



Ministero della Salute



Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

Schema per la stesura dei Progetti CCM

Tabella 1. Struttura del progetto

GRIGLIA DI PROGETTAZIONE	FORMATO DOCUMENTO
TITOLO E RIFERIMENTI GENERALI	max 1 pagina
ANALISI STRUTTURATA DELLA SITUAZIONE INIZIALE <i>- introduzione e scenario generale</i> <i>- quadro organizzativo</i> <i>- problemi emergenti</i> <i>- soluzioni e proposte</i> <i>- fattibilità</i> <i>- criticità</i> <i>- bibliografia e fonti informative</i>	max 2 pagine
DEFINIZIONE OBIETTIVI GENERALI (OO.GG.) DEFINIZIONE OBIETTIVI SPECIFICI (<i>x ogni O.G.</i>)	max 1 pagina x ogni O.G.
PROGRAMMAZIONE OPERATIVA <i>- descrizione delle azioni</i> <i>- cronogramma generale</i>	max 1 pagina x ogni O.S.
PIANO DI VALUTAZIONE <i>- indicatori di risultato e relativi standard</i> <i>- indicatori di processo e relativi standard</i>	max 1 pagina x ogni O.S.
PIANO FINANZIARIO <i>- Piano finanziario generale</i>	max 1 pagina

Quadro 1 – Elementi generali . Analisi della situazione iniziale

TITOLO PROGETTO

SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN COMUNITÀ, NELLE INFEZIONI TRASMESSE DAGLI ALIMENTI E IN QUELLE DI ORIGINE ZOOLOGICA.

Ente esecutore Istituto Superiore di Sanità

Responsabile scientifico Ida Luzzi

Responsabile amministrativo Enrico Garaci

Equipe di progetto (con le singole responsabilità)

Ida Luzzi Sorveglianza di cloni batterici di *Salmonella* Typhimurium con resistenza multipla agli antibiotici nelle infezioni trasmesse da alimenti

Annalisa Pantosti Sorveglianza dei cloni di *S. aureus* resistenti alla meticillina (MRSA) responsabili di infezioni in comunità

Marina Cerquetti Sorveglianza di cloni batterici di *E. coli* con particolari profili di antibiotico resistenza di possibile origine zoonosica caratterizzati da elevata morbosità.

ANALISI STRUTTURATA DELLA SITUAZIONE INIZIALE

Introduzione e scenario generale

Ad oggi quasi tutti i microrganismi hanno sviluppato una forma di resistenza ad almeno un chemioterapico; tuttavia la valutazione sull'impatto che l'antibiotico-resistenza ha in Sanità Pubblica, deve essere necessariamente specifica per patogeno, per antibiotico e per area geografica. Ogni microrganismo, infatti, è causa di malattie di severità e incidenza diversa e possono essere disponibili pochi o molti chemioterapici efficaci nei suoi confronti. Inoltre la comparsa di patogeni resistenti contemporaneamente a più antibiotici riduce ulteriormente la possibilità di un trattamento efficace. E' da sottolineare che spesso questo fenomeno è legato alla circolazione di patogeni propri delle strutture sanitarie (infezioni correlate all'assistenza sanitaria) nonché alla circolazione di patogeni zoonosici con un elevato numero di serbatoi animali, veicoli alimentari e diffusione ambientale.

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso in quanto fondato su molteplici fattori tra cui l'aumentato uso di antibiotici sia in medicina umana che in medicina veterinaria, incluso l'uso non appropriato; la diffusione delle infezioni ospedaliere da microrganismi antibiotico-resistenti e le limitate risorse di controllo di tali infezioni; l'emergenza di patogeni zoonosici con resistenza multipla a diverse classi di antibiotici; un aumento dei viaggi internazionali e quindi una maggiore diffusione dei ceppi.

Problemi emergenti

L'intensivo uso di antibiotici, in medicina umana e veterinaria, ha portato ad un notevole incremento dei ceppi multiresistenti anche verso antibiotici di elezione nella terapia della salmonellosi extraintestinale, quali cefalosporine e fluorochinoloni. *S.Typhimurium* rappresenta la causa prevalente di infezioni umane in Italia. L'importanza delle infezioni sostenute da *S.Typhimurium* è ulteriormente aumentato per l'elevato tasso di resistenza agli antibiotici associato a questo sierotipo. In particolare negli ultimi anni una linea clonale di *S.Typhimurium* fagotipo DT104 è emersa e si è diffusa in tutto il mondo. Questo clone è caratterizzato da un profilo di multi resistenza che include ampicillina, cloramfenicolo, streptomina, sulfonamide, and tetraciclina, definito R-ACSSuT.

Recentemente un nuovo profilo di multi resistenza caratterizzato dall'assenza della resistenza al cloramfenicolo (R-ASSuT) è emerso in Italia, attualmente rappresenta quasi il 50% di tutti i ceppi multi resistenti di *S.Typhimurium* isolati da infezioni umane e viene frequentemente osservato anche in ceppi isolati da animali in particolare suini.

S. aureus è noto da anni come il principale agente di infezioni nosocomiali, soprattutto legate a ceppi resistenti alla meticillina (MRSA). La prevalenza degli MRSA è diversa nei vari paesi e la loro importanza sta rapidamente aumentando, anche perchè sono stati riconosciuti come responsabili di infezioni acquisite in comunità in soggetti senza fattori di rischio. I ceppi MRSA acquisiti in comunità (CA-MRSA) si differenziano dai ceppi ospedalieri (HA-MRSA) sia dal punto di vista epidemiologico che microbiologico. Inoltre MRSA isolati in maiali di allevamento hanno dimostrato capacità di colonizzare e/o infettare operatori del settore (allevatori, veterinari). In Italia, è noto che circa il 40% dei ceppi nosocomiali di *S. aureus* sono MRSA, mentre sono disponibili scarsi dati sulla presenza di MRSA in comunità inclusi gli operatori del settore suinicolo.

I fluorochinoloni, un gruppo di antibiotici ad ampio spettro ampiamente utilizzati in medicina umana e veterinaria, vengono considerati farmaci d'elezione nel trattamento di infezioni da *Escherichia coli* patogeni extraintestinali (ExPEC) sia nell'uomo (sepsi, infezioni urinarie, meningite) che nelle specie animali (colibacillosi). In letteratura è stata segnalata l'emergenza e il successivo incremento di ceppi fluorochinoloni-resistenti tra isolati ExPEC nell'uomo. La concomitanza temporale tra la comparsa di ceppi di *E. coli* resistenti ai fluorochinoloni isolati da infezioni umane e l'autorizzazione all'uso di enrofloxacin in medicina veterinaria, in particolare

nel trattamento di colibacillosi nelle specie aviarie, ha indotto ad ipotizzare che detto uso possa aver contribuito all'incremento di resistenza ai fluorochinoloni osservato in patologia umana.

Soluzioni proposte

Con il presente progetto ci si propone di supportare le reti di sorveglianza routinarie e ampliare l'attività dei laboratori di riferimento operanti presso l'ISS mediante la realizzazione di **una sorveglianza mirata** al monitoraggio di :

- Cloni batterici di *S.Typhimurium* con resistenza multipla responsabili di infezioni trasmesse da alimenti
- Cloni batterici di MRSA particolarmente virulenti, responsabili di infezioni umane gravi, circolanti in comunità e a potenziale diffusione ospedaliera.
- Cloni batterici di *E.coli* con particolari profili di antibiotico resistenza di possibile origine zoonosica caratterizzati da elevata morbosità.

Il progetto si propone anche di implementare le capacità diagnostiche dei laboratori del SSN su alcune problematiche emergenti di antibiotico-resistenza.

Fattibilità

Laboratori di riferimento per le sorveglianze dell'antibiotico resistenza sono già attivi a livello nazionale presso l'ISS e dispongono di competenze professionali e strutture adeguate.

L'integrazione di questi laboratori all'interno del Dipartimento proponente (MIPI) insieme ad una consolidata collaborazione con numerose strutture del SSN consentirà di collezionare ceppi, sia di origine umana sia animale, selezionati in base agli obiettivi del progetto nonché raccogliere dati sulla situazione italiana e di diffonderli a livello nazionale e internazionale.

Criticità

Nel nostro Paese, vi è una scarsa attitudine ad eseguire accertamenti diagnostici per infezioni acquisite in comunità, almeno che non si verifichino in forma particolarmente grave od epidemica. Pertanto, la prevalenza dei ceppi antibiotico-resistenti da casi sporadici in rapporto a quella dei ceppi da outbreak potrebbe essere affetta da "bias".

Le attività di sorveglianza di laboratorio sono oggi in gran parte legate all'invio su base volontaria dei ceppi microbici isolati presso i laboratori periferici. Pertanto, il raggiungimento di un numero sufficientemente elevato di campioni può rappresentare un elemento critico.

In alcune aree del Paese il contesto tecnico e culturale non è sufficientemente organizzato per garantire una copertura soddisfacente. Pertanto, la rappresentatività della popolazione in studio va valutata criticamente.

Bibliografia e fonti informative

- Graziani, C. et al. 2008. Antimicrobial resistance in Salmonella enterica serovar Typhimurium from human and animal sources in Italy. *Vet Microbiol* 128:414-418.
- Meakins, S. et al. 2008. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal Salmonella isolates in Europe 2000-2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network. *Microb Drug Resist.* 14:31-35.
- Johnson JR, et al. Similarity between human and chicken Escherichia coli isolates in relation to ciprofloxacin resistance status. *J Infect Dis.* 2006;194:71-8
- Collignon P, Angulo FJ. Fluoroquinolone-resistant Escherichia coli: food for thought. *J Infect Dis.* 2006;194 :8-10.
- Naimi TS, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-2984.
- Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1181-1187.

<http://www.iss.it/ente/>

<http://www.efsa.europa.eu/>

<http://ecdc.europa.eu/en/>

<http://www.izsvenezie.it/dnn/>

<http://www.izslt.it/>

<http://www.earss.rivm.nl>

Quadro 2 – Obiettivi

OBIETTIVO GENERALE

SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN COMUNITÀ, NELLE INFEZIONI TRASMESSE DAGLI ALIMENTI E IN QUELLE DI ORIGINE ZOONOSICA AL FINE DI INDIVIDUARE I CLONI BATTERICI ANTIBIOTICO-RESISTENTI CIRCOLANTI IN ITALIA E DESCRIVERNE I DIVERSI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.

OBIETTIVO SPECIFICO 1

Sorveglianza di cloni batterici di *S.Typhimurium* con resistenza multipla agli antibiotici nelle infezioni trasmesse da alimenti

Risultato atteso. Individuazione e caratterizzazione dei principali genotipi di *S.yphimurium* multiresistenti, isolati da infezioni umane e dalle principali specie di animali da reddito, , elaborazione di strumenti diagnostici per rafforzare e implementare i sistemi di sorveglianza esistenti

OBIETTIVO SPECIFICO 2

Sorveglianza di cloni antibiotico resistenti di MRSA responsabili di infezioni in comunità

Risultato atteso Realizzazione di un sistema di sorveglianza in grado di isolare ed identificare i ceppi MRSA isolati in comunità (CA-MRSA) da infezioni umane o da portatori, conoscenza delle caratteristiche e della frequenza dei cloni circolanti in comunità, valutazione del rischio professionale di infezioni da MRSA.

OBIETTIVO SPECIFICO 3

Sorveglianza di cloni batterici di *E. coli* con particolari profili di antibiotico resistenza di possibile origine zoonosica caratterizzati da elevata morbosità.

Risultato atteso. Realizzazione di un sistema pilota di sorveglianza in grado di monitorare la circolazione di ceppi di *E.coli* fluorochinoloni-resistenti sia tra isolati da infezioni extraintestinali nell'uomo sia da animali. Fornire elementi scientifici di valutazione riguardo la possibile origine aviaria di ceppi ExPEC fluorochinoloni-resistente responsabile di infezioni nell'uomo.

Quadro 3 – Programmazione delle azioni . Cronoprogramma

Obiettivo generale	SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN COMUNITÀ, NELLE INFEZIONI TRASMESSE DAGLI ALIMENTI E IN QUELLE DI ORIGINE ZONOSICA AL FINE DI INDIVIDUARE I CLONI ANTIBIOTICO-RESISTENTI CIRCOLANTI IN ITALIA E DESCRIVERNE I DIVERSI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.	
Obiettivo specifico 1	Sorveglianza di cloni batterici di S.Typhimurium con resistenza multipla agli antibiotici nelle infezioni trasmesse da alimenti	
Sviluppo del protocollo operativo	Preparazione ed invio ai laboratori di protocolli e documentazione necessaria per l'esecuzione del progetto	Data avvio mese 0 Durata 3 mesi (stimate)
Raccolta e mantenimento dei ceppi batterici	Selezione ed invio da parte dei laboratori periferici di ceppi multi resistenti di S.Typhimurium. Conferma microbiologica e allestimento della collezione presso il laboratorio di riferimento dell'ISS	Data avvio mese 4 16 mesi (stimate)
Caratterizzazione dei cloni multiresistenti	Analisi fenotipica e molecolare dei ceppi , caratterizzazione e localizzazione dei geni di resistenza agli antibiotici	Data avvio mese 5 18 mesi (stimate)
Analisi dei risultati	Frequenza dei diversi profili di antibiotico resistenza per fonte (uomo, diverse specie animali) Correlazioni genetiche tra i ceppi di diverso isolamento	Data avvio mese 10 10 mesi
Diffusione dei risultati	Report annuale, pubblicazione su sito web, congresso nazionale, pubblicazioni	Data avvio mese 12 12 mesi
Obiettivo specifico 2	Sorveglianza di cloni antibiotico resistenti di MRSA responsabili di infezioni in comunità	
Sviluppo del protocollo operativo	Preparazione ed invio ai laboratori di protocolli e documentazione necessaria per l'esecuzione del progetto	Data avvio mese 0 Durata 3 mesi (stimate)
Ricezione e mantenimento dei ceppi batterici	Selezione ed invio di ceppi di MRSA isolati in comunità al laboratorio di riferimento dell'ISS	Data avvio mese 4 16 mesi (stimate)
Caratterizzazione dei cloni di CA-MRSA	Analisi fenotipica e molecolare dei ceppi e caratterizzazione della presenza di tossine, inclusa la leucocidina di Panton-Valentine.	Data avvio mese 5 18 mesi (stimate)
Analisi dei risultati	Frequenza dei diversi cloni di CA-MRSA in relazione al tipo di patologia e all'esposizione	Data avvio mese 10 10 mesi

	professionale Correlazioni genetiche tra i ceppi di diverso isolamento	
Diffusione dei risultati	Report annuale, pubblicazione su sito web, congresso nazionale, pubblicazioni	Data avvio mese 12 12 mesi
Obiettivo specifico 3		
Obiettivo specifico 3	Sorveglianza di cloni batterici di E.coli con particolari profili di antibiotico resistenza di possibile origine zoonosica caratterizzati da elevata morbosità.	
Individuazione dei laboratori partecipanti allo studio e sviluppo del protocollo operativo	Preparazione ed invio ai laboratori selezionati di protocolli e documentazione necessaria per l'esecuzione del progetto	Data avvio mese 0 Durata 3 mesi (stimate)
Ricezione e mantenimento dei ceppi batterici	Selezione ed invio di ceppi fluorochinoloni resistenti al laboratorio di riferimento dell'ISS	Data avvio mese 4 16 mesi (stimate)
Caratterizzazione dei cloni fluorochinoloni-resistenti	Analisi fenotipica e molecolare dei ceppi raccolti nell'ambito del progetto e comparazione con ceppi presenti nella collezione dell'ISS. Caratterizzazione e localizzazione dei geni di resistenza ai fluorochinoloni.	Data avvio mese 5 18 mesi (stimate)
Analisi dei risultati	Frequenza di particolari cloni fluorochinoloni-resistenti e multiresistenti in relazione all'origine (umana o aviaria). Correlazioni genetiche tra i ceppi di diverso isolamento	Data avvio mese 10 10 mesi
Diffusione dei risultati	Report annuale, pubblicazione su sito web, congresso nazionale, pubblicazioni	Data avvio mese 12 12 mesi

Quadro 4 – Piano di valutazione (se necessario una scheda per ogni O.S.)

Obiettivo generale	SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN COMUNITÀ, NELLE INFEZIONI TRASMESSE DAGLI ALIMENTI E IN QUELLE DI ORIGINE ZONOSICA AL FINE DI INDIVIDUARE I CLONI BATTERICI ANTIBIOTICO-RESISTENTI CIRCOLANTI IN ITALIA E DESCRIVERNE I DIVERSI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.	
Obiettivo specifico 1	Sorveglianza di cloni batterici di S.Typhimurium con resistenza multipla agli antibiotici nelle infezioni trasmesse da alimenti	
Risultato atteso	Identificazione e monitoraggio dei principali cloni di S.Typhimurium multi resistenti, elaborazione di strumenti diagnostici per rafforzare e implementare i sistemi di sorveglianza esistenti	
Indicatore di risultato e Standard relativo	Frequenza di cloni multi resistenti per fonte di isolamento, per area geografica, per sesso, per età, per manifestazione clinica. >= 70% proporzione dei ceppi multi resistenti caratterizzati a livello molecolare	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Sviluppo del protocollo operativo ed invio ai laboratori periferici	Invio ai laboratori partecipanti al sistema di sorveglianza Enternet	100%
	Numero di laboratori della rete Enternet che eseguono antibiogramma	>70%
Ricezione e mantenimento dei ceppi batterici	Numero di laboratori che inviano i ceppi	> 70%
	Numero di ceppi vitali	>90%
Caratterizzazione dei cloni multiresistenti	Numero di ceppi analizzati mediante metodi fenotipici (fagotipizzazione)	> 90%
	Numero di ceppi analizzati mediante metodi molecolari (PFGE)	>90%
	Numero di ceppi selezionati per la caratterizzazione e localizzazione geni di resistenza	20%
Analisi dei risultati	Dati epidemiologi e microbiologici inseriti in database e posti in correlazione	100%

Diffusione dei risultati	Report annuale	2
	Convegno nazionale	1
	Partecipazione a meetings	1

Quadro 4 – Piano di valutazione (se necessario una scheda per ogni O.S.)

Obiettivo generale	SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN COMUNITÀ, NELLE INFEZIONI TRASMESSE DAGLI ALIMENTI E IN QUELLE DI ORIGINE ZONOSICA AL FINE DI INDIVIDUARE I CLONI BATTERICI ANTIBIOTICO-RESISTENTI CIRCOLANTI IN ITALIA E DESCRIVERNE I DIVERSI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.	
Obiettivo specifico 2	Sorveglianza di cloni di MRSA responsabili di infezioni in comunità	
Risultato atteso	Realizzazione di un sistema di sorveglianza in grado di isolare ed identificare i ceppi MRSA isolati in comunità (CA-MRSA) da infezioni umane o da portatori, conoscenza delle caratteristiche e della frequenza dei cloni circolanti in comunità, valutazione del rischio professionale di infezioni da MRSA.	
Indicatore di risultato e Standard relativo	Frequenza di cloni MRSA per fonte di isolamento, per sesso, per età, per tipo di occupazione e per manifestazione clinica. >= 70% proporzione dei ceppi MRSA caratterizzati a livello molecolare e con dati demografici completi	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Sviluppo del protocollo operativo ed invio ai laboratori periferici	Laboratori della rete EARSS invitati a partecipare	30 laboratori
	Laboratori che aderiscono al progetto	>50%
Ricezione e mantenimento dei ceppi batterici. Archiviazione dei dati.	Numero di laboratori che inviano i ceppi	> 80%
	Numero di ceppi vitali	>90%
	Dati demografici dei pazienti completi	> 90%
Caratterizzazione dei ceppi MRSA	Numero di ceppi analizzati mediante metodi molecolari (spa typing e SCCmec type)	> 90%
	Numero di ceppi analizzati mediante MLST per definire il complesso clonale	20%
Analisi dei risultati	Dati epidemiologi e microbiologici inseriti in database e posti in correlazione	100%
Diffusione dei risultati	Report annuali	2
	Convegno nazionale organizzato	1
	Presentazione a convegno nazionale	1

Quadro 4 – Piano di valutazione (se necessario una scheda per ogni O.S.)

Obiettivo generale	SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN COMUNITÀ, NELLE INFEZIONI TRASMESSE DAGLI ALIMENTI E IN QUELLE DI ORIGINE ZONOSICA AL FINE DI INDIVIDUARE I CLONI BATTERICI ANTIBIOTICO-RESISTENTI CIRCOLANTI IN ITALIA E DESCRIVERNE I DIVERSI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.	
Obiettivo specifico 3	Sorveglianza di cloni batterici di E.coli con particolari profili di antibiotico resistenza di possibile origine zoonosica caratterizzati da elevata morbosità.	
Risultato atteso	Realizzazione di un sistema pilota di sorveglianza in grado di monitorare la circolazione di ceppi di <i>E.coli</i> fluorochinoloni-resistenti sia tra isolati da infezioni extraintestinali nell'uomo sia da animali. Fornire elementi scientifici di valutazione riguardo la possibile origine aviaria di ceppi ExPEC fluorochinoloni-resistente responsabile di infezioni nell'uomo.	
Indicatore di risultato e Standard relativo	Frequenza di cloni fluorochinoloni-resistenti e multi resistenti in relazione all'origine (umana od animale).. >= 70% proporzione dei ceppi fluorochinoloni-resistenti caratterizzati a livello molecolare	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Individuazione dei laboratori partecipanti allo studio e sviluppo del protocollo operativo	Laboratori invitati a partecipare	10
	Laboratori che aderiscono al progetto	>50%
Ricezione e mantenimento dei ceppi batterici	Numero di laboratori che inviano i ceppi	> 70%
	Numero di ceppi vitali	>90%
Caratterizzazione dei cloni fluorochinoloni-resistenti	Numero di ceppi analizzati mediante metodi molecolari (gruppo filogenetico e/o PFGE)	> 90%
	Numero di ceppi analizzati mediante MLST per definire il complesso clonale	>20%
	Numero di ceppi selezionati per la caratterizzazione e localizzazione geni di resistenza	>20%
Analisi dei risultati	Dati epidemiologi e microbiologici inseriti in database e posti in correlazione	100%

Diffusione dei risultati	Report annuale	2
	Convegno nazionale	1
	Partecipazione a meetings	1

Quadro 5 – Programmazione finanziaria

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	totale
Personale 2 microbiologi/1 anno 1 tecnico di laboratorio/1anno	72.000 Euro
Beni e servizi Reagenti, Materiale informatico (PC, stampante, software), organizzazione convegno nazionale	39.000 Euro
Missioni Partecipazione a convegni e riunioni di lavoro	9.000 Euro
Spese generali Overhead	30.000 Euro
.....	
.....	
Totale	150.000 Euro