



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

Assessorati alla Sanità Regioni Statuto ordinario e speciale	Stato maggiore della difesa Ispettorato generale della sanità
Assessorati alla Sanità Province Autonome Trento e Bolzano	Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale Luigi Sacco
U.S.M.A.F. – S.A.S.N.	Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri
Direzione Generale della programmazione sanitaria	Comando carabinieri tutela della salute – NAS sede centrale
Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari	Istituto Superiore di Sanità
Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione	Croce rossa italiana Reparto nazionale di sanità pubblica
Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS “Lazzaro Spallanzani”
Direzione Generale della ricerca	Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)
Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali	Componenti del Gruppo Tecnico di Coordinamento della Strategia nazionale di contrasto dell'AMR
AIFA	
Ministero della difesa	

**OGGETTO: Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS)
Protocollo 2019.**

L'antibiotico-resistenza (AMR) è uno dei principali problemi di Sanità Pubblica ed ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite, la Commissione Europea e il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie Infettive (European Center for Disease Prevention and Control - ECDC) a lanciare l'allarme a livello internazionale e a promuovere iniziative finalizzate al suo controllo.

Nel 2017 il Ministero della Salute ha pubblicato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020, fissando il percorso che le istituzioni nazionali, regionali e locali devono compiere per un miglior controllo della resistenza agli antibiotici nei prossimi anni. In esso viene ribadita l'importanza della sorveglianza che ha il compito di fornire dati validi e rappresentativi per il monitoraggio delle resistenze nel tempo.

Nel settore “Sorveglianza dell'AMR in ambito umano” il PNCAR individua come obiettivo generale “il rafforzamento della sorveglianza dell'AMR come attività stabile e rappresentativa della realtà del nostro

paese” e indica le azioni da intraprendere a livello nazionale e regionale nonché gli indicatori per seguirne il processo. Obiettivo a breve termine (2017-2018) del PNCAR è quello di “migliorare la performance della sorveglianza nazionale (AR-ISS) e la sua copertura territoriale, promuovendo l’attivazione di sorveglianze regionali e garantendo la partecipazione alla sorveglianza nazionale di tutte le regioni in formato integrato o, almeno, interoperabile”.

La sorveglianza nazionale AR-ISS (Antibiotico-Resistenza–Istituto Superiore di Sanità) è attiva dal 2001 con il coordinamento dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si serve di una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia che, su base annuale, inviano i dati di sensibilità agli antibiotici (ottenuti nella routine di laboratorio) per alcuni patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico. La partecipazione alla sorveglianza è su base volontaria.

L’obiettivo generale di questa sorveglianza è descrivere le caratteristiche epidemiologiche dell’antibiotico-resistenza in un gruppo selezionato di specie batteriche isolate da infezioni di rilevanza clinica (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni associate all’assistenza sanitaria che infezioni acquisite in ambito comunitario. Tali dati sono essenziali per sostenere le azioni di contrasto dell’antibiotico-resistenza e monitorare nel tempo il loro impatto.

Nel 2017, AR-ISS ha raccolto i dati di sensibilità agli antibiotici da 56 laboratori di microbiologia – che rappresentano il 21% delle giornate di degenza dei pazienti ricoverati in Italia nelle strutture del SSN (ospedali pubblici o privati convenzionati) - in 19 regioni o province autonome.

Dal 2017 la sorveglianza AR-ISS è stata individuata nel DPCM del 3 marzo 2017 “Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie” come sistema di sorveglianza di rilevanza nazionale istituito a livello centrale presso l’Istituto Superiore di Sanità.

I dati della sorveglianza AR-ISS confluiscono, come dati rappresentativi dell’Italia, nella sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), coordinata dall’ECDC, un network di reti nazionali che raccoglie i dati dei paesi UE, li analizza e li dissemina, evidenziando trend temporali e geografici. Poiché nel corso del 2018 l’Italia si è candidata alla partecipazione al sistema di sorveglianza dell’antibiotico-resistenza GLASS organizzato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, già dal 2019 i dati della rete AR-ISS potrebbero confluire anche in quest’altra rete internazionale.

L’aggiornamento del protocollo AR-ISS rappresenta il primo passo per migliorare la performance della sorveglianza nazionale. Il **protocollo AR-ISS 2019** è stato predisposto nell’ambito del Gruppo Tecnico di Coordinamento (GTC) della strategia nazionale di contrasto dell’AMR e del PNCAR e si focalizza sugli obiettivi, i metodi e le modalità di rilevazione dei dati del sistema di sorveglianza AR-ISS, aggiornati sulla base delle attuali condizioni ed esigenze del PNCAR.

È previsto che tale protocollo venga aggiornato periodicamente (annualmente).

Il protocollo include anche un **documento che esplicita il set di requisiti minimi che i laboratori partecipanti alla sorveglianza devono possedere**, allo scopo di definire gli standard minimi di qualità per i laboratori diagnostici che forniscono dati alla sorveglianza AR-ISS.

Si fornisce, pertanto, in allegato il citato protocollo AR-ISS 2019, con preghiera di dare la massima diffusione alla presente nota presso le strutture sanitarie, inclusi presidi ed aziende ospedaliere.

Referente:

Dr.ssa Stefania Iannazzo

Il Direttore dell’Ufficio 5

Dott. Francesco Maraglino

Il Direttore Generale DGPRES
***F.to Dott. Claudio D’Amario**

****“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell’art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993”***



Istituto Superiore di Sanità

Dipartimento di Malattie Infettive

AR-ISS

Sistema nazionale di sorveglianza sentinella
dell'antibiotico-resistenza

Protocollo 2019

versione 11 gennaio 2019

1. INTRODUZIONE

L'antibiotico-resistenza (AMR) è uno dei principali problemi di Sanità Pubblica ed ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite, la Commissione Europea e il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie Infettive (European Center for Disease Control - ECDC) a lanciare l'allarme a livello internazionale e a promuovere iniziative finalizzate al suo controllo.

Nel 2017 il Ministero della Salute ha pubblicato il Piano nazionale di contrasto della antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020, fissando il percorso che le istituzioni nazionali, regionali e locali devono compiere per un miglior controllo della resistenza agli antibiotici nei prossimi anni. In esso viene ribadita l'importanza della sorveglianza che ha il compito di fornire dati validi e rappresentativi per il monitoraggio delle resistenze nel tempo.

Nel settore "Sorveglianza dell'AMR in ambito umano" il PNCAR individua come obiettivo generale "il rafforzamento della sorveglianza dell'AMR come attività stabile e rappresentativa della realtà del nostro paese" e indica le azioni da intraprendere a livello nazionale e regionale nonché gli indicatori per seguirne il processo. Obiettivo a breve termine (2017-2018) è quello di "migliorare la performance della sorveglianza nazionale (AR-ISS) e la sua copertura territoriale, promuovendo l'attivazione di sorveglianze regionali e garantendo la partecipazione alla sorveglianza nazionale di tutte le regioni in formato integrato o, almeno, interoperabile".

2. LA SORVEGLIANZA AR-ISS

La sorveglianza nazionale AR-ISS (Antibiotico-Resistenza-Istituto Superiore di Sanità) è attiva dal 2001 con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La sorveglianza si serve di una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia che, su base annuale, inviano i dati di sensibilità agli antibiotici (ottenuti nella routine di laboratorio) per alcuni patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico. La partecipazione alla sorveglianza è su base volontaria.

I dati della sorveglianza AR-ISS confluiscono, come dati rappresentativi dell'Italia, nella sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), coordinata dall'ECDC, un network di reti nazionali che raccoglie i dati dei paesi UE, li analizza e li dissemina evidenziando trend temporali e geografici. Poiché nel corso del 2018 l'Italia si è

candidata alla partecipazione al sistema di sorveglianza dell'antibiotico resistenza GLASS¹ organizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, già dal 2019 i dati della rete AR-ISS potrebbero confluire anche in questa altra rete internazionale.

Dal 2017 la sorveglianza AR-ISS è stata individuata nel DPCM del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie"² come sistema di sorveglianza di rilevanza nazionale istituito a livello centrale presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Nel 2017, AR-ISS ha raccolto i dati di sensibilità agli antibiotici da 56 laboratori di microbiologia in 19 regioni o province autonome. Gli ospedali serviti da questi 56 laboratori rappresentano il 21% delle giornate di degenza dei pazienti ricoverati in Italia nelle strutture del SSN (ospedali pubblici o privati convenzionati).

Sebbene la sorveglianza AR-ISS abbia fornito dati per il monitoraggio dell'antibiotico-resistenza a livello nazionale e europeo dal 2001, è necessario menzionare alcune criticità, il cui superamento potrebbe portare a un miglioramento della sorveglianza stessa:

- a. volontarietà della sorveglianza, per cui i laboratori partecipanti non hanno un riconoscimento istituzionale;
- b. limitata rappresentatività geografica, dal momento che non tutte le regioni partecipano o sono adeguatamente rappresentate nella sorveglianza e i laboratori partecipanti sono per la maggior parte localizzati nelle regioni del Nord;
- c. limitata rappresentatività di popolazione dal momento che i dati riguardano soprattutto pazienti ospedalizzati (nel 2017 gli ospedali afferenti ai laboratori della rete AR-ISS rappresentavano il 21% delle giornate di degenza delle strutture del SSN). La qualità dei dati riguardanti strutture territoriali o ambulatori e la loro rappresentatività non è nota.

3. LE SORVEGLIANZE REGIONALI

Alcune regioni hanno attivato da alcuni anni sorveglianze dell'antibiotico-resistenza che coinvolgono tutti o una elevata percentuale dei laboratori ospedalieri (non più quindi singoli laboratori sentinella) e possono, quindi, fornire dati di popolazione utili a promuovere il monitoraggio e azioni di contrasto a livello locale.

I dati delle sorveglianze di 3 regioni (Campania, Emilia-Romagna, Toscana) sono pubblicati in report annuali disponibili online^{3 4 5}. I protocolli di sorveglianza seguiti da queste regioni sono per

¹ Organizzazione mondiale della Sanità Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). <https://www.who.int/glass/en/>

² www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/05/12/17A03142/sg

lo più sovrapponibili al protocollo AR-ISS con la possibilità, quindi, di confronto con i dati nazionali e la possibilità di integrare queste sorveglianze regionali in quella nazionale. Sorveglianze regionali sono presenti anche in altre regioni (Sicilia⁶, Friuli-Venezia Giulia⁷, Lombardia) sebbene i dati pubblicati on line si discostino in parte da quelli richiesti dalla sorveglianza nazionale o non siano resi pubblici.

4. OBIETTIVI

L'aggiornamento del protocollo AR-ISS rappresenta il primo passo per migliorare la performance della sorveglianza nazionale. Questo protocollo si focalizza sugli obiettivi, i metodi e le modalità di rilevazione dei dati del sistema di sorveglianza AR-ISS, aggiornati sulla base delle attuali condizioni ed esigenze del PNCAR. Riguardo la scelta dei patogeni e della tipologia dei campioni clinici, il protocollo ricalca quello proposto dalla sorveglianza europea EARS-Net per facilitare la trasmissione dei dati all'ECDC e la comparazione a livello europeo.

L'obiettivo generale della sorveglianza AR-ISS è quello di descrivere le caratteristiche epidemiologiche (trend temporali, differenze geografiche, differenze per gruppi di popolazione) dell'antibiotico-resistenza in un gruppo selezionato di specie batteriche isolate da infezioni di rilevanza clinica (batteriemie e meningiti), che rappresentano sia infezioni associate all'assistenza sanitaria che infezioni acquisite in ambito comunitario. Tali dati sono essenziali per sostenere le azioni di contrasto dell'antibiotico-resistenza e monitorare nel tempo il loro impatto.

Gli obiettivi specifici sono:

- a. Rilevare i dati di sensibilità agli antibiotici e monitorarne l'andamento temporale e geografico, a livello nazionale e regionale, relativamente ai ceppi di 8 specie batteriche (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), responsabili di infezioni invasive (batteriemie e meningiti), isolati da sangue o liquor dai laboratori partecipanti alla rete. Per ogni microrganismo l'attenzione è posta prevalentemente sugli antibiotici o classi di antibiotici particolarmente importanti in terapia perché di prima scelta nei

³ <http://www.regione.campania.it/assets/documents/rapporto-2017-antibiotico-resistenza-in-campania.pdf>

⁴ <https://assr.regione.emilia-romagna.it/it/ricerca-innovazione/prevenzione-antibioticoresistenza-infezioni/sorveglianza-controllo/sorveglianza-rischio-infettivo/rapporti-sorveglianza>

⁵ <http://www.regione.toscana.it/-/sorveglianza-dei-microrganismi-e-delle-resistenze-antibiotiche>

⁶ https://www.qualitasiciliassr.it/sites/default/files/field/download/sorveglianza/antibiotici/Report_2015-2017.pdf

⁷ <https://egas.sanita.fvg.it/media/uploads/2017/11/30/Pieghevole%20resistenze%202016.pdf>

confronti del patogeno, o significativi dal punto di vista epidemiologico per monitorare l'andamento dell'antibiotico-resistenza;

- b. descrivere la frequenza dei patogeni segnalati nei laboratori AR-ISS, per regione, fascia di età, sesso e tipo di reparto di degenza dei pazienti;
- c. stimare l'incidenza degli eventi sorvegliati e valutarne la rappresentatività mediante la raccolta dei dati relativi ai denominatori (numero di set di emocolture analizzati da ciascun laboratorio, popolazione servita da ciascun laboratorio, numero di letti e giornate di degenza, per ciascuna struttura ospedaliera afferente al laboratorio);
- d. rispondere al debito informativo verso l'Unione Europea (UE), con il trasferimento annuale dei dati al sistema di sorveglianza TESSy (The European Surveillance System) dell'ECDC;
- e. fornire il supporto per studi *ad hoc* di approfondimento genotipico a valenza sia europea (studi coordinati da ECDC) sia nazionale, su isolati con caratteristiche di antibiotico-resistenza di particolare interesse per la sanità pubblica;
- f. descrivere i dati e diffondere i risultati, al fine di ampliare la conoscenza della problematica relativa all'antibiotico-resistenza e fornire un feedback ai laboratori stessi, alla comunità scientifica, alle autorità di Sanità Pubblica e a tutti gli altri stakeholders.

5. METODI

5.1. Coordinamento nazionale

La rete AR-ISS è coordinata a livello nazionale dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dipartimento di Malattie Infettive, con un coordinamento epidemiologico e un coordinamento microbiologico. Le attività di cui è responsabile il coordinamento nazionale dell'ISS sono:

- a. raccolta annuale dei dati di antibiotico-resistenza dai laboratori della rete AR-ISS, raccordandosi con il referente regionale per l'antibiotico-resistenza;
- b. controllo di qualità dei dati, analisi, interpretazione e divulgazione dei dati stessi;
- c. trasferimento dei dati al sistema TeSSy dell'ECDC;
- d. invio dei ceppi per l'External Quality Assessment (EQA) ai laboratori partecipanti alla rete AR-ISS;
- e. organizzazione di studi microbiologici *ad hoc* per l'approfondimento di aspetti specifici (meccanismi di resistenza e genotipizzazione) nell'ambito di studi sia nazionali sia internazionali.

5.2. Attività delle Regioni

Le attività previste in ciascuna regione, in accordo con quanto richiesto dal PNCAR, sono:

- a. individuazione di un Referente regionale per il contrasto dell'AMR supportato - compatibilmente con l'organizzazione regionale - da un Referente regionale per le sorveglianze dedicate all'AMR in ambito umano, e da un riferimento tecnico regionale (microbiologo) per la rete AR-ISS che facciano da raccordo con il Coordinamento nazionale;
- b. individuazione dei laboratori partecipanti alla rete AR-ISS, secondo i criteri indicati al punto 5.3;
- c. trasmissione al coordinamento nazionale della sorveglianza dei dati generali sui laboratori e gli ospedali partecipanti alla rete e i dati demografici della popolazione servita;
- d. trasmissione dei dati annuali di antibiotico-resistenza forniti dai laboratori partecipanti al coordinamento nazionale della sorveglianza (vedere paragrafo E – "Invio dei dati al coordinamento ISS" e Allegato3);
- e. coordinamento regionale per altre attività associate alla rete AR-ISS (invio del controllo di qualità e partecipazione dei laboratori a studi microbiologici *ad hoc*).

5.3. Selezione dei laboratori

Per disegnare una rete di laboratori che sia rappresentativa della realtà nazionale e regionale, è necessario adottare criteri condivisi per arruolare i laboratori partecipanti. Poiché a livello nazionale non sono disponibili dati sufficientemente dettagliati sulla numerosità e le caratteristiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia nelle diverse regioni, è necessario, come primo passo, attivare una indagine *ad hoc*. L'indagine si avvarrà della collaborazione dei Referenti Regionali per la Sorveglianza dell'AMR e sarà basata su un questionario predisposto dal coordinamento nazionale ISS.

Nelle more di acquisire maggiori informazioni sull'organizzazione dei laboratori di microbiologia in ciascuna regione, la partecipazione minima richiesta per regione dovrà soddisfare i seguenti parametri:

- a. ciascuna regione dovrà partecipare alla sorveglianza con almeno 1-3 laboratori ospedalieri, secondo la propria popolazione ed organizzazione dei laboratori: gli ospedali serviti dai laboratori partecipanti devono coprire almeno il 15% delle giornate di degenza delle strutture del SSN (pubbliche o private accreditate) della regione;

- b. i laboratori devono avere caratteristiche di qualità e capacità tecnica per partecipare alla sorveglianza. I requisiti tecnici dei laboratori sono indicati in allegato 1.

Poiché la sorveglianza AR-ISS già si avvale di una rete sentinella di laboratori di microbiologia che da diversi anni contribuiscono con i loro dati al sistema nazionale, per poter valutare i trend storici dell'antibiotico-resistenza è necessario che i laboratori precedentemente inseriti nella rete AR-ISS continuino a far parte della rete stessa.

Per le regioni che hanno un sistema di sorveglianza di popolazione è fin da ora possibile la loro partecipazione "in toto" alla sorveglianza AR-ISS. Le stime a livello nazionale di antibiotico-resistenza terranno comunque conto del diverso peso di ciascuna regione in termini sia di popolazione sia di copertura dei laboratori partecipanti.

5.4. Dati richiesti

È richiesto al laboratorio di segnalare tutti i ceppi batterici isolati da sangue o da liquor (infezioni invasive) delle seguenti 8 specie batteriche: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* group., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

Per ogni specie batterica è stabilito un set minimo di antibiotici che il laboratorio dovrà testare (Allegato 2). I risultati dei test di sensibilità dovranno essere espressi come risultati sia qualitativi (SIR) sia quantitativi (MIC). Le linee guida interpretative devono essere quelle dello European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) che permette la comparabilità dei dati a livello europeo.

Oltre ai risultati dei saggi per l'antibiotico-resistenza, ogni isolato dovrà essere accompagnato da un set minimo di informazioni che comprendono dati del paziente, dati relativi al campione, ecc. (Allegato 3). In ottemperanza alla normativa sulla protezione dei dati personali, ciascun isolato deve includere un codice paziente univoco ma anonimo.

I Referenti regionali dovranno anche fornire, annualmente, tramite un questionario conoscitivo preparato da ISS, i seguenti dati per ciascun laboratorio partecipante:

- a. metodi utilizzati per l'antibiogramma e linee guida seguite;

- b. numero totale di set di emocoltura prelevati e processati nel corso dell'anno e numero di set di emocoltura risultati positivi per qualunque patogeno;
- c. dati relativi alle caratteristiche degli ospedali serviti (codice NSIS, tipologia dell'ospedale, numero totale di posti letto, percentuale di occupazione dei letti, giornate totali di degenza);
- d. informazioni relative al tipo di servizio offerto alle strutture esterne (ad esempio se il laboratorio accetta tutti i campioni da strutture esterne oppure solo quelli inviati in seguito a consulenze *ad hoc* o riferiti a patologie gravi o particolari).

5.5. Invio dei dati al coordinamento ISS

L'invio dei dati al coordinamento nazionale dovrà avvenire a **cadenza annuale (entro febbraio dell'anno successivo a quello a cui si riferiscono i dati)**. I Referenti Regionali concorderanno con il coordinamento ISS il formato dei dati da inviare e, compatibilmente con le proprie esigenze e disponibilità tecniche, uniformeranno i dati provenienti dai laboratori partecipanti della stessa regione.

Dettagli sui requisiti minimi del file da inviare annualmente sono forniti in Allegato 3.

5.6. Controllo di Qualità

Per verificare e migliorare la qualità dei dati forniti dai singoli laboratori viene proposto annualmente un controllo di qualità esterno (EQA), organizzato e distribuito dalla rete europea EARS-Net in collaborazione con il NEQAS inglese. In accordo con i Referenti Regionali, l'EQA verrà distribuito dal coordinamento nazionale ISS ai laboratori partecipanti alla rete AR-ISS che saranno tenuti ad eseguirlo. Ogni laboratorio riceverà una risposta con i propri risultati e il confronto con i risultati regionali, nazionali ed europei. In caso di sorveglianze regionali di popolazione, si valuterà insieme ai Referenti regionali la modalità migliore per distribuire l'EQA (es. a tutti i laboratori di microbiologia ospedalieri se nella regione sono presenti in numero limitato, oppure con distribuzione "a cascata" ai principali laboratori, che a loro volta distribuiranno l'EQA ad altri laboratori della regione).

5.7. Studi microbiologici “ad hoc”

Sono previsti con cadenza periodica studi *ad hoc* utili ad approfondire la caratterizzazione dei ceppi con peculiari tratti di resistenza antibiotica, soprattutto con riferimento ai meccanismi di resistenza e alla clonalità, caratteristiche che non possono essere esaminate dalla sorveglianza AR-ISS. Questi studi permettono di migliorare la conoscenza delle specie batteriche incluse nella sorveglianza, da un punto di vista sia microbiologico sia epidemiologico. Queste raccolte saranno proposte, in accordo con i Referenti regionali, ai laboratori della rete AR-ISS, indicandone gli aspetti scientifici ed operativi.

5.8. Invio dei dati italiani a EARS-Net

I dati ottenuti dai laboratori della rete AR-ISS vengono annualmente trasferiti dal coordinamento nazionale ISS alla rete europea EARS-Net (ECDC) attraverso la piattaforma TESSy, entro il mese di giugno successivo all'anno al quale i dati stessi si riferiscono. I dati AR-ISS quindi rappresentano il contributo italiano alla rete europea e rispondono al debito informativo nei confronti dell'ECDC e della Commissione Europea relativamente ai dati nazionali di antibiotico-resistenza. A sua volta EARS-Net analizza i dati della rete Europea e li dissemina con report annuali (pubblicati in occasione della Giornata Europea sull'uso prudente degli Antibiotici che si celebra il 18 Novembre di ogni anno) e attraverso il sito web ECDC Surveillance Atlas-Antimicrobial resistance che contiene mappe e tabelle interattive⁸.

6. DIFFUSIONE DELLE INFORMAZIONI

I dati aggregati della sorveglianza AR-ISS (frequenza e incidenza di antibiotico-resistenza) ed i risultati dell'EQA verranno condivisi con i Referenti Regionali, i laboratori partecipanti alla rete, le regioni, il Ministero della Salute, e successivamente divulgati attraverso rapporti tecnici, articoli scientifici, presentazioni a convegni nazionali e internazionali. I Report periodici della sorveglianza AR-ISS avranno cadenza annuale offrendo dati e commenti sul trend dell'antibiotico resistenza e saranno resi disponibili on-line. Per ogni patogeno verranno prodotte tabelle di frequenza e percentuale relative alle caratteristiche demografiche dei pazienti e al tipo di materiale, al profilo di antibiotico-resistenza, alle multiresistenze, alla resistenza per area di ricovero e per area geografica/regione, con particolare attenzione al trend negli anni.

⁸ <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>

7. INCONTRI ED EVENTI FORMATIVI

Saranno organizzati incontri periodici (possibilmente su base annuale) con i Referenti Regionali per le sorveglianze dell'AMR, i riferimenti tecnici regionali e i Referenti dei laboratori. Inoltre, ulteriori eventi formativi in relazione alla sorveglianza della AMR potranno essere organizzati su richiesta dei Referenti Regionali per la sorveglianza, concordando la sede, il tema e gli obiettivi formativi. Eventuali spese correlate alla formazione saranno a carico delle Regioni richiedenti.

8. REVISIONE DEL PROTOCOLLO

Questo protocollo sarà aggiornato periodicamente (annualmente) secondo quanto previsto dal PNCAR e in accordo col Ministero della Salute e le Regioni.

9. PROSPETTIVE FUTURE

Questo protocollo si riferisce agli anni 2018-2019 e si propone come la prima tappa di un processo di implementazione della sorveglianza nazionale. Qui sotto alcuni dei possibili sviluppi della sorveglianza nei prossimi anni:

- a. miglioramento della tempestività della trasmissione dei dati dai laboratori al coordinamento nazionale favorendo lo sviluppo tecnologico con sistemi di rilevazione automatica dei dati raccolti dai laboratori stessi;
- b. progressiva introduzione nella sorveglianza di tutti i laboratori ospedalieri, per consentire la disponibilità di dati a tutti i livelli (locale, regionale e nazionale). La copertura totale nazionale è l'obiettivo che il PNCAR identifica come obiettivo a lungo termine della sorveglianza (2020) anche aggregando i dati delle sorveglianze di popolazione già in atto in alcune regioni Italiane;
- c. estensione della sorveglianza a campioni diversi da quelli previsti dal presente protocollo (esempio: urinocolture, anche seguendo la linea di sviluppo del protocollo della sorveglianza GLASS dell'OMS) e a specie batteriche diverse, se di nuovo interesse per l'antibiotico-resistenza;
- d. valutazione della possibilità di estendere la sorveglianza in ambito territoriale, es. RSA, soprattutto per campioni diversi dalle emocolture;
- e. valutazione della possibile estensione del tracciato dei dati raccolti utilizzando database già disponibili ed automatizzati (es. SDO).

10. CONTATTI

Per chiarimenti sulla sorveglianza AR-ISS:

Annalisa Pantosti, annalisa.pantosti@iss.it tel 064990 2852

Patrizio Pezzotti, patrizio.pezzotti@iss.it tel 064990 3281

Paolo D'Ancona, paolo.dancona@iss.it tel 064990 4274

Per problematiche relative all'invio dati:

Simone Iacchini, simone.iacchini@iss.it tel 064990 2220

Patrizio Pezzotti, patrizio.pezzotti@iss.it tel 064990 3281

Per problematiche microbiologiche:

Monica Monaco, monica.monaco@iss.it tel 064990 3288

Annalisa Pantosti, annalisa.pantosti@iss.it tel 0649902852

Allegato 1. Requisiti minimi per i laboratori di Microbiologia Clinica che partecipano alla rete di sorveglianza dell' antibiotico-resistenza AR-ISS

Premessa

La resistenza agli antibiotici (AMR) è un problema di salute pubblica di dimensioni globali. La sorveglianza di AMR è un processo fondamentale per conoscere l'entità del fenomeno, seguirne la sua evoluzione e fornire una base di dati utili per le pratiche di *antimicrobial stewardship* e *diagnostic stewardship*. L'importanza della sorveglianza di AMR nel contrastare il fenomeno è stata sottolineata nel PNCAR, che tra gli altri prevede specifici obiettivi in questo settore.

A livello nazionale, la sorveglianza dell'AMR è coperta dalla rete AR-ISS, che fa capo all'Istituto Superiore di Sanità, e raccoglie i dati dai laboratori aderenti distribuiti sul territorio nazionale. La rappresentatività geografica dei laboratori è tuttavia incompleta ed uno degli obiettivi del PNCAR è quello di potenziare la rete di sorveglianza AR-ISS rendendola maggiormente rappresentativa del territorio nazionale.

Poiché la qualità dei dati di sorveglianza è strettamente dipendente dalla qualità dei dati prodotti dai laboratori diagnostici, è importante definire uno standard minimo di qualità per i laboratori diagnostici che partecipano alla rete di sorveglianza AR-ISS.

Scopo del documento

Lo scopo di questo documento è quello di definire gli standard minimi di qualità per i laboratori diagnostici che forniscono dati alla rete di sorveglianza AR-ISS.

Requisiti minimi per i laboratori diagnostici

I laboratori diagnostici che afferiscono alla rete di sorveglianza AR-ISS dovranno essere in possesso dei seguenti requisiti:

1. Eseguire i test di identificazione e di sensibilità agli antibiotici con protocolli e sistemi validati, conformi con i metodi di riferimento e riconosciuti validi da EUCAST.

2. Per le specie oggetto della sorveglianza, saggiare il pannello di farmaci previsto dalla sorveglianza AR-ISS (allegato 2 del protocollo AR-ISS) o almeno quelli indicati come obbligatori.
3. Eseguire regolarmente un programma di CQI, aderire ad un programma VEQ per identificazione batterica e antibiogramma, e rendersi disponibili ad aderire al programma EQA previsto dalla rete AR-ISS.
4. Adottare un sistema di refertazione basato sui breakpoints EUCAST aggiornati (per tutte le combinazioni previste da AR-ISS ci sono breakpoints EUCAST).
5. Archiviare elettronicamente i dati relativi ad identificazioni ed antibiogrammi in formato elettronico.
6. Fornire dati relativi ai volumi di attività del laboratorio, in termini di emocolture per anno, che non devono essere di numero inferiore a 4.000 per anno . Laboratori con un numero di emocolture inferiore potranno partecipare solo per riconosciuta esigenza epidemiologica (ad esempio su richiesta della regione se i laboratori fanno parte di reti di sorveglianza regionali).
7. Fornire i dati relativi agli ospedali serviti come richiesto dal protocollo AR-ISS.
8. Essere in grado di fornire dati sui servizi per esterni e di indicare la provenienza dei campioni per esterni (es. ambulatori, RSA, ecc.).
9. Essere in grado di rilevare i meccanismi di resistenza più comuni, che saranno eventualmente oggetto di studi microbiologici ad hoc nell'ambito della sorveglianza AR-ISS.
10. Essere in grado di individuare isolati batterici con profili di resistenza insoliti e riferirli a laboratori esperti per gli approfondimenti opportuni.
11. Avere la capacità di conservare ceppi batterici, secondo eventuali indicazioni della rete AR-ISS.

Allegato 2. Lista degli antibiotici da saggiare per le diverse specie batteriche patogene incluse nella sorveglianza AR-ISS

Specie batterica	Classe di antibiotici	Antibiotico
Gram-negativi		
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Penicilline	Ampicillina
		Amoxicillina-Acido Clavulanico*
	Cefalosporine	Piperacillina-Tazobactam*
		Cefotaxime o ceftriaxone*
		Ceftazidime*
		Ceftazidime/avibactam
		Ceftolozano/tazobactam
	Carbapenemi	Imipenem
		Meropenem*
		Ertapenem*
	Aminoglicosidi	Amikacina*
		Gentamicina*
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina o levofloxacina*
Polimixine	Colistina^	
Glicilicline	Tigeciclina	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilline	Piperacillina-Tazobactam*
		Cefalosporine
	Cefalosporine	Ceftazidime*
		Cefepime*
		Ceftolozano/tazobactam*
	Carbapenemi	Imipenem
		Meropenem*
	Aminoglicosidi	Amikacina*
		Gentamicina*
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina*
Polimixine	Colistina*	
<i>Acinetobacter species</i>	Carbapenemi	Imipenem*
		Meropenem*
	Aminoglicosidi	Amikacina*
		Gentamicina*
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina*
Polimixine	Colistina*	

^ Poiché il dato di sensibilità alla colistina per gli enterobatteri ottenuto con i sistemi routinari non è attendibile, come da "warning" di EUCAST (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/ datato luglio 2016 con ultimo aggiornamento febbraio 2018), i dati eventualmente forniti dai laboratori saranno valutati in sede di analisi

Gram-positivi	Classe di antibiotici	Antibiotico	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilline	Penicillina Oxacillina e cefoxitin screen*	
	Macrolidi	Eritromicina	
	Lincosamidi	Clindamicina*	
	Aminoglicosidi	Gentamicina*	
	Fluorochinoloni	Levofloxacina*	
	Glicopeptidi	Vancomicina*	
		Teicoplanina	
	Ossazolidinoni	Linezolid*	
	Lipopeptidi	Daptomicina*	
	Glicilcicline	Tigeciclina	
	Rifamicine	Rifampicina*	
	Tetracicline	Tetraciclina	
	Sulfamidici	Cotrimossazolo*	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilline	Penicillina (meningite)* Penicillina (non meningite)*
		Cefalosporine	Ceftriaxone* Cefotaxime
Macrolidi		Eritromicina*	
Lincosamidi		Clindamicina	
Fluorochinoloni		Levofloxacina*	
Tetracicline		Tetraciclina	
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>		Penicilline	Ampicillina*
	Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Gentamicina* Streptomicina*	
	Glicopeptidi	Vancomicina* Teicoplanina	
	Ossazolidinoni	Linezolid*	

La lista degli antibiotici da saggiare deve essere periodicamente aggiornata (almeno una volta l'anno) per l'eventuale introduzione di nuovi antibiotici o eliminazione di antibiotici che non sono più rilevati dai sistemi automatici per la determinazione dell'antibiogramma .

Allegato 3. Indicazioni per la preparazione e l'invio all'ISS dei dati di sensibilità agli antibiotici per la sorveglianza AR-ISS

I dati di interesse riguardano i risultati dei saggi di sensibilità agli antibiotici eseguiti dal laboratorio per gli isolati - **ottenuti da sangue o liquor** - delle seguenti 8 specie: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* group, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

A seconda dell'organizzazione regionale i referenti regionali per la sorveglianza o i riferimenti tecnici regionali dovranno inviare annualmente i dati di sensibilità agli antibiotici degli isolati oggetto di sorveglianza, possibilmente in formato ASCII (cioè testo) delimitato (il carattere di delimitazione non ha importanza), per ciascun laboratorio della regione partecipante alla sorveglianza. I dati dovranno essere codificati secondo il tracciato record dell'ISS (tabella A1).

Il coordinamento dell'ISS resta comunque a disposizione dei referenti regionali per un eventuale supporto in fase di elaborazione dei dati richiesti a ciascuna regione.

Tabella A1. Tracciato record per dati di sensibilità agli antibiotici

Variabile	Codifica	Note
Regione	Codice ISTAT	
Laboratorio	Codice AR-ISS	
Ospedale	Codice NSIS	
Codice paziente	Stringa-alfanumerica	
Sesso	M/F	
Età (anni)	(anni compiuti)	(riferisce al prelievo)
Nazionalità	Codice ISTAT	
Provincia residenza	Codice ISTAT	
Paziente ricoverato	1=si, ricovero ordinario 2=si, day hospital 3=no, pronto soccorso 4=no, casa di cura/RSA 5=no, altro	
Reparto di ricovero	codice disciplina Ministero della Salute	Vedere tabella A2 Se paziente non ricoverato inserire codici: 100=pronto soccorso 101=altro
Codice campione	Stringa alfanumerica	
Data prelievo	Formato data (gg/mm/aaaa)	
Materiale	1=sangue 2=liquor	Per il sangue si intende prelievo venoso, arterioso o tramite catetere
Microorganismo		Vedi codifica tabella A3
Antibiotico		Vedi codifica tabella A4
Risultato qualitativo	R/I/S	
Risultato quantitativo (MIC)		

Tabella A2. Lista specialità cliniche e discipline ospedaliere secondo il Ministero della Salute

(http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4302&area=statisticheSSN&menu=definizioni)

Codice disciplina ospedaliera	Descrizione disciplina ospedaliera	Note
01	Allergologia	
02	Day hospital	Identifica reparti esclusivamente dedicati ad attività di day hospital multispecialistico
03	Anatomia ed istologia patologica	
05	Angiologia	
06	Cardiochirurgia pediatrica	
07	Cardiochirurgia	
08	Cardiologia	Non include i posti letto di unità coronarica, che sono invece attribuiti alla disciplina "50 - Unità coronarica" anche se localizzati in un reparto di cardiologia
09	Chirurgia generale	
10	Chirurgia maxillo facciale	
11	Chirurgia pediatrica	
12	Chirurgia plastica	
13	Chirurgia toracica	
14	Chirurgia vascolare	
15	Medicina sportiva	
18	Ematologia	Include i posti letto di immunoematologia
19	Malattie endocrine, del ricambio e della nutrizione	
20	Immunologia	Non include i posti letto di immunoematologia, che sono invece attribuiti alla disciplina "18 - Ematologia"
21	Geriatría	
24	Malattie infettive e tropicali	
25	Medicina del lavoro	
26	Medicina generale	
27	Medicina legale	
28	Unità spinale	
29	Nefrologia	
30	Neurochirurgia	
31	Nido	
32	Neurologia	Non include la psichiatria, a cui è attribuito il codice specifico "40", e la neuropsichiatria infantile, a cui è attribuito il codice specifico "33"
33	Neuropsichiatria infantile	
34	Oculistica	
35	Odontoiatria e stomatologia	
36	Ortopedia e traumatologia	
37	Ostetricia e ginecologia	
38	Otorinolaringoiatria	
39	Pediatria	Non include la neonatologia, a cui è attribuito il codice specifico "62"
40	Psichiatria	Non include la neuropsichiatria infantile, a cui è attribuito il codice specifico "33"
41	Medicina termale	

42	Tossicologia	
43	Urologia	
46	Grandi ustioni pediatriche	
47	Grandi ustioni	
48	Nefrologia (abilitazione trapianto rene)	
49	Terapia intensiva	Non include i posti letto di unità intensiva cardiologica, che sono invece attribuiti alla disciplina "50 - Unità coronarica"
50	Unità coronarica	Include i posti letto di unità intensiva cardiologica
51	Astanteria	
52	Dermatologia	
54	Emodialisi	
55	Farmacologia clinica	
56	Recupero e riabilitazione funzionale	Non include l'unità spinale, a cui è attribuito il codice specifico "28", e la neuro-riabilitazione, a cui è attribuito il codice specifico "75"
57	Fisiopatologia della riproduzione umana	
58	Gastroenterologia	
60	Lungodegenti	
61	Medicina nucleare	
62	Neonatologia	
64	Oncologia	
65	Oncoematologia pediatrica	
66	Oncoematologia	
67	Pensionanti	
68	Pneumologia	
69	Radiologia	
70	Radioterapia	
71	Reumatologia	
73	Terapia intensiva neonatale	
74	Radioterapia oncologica	
75	Neuro-riabilitazione	
76	Neurochirurgia pediatrica	
77	Nefrologia pediatrica	
78	Urologia pediatrica	
97	Detenuti	
98	Day surgery	Identifica reparti esclusivamente dedicati ad attività di day surgery multispecialistico
99	Cure palliative	Identifica i reparti utilizzati per i ricoveri in regime diurno per cure palliative, in conformità alle indicazioni contenute nel "Documento sui requisiti minimi e le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore" allegato all'Intesa Stato-Regioni del 25 luglio 2012

Tabella A3. Lista microorganismi e loro codifica per l'invio dei dati

Microorganismo	Codifica
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KLEPNE
<i>Escherichia coli</i>	ESCCOL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PSEAER
<i>Acinetobacter species</i>	ACISPP
<i>Staphylococcus aureus</i>	STAAUR
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	STRPNE
<i>Enterococcus faecalis</i>	ENTFAE
<i>Enterococcus faecium</i>	ENTFCM

Tabella A4. Antibiotici in ordine alfabetico e loro codifica per l'invio dei dati

AMIKACINA	AMK
AMOXICILLINA-ACIDO CLAVULANICO	AMC
AMPICILLINA	AMP
CEFEPIME	FEP
CEFOTAXIME	CTX
CEFOXITIN	FOX
CEFTAZIDIME	CAZ
CEFTAZIDIME/AVIBACTAM	CZA
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	CZT
CEFTRIAXONE	CRO
CIPROFLOXACINA	CIP
CLINDAMICINA	CLI
COLISTINA	COL
COTRIMOSSAZOLO	SXT
DAPTOMICINA	DAP
ERITROMICINA	ERY
ERTAPENEM	ETP
GENTAMICINA	GEN
GENTAMICINA-HIGH	GEH
IMIPENEM	IPM
LEVOFLOXACINA	LVX
LINEZOLID	LNZ
MEROPENEM	MEM
OXACILLINA	OXA
PENICILLINA	PEN
PIPERACILLINA-TAZOBACTAM	TZP
RIFAMPICINA	RIF
STREPTOMICINA-HIGH	STH
TEICoplanina	TEC
TETRACICLINA	TCY
TIGECICLINA	TGC
VANCOMICINA	VAN

Nota: la lista degli antibiotici qui riportata fa riferimento a quelli da saggiare secondo la tabella dei patogeni sotto sorveglianza (vedi allegato 2)