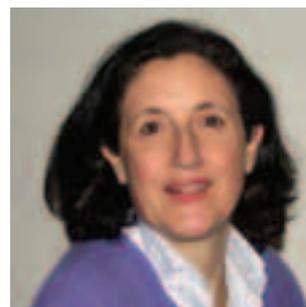


# L'antibioticoresistenza in Italia: il progetto AR-ISS

## Risultati del primo anno di attività e prospettive per il futuro



Stefanos Fokas<sup>1</sup>, Fortunato D'Ancona<sup>1</sup>, Delia Boccia<sup>1</sup>, Annalisa Pantosti<sup>2</sup>, Stefania Giannitelli<sup>1</sup>, Francesca Romana Meduri<sup>1</sup> e **Stefania Salmaso**<sup>1</sup> per il gruppo di studio AR-ISS\*

<sup>1</sup>Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS  
<sup>2</sup>Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, ISS

**Riassunto** - La sorveglianza dell'antibioticoresistenza AR-ISS, operativa dal 2001, è basata su una rete di laboratori sentinella che raccolgono dati e isolati sulla resistenza agli antimicrobici di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Escherichia coli* responsabili di infezioni invasive. I risultati dell'attività del primo anno sono stati presentati in un workshop che si è tenuto il 7 novembre 2002 presso l'Istituto Superiore di Sanità. I dati italiani sono stati confrontati con quelli di altri Paesi della rete europea EARSS. Inoltre sono state presentate e discusse le prospettive future del progetto in termini di maggiore informatizzazione, di estensione della sorveglianza ad altri batteri e di creazione di gruppi di lavoro per l'approfondimento di specifiche tematiche.

**Parole chiave:** antibioticoresistenza, epidemiologia, infezioni invasive

**Summary** (*Antibiotic resistance in Italy: the surveillance project AR-ISS*) - The surveillance project AR-ISS was set up in 2001 with the aim of creating a network of sentinel microbiological laboratories for the collection of data on the antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Escherichia coli* strains responsible for invasive infections. Results from the activity of the first year have been presented on 7 November, 2002 at Italian National Institute of Health. Italian AR-ISS data were also compared with the European data from the EARSS project. Future activities include a major computerization of the information flow and the extension of the surveillance to include other agents.

**Key words:** antimicrobial resistance, epidemiology, invasive infections

**I**l fenomeno della resistenza agli antibiotici costituisce oggi un problema globale e di notevole impatto clinico ed economico in medicina umana. Nel 1999, la resistenza agli antibiotici è stata inclusa dal Consiglio dell'Unione Europea tra le priorità sanitarie da affrontare dalla rete comunitaria. Nel 2001 è stata emanata una risoluzione denominata "strategia contro la minaccia microbica": in questo documento al primo posto tra gli interventi per il contenimento di questo fenomeno viene indicata l'istituzione o il rafforzamento di sistemi di sorveglianza, su scala nazionale o internazionale, che consentano di raccogliere dati di antibioticoresistenza affidabili e comparabili e che integrino anche dati sull'uso e sulle prescrizioni di antibiotici.

“  
L'antibioticoresistenza  
costituisce oggi  
un notevole problema  
di salute pubblica  
”

In accordo con queste raccomandazioni, è nato il progetto di sorveglianza nazionale AR-ISS (Antibiotico Resistenza - Istituto Superiore di Sanità), il cui principale obiettivo è stato la creazione di una rete di laboratori, su base volontaria, per la raccolta di dati di antibioticoresistenza di microrganismi responsabili di infezioni invasive, al fine di raccogliere dati che siano rappresentativi della realtà nazionale e comparabili con analoghi dati internazionali.

L'AR-ISS prevede una sorveglianza sentinella che coinvolge 62 laboratori così distribuiti sul territorio nazionale: 38 al Nord, 13 al Centro e 11 al Sud (coperndo rispettivamente il 17,3%, il 14,3% e il 4,0% degli ospedali pubblici presenti in queste aree).

La sorveglianza, che è iniziata il 1° giugno del 2001, prevede la raccolta di dati di antibioticoresistenza relativi a ceppi di *Staphylococcus aureus*, *Ente-*

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* isolati da sangue; per quest'ultimo microrganismo è, inoltre, prevista anche la raccolta di dati relativi a ceppi isolati da liquor. I dati raccolti includono i risultati degli antibiogrammi eseguiti presso i laboratori di microbiologia clinica e si riferiscono al primo isolamento della stessa specie da uno stesso paziente.

Per ogni paziente vengono raccolti dati individuali (codice identificativo, sesso, data di nascita), dati clinici (patologia di base, date di ricovero) e dati microbiologici (microrganismo isolato, data di isolamento, risultati di antibioticoresistenza nei confronti dei principali antibiotici di interesse clinico). I dati vengono inviati su carta utilizzando schede cartacee appositamente formulate oppure su supporto magnetico, esportando i dati dagli archivi informatizzati in uso presso i laboratori.

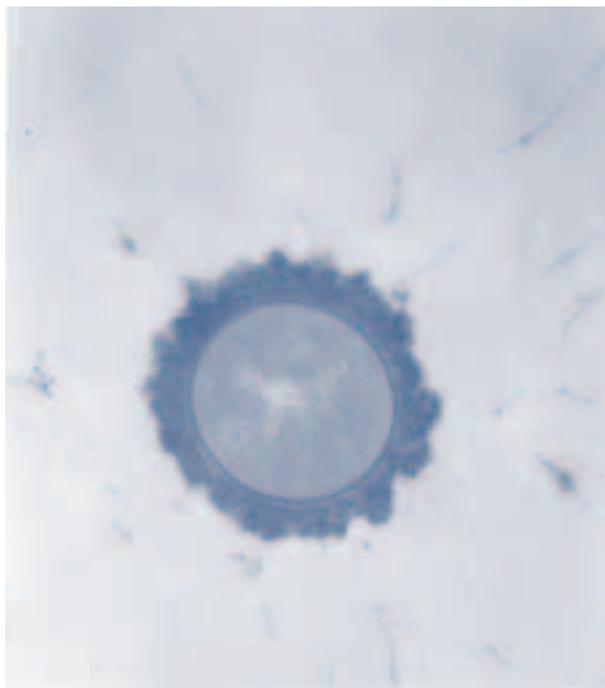
I dati vengono inviati ogni due mesi al Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS dove vengono aggregati e analizzati.

La sorveglianza prevede inoltre la raccolta presso l'Istituto dei ceppi di *S. pneumoniae* isolati, per ulteriore caratterizzazione, e di ceppi di altre specie che presentano profili di antibioticoresistenza di particolare interesse, per test di conferma e genotipizzazione eseguita presso il Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica.

I laboratori sono aggiornati sui risultati della sorveglianza tramite una *newsletter* che viene inoltre pubblicata all'interno di una pagina web dedicata al progetto AR-ISS. Sul sito sono disponibili maggiori dettagli sui metodi, sulle finalità dello studio e sui laboratori partecipanti.

Il 7 novembre 2002 si è svolto un workshop per presentare i dati preliminari dello studio AR-ISS rilevati durante il periodo 1° giugno 2001-30 maggio 2002 e per aggiornare i partecipanti sui temi rilevanti della ricerca. Ove possibile i dati raccolti sono stati confrontati con quelli ottenuti precedentemente negli anni 1999-2000 (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS-Italia) e con quelli della rete di sorveglianza europea EARSS che raccoglie dati da 26 Paesi europei e da Israele. I dati del progetto AR-ISS costituiscono i dati italiani nel progetto europeo EARSS.

Al workshop ha partecipato anche il coordinatore del progetto EARSS, il quale ha illustrato i risultati raggiunti dal progetto e le prospettive di sviluppo che riguardano la collaborazione con progetti per



*Streptococcus pneumoniae*

la valutazione del consumo di antibiotici e lo stimolo ad attivare ricerche nel settore della resistenza agli antimicrobici.

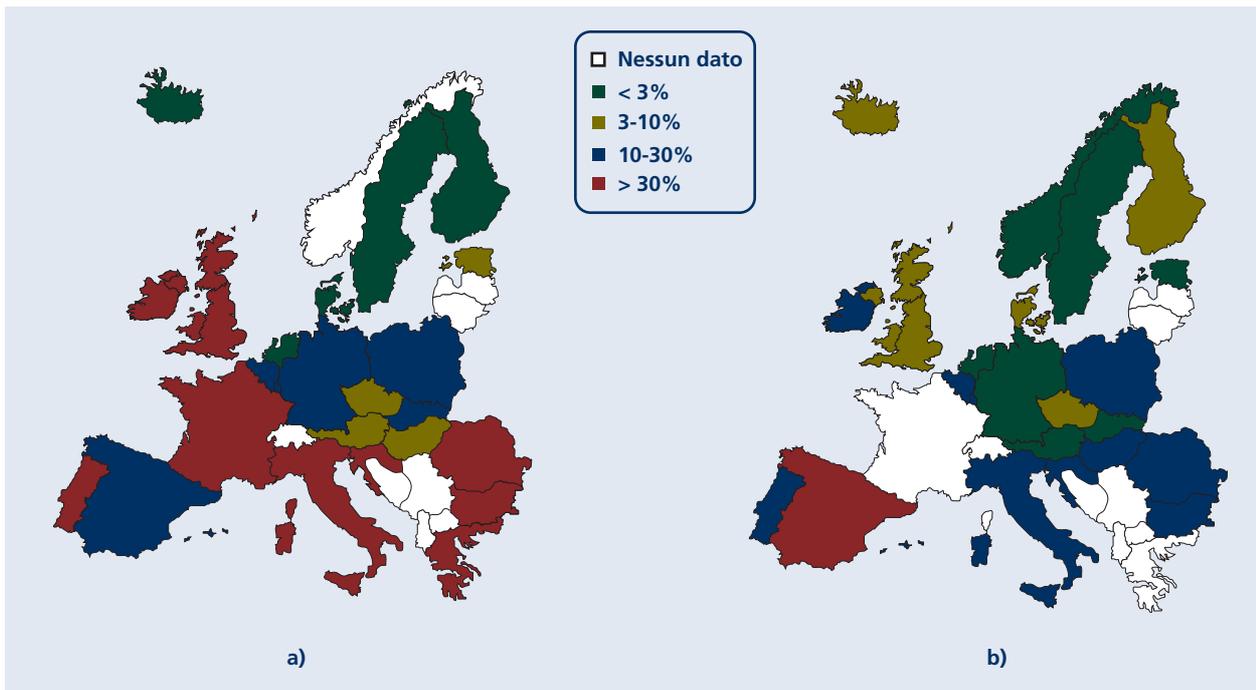
Sono di seguito riportati i risultati italiani più salienti emersi nei lavori del workshop.

La percentuale di *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) continua a essere tra le più elevate in Europa (40%), ma non è in aumento rispetto al periodo 1999-2000 (Figura 1a). La percentuale di MRSA è più alta nelle regioni centro-settentrionali dell'Italia, nei soggetti con età maggiore di 65 anni, negli ospedali con più di 900 posti letto e nei reparti di terapia intensiva e chirurgia. La multiresistenza è molto più elevata tra i ceppi MRSA che MSSA (78% vs 1%). Esiste una grande variabilità nella frequenza di MRSA identificati nei diversi ospedali e anche nei diversi reparti, ad esempio in terapia intensiva e chirurgia la frequenza di MRSA sfiora il 60%.

La resistenza di *S. pneumoniae* nei confronti della penicillina è stabile rispetto alla rilevazione precedente del periodo 1999-2000, in quanto la percentuale dei ceppi resistenti (che include sia gli intermedi che quelli pienamente resistenti) è di 10,7% (Figura 1b). La resistenza alle cefalosporine di terza generazione è pari al 3,5%. D'altra parte la resistenza alla eritromicina appare ancora in aumento rispetto ai dati precedenti (37,6%) ed è una delle più alte in Europa. La distribuzione dei

“  
**Il progetto di sorveglianza nazionale sull'antibioticoresistenza vede coinvolti 62 laboratori**  
”

“  
**In Italia, la percentuale di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina è tra le più elevate in Europa**  
”



**Figura 1** - Proporzio degli isolamenti di *Staphylococcus aureus* meticillina resistente (a) e di *Streptococcus pneumoniae* penicillina resistente (b) nei Paesi partecipanti al progetto EARSS negli anni 1999-2002

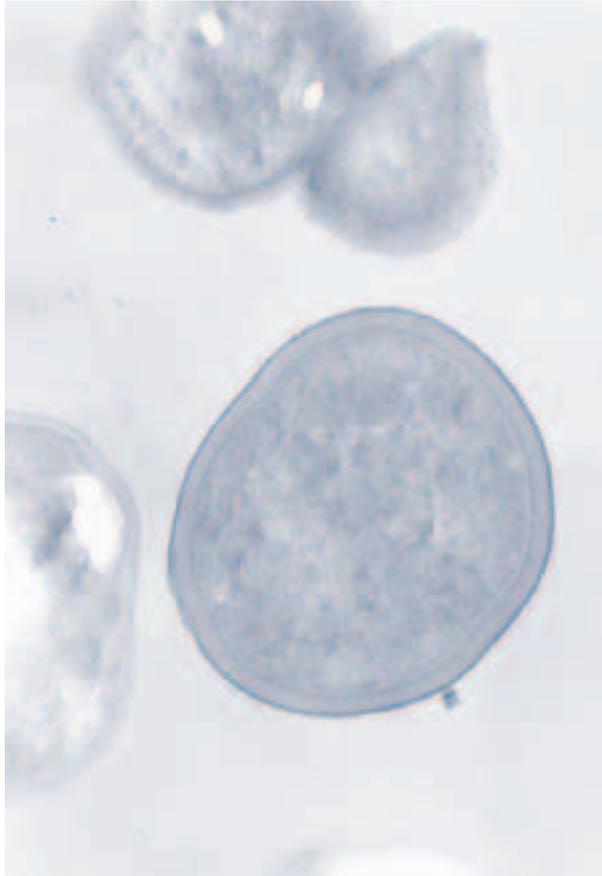
sierotipi indica alcune variazioni di *ranking* tra i sierotipi più comuni. È da notare soprattutto l'osservazione di un maggior numero delle infezioni invasive causate dal sierotipo 3, considerato molto virulento. Gli isolati da bambini al di sotto dei 5 anni appartengono solo per il 58% ai sierotipi inclusi nel vaccino 7-valente.

In Italia, tra gli enterococchi è prevalente l'isolamento della specie *faecalis*. La resistenza ad ampicillina e aminoglicosidi si discosta di poco dalla media europea. In Italia l'isolamento di enterococchi vancomicinaresistenti (VRE) sembra comunque ancora poco frequente. La resistenza ai glicopeptidi in Italia è dovuta soprattutto alla presenza del gene *vanA* che conferisce agli enterococchi alti livelli di resistenza sia a vancomicina, che a teicoplanina. Tra i VRE isolati, *E. faecium* è più frequente di *E. faecalis*. La resistenza alla vancomicina in *E. faecalis* è dell'1,5%, percentuale simile a quella europea (2%). La percentuale di VRE tra i ceppi di *E. faecium* rilevata in Italia (19,9%) è invece superiore alla media Europea (6%). La maggior parte dei VRE presenta anche multiresistenza (resistenza per almeno tre antibiotici di classe diversa).

La resistenza di *E. coli* nei confronti di ampicillina (49%) e ciprofloxacina (14,7%) in Italia tende a essere più alta della media europea (rispettivamente 44% e 9% nel progetto EARSS). La resistenza nei confronti di gentamicina (4,7%) e cefalosporine (2,7%) è modesta, ma risulta comunque anch'essa elevata nel contesto europeo (5% e 1% rispettivamente). La frequenza dei ceppi multiresistenti è del 3,0%.

Tra le klebsielle, *K. pneumoniae* è stata isolata più frequentemente (75,3%) che *K. oxytoca*. La percentuale di ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) è conforme ai dati riportati in letteratura, in quanto riguarda il 15,2% dei ceppi di *K. pneumoniae* e il 9,3% di *K. oxytoca*. I dati non sono confrontabili a livello europeo, poiché il genere *Klebsiella spp.* non è tra gli organismi inclusi nella sorveglianza del progetto EARSS.





*Staphylococcus aureus*

A conclusione del workshop sono state discusse le prospettive per il futuro del progetto AR-ISS, tra le quali l'utilizzo di un sito web per l'invio dei dati e la semplificazione del flusso e delle informazioni raccolte.

In conclusione, si può affermare che il bilancio del primo anno di attività del progetto è positivo sia per l'alta partecipazione dei laboratori coinvolti (tra 71 laboratori che hanno aderito al progetto, 62 hanno effettivamente inviato dati e isolati batterici), sia per gli spunti che sono nati dall'analisi e dalla discussione dei risultati. Si è deciso che per migliorare la rappresentatività verranno inclusi altri microrganismi nella raccolta degli isolati e verranno invitati a partecipare altri laboratori dell'Italia meridionale. Inoltre, verranno organizzati gruppi di lavoro tra i partecipanti al progetto per affrontare tematiche particolari, come i fattori di rischio e l'esito clinico nelle infezioni da VRE e lo studio delle ESBL.

**\* Gruppo di studio AR-ISS:**

Greco L., ASO PO dell'Annunziata, Cosenza; Barbaro P., Ospedale Morelli, Reggio Calabria; Bolignano G., Ospedali Riuniti G. Melacrino, Reggio Calabria; Conte M., Ospedale D. Cotugno, Napoli; Cipolloni A., Ospedale Maurizio Bufalini, Cesena; Rossi MR., Ospedale S. Anna, Ferrara; Montini G., Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì; Menozzi M.G., Ospedale Maggiore, Parma; Benini F., Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna; Piscina A., Ospedale degli Infermi, Rimini; Trevisan R. A.O. S., Maria Misericor-

dia, Udine; Minniti R., Ospedale Forlanini, Roma; Mascellino M.T., Policlinico Umberto I, Roma; Parisi G., Ospedale San Camillo, Roma; Bernaschi P., Ospedale Bambin Gesù, Roma; Cipriani P., Azienda Policlinico S. Andrea, Roma; Picari I., Ospedale Grande degli Infermi, Viterbo; Molinari M.P., Ospedale S. Martino, Genova; Capuzzo R. A.O., Villa Scassi, Genova; Dusi P.A., Presidio Ospedaliero, Sanremo; Bona R., Ospedale S. Paolo, Savona; Vailati F. Ospedali Riuniti, Bergamo; Colombrita D., Ist. di Microbiologia Univ. degli Studi, Brescia; Terramocci R., Ospedale Valduce, Como; Sala A., Ospedale A. Manzoni, Lecco; Agrappi C., Ospedale Civile, Legnano; Cambieri P., Ospedale Predabissi, Melegnano; Bonato C., Ospedale S. Raffaele, Milano; Gesu G., Centro Cardiologico "Fondazione Monzino", Milano; Bramati S., Ospedale San Gerardo, Monza; Troupioti P., Ospedale E. Morelli, Sondalo; Grossi A., Presidio Ospedaliero, Treviglio; Luzzaro F., Ospedale di Circolo, Varese; Manso E., Ospedale Torrette Umberto I, Ancona; Filippetti A., Azienda Ospedaliera San Salvatore, Pesaro; Rocchetti A. A.O. S., Antonio Biagio e Arrigo, Alessandria; Monticone G., Ospedale Civile, Asti; Tallone M.V., Ospedale degli Infermi, Biella; De Stefano A., ASO. Santa Croce e Carle, Cuneo; Rossi C., Ospedale S. Biagio, Domodossola; Lodolo L., Ospedale Civile Isotta, Cappia Omegna; Canale C., Ospedali Castelli, Verbania Pallanza; Molinari G., Azienda Ospedaliera di Novara; Serra R., Az. Osp. San Giovanni Battista, Torino; Andrini L., Ospedale Mauriziano, Torino; Guazzotti G., Ospedale Sant'Andrea, Vercelli; Li Bergoli, M. IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; De Vito D., Az. Ospedaliera Policlinico, Bari; Carluccio AV., Ospedale Civile Santissima Trinità, Cagliari; Garau M.G., Ospedale G. Brotzu, Cagliari; Ingjanni A., Istituto di Microbiologia Università degli Studi di Cagliari; Castiglia N., Ospedale Civile SS. Annunziata, Sassari; Muresu E., Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Sassari; Amato V., Ospedale Vittorio Emanuele, Catania; Giammanco A., Dipartimento di Igiene e Microbiologia Università degli Studi, Palermo; Soldi P., Ospedale Generale Provinciale S. Giuseppe, Empoli; Magini N., Ospedale Serristori Figline, Valdarno; Nicoletti P. A.O., Careggi, Firenze; Lencioni P., Spedali Riuniti, Pistoia; Zanchi A., Policlinico Le Scotte, Siena; Rizza F., Ospedale Generale Regionale, Bolzano; Cali' A.M., Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto; Sartori R., Ospedale S. Chiara, Trento; Pasticci M.B., Policlinico Monteluce, Perugia; Bertiato G., Presidio Ospedaliero, Belluno; Bassi V., Presidio Ospedaliero Campo-sampiero; Bicciato L., Presidio Ospedaliero, Cittadella; Ardenghi S., Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo; Fantin B., Ospedale Civile Umberto I, Venezia Mestre; Scagnelli M., Osp. Civile S. Bortolo, Vicenza.



**Progetto AR-ISS**

[www.simi.iss.it/antibiotico\\_resistenza.htm](http://www.simi.iss.it/antibiotico_resistenza.htm)

**Progetto EARSS**

[www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)

**European Commission**

[www.europa.eu.int/comm/health/ph/others/antimicrob\\_resist/index\\_en.htm](http://www.europa.eu.int/comm/health/ph/others/antimicrob_resist/index_en.htm)

**WHO**

[www.who.int/emc/amr\\_interventions.htm](http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm)

**CDC**

[www.cdc.gov/drugresistance/](http://www.cdc.gov/drugresistance/)

