Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento di Malattie Infettive

AR-ISS

Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza

Protocollo 2022

versione 17 marzo 2022

Indice

Glossario 3
1. Introduzione 4
2. La sorveglianza AR-ISS 4
3. Le sorveglianze regionali 6
4. Obiettivi 6
5. Metodi 7
5.1. Coordinamento nazionale 7
5.2. Attività delle Regioni 8
5.3. Selezione dei laboratori 8
5.4. Dati richiesti 9
5.5. Invio dei dati al coordinamento ISS 10
5.6. Controllo di Qualità 10
5.7. Studi microbiologici "ad hoc" 10
5.8. Invio dei dati italiani a EARS-Net 11
6. Diffusione delle informazioni 11
7. Incontri ed eventi formativi 11
8. Revisione del protocollo 12
9. Prospettive future 12
10. Contatti 13
11. Contributi 13
Allegato 1. Principali modifiche apportate al protocollo AR-ISS 2022 rispetto alla precedente versione 14
Allegato 2. Requisiti minimi per i laboratori di Microbiologia Clinica che partecipano alla rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS 15
Allegato 3. Lista degli antibiotici da saggiare per le diverse specie batteriche patogene incluse nella sorveglianza AR-ISS 16
Allegato 4. Indicazioni per la preparazione e l'invio all'ISS dei dati di sensibilità agli antibiotici per la sorveglianza AR-ISS 18
Tabella A1 Tracciato record per dati di sensibilità agli antibiotici 19
Tabella A2 Lista specialità cliniche e discipline ospedaliere secondo il Ministero della Salute 20
Tabella A3 Lista microorganismi e loro codifica per l'invio dei dati 22
Tabella A4 Antibiotici in ordine alfabetico e loro codifica per l'invio dei dati 23

Glossario

ABR	Antibiotico-resistenza
AMR	Antimicrobico-resistenza
AR-ISS	Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità
CAESAR	Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance
CQI	Controllo di Qualità Interno
DTU	*Technical University of Denmark* (Università tecnica Danese)
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
EQA	*External Quality Assessment* (Verifica Esterna di Qualità)
EUCAST	European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing
GLASS	GLobal Antimicrobial-resistance Surveillance System
ISS	Istituto Superiore di Sanità
LIS	*Laboratory Information System* (Sistema gestionale del laboratorio)
MIC	Concentrazione Minima Inibente
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PNCAR	Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-resistenza
RSA	Residenza Sanitaria Assistenziale
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
SePNCAR	Strategia e Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico- resistenza
SIR	(S) Susceptible, standard dosing regimen, (I) Susceptible, increased exposure, (R) Resistant
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
TESSy	The European Surveillance System
UE	Unione Europea
VEQ	Verifica Esterna di Qualità

1. Introduzione

L'antimicrobico-resistenza (AMR), e in particolare l'antibiotico-resistenza (ABR), è uno dei principali problemi di sanità pubblica ed ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre le istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite, la Commissione Europea eil 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. Il PNCAR 2017-2020 è stato prorogato al 31/12/2021 ed è in corso la finalizzazione della stesura del nuovo Piano denominato SePNCAR.

Nel settore "Sorveglianza dell'AMR in ambito umano" il PNCAR ha individuato come obiettivo generale "il rafforzamento della sorveglianza dell'AMR come attività stabile e rappresentativa della realtà del nostro paese" e ha indicato le azioni da intraprendere a livello nazionale e regionale nonché gli indicatori per seguirne il processo. L'obiettivo a breve termine è stato 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".

Questo documento rappresenta l'aggiornamento del protocollo "AR-ISS. Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza" 11 gennaio 2019; le principali modifiche sono menzionate nell'allegato 1.

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, ma alle regioni è demandato il reclutamento dei laboratori con l'obiettivo di una estesa rappresentatività regionale, come previsto

dal PNCAR. 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"[1] 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 andamenti temporali e geografici. Dal 2020 i dati della rete AR-ISS confluiscono anche nella rete globale di sorveglianza dell'antibiotico resistenza GLASS (*GLobal Antimicrobial-resistance Surveillance System*)[2] coordinata dall'OMS.

Dal 2017 al 2020 la partecipazione dei laboratori ed i dati di copertura sono aumentati notevolmente: nel 2017 AR-ISS aveva raccolto i dati di sensibilità agli antibiotici da 56 laboratori di microbiologia in 19 regioni o province autonome, mentre nel 2020 i laboratori partecipanti erano 153 in 20 regioni e province autonome. Gli ospedali serviti dai laboratori partecipanti rappresentavano il 21% delle giornate di degenza (pazienti ricoverati negli ospedali pubblici o privati convenzionati del SSN) nel 2017 e il 47,3% nel 2020.

Sebbene la sorveglianza AR-ISS abbia fornito dati per il monitoraggio dell'antibiotico-resistenza a livello nazionale ed 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. rappresentatività geografica sub-ottimale, dal momento che non tutte le regioni sono adeguatamente rappresentate nella sorveglianza;
c. limitata rappresentatività di popolazione dal momento che i dati riguardano soprattutto pazienti ospedalizzati.
d. qualità dei dati riguardanti strutture territoriali o ambulatori e la loro rappresentatività non nota.

[1] www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/05/12/17A03142/sg

[2] Organizzazione mondiale della Sanità Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). https://www.who.int/glass/en/

3. Le sorveglianze regionali

Alcune regioni hanno attivato reti di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza che coinvolgono tutti o una elevata percentuale dei laboratori ospedalieri della regione stessa e possono, quindi, fornire dati di popolazione utili a promuovere il monitoraggio e le azioni di contrasto a livello locale.

I dati delle sorveglianze di cinque regioni (Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Toscana, Sicilia) sono pubblicati in rapporti disponibili online[3,4,5,6,7]. I protocolli di sorveglianza seguiti da queste regioni sono per 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 (Liguria[8], Lombardia) sebbene i dati pubblicati on line si discostino in parte da quelli richiesti dalla sorveglianza nazionale o non siano resi pubblici.

4. Obiettivi

Questo protocollo si focalizza sugli obiettivi, i metodi e le modalità di rilevazione dei dati del sistema di sorveglianza AR-ISS, seguendo le indicazioni 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 (andamenti 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 all'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 otto specie batteriche (*Escherichia coli,*

[3] https://www.qualitasiciliassr.it/?q=antibioticoresistenza

[4] https://icaaroweb.regione.campania.it/

[5] https://assr.regione.emilia-romagna.it/it/ricerca-innovazione/prevenzione-antibioticoresistenza-infezioni/sorveglianza-controllo/sorveglianza- rischio-infettivo/rapporti-sorveglianza

[6] https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4595-antibiotico-resistenza-e-uso-antibiotici-in-toscana-documento-ars-112-2021.html

[7] https://arcs.sanita.fvg.it/media/uploads/2021/06/07/Tascabile%20antibiotico%20resistenze%202020.pdf

[8] https://www.luoghicura.it/operatori/strumenti-e-approcci/2019/06/le-infezioni-correlate-allassistenza-e-lantimicrobico-resistenza-politiche-di-monitoraggio-e-controllo-in-regione-liguria/?pdf

Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii group, *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 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, 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/*Technical University of Denmark* - DTU) 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'ABR e fornire un ritorno di informazione 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 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 ABR dai laboratori della rete AR-ISS, raccordandosi con il referente regionale per l'ABR;
b. controllo di qualità dei dati, analisi, interpretazione e divulgazione dei dati stessi;
c. trasferimento dei dati al sistema TESSy dell'ECDC;
d. Coordinamento congiunto ISS-DTU per la distribuzione del controllo di qualità esterno

(*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 che 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 la sorveglianza dell'AMR in ambito umano, e da un referente 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 annuale al coordinamento nazionale dell'aggiornamento dei dati generali sui laboratori e gli ospedali partecipanti alla rete (denominatori);
d. trasmissione al coordinamento nazionale dei dati annuali di antibiotico-resistenza forniti dai laboratori partecipanti (vedere paragrafo E – "Invio dei dati al coordinamento ISS" e Allegato 4);
e. coordinamento regionale per altre attività associate alla rete AR-ISS (partecipazione dei laboratori all'EQA e 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. 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 50% 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 nell'allegato 2.

Poiché la sorveglianza AR-ISS si è avvalsa nel passato di una rete sentinella di laboratori di

microbiologia che da diversi anni contribuiscono con i loro dati al sistema nazionale, per poter valutare gli andamenti 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 possibile la loro partecipazione "in toto" alla sorveglianza AR-ISS. Le stime a livello nazionale di ABR 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 otto 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 3). I risultati dei test di sensibilità dovranno essere espressi come risultati sia qualitativi (SIR) sia quantitativi (MIC). Le linee guida interpretative devono essere quelle stabilite dallo *European Committee for Antimicrobial Susceptibilty 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 4). 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 una raccolta dati in formato Excel, le informazioni per ciascun laboratorio partecipante:

a. metodi utilizzati per l'antibiogramma: LIS (sistema gestionale di laboratorio – "*Laboratory Information System*") e sistemi automatici di test per AMR utilizzati (es. Microscan, Phoenix, Vitek 2, etc.);

b. numero totale di set di emocoltura[9] processati dagli ospedali serviti dai laboratori che hanno inviato i dati ad AR-ISS;

c. Elenco dei codici NSIS degli ospedali serviti dai laboratori che hanno inviato i dati ad AR-ISS.

5.5. Invio dei dati al coordinamento ISS

L'invio dei dati al coordinamento nazionale dovrà avvenire a cadenza annuale (entro marzo 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 nell'allegato 4.

5.6. Controllo di Qualità

Per verificare e migliorare la qualità dei dati forniti dai singoli laboratori viene proposto annualmente nell'ambito della rete europea EARS-Net un controllo di qualità esterno (EQA), che attualmente è organizzato e distribuito dalla Technical University of Denmark (DTU) di Copenaghen. In accordo con i referenti regionali e con il coordinamento nazionale ISS, l'EQA è distribuito da DTU ai laboratori partecipanti alla rete AR-ISS che sono tenuti ad eseguirlo. Ogni laboratorio riceve, da parte del DTU, una richiesta di registrazione mediante e-mail, per la partecipazione all'esercizio, a cui segue l'invio dell'EQA. Ogni laboratorio riceve un certificato di partecipazione all'EQA e una risposta con i propri risultati e il confronto con i risultati regionali, nazionali ed europei.

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 genotipizzazione, 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 sono proposte, in accordo

[9] per set di emocoltura si intende il gruppo di flaconi inoculati da un unico prelievo del paziente. Se per ogni prelievo viene inoculato un flacone per aerobi e anaerobi, questo rappresenta un set; se oltre ai flaconi per aerobi ed anaerobi si inocula un flacone per funghi, il gruppo rappresenta sempre un set. Se ad un paziente viene effettuato un ulteriore prelievo, anche a breve distanza di tempo, i flaconi inoculati sono considerati nuovo set di emocoltura.

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. Dal 2019 a sua volta EARS-Net invia i dati italiani alla sorveglianza GLASS dell'OMS. EARS-Net analizza i dati della rete Europea e li dissemina mediante il sito web ECDC *"Surveillance Atlas-Antimicrobial resistance"* che contiene mappe e tabelle interattive[10] e con rapporti annuali. Dal 2022 (dati 2020) la pubblicazione dei dati EARS-Net avviene congiuntamente con la pubblicazione dei dati della sorveglianza CAESAR (*Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance*) dell'OMS[11].

6. Diffusione delle informazioni

I dati aggregati della sorveglianza AR-ISS (frequenza e incidenza di antibiotico-resistenza) ed i risultati dell'EQA sono 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 rapporti periodici della sorveglianza AR-ISS hanno cadenza annuale offrendo dati e commenti sull'andamento dell'antibiotico-resistenza e sono resi disponibili on-line (www.iss.it; www.epicentro.it). Per ogni patogeno sono 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 all'andamento negli anni.

7. Incontri ed eventi formativi

Sono 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

[10] https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases

[11] WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data

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 si riferisce alla raccolta dati relativa agli isolati del 2021 e 2022, salvo ulteriori aggiornamenti secondo quanto previsto dal PNCAR e in accordo col Ministero della Salute e le Regioni.

9. Prospettive future

Vengono qui riportati 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 trasmissione 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 ha identificato come obiettivo a lungo termine della sorveglianza 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 il protocollo della sorveglianza GLASS dell'OMS) e a specie batteriche e microbiche diverse, se di interesse per il monitoraggio dell'antibiotico-resistenza;
d. valutazione della possibilità di estendere la sorveglianza in ambito territoriale, es. strutture residenziali socio-sanitarie e socio-assistenziali, soprattutto per campioni diversi dalle emocolture;
e. valutazione della possibile estensione del tracciato dei dati raccolti integrando dati clinici dei pazienti utilizzando database già disponibili ed automatizzati (es. SDO).

10. Contatti

Per chiarimenti sulla sorveglianza AR-ISS:

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

Paolo D'Ancona, paolo.dancona@iss.it

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

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

Giulia Errico, giulia.errico@iss.it tel 064990 2357

11. Contributi

Hanno contribuito alla stesura di questo protocollo: Stefania Bellino, Romina Camilli, Fortunato D'Ancona, Maria Del Grosso, Giulia Errico, Giulia Fadda, Maria Giufrè, Adriano Grossi, Simone Iacchini, Monica Monaco, Annalisa Pantosti, Patrizio Pezzotti come Istituto Superiore di Sanità. Inoltre, hanno collaborato: Giancarlo Basaglia, Francesco Luzzaro, Gian Maria Rossolini.

Allegato 1. Principali modifiche apportate al protocollo AR-ISS 2022 rispetto alla precedente versione

Vengono qui riportate le principali modifiche apportate al protocollo AR-ISS e presenti in questa nuova versione del 2022, volte a migliorare la sorveglianza nazionale.

- Il protocollo è stato aggiornato nelle sue referenze bibliografiche e nelle informazioni di contesto eliminando le informazioni obsolete.

- Il controllo di qualità esterno (EQA) è ora organizzato e distribuito da DTU (*Technical University of Denmark)* di Copenaghen, in collaborazione con ECDC nell'ambito della rete europea EARS-Net.

- È stata aggiornata la lista dei requisiti minimi che i laboratori diagnostici partecipanti alla sorveglianza devono possedere (Allegato 2), per garantire una migliore qualità dei dati di sorveglianza.

- Nella lista degli antibiotici da saggiare per le diverse specie batteriche patogene incluse nella sorveglianza AR-ISS (Allegato 3) sono stati aggiunti:

    - per i patogeni *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*: cefepime (FEP) e fosfomicina i.v. (FOS)

    - per *Staphylococcus aureus:* ceftarolina (CPT).

- È stata aggiunta la variabile "data di ricovero" nel tracciato record per i dati di sensibilità agli antibiotici da inviare laddove disponibile (Allegato 4).

Allegato 2. Requisiti minimi per i laboratori di Microbiologia Clinica che partecipano alla rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS

Scopo del documento

Poiché la qualità dei dati di sorveglianza è strettamente dipendente dalla qualità dei dati prodotti dai laboratori ospedalieri di microbiologia, lo scopo di questo documento è quello di definire gli standard minimi di qualità per i laboratori 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 avere la capacità di:

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

2. Saggiare il pannello di antibiotici previsto dalla sorveglianza AR-ISS per ciascuna specie batterica sotto sorveglianza (allegato 3 del protocollo AR-ISS) o almeno gli antibiotici indicati come obbligatori secondo il protocollo TESSy/EARS-Net

3. Eseguire regolarmente un programma di CQI, aderire ad un programma VEQ per identificazione batterica e antibiogramma, e aderire al programma EQA previsto dalla rete AR-ISS.

4. Adottare un sistema di refertazione basato sui *breakpoints* EUCAST aggiornati (presenti per tutte combinazioni previste da AR-ISS).

5. Archiviare i dati relativi a identificazioni ed antibiogrammi in formato elettronico.

6. Fornire dati relativi ai volumi di attività del laboratorio, in termini di numero di set di emocolture eseguiti per anno, che non devono essere inferiori a 4.000 per anno. Laboratori con un numero di emocolture inferiore potranno comunque partecipare 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 a tutti gli ospedali serviti dal laboratorio come richiesto dal protocollo.

8. Fornire i dati sui servizi per esterni e indicare la provenienza dei campioni per esterni (es. ambulatori, RSA, ecc.).

9. Rilevare i meccanismi di resistenza più comuni, che potranno essere eventualmente oggetto di studi microbiologici *ad hoc* nell'ambito della sorveglianza AR-ISS.

10. Individuare isolati batterici con profili di resistenza insoliti e riferirli a laboratori esperti (laboratorio di riferimento nazionale e laboratori di riferimento regionali) per gli approfondimenti opportuni.

11. Conservare i ceppi batterici con particolari profili di resistenza o secondo indicazioni della rete AR- ISS.

Allegato 3. Lista degli antibiotici da saggiare per le diverse specie batteriche patogene incluse nella sorveglianza AR-ISS

Specie batterica	Classe di antibiotici	Antibiotico*
Gram-negativi		
Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*	Penicilline	Ampicillina (per *E. coli*)
		Amoxicillina-Acido Clavulanico
		Piperacillina-Tazobactam
	Cefalosporine	Cefotaxime o ceftriaxone
		Ceftazidime
		Cefepime
		Ceftazidime/avibactam
	Carbapenemi	Imipenem
		Meropenem
		Ertapenem
	Aminoglicosidi	Amikacina
		Gentamicina
		Tobramicina
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina e/o Levofloxacina
	Polimixine	Colistina (Microdiluizione in brodo)^
	Glicilcicline	Tigeciclina (per *E. coli*)
	Altro	Fosfomicina i.v. (Diluizione in agar)§
Pseudomonas aeruginosa	Penicilline	Piperacillina-Tazobactam
	Cefalosporine	Ceftazidime
		Cefepime
		Ceftazidime/avibactam
		Ceftolozano/tazobactam
	Carbapenemi	Imipenem
		Meropenem
	Aminoglicosidi	Amikacina
		Gentamicina
		Tobramicina
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina e/o levofloxacina
	Polimixine	Colistina (Microdiluizione in brodo)^
Acinetobacter baumannii group	Carbapenemi	Imipenem
		Meropenem
	Aminoglicosidi	Amikacina
		Gentamicina
		Tobramicina
	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina e/o levofloxacina
	Polimixine	Colistina (Microdiluizione in brodo)^

*Gli antibiotici sottolineati sono da considerarsi obbligatori (secondo il protocollo TESSy/EARS-Net)
^ Secondo le linee guida EUCAST la determinazione della MIC per la colistina deve essere ottenuta mediante diluizione in brodo (EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics) Pertanto, il dato di sensibilità ottenuto con i sistemi routinari/automatici non è attendibile e dati eventualmente forniti dai laboratori saranno valutati in sede di analisi.
§ Secondo le linee guida EUCAST, per la fosfomicina l'agar diluizione è il metodo di riferimento (EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics). Pertanto, il dato di sensibilità ottenuto con i sistemi routinari/automatici non è attendibile e i dati eventualmente forniti dai laboratori saranno valutati in sede di analisi.

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

*Gli antibiotici sottolineati sono da considerarsi obbligatori (secondo il protocollo TESSy/EARS-Net)
^ Secondo le linee guida EUCAST la determinazione della MIC per la colistina deve essere ottenuta mediante diluizione in brodo (EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics) Pertanto, il dato di sensibilità ottenuto con i sistemi routinari/automatici non è attendibile e i dati eventualmente forniti dai laboratori saranno valutati in sede di analisi.
§ Secondo le linee guida EUCAST, per la fosfomicina l'agar diluizione è il metodo di riferimento (EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics). Pertanto, il dato di sensibilità ottenuto con i sistemi routinari/automatici non è attendibile e i dati eventualmente forniti dai laboratori saranno valutati in sede di analisi.

La lista degli antibiotici da saggiare può essere aggiornata 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 4. 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 otto 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 referenti tecnici regionali dovranno inviare annualmente i dati di sensibilità agli antibiotici degli isolati oggetto di sorveglianza, per ciascun laboratorio della regione partecipante alla sorveglianza. Qualora un laboratorio non possa fornire dati per uno o più patogeni sotto sorveglianza, questo va segnalato contestualmente all'invio dei dati.

I dati dovranno essere possibilmente in formato ASCII (cioè testo) delimitato (il carattere di delimitazione non ha importanza) e dovranno essere codificati secondo il tracciato record dell'ISS (tabella A1).

Il coordinamento dell'ISS resta comunque a diposizione 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*	struttura che ha richiesto l'analisi (struttura di provenienza del campione). Nel caso si tratti di una struttura NON di ricovero inserire il codice (SNR)
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, Hospice/RSSA/RSA 5=no, altro	
Data ricovero	Formato data (gg/mm/aaaa)	
Reparto di ricovero	codice disciplina Ministero dellaSalute	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)		

* Per i codici NSIS fare riferimento a quelli delle strutture di ricovero presenti nel portale del Ministero della Salute: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?id=13

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 sonoinvece attribuiti alla disciplina "18 - Ematologia"
21	Geriatria	
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
Klebsiella pneumoniae	KLEPNE
Escherichia coli	ESCCOL
Pseudomonas aeruginosa	PSEAER
Acinetobacter baumannii group	ACISPP
Staphylococcus aureus	STAAUR
Streptococcus pneumoniae	STRPNE
Enterococcus faecalis	ENTFAE
Enterococcus faecium	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
CEFTAROLINA	CPT
CEFTAZIDIME	CAZ
CEFTAZIDIME/AVIBACTAM	CZA
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	CZT
CEFTRIAXONE	CRO
CIPROFLOXACINA	CIP
CLINDAMICINA	CLI
COLISTINA	COL
COTRIMOSSAZOLO	SXT
DAPTOMICINA	DAP
ERITROMICINA	ERY
ERTAPENEM	ETP
FOSFOMICINA i.v.	FOS
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 3)