

Resistenze agli antibiotici e infezioni correlate con le pratiche assistenziali.  
Report Istituto Giannina Gaslini – Genova per l'anno 2017  
Redatto: giugno 2018

A cura di:

Elio Castagnola, UO Malattie Infettive

Con la collaborazione di:

Ivana Baldelli, Daniela La Masa, Luisa Giorgi, Servizio Controllo Infezioni Ospedaliere

Roberto Bandettini, Laboratorio di Analisi

Il presente documento riunisce in un unico testo le analisi sull'impatto delle infezioni correlate alle pratiche assistenziali e delle resistenze agli antibiotici in bambini ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini – Genova nel 2017 e confronta i risultati osservati con quelli degli anni precedenti.

#### Aspetti metodologici

Gli **studi di prevalenza** riguardanti le infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICA) sono stati effettuati semestralmente in modo prospettico a partire dalla 2° metà del 2013 utilizzando i form predisposti dall'European Center for Diseases Control (ECDC) per questo tipo di indagini (ECDC 2013) e confrontati con i dati pubblicati dagli stessi organismi o da altre strutture riconosciute a livello internazionale, possibilmente pediatriche.

**Proporzioni batteri resistenti agli antibiotici isolati in corso di infezioni invasive** (emocolture o liquor colture): i risultati sono stati riportati con le modalità utilizzate dai report pubblicati annualmente dall'ECDC, l'ultimo dei quali si riferisce all'anno 2016 (ECDC 2017).

Sono state escluse le infezioni da batteri normalmente presenti sulla cute (per es. stafilococchi coagulasi-negativi) che possono rappresentare semplici contaminanti.

Al fine di evitare di calcolare più volte lo stesso patogeno isolato durante lo stesso "episodio" infettivo sono state escluse le colture positive in uno stesso paziente per lo stesso patogeno che non avessero un intervallo libero (= colture negative o dimissione da ospedale)  $\geq 30$  giorni.

La sensibilità/resistenza agli antibiotici è stata definita secondo i criteri EUCAST (EUCAST 2018).

Nelle tabelle è stata adottata la seguente stadiazione cromatica (Albiger, Glasner et al. 2015) al fine di rendere più facilmente comprensibile l'epidemiologia

Proporzione ceppi resistenti	
Dato non disponibile	
< 1%	
1% - <5%	
5% - <10%	
10% - < 25%	
25% - < 50%	
$\geq 50\%$	

Diffusione	
Dato non disponibile	
Nessun caso (stadio 0)	
Casi sporadici (stadio 1)	
Singola diffusione intra-reparto (stadio 2a)	
Diffusione intra-reparto sporadica (stadio 2b)	
Diffusione inter-reparto singola (stadio 3)	
Diffusione inter-reparto sporadica (stadio 4)	
Endemia (stadio 5)	

Per il 2017 non è stato possibile effettuare confronti con il Great Ormond Street Hospital (GOSH) di Londra in quanto al momento della stesura del presente documento non sono ancora stati pubblicati i dati di questo ospedale.

I dati di resistenza sono stati analizzati in termini tassi di ceppi resistenti/100.000 pazienti dimessi e 100.000 giornate di ricovero al fine di misurare se eventuali modifiche degli isolamenti di ceppi resistenti non fossero dovute a semplici variazioni del numero totale dei ricoveri o della durata delle degenze. La tabella riporta questi dati di ospedalizzazione utilizzati per il calcolo dei tassi.

## Dati di ospedalizzazione

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
n. dimessi	16379	14750	14452	13704	13954	14633
n. giornate di ricovero	100729	99489	98286	97244	97180	98764

### Infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICA)

Nel 2017 la prevalenza delle ICA osservate al Gaslini è risultata essere 9.9% (n=27 in 21 pazienti, 7.7% del totale) nella rilevazione di marzo e 6.5% (n=18, in 18 pazienti) in quella di novembre a cui si possono aggiungere 5 ICA (2 a marzo e 3 a novembre) osservate in pazienti trasferiti da altri centri già affetti da ICA. Le possibili cause della differenza con i dati di prevalenza Europei e italiani riferiti al periodo 2011-2012 (Zingg, Hopkins et al. 2017) sono riassumibili nella diversa tipologia di Unità Operative di Pediatria che hanno partecipato allo studio e relativo case-mix, ipotesi sostenuta dal confronto con i dati desumibili per i soli centri con più di 70 pazienti inseriti nello studio (prevalenza 6.5%, 95%CI 6.1-6.8), con il Gaslini che gestisce una popolazione di pazienti "mediamente" a maggior rischio di ICA della media dei reparti pediatrici Europei.

A puro titolo di esempio si segnala che una prevalenza di ICA  $\geq 10\%$  dei ricoverati al Gaslini nel 2017 è stata osservata (n= numero ICA)

Marzo	Prevalenza (%)	Novembre	Prevalenza (%)
Trapianto di midollo osseo (n=2 su 6 pazienti)	33.3	Anestesia e rianimazione (n=5 su 15 pazienti)	33.3
Ematologia (n=2 su 7 pazienti)	28.6	Trapianto di midollo osseo (n=1 su 5 pazienti)	20.0
Anestesia e rianimazione (n=3 su 14 pazienti)	21.4	Cardiochirurgia (n=2 su 13 pazienti)	15.4
Gastroenterologia (n=2 su 10 pazienti)	20.0	Gastroenterologia (n=1 su 9 pazienti)	11.1
Patologia neonatale (n=3 su 18 pazienti)	16.7	Malattie Infettive (n=1 su 10 pzienti)	10.0
Ortopedia (n=2 su 13 pazienti)	15.4		
Cardiochirurgia (n=2 su 19 pazienti)	10.5		
Neurochirurgia (n=2 su 16 pazienti)	12.5		
Malattie Infettive (n=1 su 10 pazienti)	10.0		

**Infezioni invasive da *S.aureus* nel 2017:** 22 episodi, di cui 4 (23%) da *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA)

La tabella riporta le proporzioni di infezioni invasive da MRSA, i tassi di isolamento di MRSA per 100.000 dimissioni e 100.000 giornate di degenza

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
Proporzioni MRSA (numeri assoluti)	25(n=4)	0 (n=0)	38 (n=6)	53 (n=9)	10 (n=3)	25-<50%	23 (n=4)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	0	41.5	65.7	21.5		23.3
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	0	6.1	9.3	3.1		4.0

MRSA continua ad essere presente in Istituto, con percentuali e tassi fluttuanti, anche se i valori assoluti degli isolamenti sono fortunatamente bassi (n=4). I tassi del 2017 sono un po' superiori a quelli del 2016, ma comunque sempre al di sotto della situazione italiana del 2016 (ECDC 2017). In 1 caso l'infezione da MRSA è stata la causa del ricovero (diagnosi su emocolture all'ingresso in paziente proveniente da domicilio) e questo porta i tassi di trasmissione intraospedaliera a 20.5/100.000 dimissioni e 3.0/100.000 giornate di degenza.

Nel 2017 non si sono registrati ceppi di MRSA con MIC > 1 mg/L per la vancomicina.

**Infezioni invasive da enterococchi nel 2017:** 21 episodi, 13 (62%) da *E.faecalis* con 1 (8%) ceppo ampicillina-R, 8 (38%) da *E.faecium*, tutti (100%) ampicillina-R. In 3 episodi da *E.faecium* osservati in 2 pazienti il ceppo risultava anche resistente a vancomicina (VRE) e teicoplanina. Entrambi i pazienti provenivano dall'estero. Non si sono osservati casi secondari.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Proporzioni enterococchi ampicillina-r (numeri assoluti)	13 (n=3)	18 (n=3)	13 (n=2)	23 (n=7)	18 (n=3)	43 (n=9)
Tasso/100.000 dimessi	18.3	20.3	13.8	51.1	21.5	61.5
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	3.0	2.0	7.2	3.1	9.1

ECDC riporta unicamente i dati riferiti a *E.faecium* VRE

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
Proporzioni VRE	4 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	3 (n=1)	0 (n=0)	10- <25%	14 (n=3)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	7.3	0		20.5
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	1.0	0		3.04

I valori assoluti e le proporzioni sono sostanzialmente identici a quelli osservati in precedenza. Preoccupa l'aumento della resistenza ad ampicillina (tutti gli *E.faecium* sono risultati tali) e soprattutto la resistenza a vancomicina, osservata nel 2017 in pazienti provenienti dall'estero. Il fenomeno è senz'altro nuovo e si dovrà discutere la possibilità della ricerca di enterococchi vancomicina-R per i pazienti esteri. Al momento, comunque, il sistema di gestione degli isolamenti ha consentito di impedire la diffusione di questi ceppi.

## Infezioni invasive da *Enterobacteriaceae*

Nel 2017 le enterobatteriacee sono state isolate in corso di 60 infezioni invasive. *E.coli* (n=23, 38%) e *K.pneumoniae* (n=16, 27%) sono stati i patogeni più isolati frequentemente.

I calcoli sui tassi di resistenza sono stati inizialmente eseguiti sul totale delle enterobatteriacee isolate, considerando a parte i ceppi portatori di carbapenemasi. Le percentuali di resistenza si riferiscono al totale dei ceppi testati

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Amikacina	10 (n=4)	2 (n=1)	0 (n=0)	6 (n=3)	4 (n=2)	2 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	6.8	0	21.9	14.3	6.8
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	1.0	0	3.1	2.1	1.0
Ceftazidime	24 (n=10)	16 (n=7)	28 (n=12)	22 (n=12)	11 (n=5)	22 (n=13)
Tasso/100.000 dimessi	61.1	47.5	83.0	87.6	35.9	88.8
Tasso/100.000 giornate di degenza	9.9	7.0	12.2	12.3	5.1	13.2
Ciprofloxacina	19 (n=8)	18 (n=8)	12 (n=5)	17 (n=9)	17 (n=8)	23 (n=14)
Tasso/100.000 dimessi	48.8	54.2	34.6	65.7	57.4	95.7
Tasso/100.000 giornate di degenza	7.9	8.0	5.1	9.3	8.2	14.2
Colistina	0 (n=0)	7 (n=3)	5 (n=2)	5 (n=2)	5 (n=2)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	20.3	13.8	14.6	14.3	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	3.0	2.0	2.1	2.1	0
Piperacillina-tazobactam	64 (n=27)	55 (n=24)	47 (n=20)	46 (n=25)	17 (n=8)	23 (n=14)
Tasso/100.000 dimessi	164.8	162.7	138.4	182.4	57.4	97.7
Tasso/100.000 giornate di degenza	26.8	24.1	20.3	25.7	8.2	14.2
Meropenem	0 (n=0)	4 (n=2)	5 (n=2)	2 (n=1)	4 (n=2)	2 (n=1) (**)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.56	13.84	7.3	14.33	6.8
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina	-	-	-	4 (n=2)	0 n=(0)	0 (n=0)

Per la colimicina non sono stati valutati i dati di sensibilità di *Proteus* che è intrinsecamente resistente. L'attività di colistina nei confronti di *Serratia* può essere ridotta. La resistenza al meropenem non corrisponde al numero di ceppi con presenza di gene per le carbapenemasi, che potrebbero essere presenti, ma non espressi o espressi solo parzialmente (vedi anche oltre).

\* i 3 ceppi di *Serratia* isolati erano tutti resistenti a colistina

\*\* ceppo portatore di carbapenemasi; un 2° ceppo causa di infezione invasiva è risultato portato portatore di carbapenemasi ma la MIC per meropenem era 8 mg/L

Unico isolamento di *K.pneumoniae* pan-drug resistant nel 2015.

L'andamento delle proporzioni di resistenza negli ultimi 3 anni analizzati è risultato sicuramente controllato e nel 2017 è risultato stabile-migliorativo rispetto all'anno precedente

Analisi molecolari eseguite in Istituto hanno inoltre consentito di valutare la diffusione intra-ospedaliera di questi patogeni individuando 2 micro-cluster (1 caso indice e 2 secondari in entrambe le situazioni), 1 nel 2014 e 1 nel 2015. Questi casi di diffusione intra-ospedaliera sono avvenuti nella stessa Unità Operativa e sono stati limitati sia per numero di soggetti coinvolti, sia per l'assenza di infezioni invasive (solo colonizzazioni). In questo senso, quindi, la situazione dell'Istituto può essere classificata (Albiger, Glasner et al. 2015) come 2 cluster intra-ospedalieri (livello 2a), in una situazione locale di casi sporadici (livello 1), in una nazione con livello 5 di diffusione (endemica).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Istituto Gaslini	ND	ND	2a	2a	1	1
Italia	ND	4	5	5	ND	ND

ND = non disponibile

Questi dati indicano l'efficacia dell'approccio scelto dal Gaslini, pur con le difficoltà logistiche e di gestione presenti in Istituto.

È stata quindi eseguita una analisi per sottogruppi per *E.coli* e *K.pneumoniae* in accordo con i report di ECDC.

### Resistenze di *Escherichia coli* (n=23)

*E.coli* rappresenta poco meno del 40% delle enterobatteriacee causa di infezione invasiva al Gaslini nel 2017, in riduzione rispetto all'anno precedente.

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
Amikacina	5 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	6 (n=1)	6 (n=1)	10 - <25%	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	7.3	7.2		0
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	1.0	1.0		0
Ciprofloxacina	30 (n=6)	24 (n=4)	25 (n=2)	33 (n=6)	24 (n=4)	25 - <50%	22 (n=5)
Tasso/100.000 dimessi	36.6	27.1	13.8	43.8	28.7		
Tasso/100.000 giornate di degenza	6.0	4.0	2.0	6.2	4.1		
Ceftazidime	20 (n=4)	12 (n=2)	25 (n=2)	22 (n=4)	6 (n=1)	25 - <50%	22 (n=5)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	13.6	13.8	29.2	7.2		
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	2.0	2.0	4.1	1.0		
Colimicina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	0	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	0	0		
Piperacillina-tazobactam	80 (n=16)	71 (n=12)	88 (n=7)	61 (n=11)	12 (n=2)	≥ 50%	17 (n=4)
Tasso/100.000 dimessi	97.7	81.4	48.4	80.3	14.3		
Tasso/100.000 giornate di degenza	15.9	12.1	7.1	11.3	2.1		
Meropenem	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	<1%	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	0	0		0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	0	0		0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina						10 - <25%	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi							0
Tasso/100.000 giornate di degenza							0

Il colore grigio delle celle indica non disponibilità del dato

Le proporzioni di ceppi resistenti sono inferiori a quelle indicate per l'Italia nell'ultimo report ECDC (ECDC 2017), anche se si deve riscontrare nell'ultimo anno un aumento delle resistenze a ceftazidime e piperacillina-tazobactam, ma sempre su valori inferiori a quelli del resto dell'Italia.

Resistenze di *Klebsiella pneumoniae* (n=16)

*K.pneumoniae* rappresenta circa ¼ delle enterobatteriacee isolate al Gaslini nel 2017.

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia (ECDC 2017)	2017
Amikacina	18 (n=2)	8 (n=1)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	25 - < 50%	0 (n=)
Tasso/100.000 dimessi	12.2	6.8	0	14.6	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	2.0	1.0	0	2.1	0		
Ciprofloxacina	18 (n=2)	17 (n=2)	22 (n=2)	33 (n=3)	0 (n=0)	≥ 50%	44 (n=7)
Tasso/100.000 dimessi	12.2	13.6	13.8	21.9	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	2.0	2.0	2.0	3.1	0		
Ceftazidime	27 (n=3)	25 (n=3)	44 (n=4)	33 (n=3)	9 (n=1)	≥50%	37 (n=6)
Tasso/100.000 dimessi	18.3	20.3	20.8	14.6	7.1		
Tasso/100.000 giornate di degenza	3.0	3.0	3.1	2.1	1.0		
Colistina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	13 (n=1)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	7.3	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	1.0	0		
Piperacillina-tazobactam	55 (n=6)	67 (n=8)	44 (n=4)	33 (n=3)	45 (n=5)		50 (n=8)
Tasso/100.000 dimessi	36.6	54.2	27.7	21.9	35.9		
Tasso/100.000 giornate di degenza	6.0	8.0	4.1	3.1	5.1		
Meropenem	0 (n=0)	17 (n=2)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	25 - < 50%	6 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	14.6	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	2.1	0		
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina						25 - < 50%	0 (n=0)

Appare preoccupante l'elevata frequenza di ceppi resistenti a ciprofloxacina e ceftazidime, in netto aumento rispetto al 2016, e l'ulteriore aumento di ceppi resistenti a piperacillina-tazobactam. Nessun ceppo è risultato resistente a colistina. Le proporzioni di ceppi resistenti sono comunque ancora inferiori a quelle segnalate da ECDC per l'Italia (ECDC 2017).

Per quanto riguarda le resistenze combinate ad amikacina-ciprofloxacina-ceftazidime, pur non essendovi ceppi resistenti contemporaneamente ai tre farmaci in 1 caso la MIC per amikacina era al breakpoint (16 mg/l).

## Enterobatteri resistenti ai carbapenemi

Nel corso del 2017 il tasso di infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi si è mantenuto assolutamente in linea con quello degli anni precedenti, pur in presenza di un costante aumento degli isolamenti di questi patogeni da colture diverse da sangue e liquor (prevalentemente tampone rettale eseguito per screening)

	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
Numero assoluto CPE isolati	-	12	15	18	-	28
Tasso/100.000 dimessi	-	83.03	109.56	128.99		191.34
Tasso/100.000 giornate di degenza	-	12.21	15.42	18.52		28.35
Stadio epidemiologico		2a	2a	1	5 (*)	1
Infezioni invasive						
Numero di episodi di isolamento di CPE	2	2	1	2		2
% sulle infezioni invasive da enterobatteri	4.4	4.3	1.8	4.2	25% - <50% (**)	3.3
Tasso/100.000 dimessi	13.56	13.84	7.30	14.33		13.67
Tasso/100.000 giornate di degenza	2.01	2.03	1.03	2.06		2.02

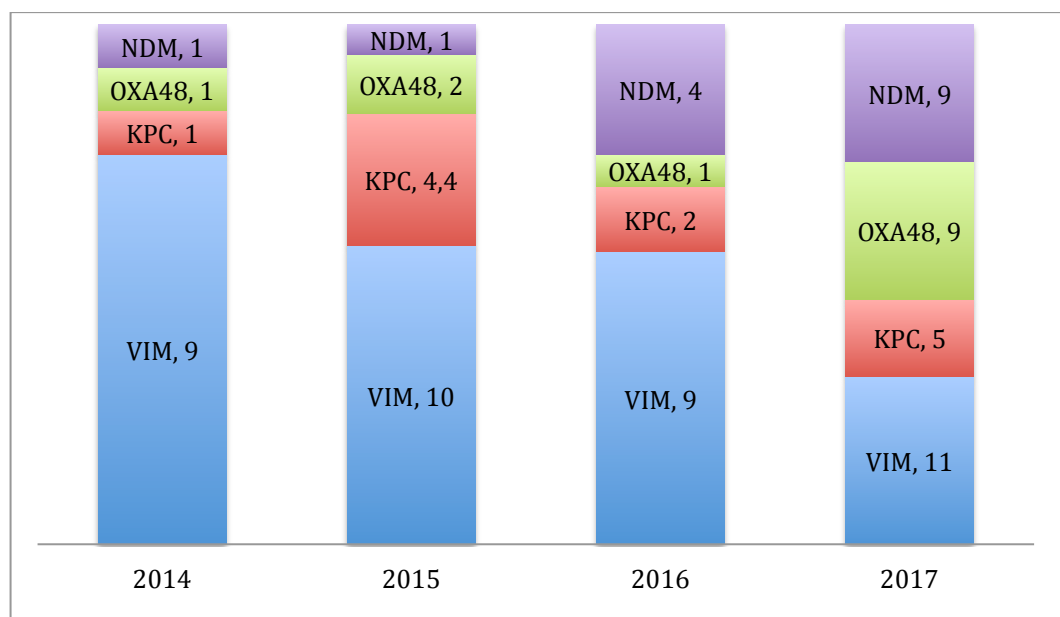
(\*) dato riferito al periodo 2014-2015

(\*\*) dato riferito alla sola K.pneumoniae

un solo ceppo pan-drug resistant è stato isolato nel 2015

I numeri assoluti e i tassi di infezione e colonizzazione si sono mantenuti su valori sempre molto bassi. Le proporzioni di ceppi resistenti e stadio epidemiologico sono sempre al di sotto della media italiana.

La figura riporta le proporzioni delle diverse carbapenemasi isolate (infezioni+ colonizzazioni) dal 2014 al 2017.



Si osserva un costante aumento delle proporzioni di KPC e NDM, e una riduzione di VIM, che per altro nel 2016 sono risultate ancora quasi la metà delle carbapenemasi identificate. Questa elevata proporzione di VIM e NDM potrebbe rappresentare un problema particolarmente grave in quanto su questi enzimi non sono efficaci gli inibitori delle carbapenemasi attualmente disponibili (farmaci che per altro non sono utilizzabili in pediatria per ragioni regolatorie).

Nonostante questo aumento dei ceppi isolati, colonizzanti, i numeri assoluti (sempre  $\leq 2$ /anno) e i tassi di infezioni invasive (batteriemie o meningiti) si sono invece mantenuti abbastanza costanti nel corso degli anni e su valori sempre molto contenuti.



## Gram-negativi non-fermentanti (n=24)

Al fine di poter confrontare i dati dell'Istituto con quelli dell'ECDC sono stati esclusi dall'analisi i seguenti ceppi: *Pseudomonas* sp. n=1, *P.putida* n=1, *P.stutzeri* n=1, *B.cepacia* n=1; *S.maltophilia* n=2.

### Resistenze *Pseudomonas aeruginosa* (n=11)

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
Amikacina	0 (n=0)	17 (n=1)	0 (n=0)	9 (n=1)	0 (n=0)	10% - < 25%	9 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	6.8	0	7.3	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	1.0	0	1.0	0		
Ciprofloxacina	13 (n=1)	9 (n=3)	0 (n=0)	27 (n=3)	0 (n=0)	10% - < 25%	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	21.9	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	3.1	0		
Colistina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	9 (n=1)	25 (n=1)		0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	7.3	7.2		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	1.0	1.0		
Ceftazidime	0 (n=0)	33 (n=2)	0 (n=0)	55 (n=6)	0 (n=0)	10% - < 25%	18 (n=2)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	43.8	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	6.2	0		
Piperacillina-tazobactam	0 (n=0)	33 (n=2)	0 (n=0)	55 (n=6)	25 (n=1)	25% - < 50%	18 (n=2)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	43.8	7.2		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	6.2	1.0		
Meropenem	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	27 (n=3)	0 (n=0)	10% - < 25%	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	21.9	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	3.1	0		

Un ceppo pan-drug resistant è stato osservato nel 2015

Le proporzioni di ceppi resistenti sono spesso molto variabili, verosimilmente a causa del basso numero di isolamenti. Si può comunque affermare che la situazione è simile, e in alcuni casi migliore, di quella italiana e che in termini assoluti gli isolamenti di ceppi resistenti sono sempre molto bassi.

### Resistenze di *Acinetobacter* sp. (n=7)

I ceppi di *Acinetobacter* sono circa ¼ dei Gram-negativi "non fermentanti" isolati in corso di infezione invasiva al Gaslini

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2016 (ECDC 2017)	2017
Amikacina	0 (n=0)	50 (n=1)	0 (n=0)	20 (n=1)	0 (n=0)	≥ 50%	14 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	6.8	0	7.3	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	1.0	0	1.0	0		
Ciprofloxacina	0 (n=0)	50 (n=1)	0 (n=0)	20 (n=1)	0 (n=0)	≥ 50%	14 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	6.8	0	7.3	0		
Tasso/10000 giornate di degenza	0	1.0	0	1.0	0		
Colistina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	0	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	0	0		
Meropenem	14 (n=1)	50 (n=1)	0 (n=0)	20 (n=1)	0 (n=0)	≥ 50%	14 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	6.8	0	7.3	0		
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	1.0	0	1.0	0		

Una resistenza concomitante a diversi farmaci è stata osservata in 1 ceppo nel 2013 e in 1 nel 2015. Nel 2017 uno dei ceppi isolati risultava resistente a tutti i farmaci eccetto la colistina.

Dati i bassi numeri assoluti degli isolamenti/anno le proporzioni delle resistenze tendono a variare molto. Pur con queste limitazioni, il dato riguardante le proporzioni di resistenza nei ceppi isolati in Istituto è migliore di quello nazionale.

## Uso degli antibiotici

Lo studio dell'uso degli antibiotici in pediatria è particolarmente critico per l'assenza delle cosiddette DDD (daily defined doses), parametro indicato dall'OMS per la misura dell'utilizzo degli antibiotici nell'adulto (World Health Organization 2002). Numerosi modelli sono stati suggeriti per l'età pediatrica (Valcourt, Norozian et al. 2009, Amadeo, Zarb et al. 2010, Liem, Heerdink et al. 2010, Porta, Hsia et al. 2012, Catney and Patel 2014, Fortin, Fontela et al. 2014), ma al momento nessuno di essi è considerabile del tutto adeguato a descrivere l'uso e soprattutto la sua appropriatezza in Istituto. Molti di questi, inoltre richiedono l'impiego di numeroso personale e di tempo-uomo. Si sta lavorando su questi aspetti ed è auspicabile una definizione di questo parametro nel prossimo futuro.

Per il momento l'unico dato di appropriatezza valutabile deriva dagli studi di prevalenza e riguarda le indicazioni dei farmaci somministrati ai pazienti inclusi nello studio. Tra il 2013 e il 2016 la maggioranza delle terapie era somministrata per infezioni acquisite in comunità o per profilassi "mediche" (in prevalenza prevenzione della pneumocystosi in pazienti immunocompromessi), con una progressiva riduzione della proporzione di pazienti che ricevevano antibiotici (e del numero di farmaci somministrati) per qualunque indicazione.

Per il 2017 la percentuale di pazienti che ricevevano almeno 1 antibiotico al momento della rilevazione della prevalenza è stata del 31.5%, con il 7.6% dei trattamenti effettuati per terapia di una ICA, il 9.4% per una profilassi medica o chirurgica "da protocollo" e il 1.6% per una profilassi chirurgica > 1 giorno o indicazione non rilevabile. Si rammenta per altro che nei pazienti sottoposti a determinati tipi di intervento cardio o neurochirurgico la profilassi è prevista fino a 48 ore (2 giorni) dopo l'intervento.

In conclusione, riassumendo quanto osservato, al Gaslini nel 2017:

### **Infezioni correlate all'assistenza (ICA)**

La prevalenza, valutata secondo i criteri ECDC, si è mantenuta intorno all'8%.

### **Infezioni invasive (emocolture e colture del liquor) da batteri resistenti agli antibiotici**

- *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA): la proporzione di infezioni da MRSA è aumentata rispetto al 2016 (23%, +13%), pur rimanendo sempre su valori assoluti molto contenuti (n=4) , e al di sotto della media italiana del 2016. I tassi si sono invece mantenuti sostanzialmente in linea con quelli del 2016. *S.aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina rappresenta per il momento solo un fenomeno sporadico. La situazione, comunque, merita un monitoraggio costante ed attento.
- Enterococchi resistenti alla vancomicina: la resistenza di *E.faecium* alla vancomicina è diventata un problema importante, su valori percentuali simili a quelli italiani, pur restando bassi i numeri assoluti. Anche questa situazione merita un monitoraggio attento.
- Enterobatteri: rispetto al 2016, nel 2017 si è osservato un aumento delle resistenze a ceftazidime (+11%), alla ciprofloxacina (+6%) e alla piperacillina-tazobactam (+6%), con proporzioni in linea a quelle italiane del 2016. Entrando nel dettaglio dei patogeni monitorati da ECDC (ECDC 2017):
  - *E.coli*: la proporzione di ceppi resistenti a ciprofloxacina, ceftazidime e piperacillina-tazobactam è aumentata rispetto al 2016, ma i valori sono inferiori a quelli italiani.
  - *K.pneumoniae*: le proporzioni di resistenza sono inferiori a quelle riportate per l'Italia per ciprofloxacina e ceftazidime pur essendovi aumenti notevoli rispetto all'anno precedente. Anche per piperacillina-tazobactam si osserva un ulteriore incremento delle resistenze.
  - Enterobatteri resistenti ai carbapenemi: i tassi di infezioni si mantengono costanti pur in presenza di un continuo aumento degli isolamenti/colonizzazioni. Questo indica che il protocollo di gestione sta continuando a funzionare, pur in presenza di una crescente "pressione" esterna. Persiste una elevata proporzione di carbapenemasi non sensibili ai nuovi farmaci.
- Gram-negativi non fermentanti: l'analisi si è concentrata su *P.aeruginosa* e *Acinetobacter* sp, secondo le valutazioni di ECDC.
  - *P.aeruginosa*: anche per questo patogeno nel 2017 si è osservata una tendenza all'aumento delle infezioni da ceppi resistenti ai farmaci, anche se meropenem, colistina e ciprofloxacina si sono dimostrati sempre efficaci.
  - *Acinetobacter* sp: il numero di ceppi isolati in corso di infezione invasiva è molto ridotto, ma anche in questo caso si conferma un aumento delle proporzioni di ceppi resistenti

### **Utilizzo degli antibiotici**

Al momento non è possibile eseguire una stima attendibile sull'appropriatezza dell'uso degli antibiotici, non essendo disponibili standard di riferimento pediatrici. Sono in corso analisi per cercare di superare questa difficoltà. In questa fase è solo possibile valutarne l'uso in base alle rilevazioni degli studi di prevalenza che dimostrano una progressiva riduzione della proporzione di pazienti trattati che nell'ultima valutazione è del 31%, dato favorevole, con una buona appropriatezza per quanto riguarda le indicazioni (profilassi e terapia). Data la tipologia di raccolta dati degli studi di prevalenza questi dati richiedono ulteriori conferme.

Per quanto riguarda la presenza di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici al Gaslini e le misure di controllo (uso dei farmaci, procedure di infection-control) sono in linea con le raccomandazioni ECDC per l'Italia (ECDC 2017) pur sussistendo i problemi legati alle difficoltà di misurazione dell'utilizzo degli antibiotici in pediatria e l'epidemiologia "di importazione" da altri centri nazionali ed internazionali che hanno il Gaslini come riferimento. È quindi necessario che tutte le attività che al momento sono svolte e che pongono il Gaslini all'avanguardia sul piano nazionale e ai migliori livelli europei siano mantenute e se possibile ulteriormente migliorate al fine di mantenere elevata la sicurezza dei pazienti trattati in questo centro.

## Bibliografia

- Albiger, B., C. Glasner, M. J. Struelens, H. Grundman, M. D.L. and t. E. S. o. C.-P. E. E. w. group (2015). "Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015." Euro Surveill **20**: 30062-30018.
- Amadeo, B., P. Zarb, A. Muller and e. al (2010). "European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries." J Antimicrob Chemother **65**: 2247-2252.
- Catney, J. B. and S. J. Patel (2014). "Antimicrobial stewardship in the NICU." Infect Dis Clin N Am **28**: 247-261.
- ECDC (2013). European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm, ECDC.
- ECDC (2017). European Centre for Disease Prevention and Control Mission report. ECDC country visit to Italy to discuss antimicrobial resistance issues. 9-13 January 2017. Stockholm, ECDC.
- ECDC, E. C. f. D. P. a. C. (2017). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. EARS-Net surveillance data November 2016. Stockholm, ECDC.
- EUCAST. (2018). "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0, valid from 2018-01-01." from [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_8.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf).
- Fortin, E., P. S. Fontela, A. R. Manges, R. W. Platt, D. L. Buckeridge and C. Quach (2014). "Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics." J Antimicrob Chemother **69**(6): 1447-1456.
- Liem, T. B. Y., E. R. Heerdink, A. C. G. Egberts and C. M. A. Rademaker (2010). "Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **29**: 1301-1303.
- Porta, A., Y. Hsia, K. Doerholt, N. Spyridis, J. Bileicki, E. Menson, M. Tsolia, S. Esposito, I. C. K. Wong and M. Sharland (2012). "Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking." J Antimicrob Chemother **67**: 1278-1286.
- Valcourt, K., F. Norozian, H. Lee, A. Raszynski, D. Torbati and B. R. Totapally (2009). "Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies." Pediatr Crit Care Med **10**(4): 495-499.
- World Health Organization (2002). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. N. I. o. P. H. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo.
- Zingg, W., S. Hopkins, A. Gayet-Ageron, A. Holmes, M. Sharland, C. Suetens and f. t. E. P. s. group (2017). "Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey." Lancet Infectious Diseases **380**.

