente il tratto gastrointestinale nell'uomo, ma provocano anche infezioni respiratorie, urinarie, delle vie biliari, del peritoneo, nonché artriti e,

nei casi più gravi, meningiti a liquor torbido, ascessi cerebrali, sepsi con possibili localizzazioni cardiovascolari e shock endotossico. Le infezioni causate da questo microrganismo sono generalmente contratte in ambiente ospedaliero, come infezioni opportunistiche nei soggetti immunodepressi (40).

La principale problematica di antibiotico-resistenza di questo microrganismo è la produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Si tratta di enzimi, in grado di idrolizzare un largo numero di beta-lattamici, comprese le cefalosporine di più recente generazione e i monobattamici, ma non carbapenemici e cefamicine. Ad oggi sono descritte più di 300 varianti di ESBL, la maggior parte delle quali in Enterobacteriaceae (41). Nel genere *Klebsiella*, le ESBL più frequenti appartengono alla classe SHV e sono portate da plasmidi.

## Analisi dei dati

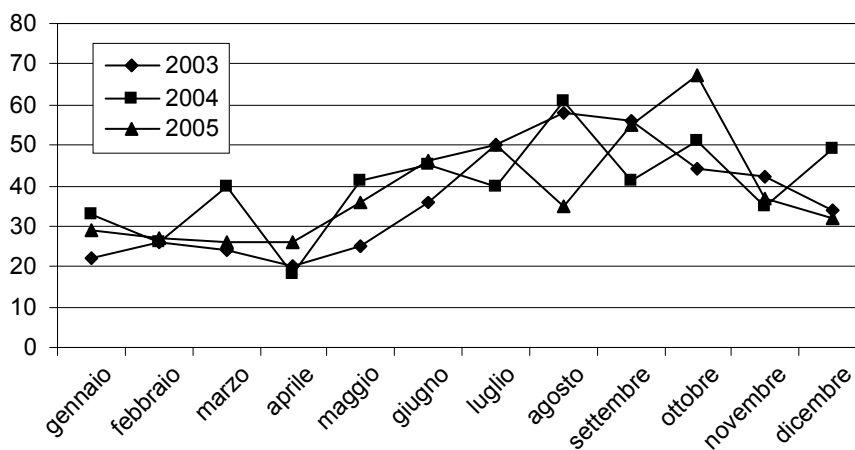
Sono stati segnalati ad AR-ISS, negli anni 2003-2005, 1383 ceppi di *K. pneumoniae/oxytoca*, isolati da sangue, di cui 1069 (77,3%) *K. pneumoniae*, 314 (22,7%) *K. oxytoca*.

Il numero di isolati segnalati si è mantenuto stabile negli anni, nel totale e per singola specie (Tabella 36).

**Tabella 36. Segnalazioni di *K. pneumoniae* e *K. oxytoca* per anno**

Specie	2003 n. (%)	2004 n. (%)	2005 n. (%)	Totale n. (%)
<i>K. pneumoniae</i>	345 (78,9)	371 (77,3)	353 (75,8)	1069 (77,3)
<i>K. oxytoca</i>	92 (21,1)	109 (22,7)	113 (24,2)	314 (22,7)
<b>Totale</b>	<b>437</b>	<b>480</b>	<b>466</b>	<b>1383</b>

La distribuzione mensile delle segnalazioni è mostrata in Figura 12.



**Figura 12. Distribuzione mensile delle segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca***

Mediamente sono stati segnalati 38 ceppi di *K. pneumoniae/oxytoca* (29 *K. pneumoniae*, 9 *K. oxytoca*) ogni mese (range 4-65).

Il Nord ha contribuito con 902 (70%) segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca*, il Centro con 203 e il Sud con 254 (Tabella 37).

**Tabella 37. Segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca* per area geografica**

Area geografica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Nord	258	59,1	323	67,3	331	71,0	912	69,9
Centro	77	17,6	78	16,3	59	12,7	214	15,5
Sud	102	23,3	79	16,4	76	16,3	257	18,6

La Tabella 38 mostra la distribuzione per Regione degli isolati di *K. pneumoniae/oxytoca*, segnalati dai laboratori afferenti alla rete AR-ISS.

**Tabella 38. Segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca* per Regione partecipante**

Regione	Laboratori partecipanti	Segnalazioni
Bolzano (Provincia Autonoma)	1	76
Calabria	2	41
Campania	2	13
Emilia Romagna	5	255
Lazio	4	73
Liguria	3	46
Lombardia	7	208
Marche	1	52
Piemonte	9	238
Puglia	2	60
Sardegna	3	88
Sicilia	2	58
Toscana	1	16
Trento (Provincia Autonoma)	2	99
Umbria	1	14
Veneto	3	46
<b>Totale</b>	<b>48</b>	<b>1383</b>

Più del 55% dei pazienti con infezione da *K. pneumoniae/oxytoca* era di sesso maschile e di età superiore a 65 anni. L'età media dei soggetti in cui è stato isolato tale microrganismo, nella sorveglianza AR-ISS è di 63 anni (range 0-99).

Per tutto il periodo considerato, la frequenza delle segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca* aumenta con l'aumentare dell'età, passando dal 5,3% nella classe 0-15 anni, al 57,7% nella classe di età  $\geq 65$ . Più del 95% delle segnalazioni riguarda soggetti ricoverati (Tabella 39).

Più del 40% delle segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca* pervenute al progetto AR-ISS, nei tre anni considerati, proviene dai reparti di medicina (Tabella 40).

Gli stessi dati, disaggregati per specie, non mostrano differenze sostanziali. Inoltre, effettuando un'analisi stratificata per area geografica dei dati riguardanti il sesso, le classi di età, il regime e i reparti di ricovero, non sono emerse differenze sostanziali con i dati presentati aggregati per tutto il territorio nazionale.

Tabella 39. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *K. pneumoniae/oxytoca*

Caratteristica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Sesso</b>								
F	189	44,3	203	46,3	157	42,3	549	44,4
M	238	55,7	235	53,7	214	57,7	687	55,6
<b>Classe di età</b>								
0-15	12	4,0	19	4,9	25	6,6	56	5,3
16-64	105	35,1	154	40,1	133	35,3	392	37,0
≥65	182	60,9	211	54,9	219	58,1	612	57,7
<b>Regime di ricovero</b>								
paziente ricoverato	327	97,6	348	94,8	365	94,1	1040	95,4
paziente ambul./esterno	8	2,4	19	5,2	23	6,0	50	4,6

Tabella 40. Segnalazioni di *K. pneumoniae/oxytoca* per reparto di ricovero

Reparto di ricovero	N.	%
Medicina	505	41,6
Chirurgia	194	16,0
Terapia intensiva	191	15,7
Ematologia/oncologia	63	5,2
Malattie infettive	61	5,0
Pronto soccorso/DEA	33	2,7
Dialisi	19	1,6
Pediatria	19	1,6
Ostetricia/ginecologia	7	0,6
Altro	123	16,0

Per quanto riguarda l'antibiotico-resistenza, la resistenza più elevata in entrambe le specie risulta quella nei confronti delle cefalosporine di III generazione (rispettivamente 17% e 11%) se si eccettua la resistenza alle aminopenicilline alle quali i ceppi di *Klebsiella* sono intrinsecamente resistenti per la presenza di un gene cromosomale che codifica per una beta-lattamasi (42) (Tabella 41).

Tabella 41. Profilo di antibiotico-resistenza in *K. pneumoniae* e *K. Oxytoca*

Antibiotico	N.	S	I	R
		n. (%)	n. (%)	n. (%)
<b><i>K. pneumoniae</i></b>				
Aminopenicilline	1036	84 (8,1)	876 (84,6)	76 (7,3)
Cefalosporine III gen	1034	886 (85,7)	126 (12,2)	22 (2,1)
Carbapenemici	985	973 (98,8)	5 (0,5)	7 (0,7)
Ciprofloxacina	1009	896 (88,8)	99 (9,8)	14 (1,4)
Gentamicina	1005	937 (93,2)	63 (6,3)	5 (0,5)
<b><i>K. oxytoca</i></b>				
Aminopenicilline	314	27 (8,6)	224 (71,3)	63 (20,1)
Cefalosporine III gen	314	279 (88,9)	32 (10,2)	3 (0,9)
Carbapenemici	284	283 (99,6)	1 (0,4)	0 (0,0)
Ciprofloxacina	291	275 (94,5)	13 (4,5)	3 (1,0)
Gentamicina	292	277 (94,9)	15 (5,1)	0 (0,0)

## ESBL

I dati relativi alla produzione di ESBL sono noti solo per 152 isolati (11% dei ceppi segnalati al progetto): di questi il 10,5% è risultato produttore di ESBL (12/115 *K. pneumoniae*; 4/37 *K. oxytoca*).

## *Escherichia coli*

La specie *Escherichia coli* appartiene alla famiglia delle Enterobacteriaceae e rappresenta la specie commensale predominante della flora aerobia-anaerobia facoltativa intestinale umana (40). *E. coli* è responsabile di infezioni del tratto urinario in comunità e in ambiente ospedaliero; può essere agente eziologico di enteriti, particolarmente gravi nei bambini nella prima infanzia, di sepsi e meningiti (40). In *E. coli* la resistenza agli antibiotici beta-lattamici è portata da plasmidi che codificano beta-lattamasi del tipo SHV e TEM, di cui TEM 1 è il tipo più frequente. Alterazioni di questi enzimi che portano a sostituzioni aminoacidiche singole o multiple, possono alterare il loro spettro di attività e aumentare la loro capacità di idrolisi anche nei confronti di cefalosporine di terza generazione.

Recentemente altri due nuovi enzimi si sono aggiunti: CTX-M e CMY-2 una variante che deriva da locus cromosomale AmpC (43).

La resistenza ai fluorochinoloni in *E. coli* come in altre specie batteriche è in aumento in tutto il mondo ed è il risultato di mutazioni nei geni che codificano per le subunità della girasi (*gyrA* e *gyrB*) e della DNA topoisomerasi tipo IV. L'accumulo di mutazioni in questi geni aumenta il livello di resistenza laddove cambiamenti nell'espressione delle pompe d'efflusso o di proteine correlate alle porine generano una bassa resistenza a queste molecole. Data la numerosità degli isolati di *E. coli*, la rete di sorveglianza AR-ISS prevede per questo organismo la raccolta dei dati soltanto dai laboratori in grado di inviare file di esportazione da sistemi automatizzati.

## Analisi dei dati

I laboratori che hanno inviato dati riguardanti questo microrganismo, ovvero quelli in grado di esportarli dai sistemi automatizzati, sono 38, il 79% di quelli attivi. Durante il triennio 2003-2005 AR-ISS ha raccolto 2899 segnalazioni di ceppi di *E. coli* isolati da sangue (923 nel 2003, 794 nel 2004, 1182 nel 2005). La distribuzione delle segnalazioni è mostrata in Figura 13.

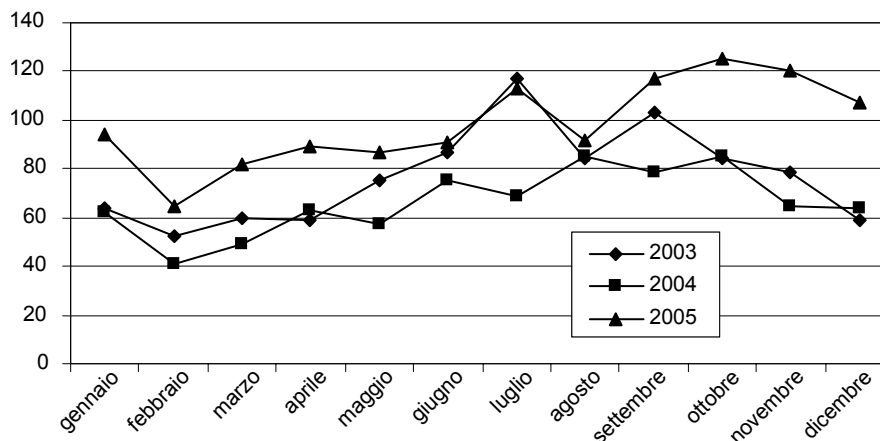


Figura 12. Distribuzione mensile delle segnalazioni degli isolati di *E. coli*

Sono stati segnalati in media 80 ceppi di *E. coli*, per mese (range 41-125).

Il Nord ha contribuito con più del 70% delle segnalazioni (Tabella 42). La frequenza delle segnalazioni si mantiene pressoché stabile nel tempo.

**Tabella 42. Segnalazioni di *E. coli* per area geografica**

Area geografica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Nord	658	71,3	580	73,0	857	72,5	2095	72,3
Centro	131	14,2	73	9,2	118	10,0	322	11,1
Sud	134	14,5	141	17,8	207	17,5	482	16,6

La distribuzione per Regione degli isolati di *E. coli*, riflette il fatto che sono stati raccolti dati solamente da 11 Regioni (Tabella 43).

**Tabella 43. Segnalazioni di *E. coli* per Regione partecipante**

Regione	Laboratori partecipanti	Segnalazioni
Bolzano (Provincia Autonoma)	1	247
Emilia Romagna	5	785
Lazio	4	464
Liguria	3	136
Lombardia	7	333
Marche	1	84
Piemonte	9	316
Puglia	2	137
Sardegna	3	274
Sicilia	2	71
Umbria	1	52
<b>Totale</b>	<b>38</b>	<b>2899</b>

Più del 50% dei soggetti con infezione da *E. coli* era di sesso maschile e più del 60% di età superiore ai 65 anni. Il numero di segnalazioni è stato più basso nei soggetti di età compresa fra i 5 e i 15 anni, rispetto alle altre classi di età. Al momento della segnalazione il 94% dei pazienti risultava ricoverato (Tabella 44).

**Tabella 44. Caratteristiche dei pazienti con infezione da *E. coli***

Caratteristica	2003		2004		2005		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Sesso</b>								
F	476	51,9	329	50,7	271	52,4	1076	51,7
M	441	48,1	320	49,3	246	47,6	1007	48,3
<b>Classe di età</b>								
<5	20	4,2	16	3,1	16	2,1	52	3,0
5-15	1	0,2	2	0,4	3	0,4	6	0,3
16-64	160	33,5	188	36,8	246	32,9	594	34,2
≥65	296	62,1	305	59,7	483	64,6	1084	62,4
<b>Regime di ricovero</b>								
paziente ricoverato	557	96,9	507	94,0	939	92,2	2003	93,9
paziente ambul./esterno	18	3,1	32	6,0	79	7,8	129	6,1

I reparti di medicina, contribuiscono per il 58,5% delle segnalazioni di isolati di *E. coli*; i reparti di chirurgia per il 12% (Tabella 45).

**Tabella 45. Segnalazioni di *E. coli* per reparto di ricovero**

Reparto di ricovero	N.	(%)
Medicina	1358	58,5
Chirurgia	285	12,3
Terapia intensiva	141	6,6
Malattie infettive	153	6,1
Ematologia/oncologia	132	5,7
Emergenze	76	3,3
Dialisi	15	0,6
Pediatria	39	1,7
Ostetricia/ginecologia	32	1,4
Altro	92	4,0

Dall'analisi dei dati riguardanti il sesso, le classi d'età, il regime e il reparto di ricovero, ripartiti per area geografica non sono emerse differenze sostanziali con i dati presentati, ovvero aggregati per tutto il territorio nazionale.

Si osservano valori elevati (superiori al 50%) di resistenza alle aminopenicilline e alla ciprofloxacina, per la quale la frequenza di resistenza si avvicina al 30% (Tabella 46).

**Tabella 46. Profilo di antibiotico-resistenza in *E. coli***

Antibiotico	N.	S	I	R
		n. (%)	n. (%)	n. (%)
Aminopenicilline	2876	1322 (46,0)	25 (0,9)	1529 (53,2)
Cefalosporine III gen.	2899	2677 (92,3)	0 (0,0)	222 (7,7)
Carbapenemici	2745	2739 (99,8)	4 (0,1)	2 (0,1)
Ciprofloxacina	2741	1990 (72,6)	10 (0,4)	741 (27,0)
Gentamicina	2733	2490 (91,1)	17 (0,6)	226 (8,3)

## ESBL

Non sono disponibili dati relativi alla produzione di ESBL tranne che per un modesto campione di ceppi, troppo piccolo per essere considerato rappresentativo.

## CONCLUSIONI

In Italia, la rilevazione di dati di antibiotico-resistenza in maniera continua e sistemica, è iniziata nell'aprile 1999, con la partecipazione del nostro Paese al progetto EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) (9). Questa collaborazione è nata dall'esigenza di predisporre un sistema di sorveglianza nazionale strutturato e continuativo dell'antibiotico-resistenza, che permettesse la disponibilità di dati a livello nazionale e il confronto con altri Paesi europei. Nel 2001 il sistema ha avuto un'evoluzione nel progetto AR-ISS (Antibiotico-Resistenza -Istituto Superiore di Sanità), una rete di sorveglianza nazionale per la raccolta dei dati di sensibilità agli antibiotici, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (10). I dati di antibiotico-resistenza prodotti dalla sorveglianza AR-ISS, nonostante i loro limiti, offrono un riferimento per studi *ad hoc* su microrganismi o su problematiche specifiche a livello nazionale e grazie alla collaborazione con EARSS, permettono un confronto dei dati italiani con quelli di altri Paesi europei.

Negli anni la rete di sorveglianza AR-ISS, si è stabilizzata in termini di numero di laboratori partecipanti e rafforzata in termini di tecnologie e strumenti utilizzati. Per ciò che concerne la modalità di invio dei dati, ad oggi la proporzione di laboratori che utilizzano un supporto informatico è il 50%; il 20% si avvale del sistema di archiviazione dati disponibile su Internet.

La raccolta dei dati avviene trimestralmente e nel periodo di sorveglianza considerato, la proporzione di laboratori che hanno inviato i dati puntualmente a cadenza trimestrale, è stata dell'80%.

La frequenza delle segnalazioni per specie sorvegliata e i dati sulla prevalenza e sull'eziologia di infezioni invasive in Italia, è in accordo con i risultati dalla sorveglianza AR-ISS degli anni precedenti (10) e con dati pubblicati da altri autori (44, 45).

In AR-ISS, la specie più frequentemente segnalata è stata *S. aureus* (n. 4396; 36%), seguita da *E. coli* (n. 2899; 24%). È da tenere in considerazione il fatto che le segnalazioni di batteriemie da *E. coli* pervengono ad AR-ISS solo dai laboratori (19, il 40% di quelli attivi, e che forniscono il 24% dei dati) in grado inviare i file di esportazione scaricati direttamente dal sistema automatizzato.

La numerosità delle segnalazioni delle altre specie è nettamente inferiore: *E. faecalis* (n. 1493; 12%), *K. pneumoniae* (n. 1069; 9%), *S. pneumoniae* (n. 973; 8%), *E. faecium* (n. 587; 5%), *K. oxytoca* (n. 314, 2%). Per tutti i microrganismi sorvegliati la frequenza di segnalazioni è stata superiore al Nord rispetto alle altre aree geografiche. Parimenti, il rapporto fra gli isolati da sangue e quelli da liquor per *S. pneumoniae* è stato più alto al Nord. Ciò potrebbe essere dovuto ad un maggiore uso dell'emocoltura a scopo diagnostico in quest'area geografica (30). Questa differenza nella propensione ad effettuare esami diagnostici batteriologici potrebbe condizionare anche i risultati sull'antibiotico-resistenza, che è risultata più frequente al Sud in ognuno dei patogeni studiati. È possibile, infatti, che in quest'area geografica vengano eseguite emocolture solo nei casi più gravi o solo nei pazienti che non rispondono alla terapia antibiotica.

Tra le problematiche principali affrontate da AR-ISS va ricordata la meticillino-resistenza in *S. aureus* che in Italia sembra essere comparsa in modo relativamente brusco, verso la fine degli anni '70 e i primi anni '80 (46). Diversi studi, sia nazionali che internazionali, dimostrano una prevalenza di MRSA in Italia negli anni '90, intorno al 30% (46;47). La proporzione di MRSA è successivamente aumentata, fino a raggiungere un plateau intorno al 40%, dalla fine degli anni '90 (9;10;48). I dati raccolti dimostrano questa tendenza anche per il periodo osservato, con una frequenza cumulativa per i tre anni di sorveglianza del 38,7%, in linea anche con i dati raccolti nello stesso periodo dal Sistema Regionale dell'Emilia Romagna (49). Secondo i dati



dell'EARSS, nel nostro Paese si registrano le frequenze di MRSA più elevate in Europa, insieme al Regno Unito, Israele e Grecia (rispettivamente 46,1%, 44,1%, 38,6%) (50, 51). Un importante aspetto da implementare in futuro nella sorveglianza, è la distinzione tra infezioni comunitarie e infezioni nosocomiali. Dalla sorveglianza AR-ISS risultano 136 ceppi di MRSA isolati da pazienti ambulatoriali/esterni ma non è possibile escludere che questi pazienti abbiano avuto un ricovero ospedaliero recente o precedenti contatti con altre strutture sanitarie. Per verificare la presenza nel nostro Paese di MRSA acquisiti in comunità (*Community Acquired, CA*) (CA-MRSA) dovrebbe essere istituita una sorveglianza *ad hoc*, come avviene in altri Paesi europei. Inoltre, nonostante in Italia fino ad oggi non siano stati segnalati ceppi di *S. aureus* resistenti alla vancomicina e/o alla teicoplanina, un costante monitoraggio dell'andamento di queste resistenze si rende necessario sia alla luce del massiccio uso dei glicopeptidi in terapia, sia della comparsa di ceppi resistenti o con sensibilità intermedia a questa classe di antibiotici in altre parti del mondo. Ceppi di *S. aureus* con sensibilità intermedia alla vancomicina, con MIC = 8 µg/mL, sono stati descritti in Giappone (26), negli Stati Uniti (52), Francia (53), Regno Unito (54), Germania (55), India (56). Da uno studio sui ceppi batterici isolati da infezioni gravi in Italia, risulta che il 7% dei ceppi di *S. aureus* hanno MIC alla vancomicina = 4 µg/mL e, che secondo i *breakpoint* CLSI 2006 sono da considerarsi intermedi alla vancomicina.

Riguardo a *S. pneumoniae* la frequenza di non sensibilità alla penicillina è risultata piuttosto contenuta e pressoché stabile intorno al 10%. Questo dato è confermato da altri Autori, nonostante si registrino lievi differenze nei risultati in base alla tipologia dello studio, all'origine dei ceppi studiati e all'area geografica considerata. Dallo studio SEMPRE (Studio Epidemiologico per il Monitoraggio dello Pneumococco RESistente) risulta un incremento della penicillino-resistenza in Italia dal 13,2% nel 2001 al 16,1% nel 2002 (16). Nel Centro Italia, in particolare, si registra una frequenza pari all'11,2% negli anni dal 1993 al 2004, con un graduale incremento dopo il 2001 e un picco massimo del 17,3% nel 2004 (57). In Emilia Romagna risulta un trend in aumento dal 2003 al 2005, anno in cui la penicillino-resistenza ha raggiunto livelli del 12,5% (49). La sorveglianza AR-ISS ha mostrato un trend opposto: nell'anno 2005, la prevalenza di ceppi non sensibili a questo antibiotico è scesa sotto il 10%. Questi dati necessitano sicuramente di un approfondimento e del supporto di studi di sierotipizzazione dei ceppi, in quanto, in seguito all'introduzione della vaccinazione antipneumococcica, si prevede una diminuzione dei sierotipi presenti nel vaccino eptavalente, che sono anche i sierotipi con più alta resistenza alla penicillina. La frequenza di resistenza alla penicillina in *S. pneumoniae* in Italia risulta significativamente più bassa rispetto ad altri Paesi europei (Francia, Spagna, Grecia, Ungheria e Slovenia) o agli Stati Uniti, in cui si registra una frequenza superiore al 20%. In alcuni Paesi quali Sud Africa, Hong Kong, Taiwan e Korea del Sud, la frequenza supera addirittura il 50% (58;59). In Italia, è evidente una discrepanza fra la bassa prevalenza di resistenza alla penicillina e l'elevata resistenza ai macrolidi, che raggiunge valori che superano il 30%. I dati ottenuti dall'AR-ISS sono confermati anche da altri studi italiani (16;32;49;57). La frequenza di resistenza all'eritromicina risulta più elevata in Italia rispetto alla maggior parte dei Paesi europei (58). Il 7,4% dei ceppi segnalati al progetto AR-ISS risulta resistente sia alla penicillina che all'eritromicina, come nella maggior parte degli altri Paesi europei (58). Un modello matematico per l'analisi dei trend temporali dimostra che la doppia resistenza alla penicillina e all'eritromicina, cresce negli anni più rapidamente delle resistenze ai singoli antibiotici (60). In Italia si registra un incremento anche per ciò che riguarda la resistenza ai fluoroquinoloni in *S. pneumoniae*. Secondo la sorveglianza AR-ISS negli anni 2003-2005 la frequenza di resistenza è stata del 7,3% alla ciprofloxacina e del 1,8% alla levofloxacina. Il programma di sorveglianza delle infezioni SENTRY riporta valori molto più alti, rispettivamente del 15,1% alla ciprofloxacina e del 5,6% alla levofloxacina (61). La discrepanza tra i dati potrebbe essere dovuta a differenze nell'origine dei ceppi esaminati.

Il genere *Enterococcus* è al quarto (10,2%) e al quinto (7,2%) posto tra i patogeni più frequentemente isolati da emocultura rispettivamente nel Nord America e in Europa; una minore incidenza (3,3%) si registra invece in America Latina (37). La frequenza di vancomicina-resistenza è progressivamente aumentata in tutto il mondo, soprattutto negli ultimi anni. Non si tratta più di un problema esclusivo degli Stati Uniti, dove già negli anni '90 si registravano frequenze vicine al 20%, quindi molto più alte che in altre aree geografiche (37). In Italia dalla sorveglianza AR-ISS è risultata una frequenza di vancomicina-resistenza di circa il 2,5% in *E. faecalis* e di circa il 20% in *E. faecium*. Questi dati sono in linea con quanto riscontrato sia da sistemi regionali quali quello della Regione Emilia Romagna (49), sia da studi *ad hoc* (62). La resistenza alla vancomicina rappresenta dunque un rilevante problema di Sanità Pubblica in Italia. Dalla sorveglianza EARSS per l'anno 2005, solo cinque Paesi riportano frequenze di VRE in *E. faecium* superiori al 25%: Grecia (37%), Irlanda (31%), Israele (46%), Portogallo (34%) e Regno Unito (33%) (58). Appare quindi di fondamentale importanza adoperarsi per controllare l'emergenza di VRE in ambiente ospedaliero (63).

Anche per ciò che riguarda i microrganismi Gram-negativi oggetto della sorveglianza AR-ISS, i profili di antibiotico-resistenza rispecchiano quelli di altre sorveglianze condotte a livello regionale (49) o di studi condotti *ad hoc* (64). A livello europeo si osserva una distribuzione molto eterogenea delle resistenze sia per *K. pneumoniae* che per *E. coli*. Per ciò che riguarda *K. pneumoniae*, in particolare, la sola Islanda riporta per l'anno 2005 una resistenza alle cefalosporine di III generazione, ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi <1%, mentre in Grecia si registrano livelli di resistenza superiori al 50%, così come in Polonia per le cefalosporine di III generazione e in Polonia e Bulgaria per gli aminoglicosidi. L'Italia si colloca in una posizione intermedia con 10-25% di resistenza alle cefalosporine di III generazione e 5-10% a fluorochinoloni; e aminoglicosidi (58).

Uno sforzo aggiuntivo si rende sicuramente necessario per raccogliere dati riguardanti la produzione di ESBL nei batteri Gram-negativi, soprattutto alla luce dei molti studi condotti su tale argomento in Italia e all'estero (65;66): lo studio delle ESBL, è di enorme interesse epidemiologico e microbiologico e di rilevanza per la terapia.

## Limiti della sorveglianza

Alcuni fattori devono essere tenuti in considerazione per valutare la rappresentatività dei dati prodotti dalla sorveglianza AR-ISS:

1. Sono raccolti solo dati riguardanti ceppi isolati da emocolture o liquor: si tratta pertanto della punta dell'iceberg. La resistenza potrebbe essere più frequente nei ceppi non invasivi o comunque distribuita in modo diverso.
2. Sebbene partecipino alla rete di sorveglianza laboratori di tutto il Paese, la distribuzione sul territorio non è omogenea e il campione degli ospedali cui i laboratori fanno capo, non è rappresentativo della realtà nazionale in quanto vi è una prevalenza dei laboratori del Nord. Questi dati quindi, possono essere utilizzati esclusivamente per una descrizione basata sulla numerosità assoluta e non per analisi di incidenza né di inferenza epidemiologica. Questi dati sono tuttavia utili per monitorare trend temporali.
3. Eventuali differenze di distribuzione delle segnalazioni dei ceppi batterici considerati, potrebbero dipendere dal tipo e dalla specializzazione dell'ospedale.
4. Riguardo al tipo di ospedale si hanno informazioni solo sul numero di posti letto, ma non si tiene conto della grandezza e del numero dei reparti "a rischio" di infezioni ospedaliere.

Inoltre è molto difficile stabilire il bacino di utenza dei laboratori e degli ospedali, pertanto non è possibile calcolare l'incidenza delle infezioni causate dai patogeni considerati.

5. La sorveglianza AR-ISS non ha tra i suoi obiettivi l'identificazione di focolai epidemici all'interno degli ospedali. La presenza di un focolaio epidemico potrebbe falsare la proporzione dei batteri antibiotico-resistenti senza che ci sia un reale aumento globale dell'antibiotico-resistenza.
6. La classificazione in pazienti ricoverati e pazienti ambulatoriali/esterni non dà informazioni accurate sull'origine comunitaria o nosocomiale dell'infezione. È possibile, ad esempio, che qualche paziente esterno sia in realtà una "dimissione protetta" o che risieda in una casa per lungodegenti, per cui l'infezione sia da considerarsi associata all'assistenza sanitaria. Inoltre la sorveglianza è mirata all'attività dei laboratori ospedalieri che presumibilmente esaminano la maggior parte delle infezioni invasive, siano esse acquisite in comunità od ospedale.
7. I risultati dei test di sensibilità sono quelli riportati dai laboratori, applicando metodi diversi (manuali od automatici). Gli antibiotici saggiati non sono gli stessi per tutti i laboratori, quindi la numerosità per alcuni antibiotici è ridotta. Inoltre i risultati degli antibiogrammi possono essere trasmessi sia come valore quantitativo che qualitativo. Solo nel primo caso è possibile confermare l'appropriatezza dell'interpretazione, secondo le più recenti linee guida CLSI.
8. La qualità dei dati trasmessi dipende anche dai diversi metodi utilizzati per la raccolta dati: i modelli cartacei sono maggiormente soggetti ad errori di trascrizione/lettura/inserimento. I dati scaricati dai sistemi automatici per la determinazione della sensibilità agli antibiotici contengono meno errori dovuti all'inserimento, ma possono contenere dati non controllati o validati (es. spesso non vi è traccia di test manuali di conferma di risultati anomali).
9. Alcune informazioni sono spesso mancanti poiché i laboratori non dispongono di tutte le informazioni richieste (esempio data di ricovero, patologia di base, ecc.) che si possono ottenere solo consultando le cartelle cliniche. Tale attività comporterebbe un aggravio di lavoro che non tutti i laboratori partecipanti alla sorveglianza possono sostenere.

## Prospettive future

La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS è in continua evoluzione e aggiornamento, nell'ottica di arricchire la descrizione del fenomeno e migliorare la qualità dei dati raccolti.

Nel nuovo protocollo, aggiornato a gennaio 2006, è stato aggiunto il microrganismo *Pseudomonas aeruginosa*, i cui dati di antibiotico-resistenza sono raccolti da settembre 2005. Per *P. aeruginosa* la sorveglianza viene eseguita solo dai laboratori che possono inviare i dati esportandoli direttamente dai sistemi automatizzati, come già avviene per *E. coli*, data la numerosità degli isolamenti. Inoltre è stata ampliata la raccolta dati con l'aggiunta delle segnalazioni di ceppi isolati da liquor, oltre che da sangue, per tutti i microrganismi sotto sorveglianza.

A causa della revisione del sistema web dell'ISS, non è stato ancora possibile predisporre la diffusione sistematica dei risultati della sorveglianza AR-ISS sul sito web: tuttavia, sarà predisposto un bollettino annuale standard con i principali indicatori, simile a questo report.

Data la variabilità delle percentuali di resistenza per periodi inferiori a un anno a causa del limitato numero dei dati raccolti e della non tempestiva risposta dei laboratori, non è utile al momento attuale predisporre report più frequenti.

Dal 2006, grazie a un progetto del Ministero della Salute/CCM (Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie) è stato possibile implementare la raccolta dei ceppi con profili di antibiotico-resistenza selezionati, come riportato nel protocollo AR-ISS e qui sintetizzato:

- *S. aureus*: ceppi meticillino-resistenti con una MIC per la vancomicina  $\geq 4$  mg/mL;
- *S. pneumoniae*: tutti i ceppi isolati da sangue o liquor;
- *E. faecalis/faecium*: i ceppi intermedi e resistenti alla vancomicina (MIC  $\geq 8$  mg/mL o alone di inibizione  $\leq 16$  mm).

Dal punto di vista microbiologico, un'importante questione riguarda la prospettiva di predisporre un sistema di allerta, che permetta di identificare in maniera automatica le segnalazioni di ceppi con profili di antibiotico-resistenza inusuali o "impossibili". Prima di lanciare l'allerta sulla comparsa di ceppi con nuovo profilo di resistenza, le caratteristiche fenotipiche dovrebbero essere riconfermate dal laboratorio che ha isolato i ceppi e da un centro di riferimento (presso il Dipartimento MIPI dell'ISS).

E' necessaria inoltre una maggiore informatizzazione, per cercare di ridurre al minimo l'invio di dati su schede cartacee, in quanto questa modalità di invio comporta un carico di lavoro per il microbiologo per la compilazione delle schede, nonché per l'epidemiologo per l'immissione nel database, e può inoltre comportare errori di trasmissione e inserimento.

La necessità di ottenere dati relativi all'attività diagnostica dei laboratori in modo automatico e in tempo reale, ha spinto allo sviluppo di un progetto *ad hoc*. Questo progetto denominato Micronet, finanziato dal Ministero della Salute (Centro per il Controllo delle Malattie-CCM) e coordinato dall'ISS, si prefigge di creare una sorveglianza epidemiologica sentinella delle infezioni e malattie da agenti microbici basata sulla rilevazione e trasmissione automatica dei risultati di accertamento etiologico infettivo e della resistenza agli antibiotici, validati attraverso i Sistemi Gestionali presenti nei singoli laboratori. Micronet ha quindi tra i suoi obiettivi, la sperimentazione di un sistema di allerta basato sui laboratori attraverso la raccolta di informazioni sulla circolazione di microrganismi usuali e inusuali. L'approccio metodologico parte dalle richieste di esami al laboratorio e si avvale della possibilità di esportare tutti gli accertamenti (positivi e negativi) effettuati nel laboratorio di microbiologia e disponibili nel sistema di refertazione del laboratorio stesso. A luglio 2007 il sistema è in sperimentazione con 12 laboratori che stanno implementando le procedure per la esportazione dei dati in forma automatica. Maggiori informazioni sono disponibili all'indirizzo <http://micronet.cineca.it>.

## Sviluppi internazionali

Il costante rapporto con EARSS, la rete internazionale di sistemi di sorveglianza nazionali mirata ad aggregare dati confrontabili e attendibili sulla resistenza agli antibiotici, ha permesso di ottenere dati comparabili a livello europeo. Il miglioramento dei dati EARSS è oggi un obiettivo all'ECDC (Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie) di Stoccolma, divenuto operativo il 20 maggio 2005, istituito con il regolamento n. 851/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio Europeo del 21 aprile 2004. Il Centro ha il compito di rafforzare la capacità della Comunità Europea e dei singoli Stati membri di proteggere la salute umana attraverso la prevenzione e il controllo delle malattie, nonché di assicurare azioni complementari e coerenti nel settore della sanità pubblica, unendo i compiti e le responsabilità degli Stati membri, delle istituzioni dell'UE e delle organizzazioni internazionali competenti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Heymann DL. Resistance to anti-infective drugs and the threat to public health. *Cell* 2006;124(4):671-5.
2. Davey PG, Malek MM, Parker SE. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoeconomics* 1992;1(6):409-37.
3. Polk RE, Fishman NO. Antimicrobial management: cost and resistance. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). *Principles and practice of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 610-19.
4. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004;10(12 Suppl):S122-S129.
5. Siegel JDM, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>; ultima consultazione 19/11/2007).
6. Consiglio dell'Unione Europea. Una strategia contro la minaccia microbica. *Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee* 1999. Disponibile all'indirizzo: [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/1999/c\\_195/c\\_19519990713it00010003.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/1999/c_195/c_19519990713it00010003.pdf); ultima consultazione 19/11/2007).
7. Commission of the European Communities. *Communication from the commission on a community strategy against antimicrobial resistance*. 2004 Disponibile all'indirizzo: [http://europa.eu/eur-lex/en/com/cnc/2001/com2001\\_0333en.html](http://europa.eu/eur-lex/en/com/cnc/2001/com2001_0333en.html) (ultimo accesso 12/11/2007).
8. Bronzwaer S, Lonnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill* 2004;9(1):30-4.
9. Moro ML, Pantosti A, Boccia D. Antibiotic microbial resistance surveillance in invasive infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*: the EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) project in Italy (April 1999-April 2000). *Ann Ig* 2002;14(5):361-71.
10. Boccia D, D'Ancona F, Salmaso S, Monaco M, Del GM, D'Ambrosio F, *et al.* Antibiotic-resistance in Italy: activity of the first year of the surveillance project AR-ISS. *Ann Ig* 2005;17(2):95-110.
11. Felmingham D, White AR, Jacobs MR, Appelbaum PC, Poupard J, Miller LA, *et al.* The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):ii3-ii21.
12. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):279-85.
13. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, *et al.* Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clin Infect Dis* 1999;28(6):1206-11.
14. Harding I, Felmingham D. PROTEKT years 1-3 (1999-2002): study design and methodology. *J Chemother* 2004;16(60):9-18.
15. Jones RN, Mendes C, Turner PJ, Masterton R. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53(4):247-56.
16. Marchese A, Gualco L, Cochetti I, Montanari MP, Speciale AM, Musumeci SR, *et al.* Antibiotic susceptibility and serotype distribution in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy: results of the SEMPRES surveillance study (2000-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):138-45.

17. Schito GC. Resistance trends in *Streptococcus pneumoniae* (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother* 2004;16(6):19-33.
18. Schito AM, Schito GC, Debbia E, Russo G, Linares J, Cercenado E, *et al.* Antibacterial resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Italy and Spain: data from the PROTEKT surveillance study, 1999-2000. *J Chemother* 2003;15(3):226-34.
19. SIMI Meningiti batteriche. Disponibile all'indirizzo: [http://www.simi.iss.it/meningite\\_batterica.htm](http://www.simi.iss.it/meningite_batterica.htm) (Ultimo aggiornamento: 28 luglio 2006).
20. World Health Organization. WHONET software. WHO; 2008. Disponibile all'indirizzo <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>; ultima consultazione 18/05/2007.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S17*. 17<sup>th</sup> informational supplement. Wayne, PA: CLSI 2007.
22. Francois P, Renzi G, Pittet D, Bento M, Lew D, Harbarth S, *et al.* A novel multiplex real-time PCR assay for rapid typing of major staphylococcal cassette chromosome *mec* elements. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):3309-12.
23. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 2321-51.
24. Jevons MP, COE AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1963;1:904-7.
25. Wenzel RP. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97(3):440-2.
26. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.
27. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). *Principles and practices of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 2392-411.
28. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5(2):83-93.
29. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Ed.). *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 508-13.
30. D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco PL, Rizzo C, *et al.* Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005;23(19):2494-500.
31. Tarallo L, Tancredi F, Schito G, Marchese A, Bella A. Active surveillance of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in Italian children. *Vaccine* 2006;24(47-48):6938-43.
32. Monaco M, Camilli R, D'Ambrosio F, Del GM, Pantosti A. Evolution of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(2):256-9.
33. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, *et al.* Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294(16):2043-51.
34. D'Ancona F, Alfonsi V, Caporali M, Ranghiasi A, Ciofi Degli Atti M. Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy. *Euro Surveill* 2007;12(2).
35. Moellering RC. *Enterococcus* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). *Principles and practices of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 2411-7.
36. Weber SG, Gold HS. *Enterococcus*: an emerging pathogen in hospitals. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(1):49-60.

37. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(2):163-70.
38. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1(8575-6):57-8.
39. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1:S25-S34.
40. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). *Principles and practices of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 2567-86.
41. Jacoby G, Bush K. *Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant  $\beta$ -Lactamases*. Burlington (MA): Lahely clinic; 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.lahey.org/Studies/>; ultima consultazione 01/07/08.
42. Haeggman S, Lofdahl S, Paauw A, Verhoef J, Brisse S. Diversity and evolution of the class A chromosomal beta-lactamase gene in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2400-8.
43. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003;47(4):273-95.
44. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(12):849-55.
45. Panceri ML, Vegni FE, Goglio A, Manisco A, Tambini R, Lizioli A, et al. Aetiology and prognosis of bacteraemia in Italy. *Epidemiol Infect* 2004;132(4):647-54.
46. Varaldo PE, Montanari MP, Biavasco F, Massidda O, Lupidi R. Stafilococchi meticillino-resistenti: aspetti microbiologici e problemi connessi. *GIIO* 1994;1(3):1-7.
47. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(1):50-5.
48. Bronzwaer SL, Buchholz U, Kool JL, Monen J, Schrijnemakers P. EARSS activities and results: update. *Euro Surveill* 2001;6(1):2-5.
49. Agenzia Sanitaria Regionale-Regione Emilia Romagna. *Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, 2003-2005*. Bologna: ASR – Regione Emilia Romagna; 2006. (Dossier 140-2006).
50. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2004*. Bilthoven: EARSS; 2005. Disponibile all'indirizzo: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20annual%20report%202004%20webversie\\_tcm61-25345.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20annual%20report%202004%20webversie_tcm61-25345.pdf); ultima consultazione 19/11/2007.
51. Johnson AP, Pearson A, Duckworth G. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteraemia in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):455-62.
52. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999;340(7):493-501.
53. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de LL, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351(9110): 1212.
54. Howe RA, Bowker KE, Walsh TR, Feest TG, MacGowan AP. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1998;351(9102):602.

55. Bierbaum G, Fuchs K, Lenz W, Szekat C, Sahl HG. Presence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(10):691-6.
  56. Assadullah S, Kakru DK, Thoker MA, Bhat FA, Hussain N, Shah A. Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA. *Indian J Pathol.Microbiol* 2003;21:196-8.
  57. Montagnani F, Stolzuoli L, Zanchi A, Cresti S, Cellesi C. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*: surveillance from 1993 to 2004 in Central Italy. *J Chemother* 2006;18(4):389-93.
  58. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2005*. Bilthoven: EARSS; 2006. Disponibile all'indirizzo: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005\\_tcm61-34899.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005_tcm61-34899.pdf); ultima consultazione 19/11/2007.
  59. Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens. *Chemotherapy* 2004;50 (1):3-10.
  60. McCormick AW, Whitney CG, Farley MM, Lynfield R, Harrison LH, Bennett NM, *et al.* Geographic diversity and temporal trends of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Nat Med* 2003;9(4):424-30.
  61. Deshpande LM, Sader HS, Debbia E, Nicoletti G, Fadda G, Jones RN. Emergence and epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains from Italy: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2001-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54(3):157-64.
  62. Scagnelli M, Pellizer G, de LF, D' Emilio A, Rassu M, Bragagnolo L, *et al.* Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(9):609-16.
  63. Mascini EM, Bonten MJ. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):43-56.
  64. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi D, Marchese A, *et al.* Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006;18(6):589-602.
  65. Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, *et al.* Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol* 2006;44(5):1659-64.
- Masellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32 (2):S94-103.



**APPENDICE**  
**Protocollo operativo AR-ISS**  
*(aggiornato al 2007)*





**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute**  
Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive

**Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate**  
Reparto Malattie Batteriche, Respiratorie e Sistemiche

**AR-ISS**  
**Sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza**  
**basato su laboratori sentinella**

**PROTOCOLLO OPERATIVO**

**aggiornato al 2007**



## RAZIONALE

L'Istituto Superiore di Sanità ha avviato un progetto di ricerca il cui obiettivo primario è il consolidamento di una rete di laboratori di microbiologia clinica per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza.

Il progetto è denominato AR-ISS (Antibiotico-Resistenza – Istituto Superiore di Sanità).

Nell'ambito di AR-ISS viene effettuato uno studio prospettico multicentrico per la rilevazione e l'analisi dei dati di antibiotico-resistenza di alcuni microrganismi di particolare rilevanza clinica responsabili di infezioni invasive.

Lo studio si avvale di: 1) una rete di laboratori partecipanti al progetto su base volontaria, rappresentativi della realtà nazionale per distribuzione sul territorio ed afferenza a strutture ospedaliere, che effettueranno la selezione, l'identificazione e la caratterizzazione del fenotipo di resistenza dei ceppi oggetto di studio; 2) un coordinamento centrale epidemiologico e microbiologico, presso l'ISS, responsabile della raccolta, integrazione, analisi e divulgazione dei dati; del controllo di qualità dei dati pervenuti, nonché della raccolta centralizzata di ceppi selezionati, inviati dai centri sul territorio come successivamente indicato.

Il presente documento illustra in sintesi gli obiettivi dello studio, i metodi, le modalità di rilevazione dei dati e la raccolta dei ceppi.

## DESCRIZIONE DELLO STUDIO

### Obiettivi

- Raccolta di dati di antibiotico-resistenza relativi a isolati di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* responsabili di infezioni invasive (batteriemie e meningiti) attraverso una rete di laboratori sentinella
- Standardizzazione delle procedure di identificazione e dei saggi di sensibilità dei microrganismi oggetto di studio nei laboratori partecipanti tramite la diffusione di protocolli sintetici per il saggio delle resistenze. Al fine di valutare la comparabilità dei dati viene inoltre organizzato un controllo di qualità esterno
- Istituzione di una ceppoteca su base nazionale che contenga ceppi con profili di resistenza di particolare interesse scientifico, da tenere a disposizione per ulteriori caratterizzazioni e indagini.

### Metodi

#### Popolazione oggetto di studio

Sarà richiesto di segnalare i dati del primo isolamento da sangue o liquor delle "nuove infezioni invasive" sostenute da *S. aureus*, *E. faecalis/faecium*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae/oxytoca*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Si definisce "nuova infezione invasiva": (1) il primo isolamento da sangue o liquor di un paziente; (2) l'isolamento dello stesso patogeno ottenuto almeno dopo 1 mese (30 giorni) dalla segnalazione precedente, indipendentemente da eventuali isolamenti occorsi nel frattempo; (3) l'isolamento di un patogeno diverso.

La rilevazione riguarda sia le infezioni nosocomiali che le infezioni comunitarie.

NOTA: qualora sia isolato lo stesso patogeno da sangue o liquor dovrebbe essere riportato il dato dell'isolamento da liquor.

### **Raccolta dei dati**

I laboratori afferenti allo studio devono segnalare ogni nuova infezione invasiva che risponda ai criteri del precedente punto, indipendentemente dal profilo di antibiotico-resistenza del patogeno isolato. Le procedure consigliate per la determinazione della sensibilità agli antibiotici sono descritte in Allegato 1.

Nel caso di *E. coli* e *P. aeruginosa* la sorveglianza verrà eseguita solo dai laboratori che potranno inviare i dati scaricati direttamente dai sistemi automatizzati.

Le informazioni di interesse che dovranno essere raccolte includono: i codici univoci dei pazienti, alcuni dati anagrafici e clinici del paziente, i dati relativi al campione e i risultati dei saggi per l'antibiotico-resistenza (qualitativi e quantitativi).

### **Invio dei dati**

Sono previste 4 modalità di invio dei dati, che i laboratori potranno scegliere compatibilmente alle loro esigenze e disponibilità tecniche:

- via fax o posta mediante schede di rilevazione cartacee (Allegato2);
- su dischetto o per posta elettronica in formato WHONET (software creato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la gestione dei dati di antibiotico-resistenza che verrà distribuito gratuitamente a chi ne farà richiesta);
- su dischetto o per posta elettronica così come scaricati dagli strumenti automatizzati. I dati così ottenuti saranno convertiti presso l'ISS in un formato compatibile con il software WHONET;
- immissione diretta dei dati sul sito web del progetto all'indirizzo <http://www.AR-ISS.iss.it>. Questo metodo è consigliato per chi ha fino a 15 isolati per mese. L'accesso avviene mediante l'assegnazione di un account (utente e password).

### **Durata della rilevazione**

La rilevazione è continua, ma l'invio dei dati al CNESPS dell'ISS avverrà a scadenza trimestrale.

### **Raccolta dei ceppi**

È prevista la raccolta presso l'Istituto Superiore di Sanità di ceppi batterici selezionati allo scopo di approfondire alcune tematiche di interesse nazionale, quali la sierotipizzazione di *S. pneumoniae*, la resistenza ai glicopeptidi in *S. aureus*. I laboratori dovranno conservare e successivamente inviare i ceppi isolati che soddisfano i seguenti requisiti:

- *Staphylococcus aureus*: **sia ceppi meticillino-resistenti che meticillino-sensibili** con una MIC per la vancomicina  $\geq 4$   $\mu\text{g/mL}$ ;
- *Streptococcus pneumoniae*: tutti i ceppi (da sangue o liquor);
- *Enterococcus faecalis/faecium*: i ceppi intermedi o resistenti alla vancomicina (MIC  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$  o alone di inibizione  $\leq 16$  mm).

## **COORDINAMENTO**

### **Coordinamento epidemiologico**

Fortunato "Paolo" D'Ancona  
Valeria Alfonsi

*Centro Nazionale di Epidemiologia,  
Sorveglianza e Promozione della Salute*  
Reperto Malattie Infettive  
Istituto Superiore di Sanità

email: AR-ISS@iss.it  
Tel: 06 49904274/4260/4278  
Fax: 06 44232444

### **Coordinamento microbiologico**

Annalisa Pantosti  
Monica Monaco  
Fabio D'Ambrosio

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie  
ed Immunomediate*  
Reperto Malattie Batteriche, Respiratorie e Sistemiche  
Istituto Superiore di Sanità

email: bmm1@iss.it  
Tel: 06 49902331  
Fax: 06 49387112

## Allegato 1. Schede operative (aggiornate 2007)

### SCHEDA OPERATIVA "AR-ISS"- *Staphylococcus aureus*

#### Protocollo per lo studio della resistenza alla meticillina e alla vancomicina in ceppi di *S.aureus* isolati da sangue o liquor

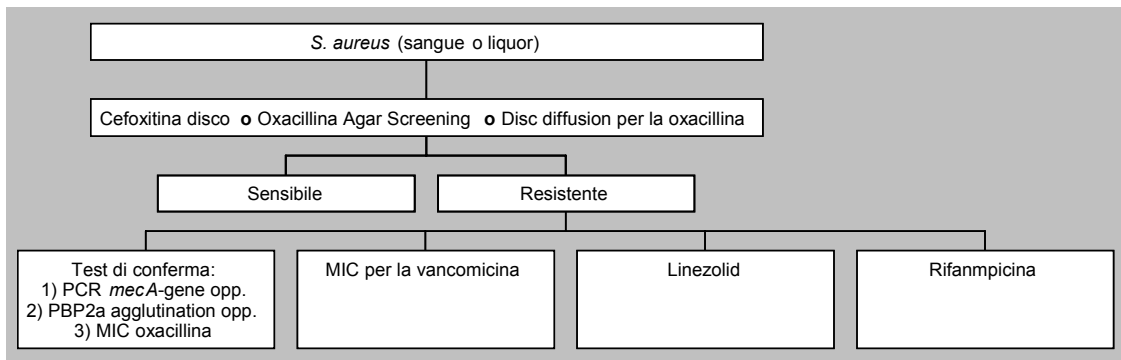
##### Obiettivo

Studiare la resistenza alla meticillina e alla vancomicina in ceppi di *S. aureus* isolati da sangue e liquor.

##### Definizione di caso

Il primo isolamento da sangue o liquor per paziente con un'infezione invasiva da *S. aureus*.

##### Procedure consigliate



#### Determinazione di ceppo resistente alla meticillina (MRSA)

##### Test di screening

La procedura più affidabile secondo CLSI è il test di screening con cefoxitina (diffusione in agar) utilizzando dischetti di cefoxitina 30 µg su piastre di Mueller Hinton (contenenti cationi). Per l'interpretazione vedi Tab. 1.

In alternativa: test di screening su agar per l'oxacillina (crescita su piastre contenenti 6 µg/mL di oxacillina, disponibili in commercio), oppure diffusione in agar con oxacillina utilizzando dischetti da 1 µg. Per l'interpretazione vedi Tab. 1.

Tab.1 *Breakpoint* per l'interpretazione dei risultati del Test di screening per la resistenza alla meticillina

MH agar +	Sensibile	Intermedio	Resistente
cefoxitina (30 µg)	≥ 20	-	≤ 19
oxacillina (1 µg)	≥ 13	11-12	≤ 10

##### Test di conferma

Per i ceppi resistenti o intermedi alla meticillina con i metodi di screening si deve procedere con uno dei seguenti metodi di conferma:

1. test PCR per il gene *mecA* oppure
2. test commerciale di agglutinazione della PBP2a oppure
3. determinazione della MIC all'oxacillina

I ceppi confermati come MRSA devono essere saggiati per la resistenza alla vancomicina mediante **test di screening** (piastre contenenti 6 µg/mL di vancomicina) oppure **MIC** oppure **E-test**. Un test di screening positivo deve essere comunque confermato mediante MIC o E-test (vedi procedure per la identificazione dei ceppi VISA/VRSA).

**ATTENZIONE**: Non tutti i metodi automatizzati permettono di riconoscere i ceppi VISA/VRSA.

Nei ceppi MRSA possibilmente saggiare anche sensibilità alla rifampicina e linezolid.

### Dati richiesti

Registrare sulle apposite schede di rilevazione il risultato di sensibilità alla oxacillina di tutti i ceppi isolati. In caso d'esecuzione del metodo diffusione in agar o della MIC, riportare i valori quantitativi. Dovranno essere riportati solo i dati relativi al primo isolamento per paziente. Un isolamento dello stesso patogeno, dallo stesso paziente, effettuato nell'arco del mese successivo al primo referto, deve essere considerato un isolamento ripetuto, indipendentemente dal profilo di resistenza osservato e pertanto non deve essere riportato.

### Ceppi da conservare

Dovranno essere conservati ed inviati i ceppi di MRSA che presentano un valore di MIC per la vancomicina  $\geq 4$  µg/mL.

Si suggerisce anche di inviare ceppi di MRSA isolati da pazienti con infezioni contratte in comunità, specie infezioni della cute o polmoniti necrotizzanti.

### Procedure consigliate per la identificazione di ceppi VISA/VRSA

#### Test di screening su piastra

Si possono utilizzare piastre di Mueller Hinton contenenti 6 µg/mL di vancomicina (reperibili in commercio) oppure piastre contenenti 5 µg/mL di teicoplanina.

Inoculare 3-5 colonie del ceppo da testare in brodo *Brain Heart infusion* (brodo cuore/cervello), overnight. Piastrare 10 µL della coltura su una piastra antibiotata. Le piastre devono essere incubate per 48 h. La crescita di una o più colonie viene considerata positiva.

In caso di positività al test di screening si deve procedere con E-test.

#### Test di screening mediante E-test

L'inoculo per l'E-test deve essere preparato in brodo *Brain Heart infusion* con una densità pari a 2 Mc Farland. 200 µL di questa sospensione devono essere piastrati uniformemente con un tampone su una piastra di *Brain Heart infusion agar*. Quando l'inoculo è ben assorbito applicare le strisce di E-test (vancomicina e teicoplanina oppure teicoplanina da sola). Le piastre devono essere incubate per 48 h e quindi osservate attentamente per rilevare l'eventuale presenza di piccole colonie all'interno dell'ellisse dell'E-test.

Per l'interpretazione dei risultati, vedi Tab. 2.

Tab.2. *Breakpoint* per l'interpretazione dei risultati del Test di screening mediante E-test per VISA/VRSA

	Vancomicina		Teicoplanina
VISA/VRSA	$\geq 8$ µg/mL	+	$\geq 8$ µg/mL
	<b>oppure</b>		
			$\geq 12$ µg/mL

L'isolamento di un presunto VISA/VRSA deve essere tempestivamente comunicato all'ISS ed il ceppo deve essere conservato e spedito per ulteriori indagini.



## SCHEDA OPERATIVA “AR-ISS” – *Streptococcus pneumoniae*

### Protocollo per lo studio della penicillino-resistenza in ceppi di *S. pneumoniae* isolati da sangue o liquor

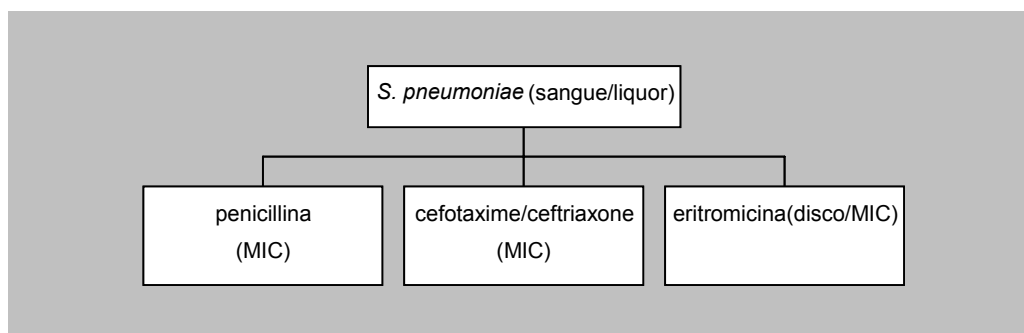
#### Obiettivo

Studiare la resistenza alla penicillina e ai macrolidi in ceppi di *S. pneumoniae* isolati da sangue e liquor.

#### Definizione di caso

Il primo isolamento da sangue o liquor per paziente con una infezione invasiva da *S. pneumoniae*.

#### Procedure consigliate



La sensibilità alla penicillina può essere saggiata direttamente determinando la MIC per la penicillina mediante microdiluzione in brodo o E-test.

In caso di ceppi non sensibili alla penicillina ( $MIC \geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ ) si raccomanda di saggiare e riportare anche il risultato di sensibilità a una cefalosporina di terza generazione (cefotaxime o ceftriaxone).

A fini epidemiologici si raccomanda di testare anche la sensibilità all'eritromicina e a un fluorochinolone, sebbene queste molecole non siano utilizzate nel trattamento delle infezioni invasive da pneumococco.

#### Dati richiesti

Se possibile riportare i valori quantitativi (aloni di inibizione o valore della MIC).

Dovranno essere riportati solo i dati relativi al primo isolamento per paziente. Un isolamento dello stesso patogeno, dallo stesso paziente, effettuato nell'arco del mese successivo al primo referto, deve essere considerato un isolamento ripetuto, indipendentemente dal profilo di resistenza osservato e pertanto non deve essere riportato.

In caso di isolamento multiplo da sangue e liquor dallo stesso paziente, riportare solo i risultati dell'isolamento da liquor.

#### Ceppi da conservare

Dovranno essere conservati ed inviati tutti i ceppi di *S. pneumoniae* isolati da sangue o liquor, indipendentemente dal profilo di resistenza osservato.

## SCHEDA OPERATIVA “AR-ISS” – *Enterococcus faecalis/faecium*

### Protocollo per lo studio della resistenza in ceppi di *E. faecalis/faecium* isolati da sangue o liquor

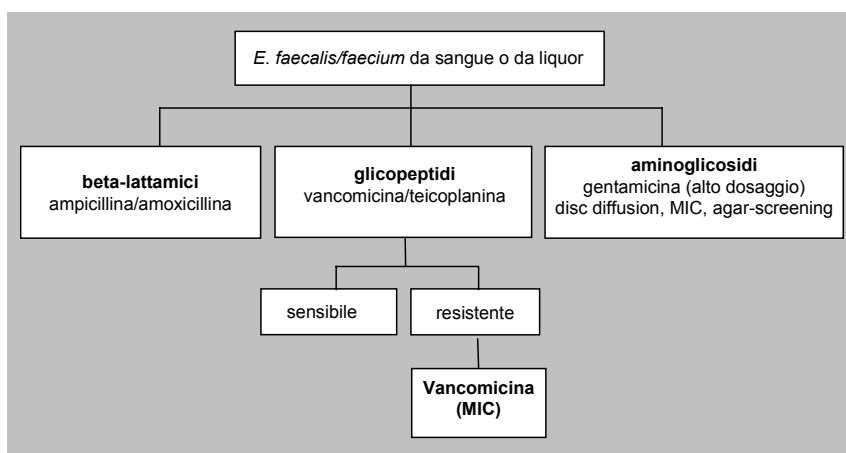
#### Obiettivo

Studiare la resistenza ai glicopeptidi in ceppi di *E. faecalis/faecium* isolati da sangue o liquor. È fondamentale poter distinguere tra le specie *E. faecalis* ed *E. faecium*, pertanto l'identificazione deve essere eseguita fino al livello di specie.

#### Definizione di caso

Il primo isolamento da sangue o liquor per paziente con un'infezione invasiva da *E. faecalis/faecium*.

#### Procedure consigliate



Si consiglia di saggiare la resistenza nei confronti di entrambi i glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina). Attenzione: il metodo della diffusione in agar non è attendibile. La resistenza deve essere saggiata mediante MIC (microdiluzione o E-test)

Si può utilizzare una piastra di screening, contenente 6 µg/mL di vancomicina (reperibile in commercio). La crescita anche di una sola colonia è considerata indicativa di resistenza. In questi casi, si deve allestire un saggio per determinare la MIC per confermare il risultato.

Si consiglia di saggiare anche un beta-lattamico (ampicillina), e un aminoglicoside (gentamicina ad alto dosaggio). Alti livelli di resistenza agli aminoglicosidi sono associati a mancanza dell'effetto sinergico con un beta-lattamico o un glicopeptide. Lo screening per questo tipo di resistenza può essere fatto mediante diffusione in agar impiegando dischetti ad alta concentrazione di gentamicina (120 µg). In presenza di un risultato di resistenza intermedia (7-9 mm di aloni di inibizione), il test deve essere considerato non conclusivo e si dovrebbe allestire un saggio per determinare la MIC.

Altri antibiotici possibilmente da saggiare: streptomicina, tetraciclina, linezolid, quinopristin/dalfopristin.

#### Dati richiesti

Registrare sulle apposite schede di rilevazione il risultato di sensibilità agli antibiotici di tutti i ceppi isolati.

Se possibile, riportare i valori quantitativi (aloni di inibizione o valore della MIC).

Dovranno essere riportati solo i dati relativi al primo isolamento per paziente. Un isolamento dello stesso patogeno, dallo stesso paziente, effettuato nell'arco del mese successivo al primo referto, deve essere considerato un isolamento ripetuto, indipendentemente dal profilo di resistenza osservato e pertanto non deve essere riportato.

#### Ceppi da conservare

Dovranno essere conservati ed inviati tutti i ceppi di *E. faecalis/faecium* intermedi o resistenti alla vancomicina (MIC ≥ 8 µg/mL o aloni di inibizione ≤16 mm).

## SCHEDA OPERATIVA “AR-ISS” - *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*

### Protocollo per lo studio della produzione di ESBL in ceppi di *K. pneumoniae/oxytoca* isolati da sangue o liquor

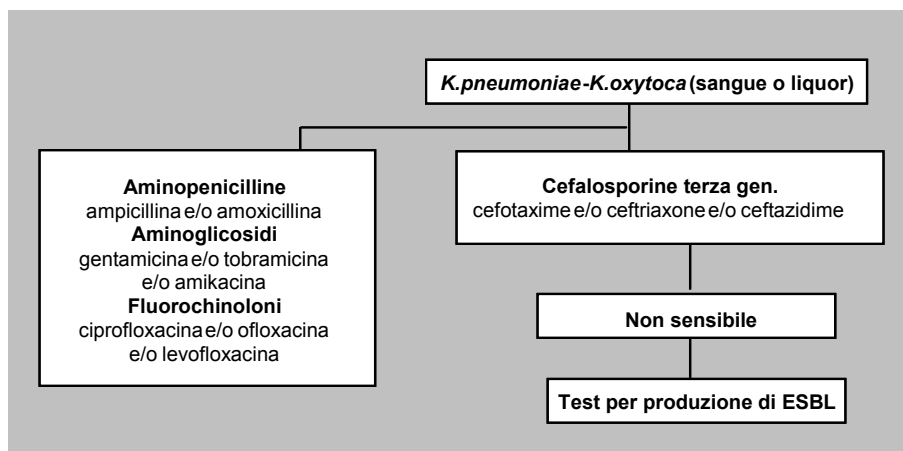
#### Obiettivo

Studiare la produzione di ESBL in ceppi di *K. pneumoniae/oxytoca* isolati da sangue o liquor. È fondamentale poter distinguere tra *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*, pertanto l'identificazione deve essere eseguita fino al livello di specie.

#### Definizione di caso

Il primo isolamento da sangue o liquor per paziente con un'infezione invasiva da *K. pneumoniae* o *K. oxytoca*

#### Procedure consigliate



#### Sospetto di ESBL

La produzione di ESBL può essere sospettata in tutti quei ceppi che presentano una ridotta sensibilità nei confronti di almeno uno degli antibiotici riportati in Tabella 3 secondo i criteri proposti da CLSI.

Diffusione in agar	MIC
Cefpodoxime 10 µg ≤ 22 mm	Cefpodoxime ≥ 8 µg/mL
Ceftazidime 30 µg ≤ 22 mm	Ceftazidime ≥ 2 µg/mL
Aztreonam 30 µg ≤ 27 mm	Aztreonam ≥ 2 µg/mL
Cefotaxime 30 µg ≤ 27 mm	Cefotaxime ≥ 2 µg/mL
Ceftriaxone 30 µg ≤ 25 mm	Ceftriaxone ≥ 2 µg/mL

#### Procedure consigliate per il test di conferma

I metodi consigliati per il saggio di conferma della produzione di ESBL sono illustrate di seguito.

#### E-test

Attualmente esistono in commercio delle strisce di E-test utili allo screening delle ESBL, contenenti ceftazidime/cefotaxime + acido clavulanico oppure cefotaxime/cefotaxime + acido clavulanico.

Per la procedura e l'interpretazione dei risultati attenersi alle indicazioni della Ditta produttrice, come di seguito riportato

Ceppi non produttori di ESBL	Ceppi produttori di ESBL
$\left[ \frac{\text{MIC cefalosporina}}{\text{MIC cefalosporina + acido clavulanico}} \right] < 8$	$\left[ \frac{\text{MIC cefalosporina}}{\text{MIC cefalosporina + acido clavulanico}} \right] \geq 8$

### Doppio disco combinazione

Sono attualmente in commercio combinazioni già pronte di dischetti imbevuti di cefotaxime/acido clavulanico o ceftazidime/acido clavulanico. Un aumento  $\geq 5$  mm dell'alone di inibizione intorno al dischetto con clavulanato, rispetto all'alone ottenuto saggiando l'antibiotico non combinato con l'inibitore, è indicativo della produzione di ESBL, come di seguito riportato.

Ceppi non produttori di ESBL	Ceppi produttori di ESBL
(alone cefalosporina + acido clavulanico) – alone cefalosporina < 5mm	(alone cefalosporina+acido clavulanico) – alone cefalosporina $\geq 5$ mm

### Doppio disco classico

Porre un dischetto da 30  $\mu$ g di aztreonam, uno di ceftazidime, uno di cefotaxime e uno di ceftriaxone, attorno a un dischetto di amoxicillina/acido clavulanico (20 $\mu$ +10 $\mu$ g); la distanza dal centro del dischetto centrale deve essere di 30 mm rispetto a ogni centro dei dischetti periferici. La lettura dell'alone in millimetri deve essere fatta dal lato esterno di ciascun dischetto periferico. La presenza di una distorsione dell'alone verso il dischetto di amoxicillina/acido clavulanico conferma la produzione di ESBL.

**ATTENZIONE:** La produzione di ESBL viene indicata anche da molti metodi automatizzati, ma la sensibilità non è sempre pari ai metodi manuali.

Un ceppo produttore di ESBL va refertato come resistente a tutte le cefalosporine, le penicilline ed aztreonam anche se risulta sensibile nei saggi *in vitro*.

### Dati richiesti

Registrare sulle apposite schede di rilevazione il risultato di sensibilità nei confronti degli antibiotici saggiati.

Se possibile riportare i valori quantitativi (aloni di inibizione o valore della MIC).

Dovranno essere riportati solo i dati relativi al primo isolamento per paziente. Un isolamento dello stesso patogeno, dallo stesso paziente, effettuato nell'arco del mese successivo al primo referto, deve essere considerato un isolamento ripetuto, indipendentemente dal profilo di resistenza osservato e pertanto non deve essere riportato.

### Altri antibiotici possibilmente da saggiare

Imipenem/meropenem, piperacillina-tazobactam, co-trimoxazolo.

## Allegato 2. Schede di rilevazione (aggiornate 2007)

Codice del laboratorio
------------------------

### Scheda di Rilevazione "AR-ISS" *Staphylococcus aureus* – isolati da sangue o liquor

Si prega di inviare i dati richiesti, relativi al **primo isolamento** per paziente con infezione invasiva da *S. aureus*.  
Per la compilazione vedi istruzioni allegate.

<b>Dati del campione</b>		
Codice del campione	max. 12 caratteri	-----
Materiale	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Sangue <input type="checkbox"/> Liquor
Data del prelievo	gg/mm/anno	-- / -- / ----

	S / I / R (qualitativo)	Alone di inibizione (mm)	MIC (mg/l)
<b>Test di screening</b>			
<input type="checkbox"/> Cefoxitina (dischetto da 30 µg)	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Oxacillina (dischetto da 1 µg)	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Oxacillina (piastra antibiotata, 6 µg)	__	-----	-----
<b>Antibiogramma</b>			
<input type="checkbox"/> Penicillina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Vancomicina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Rifampicina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Linezolid	__	__ __	-----
<b>Opzionali</b>			
<input type="checkbox"/> Amoxicillina/Ac. clavulanico	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Oxacillina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Teicoplanina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Ciprofloxacina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Eritromicina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Clindamicina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Gentamicina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Tetraciclina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Co-trimossazolo	__	__ __	-----
<b>Test di conferma per MRSA:</b> <input type="checkbox"/> PCR <i>mecA</i> -gene <input type="checkbox"/> PBP2a <input type="checkbox"/> MIC oxacillina			

<b>Dati relativi al paziente</b>		
Codice identificativo del paziente max 12 caratteri		-----
Nome e Cognome		-----
Sesso	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina <input type="checkbox"/> Non noto
Mese + Anno di nascita	mm/anno	-- / ----

<b>Dati relativi al ricovero</b>		
Nome dell'ospedale		-----
Regime di ricovero	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Ricoverato <input type="checkbox"/> Day hospital <input type="checkbox"/> Non noto
Data di ricovero	gg/mm/anno	-- / -- / ----
Tipo di reparto		<input type="checkbox"/> Chirurgia <input type="checkbox"/> Terapia Intensiva <input type="checkbox"/> Medicina <input type="checkbox"/> Pediatria/neonatologia <input type="checkbox"/> Malattie infettive <input type="checkbox"/> Altro: -----

Inviare la presente scheda a: AR-ISS - Istituto Superiore di Sanità, CNESPS. Viale Regina Elena 299, 00161 Roma Fax: 06/44232444, Tel:06/49904274-4260, email: ariss@iss.it



Codice del laboratorio

**Scheda di rilevazione "AR-ISS"**  
***Enterococcus faecium* e *faecalis* – isolati da sangue o liquor**

Si prega di inviare i dati richiesti, relativi al **primo isolamento** per paziente con infezione invasiva da *E. faecium* o *E. faecalis*. Per la compilazione vedi istruzioni allegate.

<b>Dati del campione</b>		<input type="checkbox"/> Sangue	<input type="checkbox"/> Liquor
Materiale	barrare la casella	<input type="checkbox"/> <i>E. faecium</i>	<input type="checkbox"/> <i>E. faecalis</i> <input type="checkbox"/> <i>Enterococcus</i> spp
Patogeno			
Codice del campione	max. 12 caratteri		-----
Data del prelievo	gg/mm/anno		-- / -- / ----

Antibiogramma	S / I / R (qualitativo)	Alone di inibizione (mm)	MIC (mg/l)
<input type="checkbox"/> Penicillina	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Ampicillina/amoxicillina	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Streptomicina (Alto dosaggio)	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Gentamicina (Alto dosaggio)	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Vancomicina (*)	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Teicoplanina (*)	_	_   _	-----
<b>Opzionali</b>			
<input type="checkbox"/> Eritromicina	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Tetraciclina	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Co-trimossazolo	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Linezolid	_	_   _	-----
<input type="checkbox"/> Quinupristin/Dalfopristin (solo per <i>E. faecium</i> )	_	_   _	-----

(\*) Attenzione: il metodo della diffusione in agar non è attendibile. Vedi scheda operativa

<b>Dati relativi al paziente</b>		
Codice identificativo del paziente	max. 12 caratteri	-----
Nome e Cognome		-----
Sesso	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina <input type="checkbox"/> Non noto
Mese + Anno di nascita	mm/anno	-- / ----

<b>Dati del ricovero</b>		
Nome dell'ospedale		-----
Regime di ricovero	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Ricoverato <input type="checkbox"/> Day hospital <input type="checkbox"/> Non noto
Data di ricovero	gg/mm/anno	-- / -- / ----
Reparto di ricovero	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Chirurgia <input type="checkbox"/> Terapia Intensiva
		<input type="checkbox"/> Medicina <input type="checkbox"/> Pediatria/neonatalogia
		<input type="checkbox"/> Malattie infettive <input type="checkbox"/> Altro: -----

**Inviare la presente scheda a:** AR-ISS - Istituto Superiore di Sanità, CNESPS. Viale Regina Elena 299, 00161 Roma Fax: 06/44232444, Tel:06/49904274-4260, email: ariss@iss.it

Codice del laboratorio

### Scheda di Rilevazione "AR-ISS"- *Klebsiella pneumoniae* o *Klebsiella oxytoca* isolati da sangue o liquor

Si prega di inviare i dati richiesti, relativi al primo isolamento da **sangue o liquor** per paziente con una infezione invasiva da *Klebsiella pneumoniae* o *Klebsiella oxytoca*. Per la compilazione vedi istruzioni allegate.

<b>Dati del campione</b>		
Materiale	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Sangue <input type="checkbox"/> Liquor
Patogeno		<input type="checkbox"/> <i>K. pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>K. oxytoca</i> <input type="checkbox"/> <i>Klebsiella</i> spp
Codice del campione	max. 12 caratteri	-----
Data del prelievo	gg/mm/anno	-- / -- / ----

Antibiogramma	S/I/R (qualitativo)	Alone di inibizione (mm)	MIC (mg/l)
<input type="checkbox"/> Ampicillina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Amoxicillina/ac. Clavulanico	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Cefotaxime <b>e/o</b>	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Ceftriaxone	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Ceftazidime	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Aztreonam	__	__ __	-----
Potenziale produttore di ESBL mediante test di screening ?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
<b>Test di conferma per la produzione di ESBL</b>	<input type="checkbox"/> Non eseguito <input type="checkbox"/> Doppio Disco <input type="checkbox"/> E-test		
<b>Opzionali</b>			
<input type="checkbox"/> Amikacina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Gentamicina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Ciprofloxacina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Piperacillina	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Piperacillina+tazobactam	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Imipenem	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Meropenem	__	__ __	-----
<input type="checkbox"/> Co-trimossazolo	__	__ __	-----

<b>Dati relativi al paziente</b>		
Codice identificativo del paziente	max. 12 caratteri	-----
Nome e Cognome		-----
Sesso	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina <input type="checkbox"/> Non noto
Mese+ Anno di nascita	mm/anno	-- / ----

<b>Dati relativi al ricovero</b>		
Nome dell'ospedale		-----
Regime di ricovero	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Ricoverato <input type="checkbox"/> Day hospital <input type="checkbox"/> Non noto
Data di ricovero	gg/mm/anno	-- / -- / ----
Reperto di ricovero	barrare la casella	<input type="checkbox"/> Chirurgia <input type="checkbox"/> Terapia Intensiva <input type="checkbox"/> Medicina <input type="checkbox"/> Pediatria/neonatologia <input type="checkbox"/> Malattie infettive <input type="checkbox"/> Altro: -----

Inviare la presente scheda a: AR-ISS - Istituto Superiore di Sanità, CNESPS. Viale Regina Elena 299, 00161 Roma Fax: 06/44232444, Tel:06/49904274-4260, email: ariss@iss.it



**Istruzioni per la compilazione delle schede di rilevazione:**

- Usare una scheda di rilevazione per isolato
- Non sono previste schede di rilevazione per *Escherichia coli* e *Pseudomans aeruginosa* poiché la rilevazione dei dati di resistenza per questi microrganismi avviene solo su supporto informatico;
- Inviare i dati richiesti relativi solo al primo isolamento per paziente. Si considera un isolamento ripetuto, un ceppo della stessa specie prelevato dallo stesso paziente entro il mese successivo (30 giorni) al precedente isolamento, anche se con antibiogramma differente;
- Compilazione dei campi:
 

<b>Codice del campione</b>	Obbligatorio
<b>Materiale</b>	Obbligatorio distinguere tra sangue e liquor
<b>Patogeno</b>	Obbligatorio distinguere tra le diverse specie per i generi <i>Enterococcus</i> e <i>Klebsiella</i>
<b>Antibiogramma</b>	Se possibile riportare valori quantitativi e qualitativi
<b>Data del prelievo</b>	Obbligatorio
<b>Codice identificativo paziente</b>	Obbligatorio. Qualora il laboratorio non utilizzi un codice identificativo del paziente, indicare nome e cognome del paziente.
<b>Nome e cognome</b>	Obbligatorio, qualora non venga riportato il codice identificativo del paziente.
<b>Mese anno di nascita</b>	Obbligatorio
<b>Regime di ricovero</b>	Opzionale
<b>Data di ricovero</b>	Obbligatorio, per distinguere tra infezione ospedaliera e comunitaria
<b>Reparto di ricovero</b>	Indicare a quale tipologia di reparto, tra le 6 proposte, è ascrivibile il reparto in cui il paziente è ricoverato.
<b>Diagnosi</b>	Obbligatorio, per <i>S. pneumoniae</i>

**Inviare le schede compilate** : AR-ISS

Istituto Superiore di Sanità, CNESPS

Viale Regina Elena 299, 00161 Roma Fax: 06/44232444, Tel:06/49904274-4278

Contatto: Dr. Fortunato Paolo D'Ancona - Dr.ssa Valeria Alfonsi

email: ariss@iss.it

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, dicembre 2007 (n. 4) 15° Suppl.*