



Regione Emilia-Romagna
Agenzia sanitaria regionale

LA FATTIBILITÀ DI UN SISTEMA
DI SORVEGLIANZA
DELL'ANTIBIOTICORESISTENZA
BASATO SUI LABORATORI

INDAGINE CONOSCITIVA
IN EMILIA-ROMAGNA

rischio infettivo

ISSN 1591-223X

DOSSIER 78 – 2003



Regione Emilia-Romagna
Agenzia sanitaria regionale

FATTIBILITÀ DI UN SISTEMA
DI SORVEGLIANZA
DELL'ANTIBIOTICORESISTENZA
BASATO SUI LABORATORI

INDAGINE CONOSCITIVA
IN EMILIA-ROMAGNA

rischio infettivo

ISSN 1591-223X

DOSSIER 78 – 2003

Il rapporto è stato redatto da:

Maria Luisa Moro

Carlo Gagliotti

Michela Morri

Bianca Borrini

Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Hanno partecipato al Gruppo di lavoro:

Franca Benini *Azienda USL di Ravenna*

Carla Cassani *Azienda USL di Imola*

Daniela Marchetti *Azienda USL di Città di Bologna*

Giuseppe Montini *Azienda USL di Forlì*

Lidia Ricci *Azienda USL di Reggio Emilia*

Maria Rita Rossi *Azienda USL di Ferrara*

Redazione e impaginazione a cura di:

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa: *Regione Emilia-Romagna, Bologna, febbraio 2003*

Copia del volume può essere richiesta a:

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Sistema comunicazione, formazione, documentazione

Viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@asr.regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/collidoss/index.htm>

INDICE

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Sommario | 5 |
| 1. Introduzione | 7 |
| 1.1. Il fenomeno dell'antibioticoresistenza | 7 |
| 1.2. Controllo di questo fenomeno | 8 |
| 1.3. La sorveglianza | 8 |
| 2. Materiali e metodi | 11 |
| 2.1. Popolazione in studio | 11 |
| 2.2. Metodologia di rilevazione | 11 |
| 2.3. Analisi dei dati | 12 |
| 3. Risultati | 13 |
| 3.1. Popolazione in studio | 13 |
| 3.2. Caratteristiche generali dei laboratori | 14 |
| 3.3. Informatizzazione del laboratorio | 18 |
| 3.4. Antibioticoresistenza | 23 |
| 3.5. Sorveglianza attiva delle epidemie e diagnostica di microrganismi rilevanti in sanità pubblica | 37 |
| 3.6. Diagnostica dei micobatteri | 40 |
| 4. Discussione | 53 |
| 4.1. Sorveglianza delle resistenze agli antibiotici | 54 |
| 4.2. Rete di laboratori per la diagnostica dei micobatteri | 57 |
| 4.3. Sorveglianza di altri eventi | 58 |
| Bibliografia | 61 |

SOMMARIO

Vengono presentati i risultati di un'indagine conoscitiva svolta in Emilia-Romagna, che aveva l'obiettivo di descrivere le caratteristiche strutturali e le attività dei laboratori della regione che eseguono indagini microbiologiche, relativamente alla diagnosi e sorveglianza dell'antibioticoresistenza. Tale descrizione è funzionale a valutare la fattibilità di un sistema regionale di sorveglianza delle resistenze agli antibiotici.

L'indagine ha interessato i laboratori di strutture sia pubbliche sia private che eseguono indagini microbiologiche.

La rispondenza è stata superiore al 90% nei laboratori di presidi ospedalieri pubblici; è stata invece inferiore tra le case di cura accreditate (60%) e i laboratori privati (meno del 50%). In totale hanno risposto all'indagine 32 laboratori di ospedali pubblici sui 35 esistenti, 6 case di cura accreditate delle 10 che eseguono più di 2.000 indagini microbiologiche l'anno, 7 laboratori privati sui 13 che hanno dichiarato di eseguire più di 2.000 esami l'anno (8 laboratori, però, non avevano risposto all'indagine preliminare che indagava se eseguissero o meno diagnostica microbiologica).

Molti tra i sistemi di sorveglianza delle resistenze esistenti a livello nazionale e internazionale si basano sui soli microrganismi isolati da infezioni invasive (ove l'antibiogramma viene eseguito di *routine*): 16 laboratori di presidi ospedalieri pubblici hanno dichiarato di analizzare più di 500 emocolture l'anno; 7 fra questi eseguono anche più di 50 liquorcolture l'anno. Quattro case di cura e un laboratorio privato hanno dichiarato di eseguire emocolture, con un volume di attività che è sempre inferiore a 200 campioni per anno.

I laboratori che eseguono più di 500 emocolture l'anno presentano più frequentemente - rispetto a quelli con un volume di attività inferiore - caratteristiche che rendono possibile l'attivazione da subito di una rete di sorveglianza:

- partecipano più spesso a programmi di controllo di qualità esterni;
- hanno più frequentemente un collegamento fra sistema di gestione del laboratorio mirato alla refertazione e sistema automatizzato (per l'esecuzione dei saggi di sensibilità agli antibiotici), e la possibilità di esportare i dati;
- il 100% dei 16 laboratori con elevato volume di attività ha dichiarato di fare riferimento a linee guida per l'esecuzione e l'interpretazione dei saggi di antibioticoresistenza;
- l'88% utilizza ceppi di riferimento per il controllo di qualità;

- il 56% già partecipa a programmi nazionali o internazionali di sorveglianza;
- nell'81% dei casi la farmacia dell'ospedale è già in grado di fornire i dati di consumo degli antibiotici in *defined daily doses* (DDD).

Il numero globale di isolamenti da sangue o liquor nei laboratori che sono stati in grado di fornire tali dati è stato nel 2000 pari a:

- 904 per *Staphylococcus aureus*,
- 380 per *Enterococcus spp.*,
- 188 per *Klebsiella spp.*,
- 117 per *Streptococcus pneumoniae*.

I laboratori con elevato volume di attività isolano, da emocoltura o liquor, dal 93 al 98% dei quattro microrganismi di interesse isolati a livello regionale.

L'adesione agli *standard* NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), per quanto concerne i quattro patogeni scelti come traccianti (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.* e *Klebsiella spp.*), non appare ottimale neanche nei 16 laboratori con un elevato volume di attività.

1. INTRODUZIONE

1.1. Il fenomeno dell'antibioticoresistenza

Il fenomeno dell'antibioticoresistenza non è un problema nuovo, ma solo negli ultimi dieci anni è apparso chiaro che la resistenza ai farmaci antimicrobici sta aumentando rapidamente, che è un fenomeno di dimensioni mondiali e che pone problemi seri nel trattamento delle malattie infettive (Danish Ministry of Health and Food, Agriculture and Fisheries, 1998; House of Lords Select Committee on Science and Technology, 1998; Standing Medical Advisory Committee, 1998).

Si comincia infatti a prefigurare la possibilità che si sviluppino batteri resistenti a tutti gli antibiotici oggi disponibili: un esempio è rappresentato dallo *Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina. Fino ad aprile 2002 erano stati isolati solo pochi ceppi in tutto il mondo con ridotta sensibilità alla vancomicina (i cosiddetti VISA), che erano risultati fortunatamente sensibili ad altri antibiotici. Ad aprile 2002 è stato invece isolato negli Stati Uniti il primo ceppo di *Staphylococcus aureus* francamente resistente alla vancomicina (CDC, 2002a) e un secondo ceppo è stato isolato a ottobre, sempre negli Stati Uniti (CDC, 2002b). Inoltre, esistono ceppi di almeno tre specie batteriche (*Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*) che sono già in grado di resistere ai più di 100 antibiotici a disposizione del medico (Cohen, 1992; Levy, 1998).

I motivi per cui sembra opportuno avviare con tempestività interventi di controllo in questo ambito sono molteplici:

- l'aumento del numero di microrganismi resistenti e, soprattutto, multiresistenti;
- l'aumento del numero di ospiti immunocompromessi;
- la mortalità attribuibile alla resistenza antibiotica;
- la rapidità con cui i microrganismi resistenti possono diffondersi a livello mondiale;
- i costi per i servizi sanitari associati alle infezioni sostenute da ceppi antibioticoresistenti;
- la riduzione nell'efficacia di molti farmaci antimicrobici disponibili e, parallelamente, la riduzione degli investimenti nella ricerca di nuovi prodotti.

1.2. Controllo di questo fenomeno

I problemi associati all'emergere della resistenza agli antibiotici possono essere affrontati in diversi modi (Humphrey, 2000). Un primo approccio si basa sulla continua introduzione sul mercato di nuovi farmaci antibiotici verso i quali non si è ancora sviluppata resistenza. In passato, la resistenza è stata affrontata unicamente in questo modo, ma negli ultimi 15 anni non è stato introdotto sul mercato alcun agente nuovo.

Un secondo modo di affrontare il problema è prevenire l'insorgenza di malattie infettive con la vaccinazione, o trattandole con strumenti alternativi agli antibiotici.

Il terzo approccio è controllare l'emergere e la diffusione delle resistenze assicurando un uso più prudente degli antibiotici disponibili e metodi efficaci di controllo della trasmissione di infezioni. In relazione a quest'ultimo approccio la Conferenza di Copenhagen, tenuta nel settembre 1998 e alla quale hanno partecipato delegati di tutti i paesi dell'Unione europea (Danish Ministry of Health and Food, Agriculture and Fisheries, 1998), ha incluso tra gli interventi raccomandati per contenere l'emergere e il diffondersi dell'antibioticoresistenza:

- l'attivazione di strategie per un uso più razionale degli antibiotici (programmi educativi di pazienti e medici; supporto organizzativo sotto forma di linee guida, protocolli, politiche antibiotiche sia in ambito umano che veterinario; supporto alla decisione e messa a punto di *test* di diagnosi rapida degli agenti batterici);
- l'attivazione di sistemi di monitoraggio dell'uso di antibiotici e di sorveglianza della resistenza agli antibiotici in batteri isolati negli essere umani e negli animali;
- programmi di controllo delle infezioni nelle strutture ospedaliere e non ospedaliere (isolamento e *coorting* dei pazienti, lavaggio delle mani, politiche di ammissione).

1.3. La sorveglianza

L'istituzione di sistemi di sorveglianza presenta diversi problemi: il principale consiste nel fatto che il modo più semplice per ottenere dati è basarsi sui dati di laboratorio, ma i dati ottenibili attraverso questa fonte rappresentano un campione di tutte le infezioni insorte, selezionato sulla base dei criteri utilizzati dai clinici per richiedere o meno una diagnosi di laboratorio (convinzioni del clinico, caratteristiche demografiche del paziente, caratteristiche cliniche) e della probabilità che ciascun tipo di infezione produca o meno campioni analizzabili dal laboratorio.

Quando ci si basa sui dati di laboratorio, si possono utilizzare i dati prodotti nella *routine* da tutti i laboratori o selezionare un campione di laboratori dai quali raccogliere campioni da analizzare a livello centrale, in un laboratorio di riferimento. La prima opzione genera dati maggiormente rappresentativi della popolazione dei campioni analizzati dai laboratori (con il problema però di una grande disomogeneità nel tipo e nella qualità delle metodiche di laboratorio utilizzate); la seconda genera dati di qualità migliore, ma probabilmente meno rappresentativi della popolazione di partenza. La soluzione sta probabilmente nell'incrocio e nella lettura integrata di dati di resistenza provenienti da fonti diverse, correlandoli con i dati di uso degli antibiotici.

Una revisione dei dati epidemiologici esistenti in Italia sul fenomeno delle resistenze (Moro *et al.*, 2000) ha evidenziato come i dati disponibili siano ancora molto frammentari, anche per patogeni di notevole rilevanza epidemiologica in altri paesi, quali ad esempio i batteri gram-negativi responsabili di infezioni sistemiche in ospedale. Ciò è dovuto anche al fatto che solo recentemente è stato attivato un sistema nazionale sentinella delle resistenze agli antibiotici (Progetto AR-ISS dell'Istituto superiore di sanità) (Boccia *et al.*, 2002).

Per poter avviare programmi di intervento mirati a ridurre la selezione e diffusione di microrganismi con resistenze agli antibiotici è quindi importante avviare anche in Italia sistemi di sorveglianza basati inizialmente sui dati di laboratorio, successivamente integrati con studi clinici *ad hoc*. Sarebbe auspicabile che i sistemi di sorveglianza includessero tutti i laboratori che eseguono saggi di sensibilità agli antibiotici in specifiche aree geografiche, sia per poter costruire denominatori di popolazione, sia per migliorare la rappresentatività dei dati raccolti.

Questo rapporto presenta i risultati di un'indagine conoscitiva svolta in Emilia-Romagna, che aveva l'obiettivo di descrivere le caratteristiche strutturali e le attività dei laboratori della regione che eseguono indagini microbiologiche, relativamente alla diagnosi e sorveglianza dell'antibioticoresistenza. Tale descrizione è funzionale a valutare la fattibilità di un sistema regionale di sorveglianza delle resistenze agli antibiotici.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Popolazione in studio

Sono stati inclusi tutti i laboratori di presidi ospedalieri, le case di cura accreditate e i laboratori privati esistenti a livello regionale.

2.2. Metodologia di rilevazione

Per predisporre il protocollo di indagine e la scheda di rilevazione è stato costituito un gruppo di lavoro con rappresentanti dei microbiologi dei laboratori di presidi ospedalieri delle Aziende USL *partner* (Ravenna, Forlì, Imola), di altre Aziende della regione (Aziende ospedaliere di Reggio Emilia e Ferrara, Azienda USL Città di Bologna, Azienda USL di Parma) e della Direzione generale sanità e politiche sociali della Regione.

È stata definita la lista dei laboratori di presidi ospedalieri, case di cura, laboratori privati della regione (dati forniti dal Servizio Distretti della Direzione generale sanità e politiche sociali della Regione Emilia-Romagna, sulla base del flusso informativo ministeriale DG515) e sono stati predisposti due diversi questionari: uno più dettagliato per i presidi ospedalieri e uno più sintetico per i laboratori e le case di cura private, mirato a identificare solo quali laboratori facessero esami microbiologici e il loro volume di attività. A coloro che - tra questi ultimi - hanno dichiarato di eseguire 2.000 o più indagini microbiologiche all'anno, è stato inviato il questionario più dettagliato.

Il questionario è stato spedito per posta al Responsabile del laboratorio, al quale è stato lasciato un mese di tempo per restituirlo. I non rispondenti sono stati contattati telefonicamente con l'obiettivo di raggiungere almeno il 90% di rispondenza.

Le aree di interesse del questionario analitico erano:

- a) caratteristiche generali del laboratorio (dimensioni, personale, settore microbiologico, informatizzazione, volume di attività per emocolture/urinocolture per posti letto, possibilità di distinguere gli isolamenti dai pazienti, informazioni cliniche disponibili sui pazienti, sistemi automatizzati, eventuali programmi di analisi specifici, programmi di controllo di qualità);
- b) resistenza antibiotica dei patogeni di interesse: metodi adottati per l'identificazione e il saggio di sensibilità agli antibiotici per i microrganismi di interesse, disponibilità di dati sul consumo di antibiotici;

- c) diagnostica dei micobatteri (modalità di esecuzione del *test* microscopico e colturale e del saggio di sensibilità ai farmaci antitubercolari);
- d) sorveglianza delle epidemie ospedaliere: metodi adottati per sorvegliare attivamente le epidemie e numero/tipo di epidemie ospedaliere identificate nel 2000;
- e) sorveglianza di laboratorio di malattie di importanza epidemiologica: legionellosi, meningiti batteriche, tossinfezioni alimentari.

2.3. Analisi dei dati

I questionari sono stati esaminati per identificare eventuali incongruenze, dati mancanti, errori, e sono stati corretti previo contatto con i laboratori.

L'analisi ha avuto l'obiettivo di:

- identificare i laboratori che avrebbero potuto essere da subito integrati in un sistema di sorveglianza basato sul trasferimento dei dati in formato elettronico (utilizzando il programma Baclink del *software* WHONET dell'Organizzazione mondiale della sanità) e quelli per cui vi è invece bisogno di trovare soluzioni specifiche;
- identificare i laboratori che utilizzano metodiche per il saggio di sensibilità agli antibiotici dei microrganismi di interesse non corrispondenti agli *standard*, allo scopo di promuovere l'adozione di metodi più accurati.

3. RISULTATI

3.1. Popolazione in studio

Su 45 laboratori di presidi ospedalieri pubblici esistenti in regione, in 10 casi non vengono effettuate indagini microbiologiche: la popolazione bersaglio dello studio, per quanto concerne i presidi pubblici, era quindi costituita da 35 laboratori (Tabella 1). Analogamente, il numero di case di cura accreditate dotate di laboratorio era pari a 39; quello di laboratori privati che eseguono esami microbiologici era pari a 54 (Tabella 1).

Per stimare il volume di attività delle case di cura accreditate e dei laboratori privati relativamente alla batteriologia, è stato inviato a queste strutture un questionario preliminare molto sintetico: la percentuale di risposta è stata del 100% per le case di cura accreditate e dell'85,2% per i laboratori privati (Tabella 1).

La rispondenza al questionario analitico inviato a tutti i laboratori di presidi ospedalieri e alle strutture private (case di cura o laboratori) con un numero di esami batteriologici superiore a 2.000/anno è stata pari a 91% tra i laboratori ospedalieri, 60% tra le case di cura accreditate, 54 % tra i laboratori privati (Tabella 2 e Figura 1).

Tabella 1. Laboratori che eseguono indagini microbiologiche e rispondenza al questionario preliminare

| Tipo di laboratorio | N. strutture contattate | N. strutture effettive | N. rispondenti | % rispondenti |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------|---------------|
| Presidi ospedalieri * | 45 | 35 | - | - |
| Case di cura accreditate | 40 | 39 | 39 | 100,0% |
| Laboratori privati | 58 | 54 | 46 | 83,3% |

Tabella 2. Rispondenza al questionario analitico

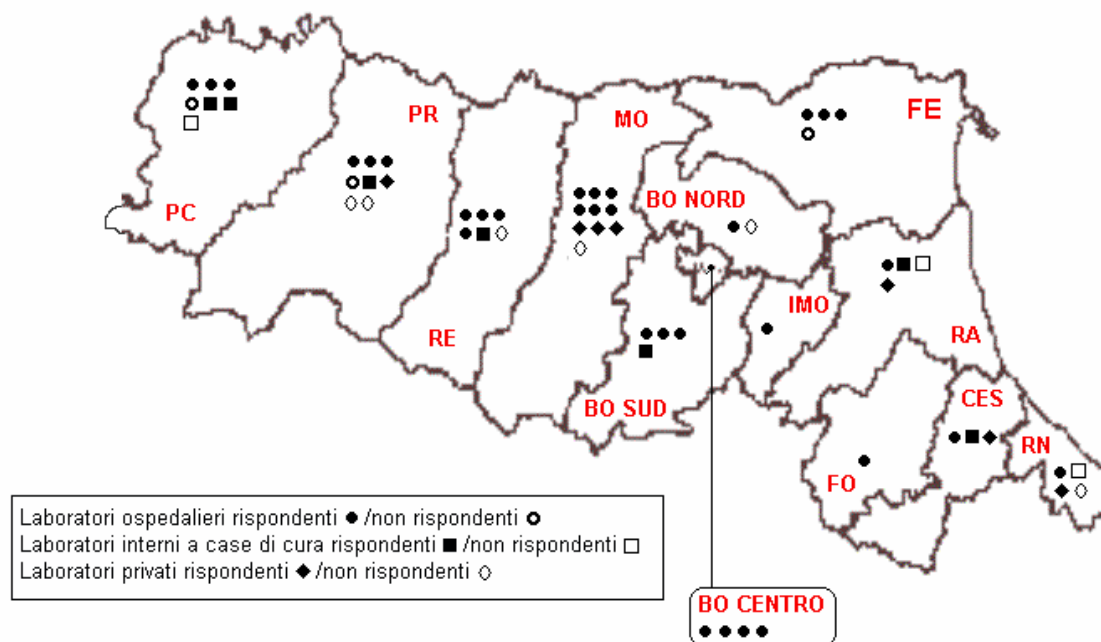
| Tipo di laboratorio | N. strutture | N. rispondenti | % rispondenti |
|--------------------------|--------------|----------------|---------------|
| Presidi ospedalieri * | 35 | 32 | 91,4% |
| Case di cura accreditate | 10 | 7 | 70,0% ** |
| Laboratori privati | 13 | 7 | 53,8% ** |

Legenda

* Non hanno risposto: Azienda ospedaliera di Parma, Presidio ospedaliero di Cento (Azienda USL di Ferrara), Presidio ospedaliero di Castel San Giovanni (Azienda USL di Piacenza).

** % di rispondenti sul totale dei laboratori che eseguono > 2.000 esami batteriologici l'anno.

Figura 1. Distribuzione dei laboratori di microbiologia nel territorio dell'Emilia-Romagna



3.2. Caratteristiche generali dei laboratori

In regione vi sono 3 ospedali con laboratori autonomi di microbiologia (9,4%); negli altri ospedali (90,6%) l'attività di microbiologia viene invece svolta in una sezione di un laboratorio misto di chimica clinica e microbiologia.

Analizzando i dati relativi ai diversi laboratori ospedalieri, si osserva un'ampia variabilità per quanto riguarda la quantità di personale dedicato alla microbiologia e il volume di attività per unità di personale (mediana 6.860 colture/anno; range 1.129-14.216). I laboratori non ospedalieri hanno un minore volume di attività rispetto ai laboratori ospedalieri, sia in assoluto sia per unità di personale (Tabella 3).

Tra i laboratori ospedalieri, gli esami per pazienti esterni (mediana 15.000) sono mediamente il doppio di quelli per pazienti ricoverati (mediana 7.742); l'urinocoltura è il tipo di esame più comune, ma anche in questo caso il volume di attività cambia molto nei diversi laboratori (da 1.000 a 14.000 urinocolture/anno) (Tabella 3). Anche nei laboratori non ospedalieri l'urinocoltura è l'esame più comune, con una mediana più alta fra i laboratori privati rispetto alle case di cura, sebbene il dato sia mancante in 3 laboratori privati su 7 e in 2 case di cura su 7.

Tabella 3. Caratteristiche dei laboratori: personale e numero di colture

| | Laboratori ospedalieri mediana (range) | Case di cura mediana (range) | Laboratori privati mediana (range) |
|-----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| N. laureati dedicati | 2 (1-4) | 2 (1-2) | 1 * (1-3) |
| N. tecnici dedicati | 2 (0-16) | 1 *** (0-1) | 1 ** (0-1) |
| N. esami per interni | 7.742 (500-97.490) | 878 (70-2.762) | - |
| N. esami per esterni | 15.000 (1.530-67.177) | 985 (233-1.531) | 3.600 * (1.774-7.827) |
| N. urinocolture | 6.800 (1.150-40.000) | 1.000 ** (200-2.471) | 1.633 *** (92-2.900) |
| N. esami/unità di personale | 6.860 (1.129-14.216) | 1.004 (200-3.466) | 1.991 ** (887-3.914) |

Legenda

* 1 dato mancante.

** 2 dati mancanti.

*** 3 dati mancanti.

In 31 laboratori ospedalieri su 32 (96,9%) vengono eseguite emocolture; in 16 casi vengono processati più di 500 campioni per anno (*Figura 2*). Nei laboratori non ospedalieri le emocolture vengono effettuate solo in 6 casi su 14 (42,9%; 5 case di cura e 1 laboratorio privato). In 3 case di cura vengono processati tra 51 e 200 campioni per anno; nelle restanti 3 strutture vengono processati al massimo 50 campioni per anno.

Le liquorcolture vengono invece effettuate in 27 laboratori ospedalieri su 32 (84,4%); in 16 casi non vengono processati più di 25 campioni per anno (*Figura 3*). Tra i laboratori non ospedalieri solo 4 case di cura (28,6%) eseguono liquorcolture e processano un numero di campioni mai superiore a 25 per anno.

Figura 2. Numero di emocolture/anno effettuate nei laboratori ospedalieri

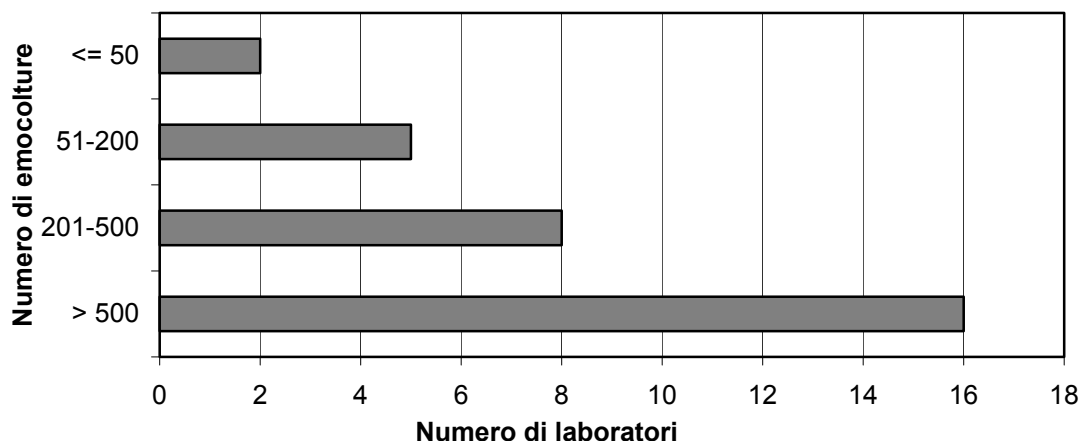
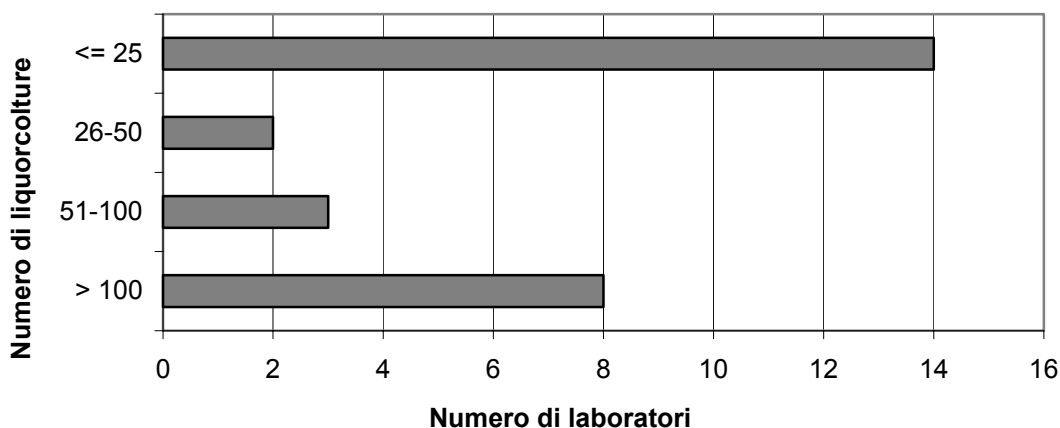


Figura 3. Numero di liquorcolture/anno effettuate nei laboratori ospedalieri



Ventisette laboratori ospedalieri hanno fornito i dati relativi a emocolture, liquorcolture e urinocolture. Quattro laboratori hanno un volume di attività molto elevato (>500 emocolture/anno, >50 liquorcolture, ≥ 20.000 urinocolture); altri 10 laboratori, pur eseguendo più di 500 emocolture all'anno, eseguono un numero variabile di liquorcolture e urinocolture. Altri 6 laboratori hanno un volume intermedio di attività, 7 un volume basso di attività (Tabella 4). Nessuno tra i laboratori non ospedalieri ha un volume di attività elevato.

Tabella 4. Volume di attività dei 27 laboratori ospedalieri che hanno riportato i dati relativi a emocolture, liquorcolture e urinocolture

| N. emocolture/anno | N. liquorcolture/anno | N. urinocolture/anno | N. laboratori |
|--------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| > 500 | ≥ 51 | ≥ 20.000 | 4 |
| > 500 | ≥ 51 | 10.000-19.999 | 3 |
| > 500 | ≥ 51 | < 10.000 | 2 |
| > 500 | ≤ 50 | 10.000-19.999 | 3 |
| > 500 | ≤ 50 | < 10.000 | 2 |
| 201-500 | ≤ 25 | < 10.000 | 6 |
| ≤ 200 | ≤ 25 | < 10.000 | 7 |

I laboratori ospedalieri con un più elevato volume di attività partecipano più frequentemente a programmi di controllo di qualità esterni: 86,7% dei laboratori che effettuano più di 500 colture e 50% degli altri laboratori (Tabella 5). I programmi di controllo di qualità esterno ai quali partecipano i laboratori ospedalieri della regione sono i seguenti:

- BIODDEV in 14 laboratori (66,7%),
- NEQAS in 4 laboratori (19%),
- BIODDEV + NEQAS in 2 laboratori (9,5%),
- BIODDEV + altro in 1 laboratorio (4,8%).

Tra i laboratori non ospedalieri ve ne sono 6 (43%) che partecipano a un programma di controllo di qualità esterno, 4 di questi sono interni a case di cura e 2 sono laboratori privati. I programmi adottati da questi laboratori sono:

- NEQAS in 2 casi (33%),
- BIODDEV in 1 caso (17%),
- un altro sistema nei restanti 3 casi (50%).

Tabella 5. Partecipazione a un programma di controllo di qualità esterno nei laboratori ospedalieri in relazione al numero di emocolture effettuate in un anno

| N. emocolture | Programma di controllo di qualità esterno - n (%) |
|----------------------|----------------------------------------------------------|
| > 500 * | 13/15 (86,7%) |
| 201-500 | 6/8 (75%) |
| 51-200 | 2/5 (40%) |
| 0-50 | 0/3 (0%) |
| Totale * | 21/31 (67,7%) |

Legenda

* 1 dato mancante.

3.3. Informatizzazione del laboratorio

Trentuno laboratori ospedalieri (97%) hanno dichiarato di avere un sistema informatico di gestione del laboratorio; uno di questi non ha indicato il tipo di sistema e un altro non ha indicato il nome del programma utilizzato per l'analisi dei dati (Tabella 6). In 25 laboratori (83%) viene utilizzato un sistema di gestione comune con il laboratorio di chimica clinica più o meno un sistema automatizzato, cui si associa in 4 casi un sistema di gestione specifico per la microbiologia (Tabella 6). Il programma di informatizzazione più frequentemente usato è l'ITALAB (43%) prodotto dalla Dianoema (Tabella 7).

Tutti i laboratori privati e interni a case di cura hanno dichiarato di avere un sistema informatico di gestione. In 12 casi (83%) viene utilizzato un sistema di gestione comune più o meno un sistema automatizzato, cui si associa in 1 caso un sistema di gestione specifico per la microbiologia (Tabella 6). Il programma di informatizzazione utilizzato è stato indicato da 9 laboratori; in due di questi viene usato CONCERTO prodotto dalla Metafora (Tabella 7).

Tabella 6. Gestione informatica del laboratorio

| | Tipo di laboratorio | | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Ospedaliero (n = 32) | Casa di cura (n = 6) | Privato (n = 7) |
| Sistema informatico di gestione | 31 (97%) | 6 (100%) | 7 (100%) |
| Tipo di sistema | | | |
| Solo gestione comune (\pm sistema automatizzato) | 21 | 5 | 5 |
| Solo gestione microbiologia (\pm sistema automatizzato) | 2 * | 1 | - |
| Gestione comune + microbiologia (\pm sistema automatizzato) | 4 | - | 1 |
| Solo gestione sistemi automatizzati | 3 | - | 1 |

Legenda

* Solo 2 dei 3 laboratori autonomi di microbiologia.

Tabella 7. Sistemi di gestione informatica dei laboratori

| Tipo di programma | Laboratori ospedalieri n (%) | Laboratori non ospedalieri n (%) |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Dianoema (ITALAB) | 13 (43,4) | 1 (12,5) |
| Dedalus (NETLAB) | 3 (10) | - |
| Unitech (POWERLAB) | 3 (10) | - |
| Bayer (LMX) | 3 (10) | - |
| Tesi (TESILAB e WINLAB) | 2 (6,7) | - |
| Metafora (CONCERTO) | 2 (6,7) | 2 (25) |
| BD (EPICENTER) | 1 (3,3) | - |
| BM (Vitek Bioliason) | 1 (3,3) | - |
| Olivetti Sanità | 1 (3,3) | - |
| Programma costruito <i>ad hoc</i> | 1 (3,3) | - |
| Biomerieu (LASER 2000) | - | 1 (12,5) |
| G.P. Soft (MODULAB) | - | 1 (12,5) |
| Gruppo FO (PASTEUR) | - | 1 (12,5) |
| BD (SCEPTOR) | - | 1 (12,5) |
| SCLAVO (SZ818) | - | 1 (12,5) |
| Totale | 30 | 8 |

I laboratori ospedalieri con elevato volume di attività (>500 emocolture/anno) hanno più frequentemente rispetto agli altri laboratori ospedalieri un collegamento fra sistema di refertazione e sistema automatizzato, e la possibilità di esportare i dati in altri *software*, mentre sono più raramente in grado di individuare gli isolamenti ripetuti nello stesso paziente (Tabella 8).

Prendendo in considerazione i laboratori non ospedalieri, un collegamento fra sistema di gestione e sistema automatizzato è presente solo in 4 laboratori di case di cura (57%) e in nessun laboratorio privato. A questi si aggiungono 4 laboratori (2 case di cura e 2 laboratori privati) che - pur non disponendo di un collegamento diretto - hanno almeno una variabile identificativa del paziente in ciascuno dei due sistemi. Solo 4 laboratori hanno la possibilità di esportare i dati in altri *software*: sono 2 case di cura e 2 laboratori privati. I laboratori delle case di cura sono più frequentemente in grado di individuare gli isolamenti ripetuti nello stesso paziente.

Tabella 8. Caratteristiche dei programmi di informatizzazione dei laboratori ospedalieri

| Caratteristiche del programma | ≤ 500 emocolture/ anno | | | > 500 emocolture/ anno | | | Dato generale | | |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|----|--------|------------------------|----|--------|---------------|----|--------|
| | n | % | totale | n | % | totale | n | % | totale |
| Collegamento tra sistema di refertazione e sistema automatizzato | 6 | 40 | 15 | 12 | 75 | 16 | 18 | 56 | 31 |
| Possibilità di esportare i dati | 7 | 47 | 15 | 14 | 88 | 16 | 21 | 68 | 31 |
| Individuazione degli isolamenti ripetuti | 12 | 80 | 15 | 4 | 25 | 16 | 16 | 52 | 31 |

Tra i dati archiviati su supporto informatico nei laboratori ospedalieri, non sempre sono presenti le informazioni definite indispensabili da esperti internazionali per la corretta sorveglianza dell'antibioticoresistenza (De Paoli *et al.*, 2002; NCCLS, 2002). Nessuna delle informazioni ritenute indispensabili è presente negli archivi della totalità dei laboratori, ma al massimo in due terzi dei casi; tra le informazioni ritenute utili, la data di ricovero è l'informazione meno frequentemente disponibile (solo nel 10% dei casi) (Tabella 9).

Tabella 9. Informazioni presenti nell'archivio dei laboratori ospedalieri in rapporto a quelle considerate indispensabili o utili da una Consensus dell'APSI *

| Informazioni ritenute indispensabili * | % lab. | Informazioni ritenute utili * | % lab. |
|-----------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|
| Identificazione paziente | 74 | Data di nascita | 68 |
| Provenienza | 71 | Sesso | 71 |
| Reparto di degenza | 71 | Data di ricovero | 10 |
| Codice del campione | 65 | Antibiogramma quantitativo | 68 |
| Data del prelievo | 71 | | |
| Tipo di materiale | 71 | | |
| Identificazione | 68 | | |
| Antibiogramma qualitativo | 71 | | |

Legenda

* Sono stati inclusi solo i laboratori che hanno dichiarato di avere un sistema informatizzato (n = 31); al numeratore, per ciascuna variabile, sono stati considerati i laboratori che, avendo sia il sistema di gestione che quello automatizzato, registrano la variabile in almeno uno dei due sistemi.

Nei laboratori ospedalieri, per identificare il paziente nel sistema di gestione del laboratorio o nel sistema automatizzato, vengono utilizzate le seguenti variabili: codice progressivo, cognome del paziente, codice fiscale, numero di tessera sanitaria, numero nosografico, codice del campione. In 16 casi su 19, almeno una delle variabili identificative presenti in uno dei due sistemi è presente anche nell'altro (Tabella 10).

Nei laboratori privati e interni a case di cura, le variabili identificative utilizzate dal sistema di gestione e dal sistema informatizzato vengono riportate in 8 questionari e sono: codice progressivo, cognome, codice fiscale, numero di tessera sanitaria, data di nascita, codice di settore, reparto/letto, numero e data di accettazione. In 6 casi su 8 almeno una delle variabili identificative presenti in uno dei due sistemi è presente anche nell'altro (Tabella 10).

Tabella 10. Variabili identificative presenti nel sistema di gestione e in quello automatizzato

| | Laboratori ospedalieri | | Laboratori non ospedalieri | |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----|----------------------------|-----|
| | n | % | n | % |
| Stesso identificativo nel sistema di gestione e in quello automatizzato, di cui: | 16 | 84 | 6 | 86 |
| cognome e nome | 11 | 58 | 3 | 43 |
| cognome e nome più tessera sanitaria più numero nosografico | 2 | 11 | - | 0 |
| cognome e nome più codice fiscale | 1 | 5 | 1 | 14 |
| tessera sanitaria più codice progressivo | 1 | 5 | 2 | 29 |
| codice progressivo | 1 | 5 | - | 0 |
| Variabili identificative presenti nel sistema di gestione: | | | | |
| cognome e nome | 14 | 74 | 7 | 100 |
| tessera sanitaria | 12 | 63 | 4 | 57 |
| codice fiscale | 5 | 26 | 5 | 71 |
| numero nosografico | 3 | 16 | - | - |
| codice progressivo | 5 | 26 | 4 | 57 |
| Variabili identificative presenti nel sistema automatizzato: | | | | |
| cognome e nome | 17 | 90 | 6 | 86 |
| tessera sanitaria | 3 | 16 | 1 | 14 |
| codice fiscale | 1 | 5 | 1 | 14 |
| numero nosografico | 2 | 11 | - | - |
| codice progressivo | 4 | 21 | 4 | 57 |
| codice campione | 2 | 11 | - | - |
| numero registro | 1 | 5 | - | - |
| codice settore | - | - | 1 | 14 |
| data di nascita | - | - | 1 | 14 |
| reparto/letto | - | - | 1 | 14 |

Diciotto laboratori ospedalieri (56,2%) hanno dichiarato di disporre di sistemi automatizzati per l'esecuzione delle emocolture; tra i 16 laboratori che eseguono più di 500 emocolture l'anno, tale proporzione sale a 81,2%. I sistemi utilizzati sono:

- Bactec in 10 casi,
- Bactalert in 5 casi,
- Vital in 3 casi.

Dieci laboratori hanno sistemi automatizzati per l'esecuzione delle urinocolture (31,2%) (8 dei 16 laboratori che eseguono più di 500 emocolture l'anno); i sistemi utilizzati sono:

- Uroquick in 7 casi,
- Coral in 2 casi,
- Vitek in 1 caso.

La maggior parte dei laboratori ospedalieri utilizza sistemi automatizzati per l'esecuzione dell'antibiogramma (28 laboratori pari a 87,5%, e il 100% dei laboratori che eseguono più di 500 emocolture l'anno). In 3 laboratori vengono utilizzati 2 diversi sistemi automatizzati e in 1 laboratorio 3. I sistemi utilizzati sono:

- Vitek I in 16 laboratori (57,1% dei 28 laboratori con sistema automatizzato per gli antibiogrammi),
- Vitek II in 8 laboratori (28,6%),
- ATB in 4 (14,3%),
- Microscan, Sceptor, Biovideobac, Phoenix e ARIS ciascuno in 1 laboratorio.

I 16 laboratori ad elevato volume di attività utilizzano:

- in 7 casi Vitek I,
- in altri 7 Vitek II,
- in 1 caso Vitek I e Vitek II,
- in 1 caso Phoenix.

3.4. Antibioticoresistenza

3.4.1. Sorveglianza e controllo di qualità

Ventisette laboratori ospedalieri (84%) hanno dichiarato di fare riferimento a linee guida per l'esecuzione e l'interpretazione dei saggi di antibioticoresistenza; la percentuale varia tra il 100% nei laboratori con elevato volume di attività (>500 emocolture/anno) e il 73% negli altri laboratori. Analogamente, la frequenza di utilizzo di ceppi di riferimento per il controllo della qualità dell'antibiogramma è più elevata nei laboratori con elevato volume di attività (14 laboratori, 88%) rispetto agli altri laboratori (8 laboratori, 50%) (Tabella 11).

Dodici laboratori (38%) partecipano a programmi nazionali o internazionali di sorveglianza delle resistenze (56% dei laboratori con alto volume di attività e 19% degli altri). Il numero di programmi cui ciascuno dei 12 laboratori partecipa oscilla tra 1 e 5; il programma cui aderiscono più laboratori è la sorveglianza delle meningiti ISS (6 laboratori su 12) (Tabella 12).

La farmacia fornisce i dati relativi al consumo di antibiotici definendoli in dosi definite giornaliere (DDD), che consentono il confronto del consumo di antibiotici che prevedono dosaggi giornalieri diversi, in 16 casi: 81% dei laboratori con elevato volume di attività e 21% degli altri (Tabella 11).

Tabella 11. Strumenti per il miglioramento della qualità della determinazione dei saggi di sensibilità antibiotica e attività di sorveglianza in relazione al numero di emocolture effettuate in un anno nei laboratori ospedalieri

| | Laboratori | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----|--------|---------------------------|-----|--------|--------|----|--------|
| | ≤ 500 emocolture/ anno | | | > 500 emocolture/ anno | | | Totale | | |
| | n | % | totale | n | % | totale | n | % | totale |
| Adozione di linee guida per l'esecuzione e interpretazione degli antibiogrammi * | 11 | 73 | 15 | 16 | 100 | 16 | 27 | 87 | 31 |
| Utilizzo di ceppi di controllo | 8 | 50 | 16 | 14 | 88 | 16 | 22 | 69 | 32 |
| Partecipazione a programmi di sorveglianza | 3 | 19 | 16 | 9 | 56 | 16 | 12 | 38 | 32 |
| Disponibilità di dati di consumo degli antibiotici in DDD ** | 3 | 21 | 14 | 13 | 81 | 16 | 16 | 53 | 30 |

Legenda

* 1 dato mancante.

** 2 dati mancanti.

Tabella 12. Programmi di sorveglianza dell'antibioticoresistenza ai quali partecipano i laboratori ospedalieri della regione

| | Numero di programmi | | | | |
|----------------------------|---------------------|--------|-------|-------|-------|
| | almeno 1 | 1 | 2 | 3 | 5 |
| N. laboratori (%) | 12 (37) | 5 (16) | 3 (9) | 3 (9) | 1 (3) |
| Tipo di programma | | | | | |
| Sorveglianza meningiti ISS | 6 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| GIS-PNEUMO | 4 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| ARI-ISS | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| SMIRA | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| Alexander Project | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| EARSS-Olanda | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Enter-Net | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Osservatorio SK | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| TSN-MLR | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| MyMic | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| MRL | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |

Nei laboratori non ospedalieri, in 10 casi (71%) è stato dichiarato di avere adottato linee guida per l'esecuzione e l'interpretazione dei saggi di antibioticoresistenza: 4 case di cura e 6 laboratori privati. Uno solo di questi laboratori utilizza ceppi di controllo e un altro aderisce a programmi di sorveglianza delle resistenze (1 casa di cura che partecipa al MyMIC). Due laboratori di case di cura hanno accesso, su richiesta, a dati di consumo degli antibiotici, espressi in DDD.

I criteri utilizzati per decidere se effettuare o meno il saggio di sensibilità nel caso dei diversi microrganismi di interesse ospedaliero e comunitario non variano significativamente tra i laboratori ospedalieri ad alto e basso volume di attività. Nel complesso dei laboratori studiati, la percentuale di isolati per i quali viene sempre eseguito l'antibiogramma - il che significa per qualsiasi tipo di materiale o paziente - varia in relazione al tipo di microrganismo (Tabella 13).

I laboratori ospedalieri e le case di cura eseguono i saggi di antibioticoresistenza più frequentemente rispetto ai laboratori privati (Tabella 13).

Tabella 13. Criteri di esecuzione dell'antibiogramma per specifici microrganismi

| Microorganismo | Laboratori ospedalieri | | | | | Case di cura | | | | | Laboratori privati | | | | |
|---------------------------------|------------------------|----|-----|---|------|--------------|-----|-----|----|------|--------------------|----|-----|----|------|
| | sempre | | mai | | tot. | sempre | | mai | | tot. | sempre | | mai | | tot. |
| | n | % | n | % | n | n | % | n | % | n | n | % | n | % | n |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 22 | 71 | 0 | 0 | 31 | 5 | 71 | 0 | 0 | 7 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 24 | 80 | 1 | 3 | 30 | 6 | 100 | 0 | 0 | 6 | 3 | 43 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 23 | 74 | 0 | 0 | 31 | 5 | 71 | 0 | 0 | 7 | 3 | 43 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 22 | 71 | 0 | 0 | 31 | 6 | 86 | 0 | 0 | 7 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 21 | 68 | 0 | 0 | 31 | 6 | 86 | 0 | 0 | 7 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 19 | 61 | 0 | 0 | 31 | 5 | 71 | 0 | 0 | 7 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Enterobacter</i> | 19 | 61 | 0 | 0 | 31 | 5 | 83 | 0 | 0 | 6 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Escherichia coli</i> | 18 | 58 | 0 | 0 | 31 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 | 3 | 43 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Enterococcus</i> | 19 | 61 | 0 | 0 | 31 | 6 | 100 | 0 | 0 | 6 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Salmonella</i> | 23 | 74 | 1 | 3 | 31 | 5 | 71 | 1 | 14 | 7 | 4 | 57 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Campylobacter</i> | 14 | 47 | 1 | 3 | 30 | 0 | 0 | 4 | 80 | 5 | 2 | 29 | 3 | 43 | 7 |
| <i>Candida</i> | 2 | 6 | 1 | 3 | 31 | 3 | 50 | 1 | 17 | 6 | 0 | 0 | 2 | 29 | 7 |

Sulla base di quanto dichiarato nei questionari, alcuni laboratori ospedalieri non hanno mai isolato - o non sono stati in grado di fornire - i dati relativi ai quattro patogeni di rilievo epidemiologico per quanto concerne l'antibioticoresistenza (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococchi spp.*, *Klebsiella pneumoniae/oxitoca*). Il totale di isolamenti per questi patogeni tra i laboratori rispondenti a livello regionale varia da oltre 20.000 di *Staphylococcus aureus* a meno di 1.000 di *Streptococcus pneumoniae* (Tabella 14).

Il numero di laboratori rispondenti che hanno registrato almeno un isolamento di questi quattro patogeni nel corso del 2000 diminuisce ancora di più se si considerano i soli isolati da emocoltura o da liquorcoltura (questi ultimi nel caso di *Streptococcus pneumoniae*); il totale degli isolamenti per questi due materiali biologici tra i laboratori rispondenti varia da 900 circa di *Staphylococcus aureus* a 100 circa di *Streptococcus pneumoniae* (Tabella 15).

Il numero di ceppi resistenti identificati nel 2000 nei laboratori ospedalieri rispondenti sono:

- 6 isolamenti di *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina (PRSP), includendo anche i ceppi con sensibilità intermedia,
- 264 ceppi di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA),
- 3 ceppi di *Enterococcus spp.* resistenti alla vancomicina (VRE),
- 93 ceppi di *K. pneumoniae/oxytoca* potenzialmente produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL) (Tabella 16).

A seconda di quale dei quattro patogeni di interesse viene considerato, tra i laboratori rispondenti a livello regionale quelli con un volume elevato di attività (>500 emocolture/anno):

- rappresentano il 53-58% dei laboratori che hanno inviato dati;
- eseguono ogni anno l'82-88% degli isolamenti (Tabella 14);
- isolano da infezioni invasive il 93-98% dei patogeni di interesse nel globale dei laboratori rispondenti (Tabella 15).

Tali laboratori isolano inoltre il 95% di *Staphylococcus aureus* da emocoltura e l'83% di *Streptococcus pneumoniae* da emocoltura o da liquor, con resistenze antibiotiche (Tabella 16).

Tabella 14. Numero di isolamenti di 4 patogeni di rilevanza epidemiologica effettuati in un anno nei laboratori ospedalieri rispondenti all'indagine

| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>E. faecalis/ faecium</i> | <i>K. pneumonite/ oxytoca</i> |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Totale dei laboratori ospedalieri | | | | |
| N. laboratori * | 26 | 30 | 29 | 26 |
| N. complessivo di isolamenti | 921 | 20.069 | 14.518 | 7.759 |
| Mediana tra i laboratori | 19 | 497 | 324 | 304 |
| Range tra i laboratori | 0-129 | 53-3.100 | 4-1.555 | 20-685 |
| Solo laboratori che eseguono >500 emocolture/anno | | | | |
| N. laboratori * | 15 | 16 | 16 | 15 |
| N. complessivo di isolamenti | 807 | 16.416 | 10.596 | 5.585 |
| Mediana tra i laboratori | 45 | 958,5 | 572,5 | 356 |
| Range tra i laboratori | 3-129 | 230-3.100 | 94-1.555 | 152-685 |

Legenda

* Numero dei laboratori che hanno fornito dati sugli isolamenti dei microrganismi di interesse.

Tabella 15. Numero di isolamenti di 4 patogeni di rilevanza epidemiologica da emocoltura/ liquorcoltura

| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>E. faecalis/ faecium</i> | <i>K. pneumonite/ oxytoca</i> |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | <i>Materiale emocoltura/ liquor</i> | <i>emocoltura</i> | <i>emocoltura</i> | <i>emocoltura</i> |
| Totale dei laboratori ospedalieri | | | | |
| N. laboratori * | 23 | 26 | 24 | 22 |
| N. complessivo di isolamenti | 117 | 904 | 380 | 188 |
| Mediana tra i laboratori | 2 | 10 | 3 | 3 |
| Range tra i laboratori | 0-19 | 0-183 | 0-152 | 0-46 |
| Solo laboratori che eseguono >500 emocolture/anno | | | | |
| N. laboratori * | 14 | 14 | 14 | 14 |
| N. complessivo di isolamenti | 109 | 846 | 369 | 184 |
| Mediana tra i laboratori | 7 | 52,5 | 14,5 | 10 |
| Range tra i laboratori | 0-19 | 5-183 | 2-152 | 0-46 |

Legenda

* Numero dei laboratori che hanno fornito dati sugli isolamenti dei microrganismi di interesse.

Tabella 16. Numero di ceppi resistenti agli antibiotici di interesse per 4 patogeni di rilevanza epidemiologica da emocoltura/liquorcoltura

| | <i>S. pneumoniae</i> resistente penicillina | <i>S. aureus</i> resistente meticillina | Enterococchi resistenti glicopeptidi | <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL ** |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Totale dei laboratori ospedalieri | | | | |
| N. laboratori * | 21 | 20 | 23 | 14 |
| N. complessivo di isolamenti | 6 | 264 | 3 | 93 |
| Mediana tra i laboratori | 0 | 5 | 0 | 3 |
| Range tra i laboratori | 0-3 | 0-47 | 0-1 | 0-31 |
| Solo laboratori che eseguono >500 emocolture/anno | | | | |
| N. laboratori * | 14 | 11 | 14 | 7 |
| N. complessivo di isolamenti | 5 | 250 | 2 | 47 |
| Mediana tra i laboratori | 0 | 28 | 0 | 5 |
| Range tra i laboratori | 0-3 | 0-47 | 0-1 | 1-24 |

Legenda

* Numero dei laboratori che hanno fornito dati sugli isolamenti dei microrganismi di interesse.

** Da qualsiasi materiale.

Una bassa proporzione di laboratori non ospedalieri ha fornito dati sul volume di attività riferiti ai quattro patogeni di interesse; la proporzione si abbassa ulteriormente per i dati delle resistenze agli antimicrobici. Solo 2 laboratori tra i 6 che hanno fornito i dati sull'isolamento di *Streptococcus pneumoniae* ne hanno isolato almeno un ceppo, con un totale di 6 isolamenti, nessuno dei quali da emocoltura o liquorcoltura. Un numero maggiore di isolamenti è stato rilevato per gli altri tre patogeni di interesse ma solo tre ceppi sono stati isolati da sangue (2 di *S. aureus* e 1 di *Klebsiella*). Nessun laboratorio ha dichiarato isolamento di patogeni resistenti da sangue o liquor.

3.4.2. Metodi adottati per l'esecuzione e l'interpretazione degli antibiogrammi

I metodi utilizzati dai diversi laboratori ospedalieri per il saggio della sensibilità a penicillina di *Streptococcus pneumoniae* differiscono a volte tra di loro e in alcuni casi si discostano significativamente dallo *standard* NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) (Tabella 17), anche nella scelta del metodo di determinazione della resistenza. Tra i laboratori ospedalieri, nessuno infatti esegue prima il *test* di diffusione con oxacillina, testando successivamente la MIC/*breakpoint* con penicillina per i soli isolati risultati positivi (come raccomanderebbero gli *standard* NCCLS). Due laboratori ad elevato volume di attività eseguono queste due metodiche, ma associando anche il *test* di diffusione con penicillina o la determinazione della MIC/*breakpoint* per la penicillina (per i quali non esistono criteri interpretativi di riferimento). Otto laboratori utilizzano un sistema automatizzato per la determinazione della MIC/*breakpoint* alla penicillina.

I restanti 6 laboratori ad elevato volume di attività e tutti i 16 laboratori che eseguono <500 emocolture l'anno adottano metodi che non sono in grado di valutare in modo accurato la sensibilità di *Streptococcus pneumoniae* alla penicillina, quali il solo *test* di diffusione con oxacillina (che includerà anche alcuni falsi positivi), il solo *test* di diffusione con penicillina (non interpretabile), oppure la sola determinazione della MIC/*breakpoint* alla oxacillina (per la quale non esistono valori di riferimento).

Per la determinazione della MIC/*breakpoint* di sensibilità alla penicillina, 8 laboratori si avvalgono di un sistema automatizzato, 2 eseguono il *test* in brodo, 2 l'E-test. Tra i sistemi automatizzati, quello utilizzato più frequentemente è il Vitek: 4 laboratori su 8 per la sensibilità alla penicillina.

Non tutti i laboratori hanno fornito i dati analitici sui metodi adottati per l'esecuzione e l'interpretazione dei saggi di sensibilità antibiotica, per cui l'analisi è limitata dalla non esaustività delle informazioni raccolte. Si rilevano tuttavia alcune differenze tra i metodi adottati e lo *standard* NCCLS (Jorgensen e Ferraro, 2000), sia nei laboratori con elevato volume di attività sia negli altri: ciò che si discosta maggiormente dallo *standard* è il tempo di incubazione e, in misura più ridotta, i criteri interpretativi utilizzati (Tabella 17).

Tabella 17. Metodi utilizzati per il saggio della sensibilità di *Streptococcus pneumoniae* a oxacillina e penicillina nei laboratori ospedalieri

| | ≤ 500 emocolture/ anno | > 500 emocolture/ anno |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Metodi utilizzati ° | | |
| Test di diffusione oxacillina + MIC/ <i>breakpoint</i> penicillina (± <i>test</i> diffusione penicillina e/o MIC/ <i>breakpoint</i> oxacillina) | 0 | 2 |
| MIC/ <i>breakpoint</i> penicillina (± MIC/ <i>breakpoint</i> oxacillina) | 0 | 8 |
| Solo <i>test</i> di diffusione oxacillina | 1 | 1 |
| Solo <i>test</i> di diffusione penicillina | 2 | 3 |
| <i>Test</i> di diffusione oxacillina + <i>test</i> diffusione penicillina | 3 | 0 |
| Solo MIC/ <i>breakpoint</i> oxacillina | 2 | 1 |
| Non indicato | 8 | 1 |
| Test di diffusione alla oxacillina | | |
| | 4/16 (25%) | 3/16 (19%) |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (20-24h) * | 1/3 (33%) | 3/3 (100%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (oxacillina S≥20) | 0/2 | 1/3 (33%) |
| MIC/<i>breakpoint</i> per la penicillina °° | | |
| | 0 (0%) | 10/16 (63%) |
| Brodo | 0 | 2 |
| E- <i>test</i> | 0 | 2 |
| Sistema automatizzato | | |
| Vitek | 0 | 4 |
| Altro | 0 | 4 |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (20-24h) ** | 0 | 2/4 (50%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS penicillina S≤0,06) | 0 | 1/5 (20%) |

Legenda

- ° NCCLS raccomanda di non eseguire il *test* di diffusione per la penicillina.
- °° Al numeratore sono indicati i laboratori che eseguono uno o più *test* per la determinazione della MIC/*breakpoint*.
- * 3 laboratori usano un tempo di incubazione di 18-24h e 1 laboratorio un tempo di 18h.
- ** 1 laboratorio usa un tempo di incubazione di 18-24h e 1 laboratorio un tempo di 18h.

I dati relativi ai laboratori non ospedalieri risultano estremamente frammentari per tutti i microrganismi e i *test* trattati. Per quanto riguarda *Streptococcus pneumoniae*, 3 laboratori (2 laboratori privati e 1 casa di cura) hanno riferito di utilizzare il *test* di diffusione per la sensibilità alla penicillina e 2 laboratori (1 laboratorio privato e 1 casa di cura) che riferiscono l'uso del *test* di diffusione per la sensibilità alla oxacillina. Due laboratori privati e una casa di cura hanno riferito di usare *test* di MIC/*breakpoint* per i saggi di sensibilità agli stessi antibiotici. Nessun laboratorio ha riferito di far uso del sistema automatizzato Vitek. I pochi dati disponibili circa gli *standard* NCCLS mostrano come vengano poco rispettati sia il tempo di incubazione che i criteri interpretativi soprattutto nelle case di cura.

Per il saggio della sensibilità alla oxacillina di *Staphylococcus aureus* nelle strutture ospedaliere, 2 laboratori utilizzano la piastra di *screening*, 1 laboratorio il *test* di diffusione, 26 laboratori un sistema automatizzato per la MIC/*breakpoint* e, tra questi ultimi, 1 esegue anche il *test* con brodo-diluizione per la MIC/*breakpoint* (Tabella 18).

Per quanto riguarda la vancomicina, 1 laboratorio utilizza la piastra di *screening*, 2 laboratori il *test* di diffusione, 20 laboratori un sistema automatizzato per la MIC e, tra questi ultimi, 1 laboratorio anche il *test* con brodo-diluizione per la MIC/*breakpoint* (Tabella 19).

I sistemi che permettono di individuare la MIC/*breakpoint* vengono utilizzati più frequentemente dai laboratori con elevato volume di attività rispetto agli altri laboratori, sia per la oxacillina (100% *vs* 63%) sia per la vancomicina (81% *vs* 44%). Quando viene utilizzato un sistema automatizzato, si tratta del Vitek in 21 casi su 26 per la sensibilità alla oxacillina e in 18 casi su 20 per la sensibilità alla vancomicina (Tabella 19).

Anche in questo caso, non tutti i laboratori hanno fornito informazioni dettagliate sui criteri di esecuzione e interpretazione degli antibiogrammi. La mancata adesione agli *standard* è più frequente per il tempo di incubazione e i criteri interpretativi utilizzati (Tabella 18).

Nei laboratori non ospedalieri le piastre di *screening* per la resistenza di *Staphylococcus aureus* alla oxacillina e alla vancomicina vengono utilizzate solo in 1 casa di cura. Il *test* di diffusione per la sensibilità alla vancomicina viene utilizzato in 2 case di cura e 1 laboratorio privato, mentre quello per la sensibilità alla oxacillina solo in 1 casa di cura e 1 laboratorio privato (Tabella 19).

Tabella 18. Metodi utilizzati per il saggio della sensibilità di *Staphylococcus aureus* a oxacillina e vancomicina nei laboratori ospedalieri

| | Oxacillina | | Vancomicina | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | ≤500 emocolture/ anno | >500 emocolture/ anno | ≤500 emocolture/ anno | >500 emocolture/ anno |
| Piastra di screening | 1/16 (6%) | 1/16 (6%) | 0/16 (0%) | 1/16 (6%) |
| Test di diffusione | 1/16 (6%) | 0/16 (0%) | 2/16 (12%) | 0/16 (0%) |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) * | 1/1 (100%) | - | 2/2 (100%) | - |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (oxacillina S≥13; vancomicina S≥15) | 0/1 (0%) | - | 0/2 (0%) | - |
| MIC/breakpoint ** | 10/16 (63%) | 16/16 (100%) | 7/16 (44%) | 13/16 (81%) |
| Brodo | 0 | 1 | 0 | 1 |
| E-test | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sistema automatizzato: | | | | |
| Vitek | 7 | 14 | 6 | 12 |
| altro | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) *** | 2/3 (67%) | 5/5 (100%) | 1/1 (100%) | 4/4 (100%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (oxacillina S≤2, R≥4; vancomicina S≤4) | 6/6 (100%) | 5/10 (50%) | 3/6 (50%) | 1/13 (8%) |

Legenda

* 3 laboratori usano un tempo di incubazione di 18-24h.

** Al numeratore sono indicati i laboratori che eseguono uno o più *test* per la determinazione della MIC/breakpoint.

*** 2 laboratori usano un tempo di incubazione di 18-24h e 10 laboratori un tempo sempre inferiore alle 24.

Due case di cura effettuano test di MIC/breakpoint per la sensibilità a oxacillina e vancomicina; inoltre due laboratori privati effettuano tali *test* per la sensibilità alla oxacillina e uno per la sensibilità alla vancomicina. In nessun caso viene dichiarato l'uso del sistema automatizzato Vitek (Tabella 20).

Dai dati disponibili si rileva che gli *standard* NCCLS vengono poco rispettati sia per il tempo di incubazione che per i criteri interpretativi (Tabella 19).

Tabella 19. Metodi utilizzati per il saggio della sensibilità di *Staphylococcus aureus* a oxacillina e vancomicina nei laboratori non ospedalieri

| | Oxacillina | | Vancomicina | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
| | Case di cura | Laboratori privati | Case di cura | Laboratori privati |
| Piastra di screening | 1/7 (14%) | 0/7 (0%) | 1/7 (14%) | 0/7 (0%) |
| Test di diffusione | 1/7 (14%) | 1/7 (14%) | 2/7 (29%) | 1/7 (14%) |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) * | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 0/2 (0%) | 1/1 (100%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (oxacillina S \geq 13; vancomicina S \geq 15) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 2/2 (100%) | 0/1 (0%) |
| MIC/breakpoint | 2/7 (29%) | 2/7 (29%) | 2/7 (29%) | 1/7 (14%) |
| Brodo | 0 | 0 | 0 | 0 |
| E-test | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sistema automatizzato: | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Vitek | - | - | - | - |
| altro | 1 | 1 | 1 | - |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) ** | 1/2 (50%) | 0/2 (0%) | 1/2 (50%) | 0/1 (0%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (oxacillina S \leq 2, R \geq 4; vancomicina S \leq 4) | 1/2 (50%) | 2/2 (100%) | 0/2 (0%) | 0/1 (0%) |

Legenda

* 1 laboratorio usa un tempo di incubazione di 22-24h.

** 2 laboratori usano un tempo di incubazione di 18h.

Per il saggio della sensibilità alla vancomicina di *Enterococcus* spp., nessun laboratorio ospedaliero utilizza la piastra di *screening*, 2 laboratori usano *test* di diffusione, 20 laboratori un sistema automatizzato per la MIC, un laboratorio usa un *test* con brodo-diluzione per MIC/*breakpoint* (Tabella 20).

I sistemi che permettono di individuare la MIC/*breakpoint* vengono utilizzati più frequentemente dai laboratori ospedalieri con elevato volume di attività rispetto agli altri laboratori (88% vs 44%); entrambi i laboratori che utilizzano il *test* di diffusione hanno un basso volume di attività (Tabella 20).

Anche in questo caso, le più frequenti differenze con lo *standard* NCCLS riguardano il tempo di incubazione e i criteri interpretativi utilizzati (Tabella 20).

Tabella 20. Metodi utilizzati per il saggio della sensibilità di *Enterococcus* spp. a vancomicina nei laboratori ospedalieri

| | Vancomicina | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | ≤500 emocolture/ anno | >500 emocolture/ anno |
| Piastra di screening | 0/16 (0%) | 0/16 (0%) |
| Test di diffusione | 2/16 (12%) | 0/16 (0%) |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) | 0/1 (0%) | - |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (S≥17) | 0/2 (0%) | - |
| MIC/breakpoint | 7/16 (44%) | 14/16 (87%) |
| Brodo | 0 | 1 |
| E-test | 0 | 0 |
| Sistema automatizzato | | |
| Vitek | 6 | 11 |
| Altro | 1 | 2 |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) * | 1/1 (100%) | 4/4 (100%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (vancomicina S≤4) | 3/4 (75%) | 4/10 (40%) |

Legenda

* 5 laboratori usano un tempo di incubazione sempre inferiore alle 24h.

Molto frammentati risultano anche i dati forniti dai laboratori non ospedalieri per quanto riguarda *Enterococcus* spp. Una casa di cura dichiara di usare la piastra di *screening* per testare la resistenza alla vancomicina. Una casa di cura e un laboratorio privato si avvalgono del *test* di diffusione per la sensibilità alla vancomicina (Tabella 21).

Sistemi di MIC/*breakpoint* vengono utilizzati da 2 case di cura e 1 laboratorio privato; in nessun caso viene usato il sistema automatizzato Vitek (Tabella 21).

Gli *standard* NCCLS vengono poco rispettati sia per il tempo di incubazione sia per i criteri interpretativi (Tabella 21).

Tabella 21. Metodi utilizzati per il saggio della sensibilità di *Enterococcus* spp. a vancomicina nei laboratori non ospedalieri

| | Vancomicina | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|
| | Case di cura | Laboratori privati |
| Piastra di screening | 1/7 (14%) | 0/7 (0%) |
| Test di diffusione | 1/7 (14%) | 1/7 (14%) |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (S≥17) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) |
| MIC/breakpoint | 2/7 (29%) | 1/7 (14%) |
| Brodo | 0 | 0 |
| E-test | 0 | 0 |
| Sistema automatizzato | 2 | 1 |
| Vitek | - | - |
| Altro | 1 | - |
| Incubazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (24h) * | 1/2 (50%) | - |
| Interpretazione diversa dallo <i>standard</i> NCCLS (vancomicina S≤4) | 0/2 (0%) | 0/1 (0%) |

Legenda

* 1 laboratorio usa un tempo di incubazione di 18h.

I ceppi di *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* potenziali produttori di ESBL vengono individuati tramite un sistema automatizzato da 21 laboratori ospedalieri (66%); la percentuale varia in base al volume di attività: 88% dei laboratori con elevato volume di attività contro 44% degli altri. È però da sottolineare che solo 3 laboratori effettuano un *test* per confermare la presenza di ESBL (Tabella 22).

Tra le strutture non ospedaliere, un solo laboratorio privato riferisce l'uso del sistema automatizzato per rilevare la sospetta presenza di ESBL prodotte da *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*.

Tabella 22. Metodi utilizzati nei laboratori ospedalieri per l'identificazione dei ceppi di *Klebsiella* spp. potenziali produttori di betalattamasi a spettro allargato

| | Ricerca ESBL | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Potenziali produttori (Sistema automatizzato) | Test di conferma (E-test e/o Double Sinergy) |
| Laboratori con ≤500 emocolture/anno (%) | 7/16 (44) | 1/16 (6) |
| Laboratori con >500 emocolture/anno (%) | 14/16 (88) | 2/16 (12) |

3.5. Sorveglianza attiva delle epidemie e diagnostica di microrganismi rilevanti in sanità pubblica

Un'altra importante attività dei laboratori è la sorveglianza delle epidemie basata sull'isolamento e l'identificazione di patogeni potenzialmente pericolosi in ambito comunitario e ospedaliero.

Solo 6 laboratori ospedalieri (19%) effettuano sorveglianza delle epidemie, senza differenze tra strutture a elevato e basso volume di attività. I metodi usati per la sorveglianza sono la lettura a intervalli prefissati degli isolamenti con antibiotipo uguale e il confronto del numero degli isolamenti con un *trend* storico; i sistemi utilizzati sono informatizzati in 3 casi e manuali in 2 (1 dato mancante). Solo 1 laboratorio ha identificato epidemie: una da *Pseudomonas aeruginosa* e una da *Acinetobacter baumannii* (Tabella 23).

Tra le strutture non ospedaliere, 3 laboratori di case di cura riferiscono di attuare la sorveglianza delle epidemie. In un caso viene eseguita la lettura a intervalli prefissati degli isolamenti con antibiotipo uguale, mentre negli altri due viene fatto un confronto del numero degli isolamenti con un *trend* storico avvalendosi di un sistema informatizzato in un laboratorio e di un sistema manuale nell'altro. Uno dei due laboratori ha riferito l'identificazione di un'epidemia senza specificare il microrganismo che l'ha causata.

Per quanto concerne la diagnostica di patogeni di rilevanza in sanità pubblica, l'indagine ha evidenziato che 9 laboratori ospedalieri (28%), di cui 8 a elevato volume di attività, e nessun laboratorio non ospedaliero eseguono ricerca degli antigeni urinari per *Legionella* (Tabella 23).

I criteri utilizzati per la ricerca sui campioni di feci dei patogeni prevalentemente comunitari differiscono da quelli utilizzati per i patogeni prevalentemente ospedalieri; la ricerca di *routine* di patogeni comunitari è molto frequente, a differenza di quanto avviene per i patogeni ospedalieri. Diciotto laboratori ospedalieri eseguono routinariamente la ricerca di *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* su tutti i campioni fecali; 11 di questi sono a elevato volume di attività. Nessun laboratorio esegue invece la ricerca routinaria di *Clostridium difficile*, *Aeromonas* e *Rotavirus*; la ricerca di questi tre microrganismi prevalentemente ospedalieri viene effettuata solo su richiesta da 17 laboratori, di cui 12 hanno un elevato volume di attività. Una simile associazione tra tipologia del patogeno e criteri di ricerca nei campioni fecali è stata rilevata per gli altri microrganismi inclusi nel questionario (Tabelle 23 e 24).

Prendendo in considerazione le strutture non ospedaliere, non si osservano sostanziali differenze nei criteri di ricerca per patogeni enterici rilevanti in sanità pubblica tra case di cura e laboratori privati. Una casa di cura riferisce la ricerca routinaria di *Clostridium difficile* in tutti i campioni di feci e un laboratorio riferisce la ricerca routinaria di *Clostridium difficile*, *Vibrio spp.*, *Listeria spp.*, *Bacillus cereus* e *Aeromonas* (Tabella 25).

Tabella 23. Sorveglianza delle epidemie e diagnostica per microrganismi rilevanti in sanità pubblica nei laboratori ospedalieri

| | ≤500 emocolture/ anno | | Tot. lab. | >500 emocolture/ anno | | Tot. lab. |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|----|--------------|--------------------------|----|--------------|
| | Attività presente | | | Attività presente | | |
| | n | % | | n | % | |
| Sorveglianza epidemie ospedaliere | 3 | 19 | 16 | 3 | 19 | 16 |
| Ricerca antigeni urinari per <i>Legionella</i> | 1 | 6 | 16 | 8 | 50 | 16 |
| Ricerca routinaria di 3 patogeni enterici comunitari * | 7 | 44 | 16 § | 11 | 69 | 16 |
| Ricerca su richiesta di 3 patogeni enterici ospedalieri ** | 5 ^ | 31 | 16 § | 12 ^^ | 75 | 16 |

Legenda

* *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*.

** *Clostridium difficile*, *Aeromonas*, *Rotavirus*.

^ 1 laboratorio ricerca *Aeromonas* in maniera routinaria.

^^ 1 laboratorio ricerca *Rotavirus* in maniera routinaria.

§ 4 laboratori non hanno fornito dati sulla diagnostica dei patogeni enterici.

Tabella 24. Criteri di ricerca per patogeni enterici rilevanti in sanità pubblica in relazione al volume di attività (emocolture/anno) dei laboratori ospedalieri

| Microorganismo | ≤500 emocolture/ anno | | | | | >500 emocolture/ anno | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|----|-----|----|------|--------------------------|----|-----|-----|------|
| | sempre | | mai | | tot. | sempre | | mai | | tot. |
| | n | % | n | % | n | n | % | n | % | n |
| <i>Salmonella spp.</i> | 12 | 92 | 0 | 0 | 13 | 14 | 88 | 0 | 0 | 16 |
| <i>Shigella spp.</i> | 12 | 92 | 0 | 0 | 13 | 14 | 88 | 0 | 0 | 16 |
| EPEC | 0 | 0 | 7 | 58 | 12 | 0 | 0 | 8 | 50 | 16 |
| EIEC | 0 | 0 | 9 | 82 | 11 | 0 | 0 | 11 | 73 | 15 |
| EHEC | 0 | 0 | 9 | 75 | 12 | 0 | 0 | 8 | 53 | 15 |
| <i>E. coli</i> 0157:H7 | 0 | 0 | 7 | 58 | 12 | 0 | 0 | 6 | 38 | 16 |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> | 1 | 8 | 2 | 17 | 12 | 2 | 13 | 2 | 13 | 16 |
| <i>Campylobacter</i> | 7 | 58 | 2 | 17 | 12 | 11 | 69 | 0 | 0 | 16 |
| <i>Vibrio spp.</i> | 0 | 0 | 8 | 67 | 12 | 0 | 0 | 6 | 40 | 15 |
| <i>Clostridium difficile</i> | 0 | 0 | 5 | 42 | 12 | 0 | 0 | 1 | 6 | 16 |
| <i>Listeria spp.</i> | 0 | 0 | 8 | 67 | 12 | 0 | 0 | 7 | 44 | 16 |
| <i>Bacillus cereus</i> | 1 | 8 | 8 | 62 | 13 | 0 | 0 | 10 | 63 | 16 |
| <i>Aeromonas spp.</i> | 1 | 8 | 6 | 50 | 12 | 0 | 0 | 3 | 19 | 16 |
| Rotavirus | 1 | 8 | 2 | 17 | 12 | 1 | 6 | 1 | 6 | 16 |
| Norwalk virus | 0 | 0 | 10 | 91 | 11 | 0 | 0 | 15 | 100 | 15 |
| <i>Giardia spp.</i> | 1 | 8 | 4 | 33 | 12 | 2 | 13 | 0 | 0 | 16 |

Tabella 25. Criteri di ricerca per patogeni enterici rilevanti in sanità pubblica nei laboratori non ospedalieri

| Microorganismo | Case di cure | | | | | Laboratori privati | | | | |
|--------------------------------|--------------|----|-----|----|------|--------------------|-----|-----|-----|------|
| | sempre | | mai | | Tot. | sempre | | mai | | Tot. |
| | n | % | n | % | n | n | % | n | % | n |
| <i>Salmonella spp.</i> | 6 | 86 | 0 | 0 | 7 | 7 | 100 | 0 | 0 | 7 |
| <i>Shigella spp.</i> | 6 | 86 | 0 | 0 | 7 | 7 | 100 | 0 | 0 | 7 |
| EPEC | 2 | 29 | 4 | 57 | 7 | 0 | 0 | 7 | 100 | 7 |
| EIEC | 1 | 14 | 4 | 57 | 7 | 0 | 0 | 6 | 100 | 6 |
| EHEC | 1 | 14 | 4 | 57 | 7 | 0 | 0 | 6 | 100 | 6 |
| <i>E. coli</i> 0157:H7 | 2 | 29 | 2 | 29 | 7 | 0 | 0 | 5 | 83 | 6 |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> | 3 | 43 | 2 | 29 | 7 | 2 | 29 | 1 | 14 | 7 |
| <i>Campylobacter</i> | 3 | 43 | 3 | 43 | 7 | 2 | 33 | 1 | 17 | 6 |
| <i>Vibrio spp.</i> | 1 | 14 | 6 | 83 | 7 | 1 | 14 | 4 | 57 | 7 |
| <i>Clostridium difficile</i> | 1 | 14 | 3 | 43 | 7 | 1 | 14 | 4 | 57 | 7 |
| <i>Listeria spp.</i> | 0 | 0 | 5 | 71 | 7 | 1 | 14 | 4 | 57 | 7 |
| <i>Bacillus cereus</i> | 0 | 0 | 6 | 83 | 7 | 1 | 14 | 6 | 86 | 7 |
| <i>Aeromonas spp.</i> | 0 | 0 | 4 | 57 | 7 | 1 | 14 | 6 | 86 | 7 |
| <i>Rotavirus</i> | 0 | 0 | 4 | 57 | 7 | 0 | 0 | 1 | 14 | 7 |
| <i>Norwalk virus</i> | 0 | 0 | 6 | 86 | 7 | 0 | 0 | 7 | 100 | 7 |
| <i>Giardia spp.</i> | 0 | 0 | 2 | 29 | 7 | 2 | 29 | 1 | 14 | 7 |

3.6. Diagnostica dei micobatteri

In 26 (81%) dei 32 laboratori ospedalieri rispondenti all'indagine viene effettuata diagnostica per micobatteri. Considerando i laboratori che eseguono diagnostica per micobatteri, 12 (46%) hanno un locale separato per i micobatteri, e altrettanti possiedono una cappa di classe II. In 6 casi (23%) viene utilizzata una centrifuga dedicata ai micobatteri. Tutti i laboratori hanno centrifughe a tenuta; in 3 casi, la centrifuga ha un sistema di refrigerazione e in 3 ha contenitori a tenuta per i campioni (Tabella 26).

Considerando i laboratori non ospedalieri, in 6 casi vengono eseguiti esami per micobatteri: 3 case di cura e 3 laboratori privati. In 3 casi vi è un locale separato per gli esami sui micobatteri; nessun laboratorio ha fornito informazioni sulle cappe e sulle centrifughe utilizzate.

Tabella 26. Caratteristiche dei laboratori ospedalieri che eseguono diagnostica per micobatteri

| | Laboratori | | Totale |
|----------------------------------------------------|------------|-----|--------|
| | n | % | n |
| Esistenza di un locale separato per micobatteri | 12 | 46 | 26 |
| Dimensioni in m ² del locale separato * | | | |
| <15 | 3 | 30 | |
| 15-30 | 5 | 50 | |
| >30 | 2 | 20 | |
| Cappe classe II | 12 | 46 | 26 |
| Centrifuga dedicata | 6 | 23 | 26 |
| Caratteristiche centrifuga | | | |
| testata a tenuta | 26 | 100 | 26 |
| contenitori a tenuta ** | 3 | 12 | 25 |
| refrigerazione ** | 8 | 32 | 25 |

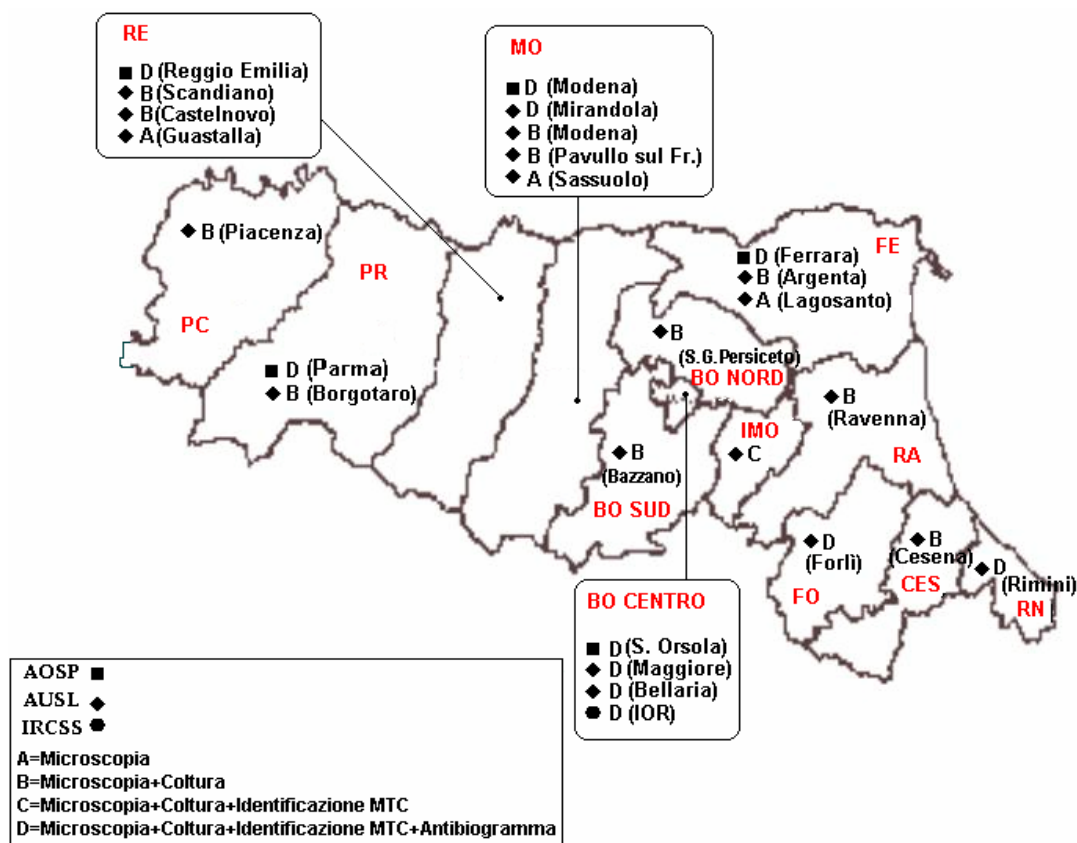
Legenda

* 2 dati mancanti.

** 1 dato mancante.

Tutti i 26 laboratori ospedalieri effettuano l'esame microscopico e 24 anche l'esame colturale. Gli altri tipi di esame sono invece effettuati meno frequentemente. In particolare, 17 laboratori accettano campioni per l'identificazione di *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) e 16 laboratori accettano campioni per i test di chemiosensibilità; gli esami vengono eseguiti totalmente o in parte nella stessa sede che li ha ricevuti rispettivamente in 11 e 10 casi (Figura 4). Campioni per l'identificazione dei MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis*) vengono invece accettati da 14 laboratori, di cui 8 li eseguono totalmente o in parte nella stessa sede (Aziende ospedaliere di Bologna, Ferrara e Modena; Azienda USL Città di Bologna - Presidi ospedalieri Bellaria e Maggiore, Azienda USL di Modena - Presidio ospedaliero di Mirandola, Aziende USL di Forlì e Imola).

Figura 4. Diagnostica dei micobatteri tubercolari in Emilia-Romagna



Legenda

* Per completezza l'Azienda ospedaliera di Parma è stata inclusa nella figura nonostante non abbia inviato il questionario.

Non tutti i laboratori sono stati in grado di fornire il numero di campioni e di positivi relativi agli esami eseguiti nel 2000; tali informazioni sono disponibili nel 77% dei casi per l'esame microscopico, nel 75% dei casi per l'esame colturale, nel 47% dei casi per l'identificazione di MTC e nel 44% dei casi per il *test* di sensibilità agli antibiotici. In base ai dati pervenuti vi sono stati 619 microscopici positivi (pari al 2,6% dei campioni inviati) e 1.001 colturali positivi (pari al 4,5% dei campioni inviati) (Tabella 28).

Passando alle 6 strutture non ospedaliere che eseguono esami per micobatteri, si osserva che un laboratorio non ha fornito ulteriori informazioni su questa attività, 4 laboratori hanno indicato il tipo di esami eseguiti e la quantità di campioni processati (3 case di cura e 1 laboratorio privato) e 4 le metodiche utilizzate (2 casa di cura e 2 laboratori privati). Quattro laboratori eseguono l'esame microscopico e 3 la coltura per micobatteri con un numero totale di campioni processati rispettivamente pari a 67 e 61; nessuno fra questi laboratori esegue identificazione, *test* di sensibilità o altri esami più sofisticati (Tabella 27).

Tabella 27. Volume di attività diagnostica per micobatteri nei laboratori ospedalieri

| Tipo di esame | Totale laboratori | Laboratori con volume di attività noto | | Laboratori con volume di attività noto e dati sui positivi | | Laboratori con volume di attività noto e dati sui positivi e sui pazienti | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| | | N. laboratori | N. esami | N. laboratori | N. esami positivi (%) | N. laboratori | Rapporto esami positivi/pazienti |
| Esame microscopico | 26 | 26 | 23.841 | 20 | 619 (3,2) | 18 | 1,97 |
| Esame colturale | 24 | 24 | 22.145 | 18 | 1.001 (5,4) | 17 | 1,95 |
| Identificazione MTC | 11 | 8 | 605 | | | | |
| Identificazione MOTT | 8 | 6 | 307 | | | | |
| Sensibilità chemioantibiotici | 10 | 7 | 326 | | | | |
| Ricerca anticorpi anti micobatteri | 2 | 2 | 1.506 | | | | |
| Identificazione dei ceppi (tecniche biologia molecolare) | 6 | 3 | 313 | | | | |
| Ricerca diretta (tecniche biologia molecolare) | 6 | 5 | 2.368 | | | | |

In alcuni casi i campioni per diagnostica di micobatteri non vengono processati nei laboratori ospedalieri che li hanno ricevuti, ma vengono inviati ad altre strutture della regione o di regioni limitrofe. Il numero di laboratori che inviano tutti i campioni o parte di essi ad altre strutture varia in relazione al tipo di esame considerato:

- il numero è pari a 1 per la microscopia,
- 2 per la coltura,
- 7 per l'identificazione di MTC,
- 9 per l'identificazione di MOTT,
- 8 per il *test* di sensibilità.

È da sottolineare che 2 laboratori ospedalieri non effettuano la coltura e non inviano i campioni ad altro laboratorio, pur in presenza di microscopico positivo; questi 2 laboratori hanno ricevuto un totale di 4 campioni per la ricerca di micobatteri. Inoltre 6 laboratori, pur non effettuando l'identificazione, non inviano i campioni ad altra struttura; il numero di campioni non inviati risulta pari a 5 (dato fornito da 4 dei 6 laboratori)

Cinque laboratori ospedalieri ricevono esami da altre strutture:

- l'Azienda USL di Forlì riceve dall'Azienda USL di Rimini (parte dei campioni per antibiogramma), e dalle Aziende USL di Ravenna e di Cesena (tutti i campioni per identificazione e antibiogramma);
- l'Azienda USL Città di Bologna - Presidio ospedaliero Bellaria riceve dall'Azienda AUSL di Imola (parte dei i campioni per identificazione e tutti quelli per antibiogramma);
- l'Azienda ospedaliera di Bologna riceve dall'Azienda USL Bologna Nord - Presidio ospedaliero di S. Giovanni in Persiceto (parte dei campioni per coltura);
- l'Azienda ospedaliera di Modena riceve dall'Azienda USL di Modena (tutti i campioni per identificazione ed antibiogramma);
- l'Azienda USL di Modena - Presidio ospedaliero di Mirandola riceve dall'Azienda USL di Modena - Presidio ospedaliero di Pavullo sul Frignano (tutti i campioni per identificazione).

Un solo laboratorio non ospedaliero, di una casa di cura, ha dichiarato di inviare ad altra struttura esami microscopici o colturali con un numero di campioni inviati rispettivamente pari a 30 e 20. Un laboratorio interno a una casa di cura esegue l'esame microscopico ma non quello colturale, né invia i campioni ad altra struttura; tale laboratorio ha processato nel 2000 un totale di 8 campioni raccolti da altrettanti pazienti.

3.6.1. Esame microscopico

Dei 24 laboratori ospedalieri che effettuano l'esame microscopico e hanno fornito dati sul numero di campioni, 11 (46%) hanno processato fino a 500 campioni in un anno e i restanti 13 (54%) più di 500 campioni. In totale sono stati effettuati 23.841 esami microscopici in un anno in questi 24 laboratori (Tabella 28).

Tabella 28. Esame microscopico: volume di attività nei laboratori ospedalieri

| Volume di attività dei laboratori (esami microscopici/ anno) | N. laboratori | Esami/anno | |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|------------|------|
| | | n | % |
| ≤ 100 | 3 | 234 | 1 |
| 101 - 500 | 8 | 1.941 | 8,1 |
| 501 - 1.500 | 7 | 8.219 | 34,5 |
| 1.501 - 3.000 | 6 | 13.447 | 56,4 |
| > 3.000 | 0 | 0 | - |
| Totale | 24* | 23.841 | 100 |

Legenda

* Dato mancante in 2 casi.

La percentuale di laboratori ospedalieri che fa ricorso a metodiche di arricchimento per l'esame microscopico varia in relazione al tipo di materiale processato, e oscilla tra 29% per l'escreato e 62% per le urine (Tabella 29). La colorazione più frequentemente utilizzata è la Ziehl-Nielsen (24 laboratori su 26, 92%), adottata da sola (21 laboratori) o in combinazione con un'altra (3 laboratori: Ziehl-Nielsen + Auramina-Rodamina); 1 laboratorio utilizza la colorazione di Kinyoun (4%), 1 laboratorio Kinyoun + Auramina-Rodamina (4%).

Tabella 29. Esame microscopico: allestimento del materiale nei laboratori ospedalieri

| Materiale | Diretto | Dopo arricchimento | Ambedue |
|-------------------|---------|--------------------|---------|
| Escreato (n = 24) | 71% | 25% | 4% |
| Urine (n = 24) | 38% | 62% | |
| Sangue (n = 6) | 67% | 33% | |
| BAL/BAS (n = 20) | 40% | 60% | |

Tra le strutture non ospedaliere, 2 laboratori su 4 fanno ricorso a metodiche di arricchimento per l'esame microscopico su escreato e urine. Uno dei due laboratori che processano campioni di BAL/BAS usa metodiche di arricchimento. Un solo laboratorio interno a casa di cura effettua esami per micobatteri su sangue e non utilizza metodiche di arricchimento. La colorazione utilizzata per l'esame microscopico è la Ziehl-Nielsen in 4 casi su 4.

Tra i laboratori ospedalieri che eseguono l'esame microscopico, solo 5 (19,2%) hanno un controllo di qualità interno e 19 (73%) conservano la documentazione relativa agli esami per almeno un anno.

3.6.2. Esame colturale

L'esame colturale viene eseguito da 24 laboratori ospedalieri di cui 2 non hanno ricevuto alcun campione durante il 2000, 8 ne hanno ricevuti al massimo 500 e 13 più di 500. Durante l'anno sono stati effettuati 22145 esami colturali (Tabella 30).

Tabella 30. Esame colturale: volume di attività nei laboratori ospedalieri

| Volume di attività dei laboratori (esami colturali/anno) | N. laboratori | Esami/ anno | |
|-------------------------------------------------------------|---------------|-------------|-------|
| | | n | % |
| nessuno | 2 | | |
| < 100 | 3 | 201 | 0,9 |
| 100 - 500 | 5 | 1.233 | 5,6 |
| 501 - 1.000 | 4 | 3.295 | 14,9 |
| > 1.000 | 9 | 17.416 | 78,6 |
| Totale | 24* | 22.145 | 100,0 |

Legenda

* Dato mancante in 2 casi.

I 3 laboratori non ospedalieri di cui è noto il volume di attività hanno effettuato 61 esami colturali di cui 20 sono stati inviati da un laboratorio privato ad altra struttura (Tabelle 27 e 28).

I criteri di esecuzione dell'esame colturale sono diversi nei vari laboratori ospedalieri: in 13 casi vengono seminati 1-3 campioni per paziente, in 7 casi vengono seminati tutti i campioni, mentre in un laboratorio si procede all'esame colturale solo in caso di positività della microscopia (Tabella 31).

Tabella 31. Criteri per l'esecuzione dell'esame colturale nei laboratori ospedalieri

| Criteri di esecuzione dell'esame colturale | n | % |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Vengono seminati/inviati 1-3 campioni per ogni paziente indipendentemente dal risultato dell'esame microscopico | 13 | 62 |
| Vengono seminati/inviati 1-3 campioni per ogni paziente solo se l'esame microscopico è positivo | 1 | 5 |
| Vengono seminati/inviati tutti i campioni indipendentemente dal risultato dell'esame microscopico | 7 | 33 |
| Su richiesta | 0 | 0 |
| Totale | 21 * | 100 |

Legenda

* Dato mancante in 3 casi.

Considerando i 3 laboratori non ospedalieri che eseguono colture per micobatteri e che hanno fornito dettagli sulla modalità di esecuzione, in 2 casi (1 laboratorio privato e 1 casa di cura) vengono inviati/seminati 1-3 campioni per ogni paziente indipendentemente dal risultato dell'esame microscopico, e in 1 caso (laboratorio privato) la coltura viene eseguita solo su richiesta.

Nei laboratori ospedalieri, la soluzione di fluidificazione-decontaminazione più frequentemente utilizzata per preparare il campione da seminare è:

- la N-acetil-L-cisteina + NaOH al 2%, indicata da 11 laboratori su 26 (42,3%),
- seguita da Nekal utilizzato da 4 laboratori,
- NaOH al 4% (2 laboratori),
- Ditiotreitolo con NaOH al 2% (1 laboratorio),
- Cloruro di benzalconio + fosfato trisodico al 13% (1 laboratorio),
- N-acetil-L-cisteina + Nekal (1 laboratorio),
- N-acetil-L-cisteina + altro (1 laboratorio),
- altro (2 laboratori).

Nelle strutture non ospedaliere, le soluzioni di fluidificazione-decontaminazione utilizzate sono NaOH al 4% in 2 casi e cloruro di benzalconio + fosfato in 1 caso.

La semina viene effettuata sia in terreno liquido che solido in 16 laboratori ospedalieri, solo in terreno solido nei restanti 7 (un dato mancante); in due casi vengono utilizzati due diversi terreni solidi, in un caso tre (Tabella 32). Sono stati indicati 5 differenti

terreni solidi (L-J, Gottsacker, Middlebrook, IUTM, Hohniv-Stonebrink) e 8 liquidi (Septi-check, Bactec 9000/F MB, Bactec 460 TB, Bactec 800, Bactec MGIT 960, MB/Bact, MB Redox, MGIT).

I tre laboratori non ospedalieri che hanno fornito i dati sui metodi di coltura usano solo terreni solidi: L-J in due casi e IUTM in un caso.

Tabella 32. Terreni utilizzati per l'esame colturale nei laboratori ospedalieri

| N. terreni solidi | Terreno liquido | | Totale |
|-------------------|-----------------|----------|------------|
| | sì | no | |
| 1 | 13 | 5 | 18 |
| 2 | 2 | 2 | 4 |
| 3 | 1 | 0 | 1 |
| Totale | 16 | 7 | 23* |

Legenda

* Dato mancante in 1 caso.

3.6.3. Identificazione di *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) e dei MOTT

Solo 12 tra i laboratori ospedalieri hanno indicato il tipo di identificazione effettuata per i micobatteri tubercolari; in 10 casi viene eseguita solo l'identificazione di MTC, mentre nei restanti 2 casi vengono anche differenziati i tre micobatteri che lo compongono (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). I 7 laboratori che hanno fornito informazioni sui MOTT identificano sia il *M. avium* che altri micobatteri non tubercolari (Tabella 33).

Tabella 33. Metodi di identificazione utilizzati nei laboratori ospedalieri

| Tipo di identificazione | n | % | Totale |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|--------|
| <i>M. tuberculosis complex</i> (MTC) | 4 | | |
| MTC + <i>M. avium</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. intracellulare</i> | 3 | | |
| MTC + tutti i MOTT | 3 | | |
| <i>M. hominis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> | 1 | | |
| <i>M. hominis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> + <i>M. avium</i> | 1 | | |
| Una delle precedenti | 12 | 46 | 26 |

3.6.4. Tempi di refertazione

Il tempo di refertazione medio nei laboratori ospedalieri è di 2,4 giorni per l'esame microscopico (in un laboratorio arriva però a 8 giorni), di 26 giorni per le colture positive di micobatteri a lenta crescita e di 12 giorni per quelle di micobatteri a rapida crescita, anche in questo caso con un'ampia variabilità tra laboratori; il tempo medio di refertazione per le colture negative è invece di 44,9 giorni (*Tabella 34*).

Tra i laboratori non ospedalieri, tre hanno indicato il tempo di refertazione per l'esame microscopico (media 3,7 giorni, *range* 3-4 giorni) e uno solo il tempo necessario per la refertazione delle colture positive per micobatteri a lenta crescita (40 giorni). Nessun laboratorio ha fornito dati sulle colture positive di micobatteri a crescita rapida e sulle colture negative.

Tabella 34. Tempi di risposta nei laboratori ospedalieri

| Esame microscopico | Tempo di refertazione (giorni) | |
|--------------------|--------------------------------|-------|
| | media | range |
| | 2,4 | 1 - 8 |

| Esame colturale | Tempo di incubazione (giorni) | |
|---------------------------|-------------------------------|---------|
| | media | range |
| Positivo, lenta crescita | 26 | 18 - 40 |
| Positivo, rapida crescita | 12 | 7 - 20 |
| Negativo | 44,9 | 40 - 60 |

3.6.5. Antibiogramma

Dei 16 laboratori ospedalieri che accettano campioni per il saggio di sensibilità ai farmaci antitubercolari, 13 hanno indicato i criteri per l'esecuzione dell'antibiogramma; in 12 casi viene sempre eseguito sul primo MTC isolato e in 4 anche dopo tre mesi. Un laboratorio esegue il saggio solo su richiesta del clinico, anche se si tratta di un primo isolamento (*Tabella 35*).

I metodi utilizzati per il saggio della sensibilità ai farmaci di MTC sono stati indicati da 8 laboratori ospedalieri; il più usato è il metodo delle proporzioni (4 laboratori su 8). Per l'esecuzione del saggio di sensibilità vengono usati 6 diversi terreni (Middlebrook 7H10 e/o 7H11, Bactec, MGIT, ciascuno in 3 laboratori; solido all'uovo e Mb/Bact Alert 3D, ciascuno in 1 laboratorio) (*Tabella 36*).

La Tabella 37 descrive la rete per la diagnostica dei micobatteri della regione; per ciascun laboratorio vengono indicati gli esami fatti in sede (classificazione del “livello” del laboratorio) e vengono indicati gli esami inviati ad altri laboratori e a quale laboratorio.

Tabella 35. Criteri per l'esecuzione del test di sensibilità nei laboratori ospedalieri

| Criteri | n | % | Totale |
|---------------------------------------|----------|----------|---------------|
| Primo MTC, primo MOTT e dopo tre mesi | 3 | | |
| Primo MTC, primo MOTT | 4 | | |
| Primo MTC | 2 | | |
| Primo MTC, primo MOTT e su richiesta | 1 | | |
| Primo MTC e su richiesta | 1 | | |
| Primo MTC e dopo tre mesi | 1 | | |
| Su richiesta | 1 | | |
| Uno dei precedenti | 13 | 50 | 26 |

Tabella 36. Metodi utilizzati per i test di sensibilità di MTC nei laboratori ospedalieri

| Metodi | n | % | Totale |
|--------------------------|----------|----------|---------------|
| Concentrazioni assolute | 1 | | |
| Rapporto di resistenza | 1 | | |
| Metodo delle proporzioni | 4 | | |
| Agar diffusione | 1 | | |
| Microdiluizione in brodo | 1 | | |
| Uno dei precedenti | 8 | 31 | 26 |

Tabella 37. Livello di attività dei laboratori ospedalieri della Regione Emilia-Romagna nel campo della micobatteriologia

| Presidio ospedaliero | Prov. | Livello laboratorio * | Esami parzialmente inviati ** | Esami totalmente inviati ** |
|--------------------------------------------|-------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
| Presidio ospedaliero Rimini | RN | D | Antibiogramma (AUSL FO) | |
| Presidio ospedaliero Mirandola | MO | D | | |
| Azienda ospedaliera Bologna | BO | D | | |
| Istituti ortopedici Rizzoli Bologna | BO | D | | |
| Azienda ospedaliera Ferrara | FE | D | | |
| Presidio ospedaliero Forlì | FO | D | | |
| Azienda ospedaliera Modena | MO | D | | |
| Ospedale Maggiore Bologna | BO | D | | |
| Ospedale Bellaria Bologna | BO | D | | |
| Azienda ospedaliera Reggio Emilia | RE | D | | |
| Presidio ospedaliero Imola | BO | C | Identificazione (Osp. Bellaria BO) | Antibiogramma (Osp. Bellaria BO) |
| Ospedale Civile di Modena | MO | B | | Identificazione e antibiogramma (AO MO) |
| Presidio ospedaliero S. Giovanni Persiceto | BO | B | Coltura (AO BO) | |
| Presidio ospedaliero Ravenna | RA | B | | Identificazione e antibiogramma (Osp. FO) |
| Presidio ospedaliero Scandiano | RE | B | | |
| Presidio ospedaliero Cesena | FO | B | | Identificazione e antibiogramma (Osp. FO) |
| Presidio ospedaliero Pavullo sul Frignano | MO | B | | Identificazione (Osp. Mirandola) |
| Presidio ospedaliero Bazzano | BO | B | | |
| Presidio ospedaliero Castelnovo ne' Monti | RE | B | | |
| Presidio ospedaliero Guastalla | RE | B | | |
| Presidio ospedaliero Piacenza | PC | B | | Identificazione e antibiogramma (AO PR) |
| Presidio ospedaliero Borgotaro | PR | B | | |
| Presidio ospedaliero Argenta | FE | B | | Identificazione e antibiogramma (AO FE) |
| Presidio ospedaliero Lagosanto | FE | A | | |
| Presidio ospedaliero Sassuolo | MO | A | | |

Legenda

* A = Solo esame microscopico; B = Microscopico e colturale; C = Microscopico, colturale e identificazione *M. complex*;

D = Microscopico, colturale, identificazione e antibiogramma.

** Tra parentesi i laboratori che ricevono i campioni inviati.

4. DISCUSSIONE

Obiettivo dell'indagine era descrivere le attività e le risorse a disposizione dei laboratori di microbiologia a livello regionale per valutare la fattibilità di un sistema regionale di sorveglianza dell'antibioticoresistenza. Molti tra i sistemi di sorveglianza di questo fenomeno, attivati sia in Italia che all'estero (Boccia *et al.*, 2002; EARSS, 2002), hanno coinvolto solo laboratori "sentinella", che avevano accettato di partecipare su base volontaria e in assenza di alcuna valutazione di rappresentatività, se non in termini molto generali. Se tale scelta può essere l'unica possibile quando la rete è costruita su base nazionale, non è invece accettabile in aree geografiche più limitate come nell'ambito di una regione.

La scelta di coinvolgere solo alcuni laboratori e non la totalità di quelli esistenti pone infatti numerosi problemi. Innanzitutto, obiettivo del sistema di sorveglianza è calcolare i tassi di infezioni sostenute da microrganismi resistenti in rapporto alla popolazione potenzialmente a rischio: per le infezioni di probabile acquisizione ospedaliera (ad esempio infezioni sostenute da *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente), la popolazione a rischio è definita dai pazienti ricoverati nell'ospedale servito dal laboratorio di interesse ed è quindi sempre possibile calcolare i tassi per numero di ricoveri o giornate di degenza. Nel caso di infezioni di probabile acquisizione in comunità, invece, la popolazione a rischio dovrebbe essere definita sulla base della popolazione residente: è però necessario coinvolgere tutti i laboratori di una determinata area geografica.

In secondo luogo, sistemi di sorveglianza costruiti sulla base di laboratori sentinella, spesso collocati in ospedali con attività assistenziale più complessa, rischiano di fornire dati non rappresentativi della reale frequenza di infezioni antibioticoresistenti, sovrastimando il fenomeno di interesse (Standing Medical Advisory Committee, 1998).

Per questo motivo, l'obiettivo che ci si è posti nella pianificazione del sistema di sorveglianza regionale è di arrivare a coinvolgere nel sistema tutti i laboratori della regione che eseguono saggi di sensibilità agli antibiotici, eventualmente in momenti diversi, partendo prima da quelli che hanno un volume di attività più elevato e condizioni che rendono più semplice la costruzione di una rete, e successivamente coinvolgendo i laboratori con volumi di attività più ridotti.

Un pregio di questa indagine conoscitiva è quindi l'aver interessato tutti i laboratori pubblici e privati esistenti in regione e l'aver ottenuto informazioni analitiche sul 90% dei laboratori pubblici e su una proporzione più ridotta ma significativa dei laboratori di case di cura accreditate che eseguono almeno 2.000 esami batteriologici l'anno (60%).

La rispondenza dei laboratori privati è stata invece inferiore al 50% ma ciò è probabilmente legato al fatto che per molti la diagnostica batteriologica rappresenta una quota non rilevante delle attività, soprattutto se si considerano i saggi di sensibilità agli antibiotici, come dimostrato dall'analisi dei dati nei 7 laboratori privati rispondenti che eseguono più di 2.000 esami di batteriologia l'anno.

L'indagine ha esplorato tutte le dimensioni rilevanti per valutare la fattibilità di sistemi di sorveglianza delle resistenze e la qualità e completezza delle risposte è stata generalmente buona, con due eccezioni: il numero di isolati nell'anno precedente e la descrizione analitica dei metodi utilizzati per i saggi di sensibilità agli antibiotici di quattro patogeni scelti come traccianti. Nel primo caso l'incompletezza dipende dal fatto che in molti casi, pur disponendo di un sistema informatizzato per la gestione corrente del laboratorio, non si dispone di programmi in grado di analizzare i dati e di conteggiare quindi gli esami fatti e i loro risultati in un determinato arco di tempo. La difficoltà di riportare analiticamente i metodi utilizzati per i saggi di sensibilità agli antibiotici (metodi adottati, tempi di incubazione, criteri di interpretazione) è invece più difficile da motivare, se non ipotizzando che, visto che nella maggior parte dei casi vengono utilizzati sistemi automatizzati di lettura, ci si affida a questi e al referto da questi prodotto.

4.1. Sorveglianza delle resistenze agli antibiotici

I dati rilevati dall'indagine, pertinenti alla sorveglianza delle resistenze, verranno discussi con particolare riguardo a tre aspetti:

- lo stato di informatizzazione dei laboratori e la possibilità, quindi, di mettere in rete dati non rilevati su supporti cartacei, ma ricavati direttamente dai sistemi di gestione;
- l'esperienza fatta dai laboratori della regione nell'ambito di reti di sorveglianza italiane o straniere;
- i metodi adottati per l'esecuzione dei saggi di sensibilità e, quindi, la qualità potenziale dei dati che verrebbero rilevati dal sistema di sorveglianza.

4.1.1. Informatizzazione laboratori

Per l'attuazione di un sistema di sorveglianza basato sulla trasmissione per via elettronica di dati di gestione del laboratorio già informatizzati, in grado di ottenere tutte le informazioni necessarie, sarebbe importante disporre di:

- un sistema di gestione informatizzata dei dati di laboratorio che metta in relazione sia i dati presenti nel sistema comune di gestione (*Laboratory Information System*, LIS - anagrafica del paziente, dati relativi al ricovero, reparto e data di ricovero, ecc.), sia quelli che derivano dagli esami di laboratorio automatizzati e/o manuali;
- un programma di analisi dei dati che consenta di distinguere gli isolamenti dai pazienti e analizzare i profili di resistenza (proporzione di isolati resistenti sul totale degli isolati per i quali è stato eseguito antibiogramma), ma anche calcolare la frequenza di infezioni sostenute da microrganismi resistenti sul totale delle colture effettuate (ad esempio *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente isolato da emocoltura/1.000 emocolture) e sul totale dei pazienti potenzialmente a rischio (ricoveri, residenti).

In nessuno dei laboratori della regione è allo stato attuale disponibile un sistema in grado di rispondere a tutti i requisiti indicati, se non forse in via ancora sperimentale. In mancanza di un sistema informatizzato in grado di offrire tutte queste possibilità, è comunque possibile costruire una rete di sorveglianza - anche se con potenzialità informative più limitate - se almeno si dispone nei laboratori partecipanti di un sistema automatizzato di gestione degli antibiogrammi che consenta di scaricare i dati (eventualmente utilizzando il sistema BACLINK sviluppato nell'ambito del *software* WHONET dell'Organizzazione mondiale della sanità), distinguendo però i pazienti dagli isolamenti. Per fare ciò è necessario che esista un collegamento tra sistema di gestione del laboratorio e sistema automatizzato, oppure si utilizzi la stessa variabile di identificazione del paziente nei due sistemi.

Vediamo, allora, quanti sono i laboratori in Emilia-Romagna in grado di esportare i dati ottenuti dai sistemi automatizzati di lettura degli antibiogrammi, avendo un collegamento tra sistema di gestione del laboratorio e sistema automatizzato, o che utilizzano la stessa variabile identificativa nei due sistemi e quanti fra questi sono in grado di esportare anche informazioni anagrafiche sul paziente e sul ricovero.

Venticinque laboratori sono forniti di sistemi automatizzati per la gestione degli antibiogrammi e di conseguenza dispongono - almeno potenzialmente - di dati informatizzati sui risultati degli antibiogrammi. Tra questi, il più frequente è il Vitek, che nei 16 laboratori con elevato volume di attività rappresenta il sistema utilizzato in

15 casi. Tra questi 25 laboratori, solo in 18 casi è disponibile un collegamento diretto tra sistema di gestione e sistema automatizzato: i laboratori divengono 20 se si considera - oltre al collegamento diretto tra i due sistemi - anche la presenza nei due sistemi di una stessa variabile per l'identificazione del paziente. Tra i 20 laboratori, 17 sono in grado di esportare i dati e, tra questi, 11 sono a elevato volume di attività. In conclusione, quindi, su 16 laboratori a elevato volume di attività, 11 (68,7%) sono in grado di esportare i dati sui risultati degli antibiogrammi su supporto informatico, avendoli collegati alle informazioni anagrafiche e cliniche esistenti nel sistema gestionale.

4.1.2. Partecipazione a sistemi di sorveglianza delle resistenze agli antibiotici

In totale 12 laboratori (di cui 9 con elevato volume di attività) già partecipano a programmi di sorveglianza delle resistenze in ambito nazionale e/o internazionale. Non sempre però ciò si associa a un collegamento tra sistema automatizzato e sistema di gestione, presente solo in 8 casi. Vi sono cioè 4 laboratori che, pur avendo esperienza di programmi di sorveglianza, non possiedono requisiti informatici di base per partecipare alla rete di sorveglianza che ci si propone di realizzare.

4.1.3. Metodi di laboratorio

La qualità dei dati rilevati nell'ambito di un sistema di sorveglianza delle resistenze dipende integralmente dalla qualità dei metodi di laboratorio utilizzati per il saggio della sensibilità agli antibiotici dai diversi laboratori partecipanti.

Il quadro che emerge dall'indagine sottolinea alcune criticità che devono essere corrette se si vogliono ottenere dati di buona qualità, anche se coinvolgendo inizialmente solo i laboratori con un elevato volume di attività. Sebbene infatti tutti questi 16 laboratori abbiano dichiarato di fare riferimento a linee guida per l'esecuzione e l'interpretazione dei saggi di antibioticoresistenza e nell'88% dei casi utilizzino ceppi di riferimento per il controllo di qualità, l'analisi dei metodi utilizzati per l'esecuzione dei *test* di sensibilità ha evidenziato frequenti non conformità agli *standard* NCCLS. Ciò si verifica, soprattutto, in relazione ai tempi incubazione per tutti i patogeni considerati e ai metodi utilizzati per il saggio della sensibilità di *Streptococcus pneumoniae* alla penicillina.

4.2. Rete di laboratori per la diagnostica dei micobatteri

Nel 2000 l'American Thoracic Society ha definito *standard* per la diagnosi della tubercolosi, inclusi anche gli *standard* di laboratorio e la definizione ottimale di una rete diagnostica in grado di migliorare la qualità dei dati di laboratorio (American Thoracic Society, 2000).

In regione sono attivi 11 laboratori di livello D per la diagnostica dei micobatteri tubercolari. Dati sulla informatizzazione dei laboratori sono disponibili in 10 casi (fa eccezione l'Azienda ospedaliera di Parma). Sette laboratori (Aziende ospedaliere di Bologna, Ferrara, Modena e Reggio Emilia; Azienda USL di Forlì, Azienda USL Città di Bologna - Presidio ospedaliero Bellaria, Azienda USL di Modena - Presidio ospedaliero di Mirandola) sono dotati di collegamento tra sistema di gestione e sistema automatizzato e sono in grado di esportare i dati ad altro *software*; cinque di questi partecipano a programmi di sorveglianza delle resistenze (AO Ferrara, AUSL Forlì, AO Modena, AUSL Bologna Bellaria, AO Reggio Emilia) e cinque hanno fornito dati completi su numero di esami effettuati, numero di positivi e numero di pazienti (AO Ferrara, AUSL Forlì, AO Reggio Emilia, AO Bologna, AUSL Mirandola).

Tutti i campioni per antibiogramma di MTC provenienti da laboratori ospedalieri di livello inferiore a D vengono inviati a tre (AUSL Forlì, AUSL Bologna Bellaria, AO Modena) dei sette laboratori sopracitati; fanno eccezione i campioni provenienti dall'Azienda USL di Piacenza, che vengono inviati all'Azienda ospedaliera di Parma.

Rifacendosi alle linee guida della Regione Veneto sull'organizzazione dei laboratori che si occupano di diagnostica per micobatteri, è importante identificare in ambito regionale un laboratorio di riferimento e suddividere i restanti laboratori in categorie, limitando il numero di quelli che eseguono l'identificazione e l'antibiogramma per MTC. Le stesse linee guida sottolineano la necessità che a ogni esame microscopico faccia seguito un esame colturale, tranne nei casi in cui il microscopico serva esclusivamente ad accertare la negativizzazione dopo un primo *test* microscopico positivo. Allo stesso modo, a ogni coltura positiva dovrebbe far seguito una identificazione e un antibiogramma in caso di MTC. I ceppi resistenti ai farmaci di prima scelta dovrebbero essere sempre testati per i farmaci di seconda scelta. Questo ultimo compito potrebbe essere svolto esclusivamente dal laboratorio di riferimento regionale.

4.3. Sorveglianza di altri eventi

Nelle potenzialità dei laboratori di microbiologia rientrano anche altre attività di sorveglianza, oltre a quelle già esplorate.

Tra queste spicca la sorveglianza delle epidemie. Il laboratorio dispone infatti di mezzi per identificare rapidamente le epidemie operando confronti tra dati raccolti in tempi diversi. Ciò può avvenire effettuando letture successive dei dati a tempi prefissati, oppure confrontando i dati recenti con un *trend* storico. È così possibile valutare la variazione nel tempo del numero di isolati di una certa specie batterica, la distribuzione delle diverse specie tra gli isolati da uno stesso materiale biologico e la distribuzione delle diverse sottospecie o di particolari *pattern* di resistenza nell'ambito di una stessa specie.

D'altra parte, è importante sottolineare che le attività di laboratorio non forniscono i numeratori e i denominatori delle epidemie (non tutte le colture risultano positive pur in presenza di infezione, non sempre vengono inviate colture pur nel sospetto di infezione) e non permettono quindi di quantificare in maniera precisa tali fenomeni. Esse forniscono però dati di tipo qualitativo molto utili per identificare le situazioni in cui è necessario fare indagini epidemiologiche *ad hoc* e adottare misure di controllo.

I dati dei questionari mostrano come l'attività di sorveglianza delle epidemie da parte dei laboratori sia poco diffusa in regione. Vi sono in totale sei laboratori pubblici che svolgono tale funzione e solo 3 di questi utilizzano sistemi informatizzati per farlo. Un dato di difficile interpretazione è che solo uno dei sei laboratori ha individuato epidemie durante il 2000 e ha usato un sistema manuale di estrazione dei dati. Tali risultati indicano la necessità di incentivare la sorveglianza delle epidemie facendola rientrare tra le priorità dei laboratori e di promuovere la diffusione di ausili informatici che velocizzino e semplifichino l'estrazione dei dati.

Un'altra funzione di sorveglianza, che può essere svolta dai Comitati di controllo delle infezioni con il supporto dei laboratori e delle farmacie, riguarda la sorveglianza delle resistenze batteriche esistenti ed emergenti in rapporto al consumo degli antibiotici. A tal fine è però indispensabile che le farmacie siano in grado di fornire dati aggiornati sul consumo degli antibiotici, espresso in DDD. Dai questionari emerge una realtà molto diversa da quella ideale: solamente 16 laboratori (13 laboratori >500 emocolture) dispongono di dati sui consumi degli antibiotici e 4 di questi ricevono rapporti periodici (3 laboratori >500 emocolture). In relazione a quanto osservato, appare necessario che anche questo tipo di attività venga promossa e inclusa tra le priorità.

Un'ulteriore importante attività dei laboratori di microbiologia è l'esecuzione di esami per l'identificazione di patogeni potenzialmente pericolosi per la salute pubblica. Tra questi sono stati considerati i patogeni enterici e la legionella, che possono essere causa di epidemie sia in comunità che in ospedale. È stato rilevato che 9 laboratori (8 laboratori >500 emocolture) effettuano la ricerca degli antigeni urinari per la *Legionella* e che 17 (12 laboratori >500 emocolture) effettuano, in maniera routinaria o su richiesta, i test per tre germi enterici ospedalieri (*Clostridium difficile*, *Aeromonas*, *Rotavirus*); tali numeri sono da considerare sufficienti per le necessità della regione.

Considerando i patogeni enterici comunitari, si osserva che 22 laboratori su 28 effettuano, su richiesta, la coltura di *E. coli* 0157:H7 (10 laboratori >500 emocolture) e 18 laboratori su 32 (11 laboratori >500 emocolture) effettuano, in maniera routinaria, la coltura di tre germi comunitari (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*). Pur essendo le infezioni da *E. coli* 0157:H7 particolarmente severe in considerazione della loro rarità, appare sufficiente il numero di laboratori che ne effettuano la coltura.

È invece meno chiaro il motivo per cui 14 laboratori non effettuano - o effettuano solo su richiesta - la coltura di tre fra i più comuni patogeni enterici; tali microrganismi dovrebbero invece essere sempre ricercati nei campioni di feci inviate per esame microbiologico.

BIBLIOGRAFIA

American Thoracic Society, "Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children", *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1376-1395, 2000.

Boccia D., Pantosti A., D'Ancona F., Giannitelli S., Monaco M., Salmaso S., "Antimicrobial resistance in Italy: preliminary results from the AR-ISS project", *Euro Surveill*, 7 (6): 87-92, 2002.

CDC - Centers for Disease Control, "Public Health Dispatch: Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus. Pennsylvania, 2002", *MMWR*, 51 (40): 902, 2002b.

CDC - Centers for Disease Control, "Staphylococcus aureus resistant to Vancomycin. United States, 2002", *MMWR*, 51: 565-567, 2002a.

Cohen M.L., "Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era", *Science*, 257 (5073): 1050-1055, 1992.

Danish Ministry of Health and Food, Agriculture and Fisheries, "The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on the Microbial Threat". In Secretary of State for Health, *Government response to the House of Lords Select Committee on Science and Technology Report "Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents"*, CM 4172, London, Stationery Office, 1998.

De Paoli P., Goglio A., Nicoletti P. per l'APSI, "Proposta di linee guida per l'analisi e la presentazione dei risultati cumulativi degli antibiogrammi", *Giornale Italiano di Infezioni Ospedaliere*, 9 (2): 66-73, 2002.

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System, *EARSS Annual Report 2001, 2002* - <http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/DOC/report2001.pdf>

House of Lords Select Committee on Science and Technology, *Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents*, London, Stationery Office, 1998.

Humphrey C., "Antibiotic resistance: an exemplary case of medical nemesis", *Crit Public Health*, 10: 353-358, 2000.

Institute of Medicine, *Antimicrobial drug resistance: issues and options. Workshop report*, Washington, National Academy Press, 1998.

Jorgensen J.H., Ferraro M.J., "Antimicrobial susceptibility testing: special needs for fastidious organisms and difficult-to-detect resistance mechanisms", *Clin Infect Dis*, 30: 799-808, 2000.

Levy S.B., "The challenge of antibiotic resistance", *Scientific American*, 1998, pp. 46-53 - <http://www.health.fgov.be/WHI3/periodical/months/wwhv2n5tekst/WWH2306983.htm>

Moro M.L., Pantosti A., Boccia D., "Le resistenze in ambito umano in Italia: dati disponibili e questioni aperte". In *Abstract del Convegno nazionale. Antibioticoresistenza: sorvegliare per prevenire*, Istituto superiore di sanità, Roma, 24-25 ottobre 2000.

NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data: Approved Guideline*, Draft, 4 January 2002.

Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance, *The path of least resistance*, London, Department of Health, 1998.

COLLANA "DOSSIER" a cura della Regione Emilia-Romagna

1. *Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi*, Bologna, 1990.
2. *Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS)*, Bologna, 1990.
3. *Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica*, Bologna, 1990.
4. *Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990*, Bologna, 1990.
5. *Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL*, Bologna, 1990.
6. *Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro*, Bologna, 1991.
7. *Radioattività naturale nelle abitazioni*, Bologna, 1991.
8. *Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990"*, Bologna, 1991.
9. *Guida alle banche dati per la prevenzione*, Bologna, 1992.
10. *Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna*, Bologna, 1992.
11. *I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990)*, Bologna, 1992.
12. *Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo*, Bologna, 1992.
13. *Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia Romagna. 2a ed.*, Bologna, 1992.
14. *Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative*, Bologna, 1993.
15. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991*, Bologna, 1993.
16. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991*, Bologna, 1993.
17. *Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari*, Bologna, 1993.

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna.
Sono anche scaricabili dal sito Internet
<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/index.htm>

18. *Venti anni di cultura per la prevenzione*, Bologna, 1994.
19. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna* 1992, Bologna, 1994.
20. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna*. 1992, Bologna, 1994.
21. *Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991*. 2 volumi, Bologna, 1994.
22. *Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992*, Ravenna, 1994.
23. *5a Conferenza europea sui rischi professionali*. Riccione, 7-9 ottobre 1994, Bologna, 1994.
24. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna* 1993, Bologna, 1995.
25. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna*. 1993, Bologna, 1995. (*)
26. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994*, Bologna, 1996.
27. *Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali*. Riccione, 7-9 ottobre 1994, Bologna, 1996. (*)
28. *Gli scavi in sottoterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza*, Ravenna, 1996. (*)
29. *La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP*, Ravenna, 1997.
30. *Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari*, Ravenna, 1997.
31. *Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina*; Ravenna, 1997. (*)
32. *Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella*, Ravenna, 1997.
33. *Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida*, Ravenna, 1997. (*)
34. *EPI INFO versione 6*. Ravenna, 1997.
35. *Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office*, Ravenna, 1998.
36. *Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office*, Ravenna, 1998.
37. *Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP*, Ravenna, 1998. (*)
38. *La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS*, Ravenna, 1998. (*)
39. *Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997*, Ravenna, 1998.

40. *Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997, Ravenna, 1999. (*)*
41. *Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.*
42. *Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999, Ravenna, 2000. (*)*
43. *Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione, Ravenna, 2000. (*)*
44. *L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna, Ravenna, 2000. (*)*
45. *SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente, Ravenna, 2000. (*)*
46. *Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2000.*
47. *Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.*
48. *Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)*
49. *Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2000.*
50. *Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna, Ravenna, 2000. (*)*
51. *Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.*
52. *Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.*
53. *Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)*
54. *La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)*
55. *Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)*
56. *La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.*
57. *Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)*
58. *Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.*
59. *Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)*

60. AGREE. *Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche*, Bologna, 2002.
61. *Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
62. *Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
63. *Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
64. *Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta*, Bologna, 2002. (*)
65. *Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti*, Bologna, 2002. (*)
66. *Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico*, Bologna, 2002.
67. *Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001*, Bologna, 2002.
68. *Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione*. Bologna, 2002. (*)
69. *Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000*. Bologna, 2002. (*)
70. *I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale*. Bologna, 2002. (*)
71. *Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna*. Bologna, 2002. (*)
72. *Linee guida per la chemioprolifassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna*. Bologna, 2002. (*)
73. *Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità*. Bologna, 2002. (*)
74. *Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta*. Bologna, 2002. (*)
75. *FMEA – FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1*. Bologna, 2002. (*)
76. *Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna*. Bologna, 2003. (*)
77. *Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna*. Bologna, 2003. (*)
78. *Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna*, Bologna, 2003. (*)