

Resistenze agli antibiotici e infezioni correlate con le pratiche assistenziali.
Report Istituto Giannina Gaslini – Genova per l'anno 2018
Redatto: Maggio 2019

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 2017 (ECDC 2018).

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) ≥ 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 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)	

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	2018
n. dimessi	16379	14750	14452	13704	13954	14633	14154
n. giornate di ricovero	100729	99489	98286	97244	97180	98764	94971

Infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICA)

Nel 2018 la prevalenza delle ICA osservate al Gaslini è stata del 5% (n=13) nella rilevazione di aprile e del 5% (n=14).

Si ricorda che la prevalenza europea delle ICA negli ospedali pediatrici è stimabile intorno al 6.5% (95%CI 6.1-6.8) (Zingg et al. 2017)

	2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Lug	Gen	Lug	Feb	Ott	Apr	Nov	Mar	Nov	Apr	Nov	
Percentuale ICA	6	5	10	6	6	6	5	11	8	5	5	

Una prevalenza di ICA $\geq 10\%$ dei ricoverati al Gaslini nel 2018 è stata osservata (n= numero ICA)

Aprile	Prevalenza (%)	Novembre	Prevalenza (%)
Trapianto di midollo osseo (n=3 su 5 pazienti)	60	Chirurgia cardiovascolare (n= 3 su 17 pazienti)	18
Ematologia (n=1 su 7 pazienti)	14	Patologia neonatale (n= 3 su 19 pazienti)	16
Anestesia e rianimazione (n=5 su 15 pazienti)	33	Anestesia e rianimazione (n=1 su 7 pazienti)	14
		Ematologia Anestesia e rianimazione (n=1 su 8 pazienti)	13
		Oncologia Anestesia e rianimazione (n=1 su 8 pazienti)	13
		Malattie infettive Anestesia e rianimazione (n=1 su 9 pazienti)	11

Considerando la tipologia dei reparti il dato è assolutamente in linea con le attese.

Infezioni invasive da *S.aureus* nel 2018 si sono osservati 40 episodi, di cui 14 (35%) da *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA), con aumento sia del numero assoluto, sia della proporzione rispetto agli isolamenti di *S.aureus*

La tabella riporta le proporzioni di infezioni invasive da MRSA dell'Istituto e i dati EARS del 2017 per l'Italia (ECDC 2018), i tassi di isolamento di MRSA per 100.000 dimissioni e 100.000 giornate di degenza

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2017 (EARS-NET 2018)	2017	2018
Proporzioni MRSA (numeri assoluti)	25 (n=4)	0 (n=0)	38 (n=6)	53 (n=9)	10 (n=3)	25- <50%	23 (n=4)	35 (n=14)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	0	41.5	65.7	21.5		23.3	98.9
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	0	6.1	9.3	3.1		4.0	14.74

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

Infezioni invasive da enterococchi nel 2018 si sono osservati 33 episodi: 27 (82%) da *E.faecalis* con 1 (4%) ceppo ampicillina-R, 6 (28%) da *E.faecium* in tutti i casi (100%) ampicillina-R. Nessun ceppo è risultato vancomicina-R (VRE), ma in 2 casi di infezioni da *E.faecalis* si è osservata MIC=4 mg/l (al breakpoint). Entrambi i ceppi erano sensibili a teicoplanina.

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

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Proporzioni enterococchi ampicillina-r (numeri assoluti)	13 (n=3)	18 (n=3)	13 (n=2)	23 (n=7)	18 (n=3)	43 (n=9)	21 (n=7)
Tasso/100.000 dimessi	18.3	20.3	13.8	51.1	21.5	61.5	49.4
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	3.0	2.0	7.2	3.1	9.1	7.4

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

Per quanto riguarda il confronto con altre situazioni EARS riporta unicamente i dati riferiti a *E.faecium* vancomicina-R (ECDC 2018)

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2017 (EARS-NET 2018)	2017	2018
Proporzioni VRE	4 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	3 (n=1)	0 (n=0)	10- <25%	14 (n=3)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	7.3	0		20.5	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	1.0	0		3.04	0

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

Nel 2018 si è osservata una riduzione della proporzione di ceppi di enterococco ampicillina-R e nessun caso di infezione invasiva da VRE.

Infezioni invasive da *Enterobacteriales*

Nel 2018 le enterobatteriales sono state isolate in corso di 70 infezioni invasive. *E.coli* (n=27, 38%), *K.pneumoniae* (n=20, 28%) e *E.cloacae* (n=10, 14%) sono stati i patogeni più isolati frequentemente. La tabella riporta le proporzioni e i tassi di resistenza a diversi antibiotici utilizzati per la terapia di infezioni dovute a questi patogeni

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Amikacina	10 (n=4)	2 (n=1)	0 (n=0)	6 (n=3)	4 (n=2)	2 (n=1)	3 (n=2)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	6.8	0	21.9	14.3	6.8	14.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	1.0	0	3.1	2.1	1.0	2.1
Ceftazidime	24 (n=10)	16 (n=7)	28 (n=12)	22 (n=12)	11 (n=5)	22 (n=13)	26 (n=18)
Tasso/100.000 dimessi	61.1	47.5	83.0	87.6	35.9	88.8	127.2
Tasso/100.000 giornate di degenza	9.9	7.0	12.2	12.3	5.1	13.2	18.9
Ciprofloxacina	19 (n=8)	18 (n=8)	12 (n=5)	17 (n=9)	17 (n=8)	23 (n=14)	23 (n=16)
Tasso/100.000 dimessi	48.8	54.2	34.6	65.7	57.4	95.7	113.0
Tasso/100.000 giornate di degenza	7.9	8.0	5.1	9.3	8.2	14.2	16.8
Colistina	0 (n=0)	7 (n=3)	5 (n=2)	5 (n=2)	5 (n=2)	0 (n=0)	3 (n=2)(*)
Tasso/100.000 dimessi	0	20.3	13.8	14.6	14.3	0	14.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	3.0	2.0	2.1	2.1	0	2.1
Piperacillina-tazobactam	64 (n=27)	55 (n=24)	47 (n=20)	46 (n=25)	17 (n=8)	23 (n=14)	23 (n=15)
Tasso/100.000 dimessi	164.8	162.7	138.4	182.4	57.4	97.7	106
Tasso/100.000 giornate di degenza	26.8	24.1	20.3	25.7	8.2	14.2	15.8
Meropenem	0 (n=0)	4 (n=2)	5 (n=2)	2 (n=1)	4 (n=2)	2 (n=1) (**)	1 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.56	13.84	7.3	14.33	6.8	7.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina	-	-	-	4 (n=2)	0 n=(0)	0 (n=0)	1 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi				14.6	-	-	7.1
Tasso/100.000 giornate di degenza				2.1	-	-	1.0

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

(*) 1 ceppo di Serratia, verso la quale colistina può presentare attività ridotta, 1 ceppo di Enterobacter in paziente proveniente da altro centro

Nel 2018 si è avuto un aumento della proporzione di ceppi resistenti al ceftazidime, mentre le resistenze agli altri farmaci si sono modificate in modo poco significativo.

Vi è stata presenza sporadica di ceppi resistenti a amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina (ceppo anche produttore di carbapenemasi), ma non è stato osservato alcun caso di Enterobacteriales pan-drug resistant.

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

Resistenze di *Escherichia coli* (n=27)

La tabella riporta le proporzioni e i tassi di resistenza a diversi antibiotici utilizzati per la terapia di infezioni dovute a questi patogeni

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2017 (EARS-NET 2018)	2017	2018
Amikacina	5 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	6 (n=1)	6 (n=1)	10 - <25%	0 (n=0)	7 (n=2)(*)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	7.3	7.2		0	14.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	1.0	1.0		0	2.1
Ciprofloxacina	30 (n=6)	24 (n=4)	25 (n=2)	33 (n=6)	24 (n=4)	25 - <50%	22 (n=5)	24 (n=6)
Tasso/100.000 dimessi	36.6	27.1	13.8	43.8	28.7			42.4
Tasso/100.000 giornate di degenza	6.0	4.0	2.0	6.2	4.1			6.3
Ceftazidime	20 (n=4)	12 (n=2)	25 (n=2)	22 (n=4)	6 (n=1)	25 - <50%	22 (n=5)	11 (n=3)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	13.6	13.8	29.2	7.2		34.2	21.2
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	2.0	2.0	4.1	1.0		5.1	3.1
Colimicina	0 (n=0)	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		0	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	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)	18 (n=5)
Tasso/100.000 dimessi	97.7	81.4	48.4	80.3	14.3		28.3	35.2
Tasso/100.000 giornate di degenza	15.9	12.1	7.1	11.3	2.1		4.0	5.3
Meropenem	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	<1%	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	0	0		0	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	0	0		0	0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina						10 - <25%	0 (n=0)	8 (n=2)(*)
Tasso/100.000 dimessi							0	14.1
Tasso/100.000 giornate di degenza							0	2.1

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

(*) 2 episodi diversi nello stesso paziente, proveniente da altro centro

Per *E.coli* i dati sono sostanzialmente stabili. Il “peggioramento” delle proporzioni di ceppi resistenti ad amikacina e ad amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina è dovuto ad un singolo paziente. Il ceppo di *E.coli* portatore di questa resistenza non è stato isolato in nessun altro soggetto.

Le proporzioni di ceppi resistenti sono inferiori a quelle indicate per l'Italia nell'ultimo report EARS (ECDC 2018).

Resistenze di *Klebsiella pneumoniae* (n=20)

La tabella riporta le proporzioni e i tassi di resistenza a diversi antibiotici utilizzati per la terapia di infezioni dovute a questi patogeni

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2017 (EARS-NET 2018)	2017	2018
Amikacina	18 (n=2)	8 (n=1)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	25 - < 50%	0 (n=)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	12.2	6.8	0	14.6	0		0	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	2.0	1.0	0	2.1	0		0	0
Ciprofloxacina	18 (n=2)	17 (n=2)	22 (n=2)	33 (n=3)	0 (n=0)	≥ 50%	44 (n=7)	45 (n=9)
Tasso/100.000 dimessi	12.2	13.6	13.8	21.9	0		47.8	63.6
Tasso/100.000 giornate di degenza	2.0	2.0	2.0	3.1	0		7.1	9.5
Ceftazidime	27 (n=3)	25 (n=3)	44 (n=4)	33 (n=3)	9 (n=1)	≥50%	37 (n=6)	50 (n=10)
Tasso/100.000 dimessi	18.3	20.3	20.8	14.6	7.1		41.0	70.6
Tasso/100.000 giornate di degenza	3.0	3.0	3.1	2.1	1.0		6.1	10.5
Colistina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	13 (n=1)	0 (n=0)		0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	7.3	0		0	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	1.0	0		0	0
Piperacillina-tazobactam	55 (n=6)	67 (n=8)	44 (n=4)	33 (n=3)	45 (n=5)		50 (n=8)	33 (n=6)
Tasso/100.000 dimessi	36.6	54.2	27.7	21.9	35.9		54.7	42.4
Tasso/100.000 giornate di degenza	6.0	8.0	4.1	3.1	5.1		8.1	6.3
Meropenem	0 (n=0)	17 (n=2)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	25 - <50%	6 (n=1)	5 (n=1) (*)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	14.6	0		6.8	7.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	2.1	0		1.0	1.0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina	-	-	-	-	-	25 - <50%	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	0	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	-	-	-	-	-	-	0	0

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

(*) il ceppo presentava MIC=16 mg/l

È sicuramente preoccupante l'elevata frequenza di ceppi resistenti a ciprofloxacina e ceftazidime, quest'ultimo in ulteriore aumento rispetto al 2017. Per quanto riguarda invece piperacillina-tazobactam si è osservata una riduzione della proporzione di ceppi resistenti, anche se sempre su valori molto elevati. 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). Nessun ceppo è risultato resistente a colistina.

Le proporzioni di ceppi resistenti sono comunque ancora inferiori a quelle segnalate da EARS per l'Italia (ECDC 2018).

Enterobatteri resistenti ai carbapenemi

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2017 (EARS-NET 2019)	2017	2018
Numero assoluto di pazienti con almeno un isolamento di CPE	1	3	10	10	19	-	19	16
Numero di ricoveri con isolamento di CPE	1	3	12	15	18		28	19
Tasso/100.000 dimessi	6.10	20.34	83.03	109.56	128.99		191.34	134.23
Tasso/100.000 giornate di degenza	0.99	3.01	12.21	15.42	18.52		28.35	20.00
Stadio epidemiologico	ND	ND	2a	2a	1	5 (*)	1	2a
	Infezioni invasive							
Numero di episodi di isolamento di CPE	0	2	2	1	2		2	1
% sulle infezioni invasive da enterobatteri		4.4	4.3	1.8	4.2	25% - <50% (**)	3.3	1.4
Tasso/100.000 dimessi		13.56	13.84	7.30	14.33		13.67	7.06
Tasso/100.000 giornate di degenza		2.01	2.03	1.03	2.06		2.02	1.05

(*) dato riferito al periodo 2014-2015

(**) dato riferito alla sola K.pneumoniae

ND=non disponibile

I numeri assoluti e i tassi di infezione e colonizzazione si sono mantenuti su valori sempre molto bassi, con una leggera flessione del numero di pazienti identificati. Le proporzioni di ceppi resistenti e stadio epidemiologico sono sempre al di sotto della media italiana.

Per quanto riguarda la diffusione dei CPE nel 2018 si sono osservati 2 cluster separati, in 2 reparti diversi a distanza di circa 11 mesi uno dall'altro: stadio di diffusione 2a (Albiger et al. 2015)

Per quanto riguarda le carbapenemasi isolate nei 16 pazienti osservati nel 2018, la distribuzione è stata la seguente: 6 OXA-48, 5 VIM, 4 KPC, 1 NDM, con 37.5% dei ceppi non sensibili ai nuovi farmaci per resistenza intrinseca (VIM, NDM)

Infezioni invasive da Gram-negativi non-fermentanti (n=16)

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

Resistenze di *Pseudomonas aeruginosa* (n=9)

	2012	2013	2014	2015	2016	Italia 2017 (EARS-NET 2019)	2017	2018
Amikacina	0 (n=0)	17 (n=1)	0 (n=0)	9 (n=1)	0 (n=0)	10% - < 25%	9 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	6.8	0	7.3	0		6.8	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	1.0	0	1.0	0		1.0	0
Ciprofloxacina	13 (n=1)	9 (n=3)	0 (n=0)	27 (n=3)	0 (n=0)	25% - < 50%	0 (n=0)	11 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	21.9	0		0	7.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	3.1	0		0	1.0
Colistina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	9 (n=1)	25 (n=1)		0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	7.3	7.2		0	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	1.0	1.0		0	0
Ceftazidime	0 (n=0)	33 (n=2)	0 (n=0)	55 (n=6)	0 (n=0)	10% - < 25%	18 (n=2)	11 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	43.8	0		13.7	7.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	6.2	0		20.3	1.0
Piperacillina-tazobactam	0 (n=0)	33 (n=2)	0 (n=0)	55 (n=6)	25 (n=1)	10- <25%	18 (n=2)	22 (n=2)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	43.8	7.2		13.7	14.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	6.2	1.0		20.3	2.1
Meropenem	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	27 (n=3)	0 (n=0)	10% - < 25%	0 (n=0)	11 (n=1)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	21.9	0		0	7.1
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	3.1	0		0	1.0

Il colore grigio di una casella indica mancanza del dato. Le percentuali si riferiscono ai ceppi testati per un dato farmaco

Un ceppo pan-drug resistant è stato osservato nel 2015

Si è osservato un apparente aumento delle proporzioni di ceppi resistenti. Tuttavia, considerando i bassi numeri assoluti degli isolamenti e dei ceppi resistenti in particolare è difficile valutare la reale portata delle proporzioni di ceppi resistenti e delle loro variazioni. Le proporzioni sono simili, ma talvolta anche migliori di quelle osservate in Italia

Resistenze di *Acinetobacter* sp. (n=2)

Nel 2018 sono stati osservati solo 2 ceppi di *Acinetobacter* sp, per cui commento sull'andamento delle resistenze è privo di valore. Entrambi i ceppi erano comunque sensibili ad amikacina, ciprofloxacina, colistina e meropenem.

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.

In generale, comunque, considerando i bassissimi numeri assoluti degli isolamenti e dei ceppi resistenti è difficile valutare la reale portata delle proporzioni di ceppi resistenti e delle loro variazioni.

Resistenze di *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1)

L'unico ceppo isolato è risultato sensibile a cotrimossazolo

Per il 2017 e il 2018 è stata infine stimata la proporzione di resistenze ai farmaci indicati dalla maggior parte delle raccomandazioni interne di terapia empirica iniziale delle infezioni, con le seguenti note

1. S.aureus meticillina-sensibile è stato considerato sempre sensibile a piperacillina
2. Per S.aureus meticillina-resistente è stata valutata la sensibilità a gentamicina assumendo uguale efficacia di amikacina
3. Per Enterococcus la sensibilità ad ampicillina è stata considerata uguale a quella per piperacillina;
4. I ceppi di S.maltophilia e Acinetobacter sono stati considerati “automaticamente” resistenti alle penicilline
5. I ceppi di S.maltophilia e B.cepacia sono stati considerati “automaticamente” resistenti ad entrambe le classi di farmaci

	2017 (n=127) tasso 100.000 dimissioni: 867.9 tasso 100.000 giornate: 128.6	2018 (n=159) tasso 100.000 dimissioni: 1123.3 tasso 100.000 giornate: 167.4
Gram-negativi Piperacillina-tazobactam+amikacina	1/67	1/80
Acinetobacter sp Piperacillina-tazobactam+amikacina	1/7	0/2
S.maltophilia Piperacillina-tazobactam+amikacina	2/2	1/1
B.cepacia Piperacillina-tazobactam+amikacina	1/1	0
S.aureus: Piperacillina-tazobactam + Gentamicina	4/22 (*)	6/36
Enterococcus: Piperacillina-tazobactam	9/21	7/37
Ceppi valutabili/ceppi totali	120/127 (94%)	156/159 (98%)
Piperacillina-tazobactam+aminoglicoside: ceppi stimati R	16/120 (13%)	15/156 (9.6%)

(*) dato non disponibile per gentamicina, per cui tutti i ceppi di MRSA sono stati considerati tutti gentamicina-R

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 (Catney and Patel 2014; Liem et al. 2010; Valcourt et al. 2009; Amadeo et al. 2010; Porta et al. 2012; Fortin 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 2018 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 2018:

Infezioni correlate all'assistenza (ICA)

La prevalenza, valutata secondo i criteri ECDC, si è mantenuta al 5%, valori decisamente molto bassi considerando la complessità della casistica gestita.

Infezioni invasive (emoculture e colture del liquor) da batteri resistenti agli antibiotici

- *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA): la proporzione di infezioni da MRSA è aumentata rispetto al 2017 (+12%), con un notevole aumento dei casi (n=4), portandosi ai livelli dei dati italiani medi disponibili 2016. Questo aumento è stato osservato in reparti specifici, specie verso la fine del 2018 e ha portato all'adozione di provvedimenti di contenimento di una possibile diffusione intraospedaliera del patogeno, i cui risultati dovrebbero essere visibile nell'anno successivo.
- Enterococchi resistenti alla vancomicina: nel 2018 non si sono osservate infezioni invasive da *E.faecium* resistente alla vancomicina.
- Enterobatteri: rispetto al 2017, nel 2017 si è osservato un aumento delle resistenze a ceftazidime (+13%), mentre sono rimaste sostanzialmente stabili le proporzioni di ceppi resistenti a ciprofloxacina e piperacillina-tazobactam. Entrando nel dettaglio dei patogeni monitorati da EARS:
 - *E.coli*: la proporzione di ceppi resistenti a ciprofloxacina, ceftazidime e piperacillina-tazobactam è rimasta sostanzialmente stabile rispetto al 2017, ma i valori sono inferiori a quelli italiani pubblicati da EARS. È importante notare l'arrivo di ceppi multiresistenti da pazienti provenienti da altri centri e la mancata diffusione intra-ospedaliera di questi ceppi
 - *K.pneumoniae*: le proporzioni di resistenza sono inferiori a quelle riportate da EARS per l'Italia, ma si attestano su valori comunque molto alti per ciprofloxacina (45%) e ceftazidime (50%). Per piperacillina-tazobactam si osserva una riduzione delle resistenze, che continuano comunque ad essere su valori elevati.
 - Enterobatteri resistenti ai carbapenemi: i tassi di infezioni si mantengono costanti e su livelli numerici assoluti assai contenuti (n=1, nel 2018), con anche una riduzione del numero di soggetti osservati portatori di questi patogeni. Questo indica che il protocollo di gestione sta continuando a funzionare, pur in presenza di una crescente "pressione" esterna. Persiste circa 1/3 di ceppi portatori 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 agli antibiotici, anche se amikacina e colistina restano completamente attivi.
 - *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. 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. Si noti inoltre come la combinazione di piperacillina-tazobactam+aminoglicoside sia inefficace in <10% dei ceppi isolati in corso di infezione invasiva

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, Glasner C, Struelens MJ, Grundman H, D.L. M, group tESoC-PEEw (2015) Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveillance* 20:30062-30018

Amadeo B, Zarb P, Muller A, et 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 JB, Patel SJ (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. ECDC, Stockholm

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. ECDC, Stockholm

ECDC ECfDPaC- (2018) Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. ECDC, Stockholm

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.
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf.

Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C (2014) Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 69 (6):1447-1456. doi:10.1093/jac/dku003

Liem TBY, Heerdink ER, Egberts ACG, Rademaker CMA (2010) Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:1301-1303

Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bileicki J, Menson E, Tsolia M, Esposito S, Wong ICK, Sharland M (2012) Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 67:1278-1286

Valcourt K, Norozian F, Lee H, Raszynski A, Torbati D, Totapally BR (2009) Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med* 10 (4):495-499. doi:10.1097/PCC.0b013e3181a3101e

World Health Organization (2002) Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo

Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C, group ftEPs (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. doi:0.1016/S1473-3099(16)30517-5