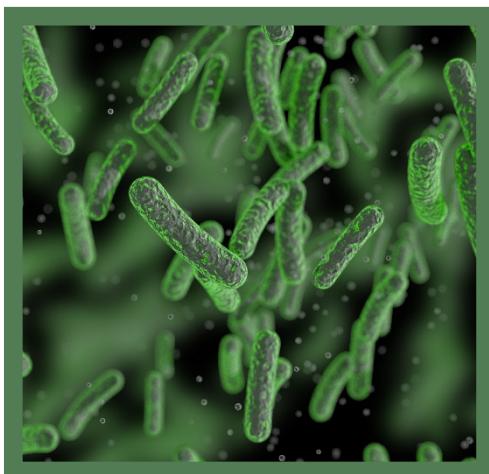




# **CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi**

## Dati 2021





Istituto Superiore di Sanità

## **CRE:**

# **sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi.**

## **Dati 2021**

Simone Iacchini\*, Alessandra Caramia\*, Giulia Fadda\*, Monica Monaco\*,  
Giulia Errico\*, Maria Del Grosso\*, Maria Giufrè\*, Annalisa Pantosti°,  
Michela Sabbatucci^, Francesco Maraglino^, Anna Teresa Palamara\*,  
Patrizio Pezzotti\*, Fortunato "Paolo" D'Ancona\*

\*Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

° già Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

^ Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute

Istituto Superiore di Sanità

**CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenem. Dati 2021.**

Simone Iacchini, Alessandra Caramia, Giulia Fadda, Monica Monaco, Giulia Errico, Maria Del Grosso, Maria Giufrè, Annalisa Pantosti, Michela Sabbatucci, Francesco Maraglino, Anna Teresa Palamara, Patrizio Pezzotti, Fortunato "Paolo" D'Ancona 2022, iii, 9 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2022

Il rapido incremento in Italia dei casi di batteriemie causate da enterobatteri resistenti ai carbapenem (*Carbapenem-Resistant Enterobacteriales CRE*) e produttori di carbapenemasi (*Carbapenemase-Producing Enterobacteriales, CPE*) ha spinto il Ministero della Salute a istituire nel 2013 un Sistema di sorveglianza dedicato. Il protocollo della sorveglianza è stato successivamente modificato come da circolare del Ministero della Salute del 6 dicembre 2019: "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenem (*Carbapenem-Resistant Enterobacteriales, CRE*)". Da gennaio 2020 è attivo il sistema di segnalazione online con accesso diretto da parte delle strutture sanitarie/unità sanitarie locali regionali. I dati delle segnalazioni sono analizzati presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità.

Istituto Superiore di Sanità

**CRE: national surveillance of bloodstream infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriales. Data 2021.**

Simone Iacchini, Alessandra Caramia, Giulia Fadda, Monica Monaco, Giulia Errico, Maria Del Grosso, Maria Giufrè, Annalisa Pantosti, Michela Sabbatucci, Francesco Maraglino, Anna Teresa Palamara, Patrizio Pezzotti, Fortunato "Paolo" D'Ancona 2022, iii, 9 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2022 (in Italian)

The rapid increase in Italy of bloodstream infections due to carbapenem-resistant (CRE) and carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) led in 2013 the Italian Ministry of Health to start a national surveillance for CPE. The surveillance protocol was updated in 2019 with the circular letter: "Review of the instruction for the surveillance and control of infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE)". From January 2020 Regional Health Authorities can report cases by accessing to the online case reporting system. Data analysis was conducted by the Department of Infectious Diseases of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy).

Per informazioni su questo documento scrivere a: simone.iacchini@iss.it

Attività realizzata con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – CCM

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

Citare questo documento come segue:

Iacchini S, Caramia A, Fadda G, Monaco M, Errico G, Del Grosso M, Giufrè M, Pantosti A, Sabbatucci M, Maraglino F, Palamara AT, Pezzotti P, D'Ancona F. *CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenem. Dati 2021.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2022)

---

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

A cura del Servizio Comunicazione Scientifica-COS (Direttore *Paola De Castro*)

Redazione: *Sandra Salinetti* (COS) e *Stefania Giannitelli* (Dipartimento Malattie Infettive).

Progetto grafico: *Sandra Salinetti* (COS)

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferro*



# Indice

In sintesi .....	iii
Il sistema di sorveglianza.....	1
Dati per il 2021.....	1
Limiti dell'analisi dei dati.....	6
Sviluppi della sorveglianza .....	7
Riferimenti utili .....	9



## In sintesi

- Questo rapporto presenta i dati della sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) segnalate nel 2021 come da circolare del Ministero della Salute del 6 dicembre 2019 e successivo aggiornamento del 17 gennaio 2020. I dati fanno riferimento alle segnalazioni con una diagnosi effettuata nel periodo 1° gennaio 2021 - 31 dicembre 2021 inviate dalle strutture assistenziali e ricevute dall'ISS entro ottobre 2022.
- Circa 2.200 casi diagnosticati e segnalati nel 2021 confermano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi, soprattutto in pazienti ospedalizzati.
- Nel 2021 l'incidenza dei casi segnalati è stabile rispetto al 2020 ed in linea con il triennio 2016-2018. Persistono segnali di sottonotifica in alcune regioni.
- L'Italia centrale è l'area con maggiore incidenza di casi segnalati.
- I soggetti maggiormente coinvolti sono maschi, in una fascia di età compresa tra 60 e 79 anni, ospedalizzati e ricoverati nei reparti di terapia intensiva.
- Il patogeno maggiormente diffuso è *Klebsiella pneumoniae* con enzima KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi). Tuttavia, nel 2021 si assiste ad un ulteriore incremento, rispetto al biennio 2019-2020, di isolati con enzima NDM (New Delhi metallo beta lattamasi).



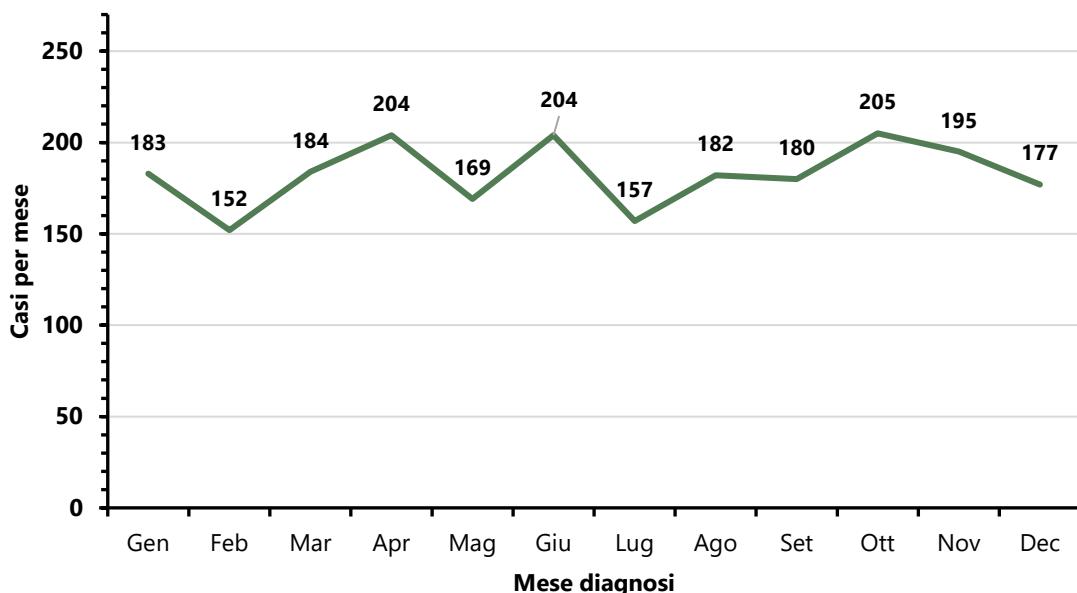
## Il sistema di sorveglianza

La sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemici (CRE), istituita con circolare del Ministero della Salute del 6/12/2019 "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemici (CRE)" che sostituisce la precedente sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) istituita nel 2013, raccoglie e analizza le segnalazioni dei casi di batteriemie da *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti ai carbapenemici e/o produttori di carbapenemasi da tutto il territorio nazionale, con l'obiettivo di monitorare la diffusione e l'evoluzione di queste infezioni e sviluppare strategie di contenimento adeguate.

I dati analizzati si basano sulle segnalazioni anonime e individuali riportate dagli Ospedali/Aziende ospedaliere e dalle Unità sanitarie locali al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) tramite il portale dedicato. Le segnalazioni sono raccolte ed analizzate dal Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS.

## Dati per il 2021

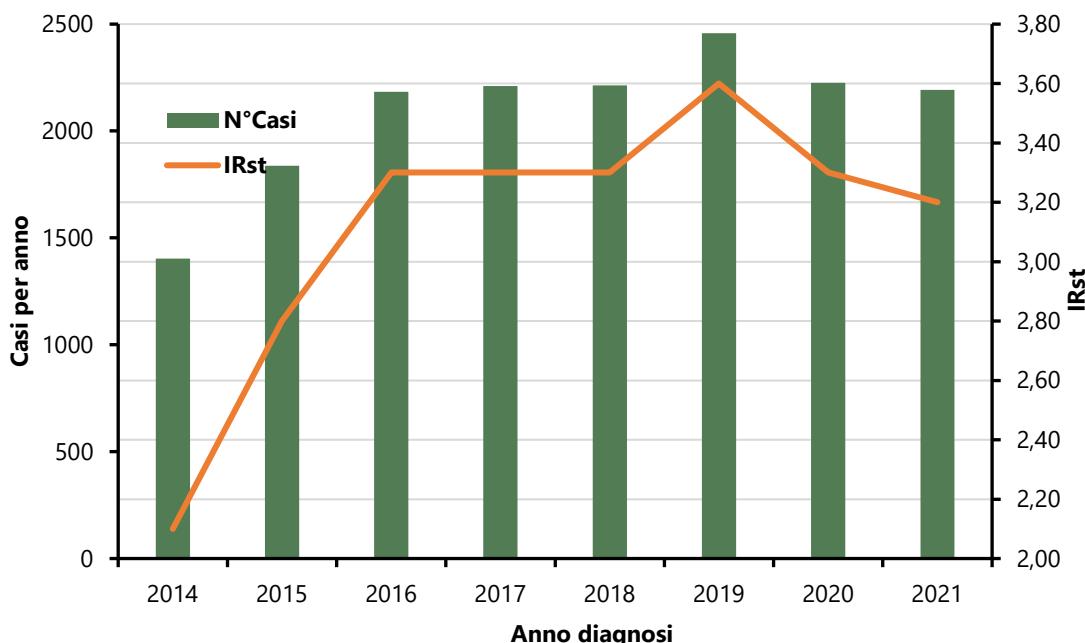
In Italia, nel 2021 sono stati segnalati 2192 casi di batteriemie da CRE con un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,2 su 100.000 residenti. La distribuzione per mese è mostrata in Figura 1.



**Figura 1. Numero di casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemici (CRE) per mese di diagnosi. Italia, 2021**

Il dato è stabile se confrontato al 2020 dove si registravano 2.225 casi e un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,3 su 100.000 residenti, e, se si esclude l'aumento dei casi del 2019 (2457 casi; IRst 3,6 su 100.000 residenti), risulta in linea rispetto al triennio 2016-2018 dove si

registravano rispettivamente 2.183, 2.211 e 2.213 casi di batteriemie da CRE e un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,3 su 100.000 residenti (Figura 2).



**Figura 2. Numero di casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) e tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 residenti (IRst). Italia, 2014-2021**

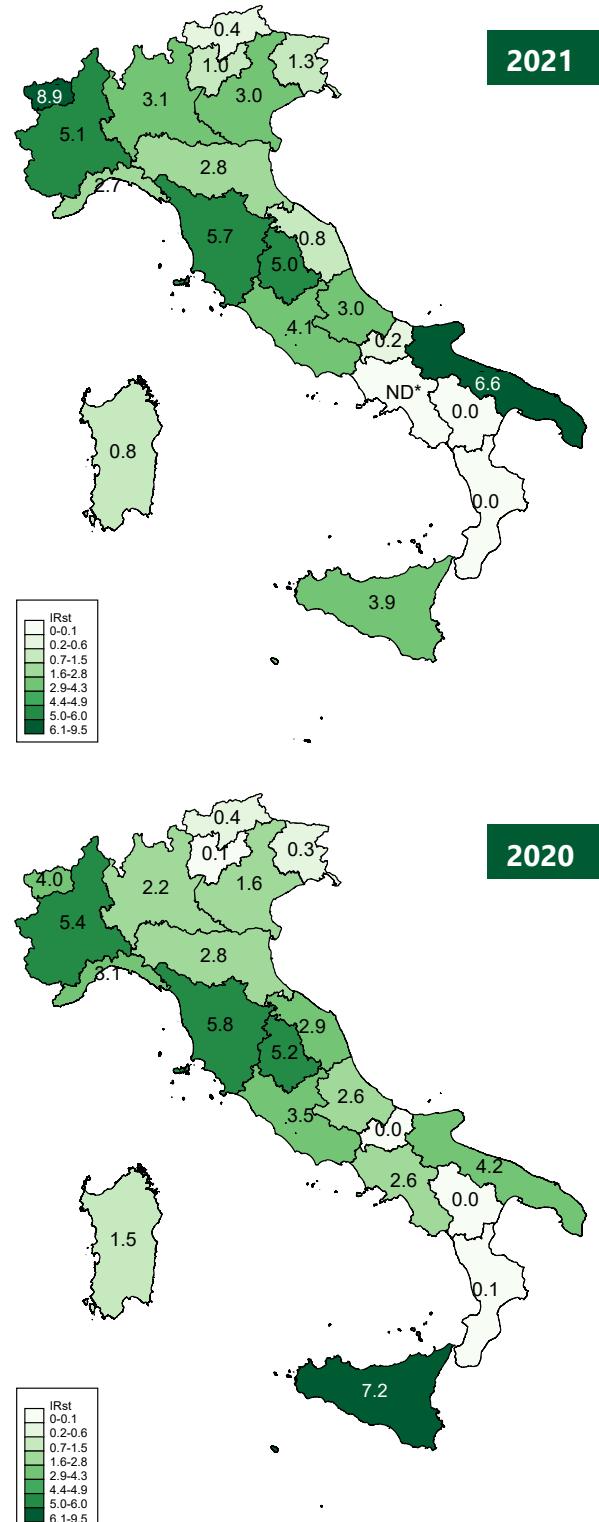
Nel 2021 sono state inviate segnalazioni da 18 Regioni/Province Autonome; non hanno segnalato casi la Basilicata (che non aveva segnalato nessun caso nel 2020) e la Calabria (che aveva segnalato solo 3 casi nel 2020), mentre non è disponibile il dato della Campania che non ha provveduto all'invio delle segnalazioni. Complessivamente le segnalazioni sono giunte da 210 Ospedali/Aziende sanitarie/Unità sanitarie locali, in diminuzione rispetto al 2020 in cui i dati erano stati comunicati da 269 strutture.

Il Centro Italia è risultata l'area geografica con maggiore incidenza di casi ( $IRst=4,3$  su 100.000 residenti) seguita dal Nord ( $IRst=3,2$  su 100.000 residenti) e da Sud e Isole ( $IRst=2,5$  su 100.000 residenti).

L'incidenza dei casi del Centro Italia è stabile rispetto al 2020 ( $IRst=4,3$  su 100.000 residenti). Al contrario il Nord conferma l'aumento del tasso di incidenza già osservato nel biennio 2019-2020 ( $IRst$  rispettivamente 2,3 e 2,6 su 100.000 residenti). Il Sud e Isole mostrano una diminuzione del tasso di incidenza rispetto al 2020 ( $IRst= 3,6$  su 100.000 residenti).

Nel Centro la Regione con la più alta incidenza è la Toscana ( $IRst=5,7$  su 100.000 residenti), nel Sud e Isole la Puglia ( $IRst=6,6$  su 100.000 residenti), e nel Nord la Valle d'Aosta ( $IRst=8,9$  su 100.000 residenti).

Nel 2020 le Regioni con più alta incidenza risultavano il Piemonte per il Nord ( $IRst=5,4$  su 100.000 residenti), la Sicilia per il Sud e Isole ( $IRst=7,2$  su 100.000 residenti); per il Centro, la Toscana era sempre la Regione con la più alta incidenza ( $IRst=5,8$  su 100.000 residenti) (Figura 3).



\*ND: dato non disponibile

**Figura 3. Tasso di incidenza regionale standardizzato per età su 100.000 residenti dei casi segnalati di batteriemie da CRE, diagnosticati nel 2021 e nel 2020**

La quasi totalità delle batteriemie da CRE diagnosticate nel 2021 è stata causata da *K. pneumoniae* (97,1%), e solo una piccola parte da *E. coli* (2,9%).

I casi segnalati si riferiscono prevalentemente a pazienti di sesso maschile (66,2%); il 98,6% dei casi è residente in Italia. L'età mediana è di 70 anni (*range* interquartile: 58-79). La fascia di età maggiormente coinvolta è 60-79 anni (51,2%).

Al momento dell'inizio dei sintomi della batteriemia la maggior parte dei pazienti si trovava in una struttura ospedaliera (81,9%); il 13,6% si trovava a domicilio e il 4,5% in una struttura residenziale territoriale. Nei casi in cui la batteriemia era insorta in ospedale, il reparto di ricovero maggiormente interessato è stato la terapia intensiva (33,3%), seguito dalla medicina generale (18,3%) e dalla chirurgia (9,7%). L'origine presunta della batteriemia è stata attribuita principalmente alla presenza di un catetere venoso centrale/periferico (24,8%), mentre è stata riportata una infezione delle vie urinarie o un'origine primitiva rispettivamente nel 20,4% e 18,4% dei casi (Tabella 1). Rispetto agli anni precedenti queste caratteristiche sono rimaste sostanzialmente invariate.

Nell'83,9% (1.838/2.192) dei casi è stato riportato il tipo di carbapenemasi. L'enzima è stato individuato mediante test genotipico da solo o in associazione con un test fenotipico nell' 83% dei casi (1.526/1.838) mentre nel 17% (312/1.838) dei casi è stato riportato solo il test fenotipico. Questi dati mostrano un aumento dei casi (78% nel 2020) in cui viene riportato il tipo di carbapenemasi ed un lieve aumento dell'utilizzo del test genotipico da solo o in associazione con il test fenotipico (79,2% nel 2020).

Nell'80,1% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemici è stato KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi); nel 13,1% dei casi sono stati individuati enzimi di tipo metallo beta-lattamasi (MBL); nel 2,2% dei casi enzimi di tipo OXA-48 (oxacillinas-48 con attività carbapenemasi), mentre nel 3,2% degli isolati è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi. Questo dato mostra un aumento di enzimi di tipo metallo beta-lattamasi rispetto al 2020 dove la presenza di enzimi MBL è stata riportata nel 7,4% degli isolati.

Nei 276 isolati in cui è stato utilizzato il test genotipico per identificare l'enzima MBL sono stati individuati i geni che codificano per la New Delhi metallo beta-lattamasi (NDM) e Verona integron-encoded metallo beta-lattamasi (VIM) rispettivamente nel 83% (229/276) e 16,7% (46/276) dei casi, mentre in 1 caso è stato individuato il gene codificante per Imipenemasi (IMP). Complessivamente il genotipo NDM da solo o in associazione con un altro enzima è stato individuato nel 12,3% dei ceppi in cui è stato riportato l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemici (Tabella 2).

La carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 9 regioni, prevalentemente in Toscana e Puglia.

**Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con batteriemie da CRE segnalate nel 2021**

Caratteristica	n.	%
<b>Patogeno</b>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.129	97,1
<i>Escherichia coli</i>	63	2,9
<b>Sesso*</b>		
Femmina	739	33,8
Maschio	1.445	66,2
<b>Classe di età (anni)**</b>		
0-19	38	1,7
20-39	93	4,3
40-59	465	21,2
60-79	1.121	51,2
80+	472	21,6
<b>Nazionalità***</b>		
Italiana	1.793	98,6
Straniera	25	1,4
<b>Luogo di inizio sintomi§</b>		
Ospedale	1.753	81,9
Domicilio	290	13,6
RSA	96	4,5
<b>Origine presunta dell'infezione§§</b>		
Catetere venoso centrale/periferico	394	24,8
Infezione delle vie urinarie	324	20,4
Primitiva	291	18,4
Colonizzazione intestinale	180	11,4
Infezione addominale	145	9,1
Polmonite	119	7,5
Polmonite associata a ventilazione	83	5,2
Infezione della ferita chirurgica	27	1,7
Infezione della cute e dei tessuti molli	24	1,5
<b>Area di ricovero ospedaliero §§§</b>		
Terapia Intensiva	459	33,3
Medicina Generale	252	18,3
Chirurgia generale o specialistica	133	9,7
Lungodegenza/Geriatria	71	5,1
Malattie infettive e tropicali	70	5,0
Ematologia	50	3,6
Neuro Riabilitazione - Unità Spinale	37	2,7
Recupero e riabilitazione funzionale	34	2,5
Oncologia	22	1,6
Astanteria	12	0,9
Altri reparti	238	17,3

\* In 8 casi (0,4%), il sesso non è stato riportato;

\*\* In 3 casi (0,1%) l'età non è stata riportata;

\*\*\* In 374 (17,1%) la nazionalità di residenza non è stata riportata;

§ In 53 casi (2,4%) il luogo inizio sintomi non è stato riportato;

§§ In 228 casi (10,4%) l'origine dell'infezione non è stata riportata e in 377 casi (17,2%) è stata riportata più di una origine presunta di infezione;

§§§ Dato relativo ai casi in cui il luogo di inizio sintomi è in ospedale. In 375 casi (21,4%) il reparto non è stato riportato.

**Tabella 2. Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemici nel 2021**

Carbapenemasi	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Serina Proteasi</b>						
KPC	1456	80,6	16	50,0	1472	80,1
OXA-48	34	1,9	6	18,8	40	2,2
<b>Metallo beta lattamasi</b>						
NDM	191	10,6	5	15,6	196	10,6
VIM	32	1,8	3	9,4	35	1,9
IMP	1	0,1	0	0,0	1	0,1
MBL*	8	0,4	1	3,1	9	0,5
<b>Doppia carbapenemasi</b>						
KPC + NDM	10	0,5	0	0,0	10	0,5
KPC + VIM	11	0,6	0	0,0	11	0,6
KPC + MBL*	3	0,2	0	0,0	3	0,2
KPC + OXA-48	12	0,6	0	0,0	12	0,7
OXA-48 + NDM	23	1,3	0	0,0	23	1,2
<b>Non interpretabiles</b>	25	1,4	1	3,1	26	1,4
<b>Non indicato§§</b>	270		27		297	
<b>Altro\$\$\$</b>	53		4		57	
<b>Totale</b>	<b>2129</b>		<b>63</b>		<b>2192</b>	

KPC: *K. pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lattamasi; NDM: New Delhi metallo beta lattamasi; IMP: Imipenemasi

\* Tipo di metallo beta lattamasi non specificata.

§ Non interpretabile: discrepanza tra risultato genotipico e fenotipico.

§§ Non indicato: produzione di carbapenemasi non segnalata.

\$\$\$ Altro: Altro test per la produzione di carbapenemasi (es. test di idrolisi colorimetrici).

## Limiti dell'analisi dei dati

È importante sottolineare che l'analisi della tendenza del tasso di incidenza, così come la sua distribuzione sul territorio italiano, potrebbe risentire del fenomeno della sottonotifica.

D'altra parte, le Regioni potrebbero aver mostrato nel tempo un aumento progressivo dell'aderenza alle segnalazioni, fenomeno che in parte può aver contribuito alla tendenza crescente osservata nel periodo 2014-2016. Inoltre, non si può escludere che alcune Regioni mostriano un'aderenza maggiore alle segnalazioni rispetto ad altre, tale da sovrastimare la differenza di incidenza di casi che si osserva tra alcune Regioni o aree geografiche.

Il fenomeno della sottonotifica è di fatto confermato dalle differenze che si osservano confrontando i dati di questa sorveglianza con quelli di altre fonti di dati tra cui i report regionali, la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS e le pubblicazioni scientifiche.

Per i dati del 2021 bisogna considerare la sottostima del numero dei casi dovuta alla mancata disponibilità del dato della Campania. Sempre nel 2021 è ipotizzabile anche una perdita di aderenza alle segnalazioni come conseguenza del perdurare dell'emergenza sanitaria dovuta al COVID-19.

La presenza di casi in cui non è stato riportato alcun dato sull'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi o in cui manca la caratterizzazione genotipica rende più difficoltoso evidenziare i possibili cambiamenti nella circolazione di ceppi con diverse carbapenemasi. È molto importante quindi che la segnalazione dei casi includa sempre il dato relativo alla caratterizzazione molecolare del tipo di carbapenemasi. Questo permetterà di conoscere meglio l'epidemiologia molecolare dei CRE nel nostro paese e di seguirne l'evoluzione.

## Sviluppi della sorveglianza

Il protocollo della sorveglianza, istituita nel 2013 con circolare del Ministero della Salute è stato aggiornato con una circolare del 6 dicembre 2019 con l'obiettivo di migliorare l'aderenza alla sorveglianza, la qualità dei dati e la tempestività di notifica.

A tale scopo è attivo da gennaio 2020 il sistema di segnalazione online (<https://w3.iss.it/site/CRE/Default.aspx?ReturnUrl=%2fsite%2fcre%2f>) con accesso diretto da parte delle Regioni; dal 2021 le segnalazioni possono essere inviate solamente in formato elettronico attraverso la piattaforma nazionale dedicata che permette di migliorare la completezza, l'accuratezza e la congruenza dei dati.



## Riferimenti utili

*Per dettagli sulla sorveglianza e sui risultati della sorveglianza negli anni precedenti consultare:*

Iacchini S, D'Ancona F, Bizzotti V, Giannitelli S, Monaco M, Errico G, Bellino S, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo S. *CPE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Dati 2019.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2020). [https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-2\\_2020.pdf/7fc39392-3c34-907e-229a-e919e2a7eca4?t=160553707512](https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-2_2020.pdf/7fc39392-3c34-907e-229a-e919e2a7eca4?t=160553707512)

Iacchini S, D'Ancona F, Pezzotti P, Sisi S, Monaco M, Errico G, Bellino S, Pantosti A, Sabbatucci M, Parodi P. *CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2021). [https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-2\\_2021.pdf/a9ff2ee1-f24d-839b-3225-ee46a4ff0757?t=1637234301056](https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-2_2021.pdf/a9ff2ee1-f24d-839b-3225-ee46a4ff0757?t=1637234301056)

Iacchini S, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo S. *CPE, Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. I dati 2018.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/rapporto-1-dati-2018.pdf>

Iacchini S, Pezzotti P, D'Ancona F, Iannazzo S, Pantosti A. Sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) in Italia nel 2017. *Not Ist Super Sanità* 2018;31(12):3-8.

Iacchini S, Sabbatucci M, Gagliotti C, Rossolini GM, Moro ML, Iannazzo S, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A. Bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Italy: results from nationwide surveillance, 2014 to 2017. *Euro Surveill.* 2019;24(5):pii=1800159. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800159>

Ministero della Salute. *Circolare ministeriale "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)", 6 dicembre 2019.* Roma: Ministero della Salute; 2019. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=71962&parte=1%20&serie=null>

Ministero della Salute. *Circolare ministeriale "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi (CPE)", 26 febbraio 2013.* Roma: Ministero della Salute; 2013 <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie=>

Sabbatucci M, Iacchini S, Iannazzo S, Farfusola C, Marella AM, Bizzotti V, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A. *Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/18).



Istituto Superiore di Sanità

Roma, novembre 2022

