

Resistenze agli antibiotici e infezioni correlate con le pratiche assistenziali.
Report Istituto Giannina Gaslini – Genova 2012-2016
Redatto: Settembre 2017

A cura di:

Elio Castagnola, UO Malattie Infettive

Con la collaborazione di:

Ivana Baldelli e Daniela La Masa, Servizio Controllo Infezioni Ospedaliere

Roberto Bandettini, Laboratorio di Analisi

Il presente documento riunisce in un unico testo il risultato di diversi studi retrospettivi e prospettici volti a valutare l'impatto delle infezioni correlate alle pratiche assistenziali e delle resistenze agli antibiotici in bambini ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini – Genova nel periodo 2012-2016.

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.

Le **proporzioni batteri resistenti agli antibiotici isolati in corso di infezioni invasive** (emocolture o liquor colture) sono state valutate retrospettivamente per il periodo 2012-2016 e i risultati sono stati riportati con le modalità utilizzate dai report pubblicati annualmente dall'ECDC, l'ultimo dei quali si riferisce all'anno 2015 (ECDC 2017).

Per questa analisi sono state escluse le infezioni da batteri normalmente presenti sulla cute (per es. stafilococchi coagulasi-negativi) che possono rappresentare semplici contaminanti. Inoltre, 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.

Data la natura retrospettiva dello studio per le definizioni di resistenza su tutto il periodo sono stati applicati i breakpoint indicati da EUCAST per il 2017 (EUCAST 2017).

I dati sull'incidenza e la diffusione intraospedaliera (infezioni invasive e colonizzazioni) delle **enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi** sono raccolti in modo prospettico dall'inizio del 2014 e le definizioni di diffusione intra-ospedaliera sono state basate su documenti ECDC (Albiger, Glasner et al. 2015).

I risultati ottenuti al Gaslini sono stati confrontati, come sopra detto, con quanto pubblicato da ECDC (ECDC 2017, Zingg, Hopkins et al. 2017) e con i dati pubblicati dal Great Ormond Street Hospital (GOSH) di Londra (GOSH 2017), anche se la tipologia di report e i dati raccolti non hanno consentito un confronto puntuale, come di seguito segnalato. Non sono stati presi in considerazione dati provenienti da articoli scientifici in quanto molto spesso focalizzati su singole realtà di specifiche unità operative e/o patogeni, né dati pubblicati che si riferissero a casistiche antecedenti al 2011, anno di inizio dello studio europeo sulle ICA.

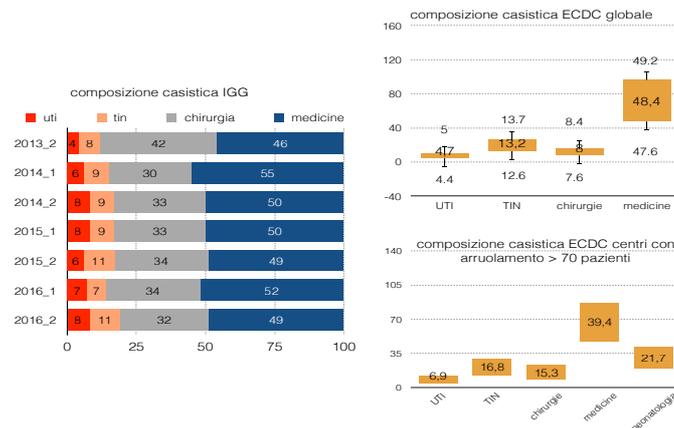
I dati di resistenza sono stati analizzati in termini tassi di ceppi resistenti/100.000 pazienti dimessi e 100.000 giornate di ricovero al fine di misurare se eventuali modifiche degli isolamenti di ceppi resistenti non fossero dovute a semplici variazioni del numero totale dei ricoveri o della durata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

Dati di ospedalizzazione

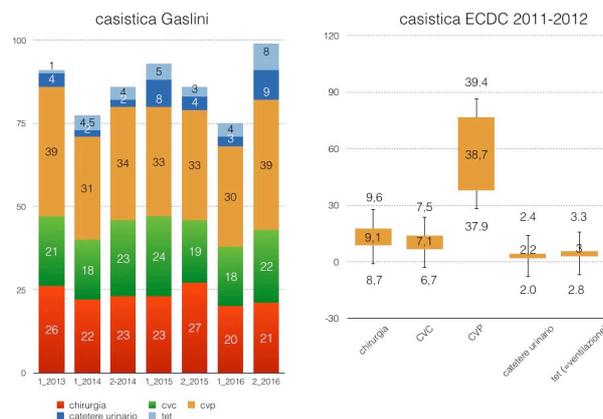
	2012	2013	2014	2015	2016
n. dimessi	16379	14750	14452	13704	13954
n. giornate di ricovero	100729	99489	98286	97244	97180

Infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICA)

Nel periodo **2° semestre 2013 – 2016** la **prevalenza delle ICA** osservate al Gaslini si è attestata su valori **tra il 4 e l'8%** dei pazienti ricoverati in Istituto. Questo dato risulta essere superiore al 4,2% (95%CI 3,7-4,8) della media europea in pazienti pediatrici (Zingg, Hopkins et al. 2017) e a quello dell'Italia presentato nello stesso studio (2,1%, 95%CI 1,5-3,2). Tuttavia, c'è una notevole differenza tra il Gaslini e la tipologia media delle unità di Pediatria, con il relativo case-mix, inserite nello studio sia in Italia sia in Europa (dati relativi al periodo 2011-2012), con molte Unità di Pediatria, a specializzazione più o meno elevata, e pochi ospedali pediatrici.

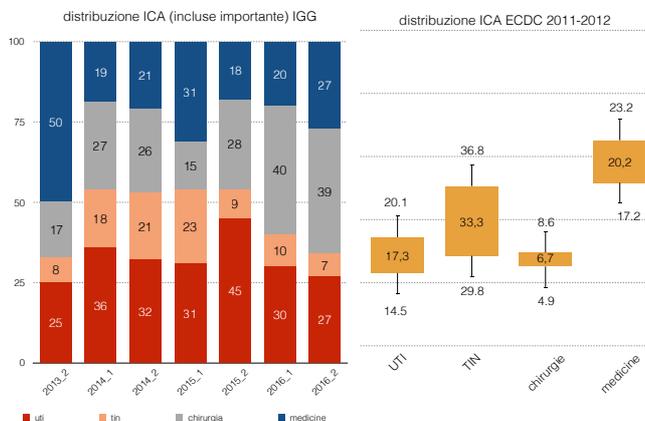


Questo fatto può modificare il rischio e le proporzioni delle ICA, in quanto in centri che gestiscono molti pazienti (spesso con maggiori criticità) la prevalenza di ICA è già “normalmente” più elevata. In tal senso si noti che la proporzione di ICA in ospedali che avessero arruolato più di 70 pazienti nello studio risultava essere del 6,5% (95%CI 6,1-6,8), già più simile a quelle osservate al Gaslini nel corso degli anni (Zingg, Hopkins et al. 2017). Come mostrato nella figura, il Gaslini presenta una maggior composizione percentuale di pazienti ricoverati in reparti medici (inclusi quelli ad alto rischio come le Unità di Ematologia, Oncologia e Trapianto) e in chirurgia (incluendo tutte le chirurgie specialistiche) ed una percentuale simile di pazienti ricoverati in terapia intensiva (neonatale o pediatrica). Questo suggerisce che la popolazione gestita al Gaslini sia “mediamente” a maggior rischio di ICA della media dei reparti pediatrici Europei. Inoltre spesso il Gaslini ricovera pazienti con ICA dovute a trattamenti effettuati in altri ospedali e che nel presente studio sono state inserite nella prevalenza, al fine di meglio comprendere l’impatto globale di questa condizione sull’attività dell’Istituto. Un altro aspetto che può spiegare almeno in parte la maggiore incidenza di ICA nel nostro Istituto è che, sempre rispetto alla media della casistica Europea, al Gaslini era maggiore la proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico o portatore di catetere venoso centrale, così come la presenza di un tubo endo-tracheale (intubazione) si colloca quasi sempre al di sopra della media Europea.

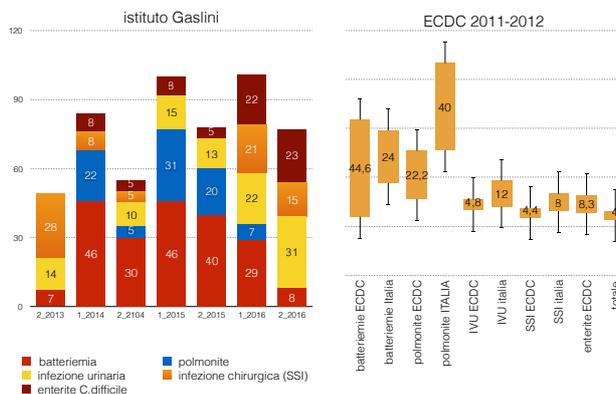


Anche questi dati suggeriscono una maggior complessità (e quindi un maggior rischio) della casistica gestita nel nostro Istituto.

L'analisi delle proporzioni di ICA nelle diverse tipologie di reparti conferma alcune di queste osservazioni, ma consente anche altre considerazioni.



Per esempio, la proporzione di ICA osservata in UTI pediatrica al Gaslini è più elevata, mentre è molto inferiore quella della terapia intensiva neonatale rispetto ai dati dello studio europeo (Zingg, Hopkins et al. 2017). Nel nostro Istituto, però, i neonati con problematiche “chirurgiche” sono ricoverati nel corso della loro storia clinica in terapia intensiva (UITI) per ragioni logistiche di maggior vicinanza alle sale operatorie e per le competenze di tipo anestesilogico correlate con gli interventi, mentre sono gestiti in terapia intensiva neonatale (TIN) quando le problematiche chirurgiche non sono preponderanti, ma sono comunque presenti gravi situazioni respiratorie o elevata prematurità e/o basso peso alla nascita, ecc. Considerando “insieme” queste due realtà del Gaslini si osserva come la prevalenza delle ICA nelle terapie intensive negli ultimi anni sia scesa anche al di sotto dei valori globali delle infezioni nelle terapie intensive pediatriche europee. Per quanto riguarda la maggiore frequenza di ICA in chirurgia essa è probabilmente almeno in parte dovuta alla composizione della casistica del Gaslini che presenta un numero di pazienti chirurgici superiore a quelli della media europea, mentre le ICA in unità mediche sono sostanzialmente paragonabili a quelle europee, anche in questo caso considerando il diverso “case-mix” dell’Istituto. Un altro dato importante si ricava dall’analisi delle sedi di ICA. Le batteriemie sono la “sede” di ICA più frequentemente identificata al Gaslini con proporzioni simili a quelle dello studio europeo, ma negli ultimi anni la proporzione di ICA con batteriemia al Gaslini si è andata riducendo progressivamente. In Istituto al momento la maggior frequenza di ICA è rappresentata dalle infezioni del sito chirurgico (SSI) e dalle infezioni delle vie urinarie, verosimilmente per la casistica con problematiche nefro-urologiche seguita.



Questa situazione può essere solamente in parte spiegata dalla maggior proporzione di pazienti chirurgici presente in Istituto e pertanto deve essere considerata un problema da analizzare più approfonditamente e su cui studiare interventi specifici.

Le raccolte dati del GOSH (GOSH 2017) e del Gaslini sono costruite in modo tale da non poter rendere possibile una comparazione.

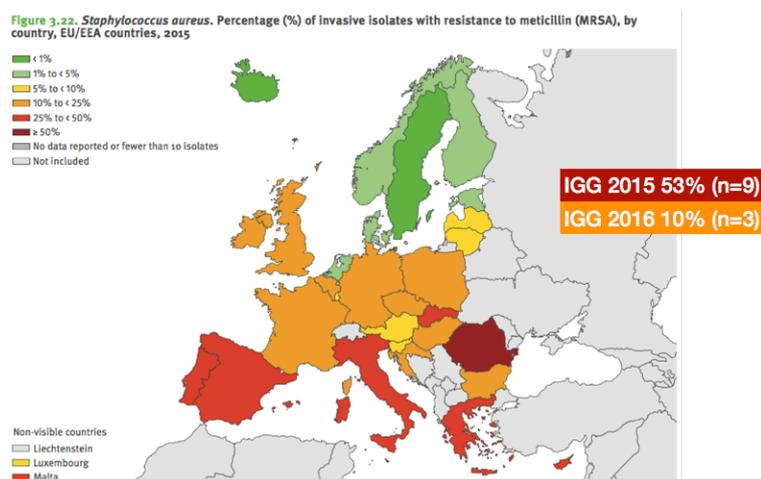
Infezioni invasive da *S.aureus* (n=127 isolamenti nel periodo 2012-2016)

La valutazione dei ceppi di *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA) rappresenta uno standard diffuso nel controllo delle infezioni. Come evidenziato nella tabella le infezioni invasive da MRSA rappresentano un problema numericamente non trascurabile (n=22 nel periodo in studio), anche se nell'ultimo anno vi è stata una riduzione delle proporzioni e dei numeri assoluti di isolamenti, con parallela riduzione anche dei tassi.

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

Nell'ultimo report il GOSH riporta tassi di batteriemia che vanno da 2.9/100.000 giornate di ricovero nel 2012-2013 a 0 /100.000 giornate di ricovero nel 2015-2016 (il periodo di osservazione è aprile-marzo)(GOSH 2017). Nonostante i bassi numeri assoluti, i tassi osservati al Gaslini sono chiaramente superiori a quelli riportati dall'ospedale britannico e questo rappresenta un punto su cui lavorare.

Per quanto riguarda la proporzione di MRSA rispetto a tutte le infezioni invasive da *S.aureus*, nel 2015 questa è risultata superiore alla media italiana riportata da ECDC (ECDC 2017), mentre nel 2016 il dato è migliorativo, anche rispetto alla situazione italiana.

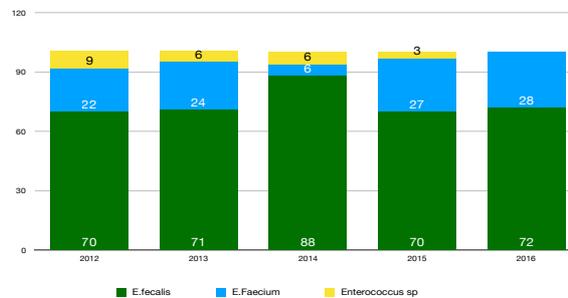


Questo miglioramento è sicuramente dovuto ad interventi specifici mirati sulla prevenzione.

Si noti comunque che nessun ceppo di *S.aureus* è risultato resistente a vancomicina secondo le definizioni di EUCAST (EUCAST 2017), tuttavia 2 ceppi (1 nel 2012 e 1 nel 2013) presentavano livelli di MIC=2mg/L e questo valore è associato ad un elevato rischio di fallimento terapeutico con l'utilizzo di vancomicina. Si tratta di un punto su cui è necessario mantenere un elevato livello di attenzione.

Infezioni invasive da enterococchi (n= 104 isolamenti nel periodo 2012-2016)

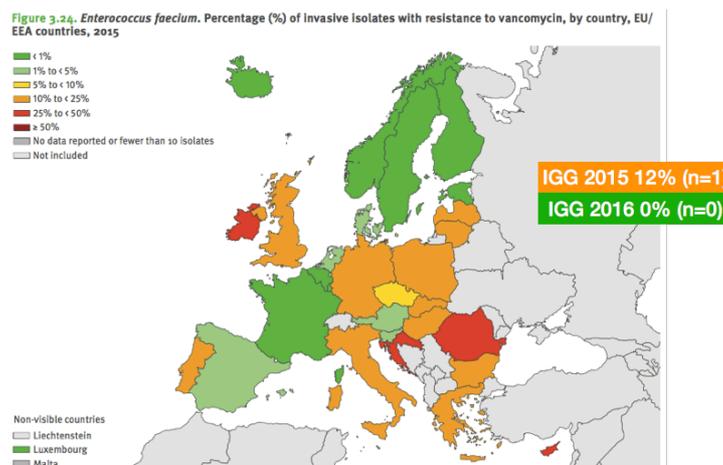
L'analisi è stata inizialmente effettuata su tutti i ceppi isolati, di cui la maggior parte era rappresentata da *E.faecalis*. Queste proporzioni ($\geq 70\%$) si sono mantenute sostanzialmente costanti nel corso degli anni



Come evidente dalla tabella nel periodo in studio la resistenza all'ampicillina è risultata frequente, con un picco osservato nel 2015, anno in cui si è avuto il maggior numero di isolamenti di enterococchi. La resistenza alla vancomicina (VRE), invece, è un fenomeno raro, con 2 soli ceppi (entrambi *E.faecium*) isolati nel periodo di osservazione.

Proporzioni enterococchi ampicillina-r (numeri assoluti)	13 (n=3)	18 (n=3)	13 (n=2)	23 (n=7)	18 (n=3)
Tasso/100.000 dimessi	18.3	20.3	13.8	51.1	21.5
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	3.0	2.0	7.2	3.1
Proporzioni VRE	4 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	3 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	7.3	0
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	1.0	0

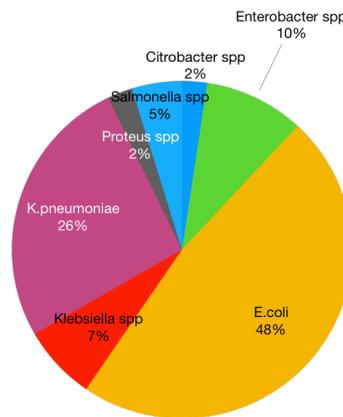
ECDC riporta esclusivamente la proporzione di resistenza a vancomicina per *E.faecium* (ECDC 2017). In questo caso i dati del Gaslini sono in linea con quelli europei per il 2015, mentre questa proporzione si è abbassata nel 2016.



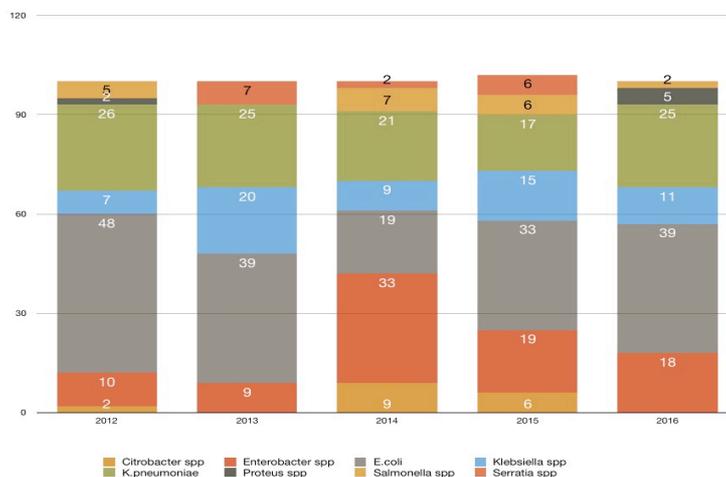
Si noti tuttavia che i casi osservati sono pochissimi in termini assoluti e questo spiega le possibili ampie variazioni delle proporzioni. I valori assoluti di batteriemie da VRE sono simili a quelli riportati dal GOSH (GOSH 2017).

Infezioni invasive da *Enterobacteriaceae* (n=230 isolamenti nel periodo 2012-2016)

Le enterobatteriacee rappresentano il gruppo di patogeni più frequentemente isolato in corso di infezione invasiva nel periodo 2012-2016 al Gaslini.



E.coli e *K.pneumoniae* rappresentano le specie più frequentemente isolate (circa $\frac{3}{4}$ del totale). La distribuzione dei diversi ceppi per anno indica in *E.coli* e *K.pneumoniae*, e *Klebsiella spp.* come i patogeni isolati con maggior frequenza in corso di infezioni invasive, con l'eccezione del 2014 in cui il patogeno più frequentemente isolato era stato *Enterobacter*.



I calcoli sui tassi di resistenza sono stati inizialmente eseguiti sul totale delle enterobatteriacee isolate, considerando anche la diversa distribuzione delle specie portatrici di carbapenemasi (vedere oltre).

	2012	2013	2014	2015	2016	Totale ceppi testati (% sul totale)
Amikacina	10 (n=4)	2 (n=1)	0 (n=0)	6 (n=3)	4 (n=2)	230 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	24.4	6.8	0	21.9	14.3	
Tasso/100.000 giornate di degenza	4.0	1.0	0	3.1	2.1	
Ciprofloxacina	19 (n=8)	18 (n=8)	12 (n=5)	17 (n=9)	17 (n=8)	230 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	48.8	54.2	34.6	65.7	57.4	
Tasso/100.000 giornate di degenza	7.9	8.0	5.1	9.3	8.2	
Colistina	0 (n=0)	7 (n=3)	5 (n=2)	5 (n=2)	5 (n=2)	210 (91%)
Tasso/100.000 dimessi	0	20.3	13.8	14.6	14.3	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	3.0	2.0	2.1	2.1	
Ceftazidime	24 (n=10)	16 (n=7)	28 (n=12)	22 (n=12)	11 (n=5)	230 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	61.1	47.5	83.0	87.6	35.9	
Tasso/100.000 giornate di degenza	9.9	7.0	12.2	12.3	5.1	
Piperacillina-tazobactam	64 (n=27)	55 (n=24)	47 (n=20)	46 (n=25)	17 (n=8)	229 (99.6%)
Tasso/100.000 dimessi	164.8	162.7	138.4	182.4	57.4	
Tasso/100.000 giornate di degenza	26.8	24.1	20.3	25.7	8.2	
Meropenem	0 (n=0)	4 (n=2)	5 (n=2)	2 (n=1)	4 (n=2)	230 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.56	13.84	7.3	14.33	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	2.0	1.0	2.0	
Totale enterobatteriacee	42	44	43	54	47	230

Per la colimicina non sono stati valutati i dati di sensibilità di *Proteus* che risulta 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 tanto da causare resistenzafenotipicamente valutabile (vedi anche oltre).

In generale, nel 2016 si è osservata una netta diminuzione dei ceppi resistenti, sia in termini di proporzioni sia di tassi, con l'eccezione dell'amikacina la resistenza verso la quale si è sempre mantenuta su livelli bassi, con valori massimi, 6% e 4%, nel 2015 e 2016 rispettivamente. È da sottolineare l'elevato livello di resistenza a piperacillina-tazobactam osservato fino al 2015, con una netta diminuzione nel 2016 anche se le proporzioni di ceppi resistenti e i relativi tassi restano ancora molto elevati. È ancora troppo presto per stabilire se si tratta di un dato casuale o riferibile ad una diversa organizzazione del lavoro degli specialisti di malattie infettive (con una nuova organizzazione iniziata nella seconda metà del 2015) e ad una maggior appropriatezza nell'uso dei farmaci. Nel 2013 si osserva la 1° comparsa di ceppi resistenti al meropenem come causa di infezione invasiva, ceppi che sono risultati una presenza stabile nel 2015 e nel 2016, pur con numeri assoluti e proporzioni molto ridotte. Questo gruppo di patogeni necessita di un monitoraggio stretto e costante anche per quanto riguarda il tipo di carbapenemasi e le "semplici" colonizzazioni (vedi oltre).

La resistenza alla colistina è stata valutata escludendo gli isolamenti di ceppi intrinsecamente resistenti (n=20, 9% del totale degli enterobatteri, nel corso del periodo di osservazione). Ceppi resistenti a colistina, ma non necessariamente ad altri farmaci, si sono osservati a partire dal 2014, con proporzioni e tassi e soprattutto numeri assoluti sempre molto contenuti.

Una considerazione a parte meritano le proporzioni di resistenza alla ciprofloxacina. Nonostante le raccomandazioni contro l'uso di questo farmaco in pediatria e il suo scarso uso in Istituto (ad esempio non viene utilizzata per la profilassi della neutropenia febbrile in pazienti emato-oncologici) le percentuali di resistenza sono sempre non trascurabili (> 10%). Il dato è probabilmente, almeno in parte, dovuto a ceppi "importati" da altri ospedali.

Sempre sulla base dei report di ECDC (ECDC 2017) è stata anche effettuata una analisi dei ceppi che presentavano contemporaneamente resistenza a ceftazidime, amikacina e ciprofloxacina: totale n=5: 4 *K.pneumoniae*, 1 *E.coli*; n= 2 nel 2012, n=1 nel 2013, n=2 nel 2014.

	2012	2013	2014	2015	2016
	5 (2)	2 (1)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
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
Totale enterobatteriacee	42	44	43	54	47

Le percentuali sono state sempre molto contenute, con casi sporadici in ciascun anno. Si noti che nel periodo di osservazione è stato isolato un solo ceppo (*K.pneumoniae*), nel 2015, resistente a tutti gli antibiotici testati (pan-drug resistant).

La tabella riporta i dati riguardanti le proporzioni di ceppi di *Enterobacteriaceae* resistenti negli anni 2015-2016 e la classificazione di queste proporzioni secondo le stratificazioni ECDC (ECDC 2017)

Gaslini 2015-2016

farmaco/i	anno	% resistenze (n)	interpretazione ECDC
amikacina	2015	6 (3)	5 - < 10%
	2016	4 (2)	1 - < 5%
ciprofloxacina	2015	17 (8)	10 - <25%
	2016	17 (9)	10 - <25%
colistina	2015	5 (2)	5 - < 10%
	2016	5 (2)	5 - < 10%
ceftazidime	2015	22 (12)	10 - <25%
	2016	11 (5)	10 - <25%
piperacillina-tazobactam	2015	46 (25)	25 - < 50%
	2016	17 (8)	10 - <25%
meropenem	2015	4 (2)	1 - < 5%
	2016	2 (1)	1 - < 5%
ceftazidime+ amikacina+ ciprofloxacina	2015	4 (2)	1 - < 5%
	2016	0 (0)	< 1%

Anche in questo modo si osserva come negli ultimi 2 anni l'andamento sia stato favorevole verso una riduzione delle proporzioni di infezioni invasive causate da ceppi resistenti.

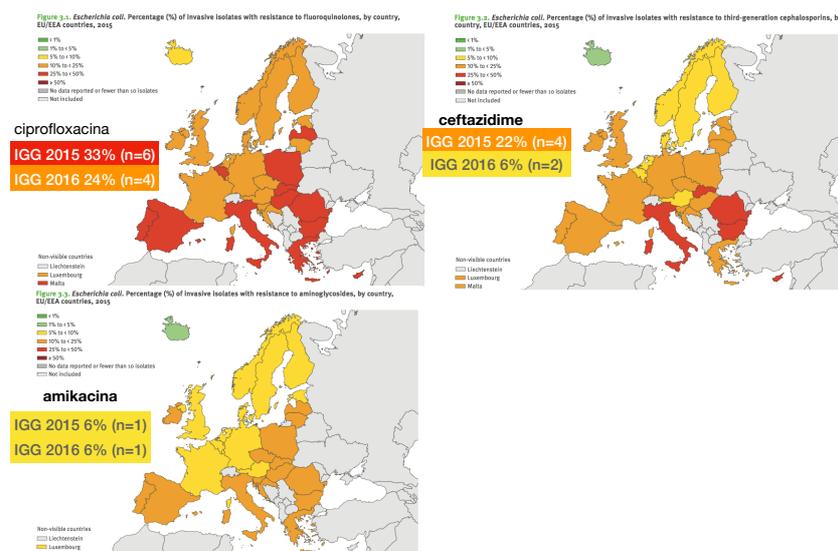
Dal momento però che ECDC riporta le proporzioni di resistenza per *E.coli* e *K.pneumoniae*, è stata effettuata una analisi separata per queste 2 specie, anche se i numeri assoluti delle infezioni valutate sono di gran lunga inferiori a quelli totali.

Resistenze di *Escherichia coli* (n=80)

E.coli rappresenta circa il 50% delle enterobatteriacee causa di infezione invasiva al Gaslini. Come atteso l'andamento delle resistenze di *E.coli* ricalca quello delle enterobatteriacee in generale, anche se le proporzioni di ceppi resistenti a ciprofloxacina e piperacillina-tazobactam nel 2016 sono inferiori a quelle di questa famiglia considerata nel suo insieme. Inoltre non si osservano resistenze né al meropenem, né alla colistina. I casi di resistenza concomitante ad amikacina, ciprofloxacina e ceftazidime sono stati pochi (vedi sopra) e nessun caso si è osservato negli ultimi 2 anni.

	2012	2013	2014	2015	2016	Totale ceppi testati (% sul totale)
Amikacina	5 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	6 (n=1)	6 (n=1)	80 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	6.1	0	0	7.3	7.2	
Tasso/100.000 giornate di degenza	1.0	0	0	1.0	1.0	
Ciprofloxacina	30 (n=6)	24 (n=4)	25 (n=2)	33 (n=6)	24 (n=4)	80 (100%)
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	
Colimicina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	73 (91%)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	0	0	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	0	0	
Ceftazidime	20 (n=4)	12 (n=2)	25 (n=2)	22 (n=4)	6 (n=1)	80 (100%)
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	
Piperacillina-tazobactam	80 (n=16)	71 (n=12)	88 (n=7)	61 (n=11)	12 (n=2)	80 (100%)
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)	80 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	0	0	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	0	0	
Totale <i>Escherichia coli</i>	20	17	8	18	17	80

Per quanto riguarda le proporzioni di ceppi resistenti a ciprofloxacina al Gaslini nel 2015 la proporzione di ceppi resistenti era elevata, il 33%, comunque inferiore al 44,4 (95%CI 43-46) osservato in Italia, sebbene più elevata rispetto al 22,8% (95%CI 23-23) della media Europea. Nel 2016 questa proporzione si è ridotta (24%) pur rimanendo ancora su livelli elevati. Per le resistenze a ceftazidime ed amikacina le proporzioni al Gaslini sono sempre state inferiori a quelle italiane e in linea con i dati europei (ECDC 2017).



ECDC non ha fornito per il 2015 una rappresentazione grafica delle percentuali di resistenza a piperacillina-tazobactam (ECDC 2017). Il dato disponibile è riportato nella figura.

Country	2012			2013			2014			2015			Trend 2012-2015	Comment*	
	N	%R	(95%CI)												
EU/EEA population-weighted mean)	64 010	57.4	(57-58)	69 170	57.7	(57-58)	73 892	57.2	(57-58)	77 528	57.2	(57-57)			
Italy	2 123	67.5	(66-70)	2 356	65.7	(64-68)	2 178	65.4	(63-67)	3 385	67.4	(66-69)			
Gaslini	2012			2013			2014			2015			2016		

Si può notare che se fino al 2014 la proporzione di ceppi di *E.coli* resistenti a piperacillina-tazobactam al Gaslini era di gran lunga superiore al dato italiano e alla media europea, ma già nel 2015 si è avuta una riduzione delle proporzioni di infezioni da ceppi resistenti, con valori al di sotto della media Italiana a cui ha fatto seguito una ulteriore, importante riduzione nel 2016.

Per quanto riguarda infine le resistenze combinate ad amikacina-ciprofloxacina-ceftazidime, si è osservato un unico caso nel 2012: 1,25% del totale, 5% del totale per quell'anno.

Il GOSH riporta i dati di resistenza di *E.coli* solo per il reparto di Emato-oncologia (GOSH 2017). Anche nella realtà britannica si osserva un numero non trascurabile di ceppi resistenti alla ciprofloxacina. Per gli altri antibiotici i dati del Gaslini per il 2016 (che riguardano però tutto l'ospedale) sono molto simili a quelli osservati a Londra nella sola emato-oncologia.

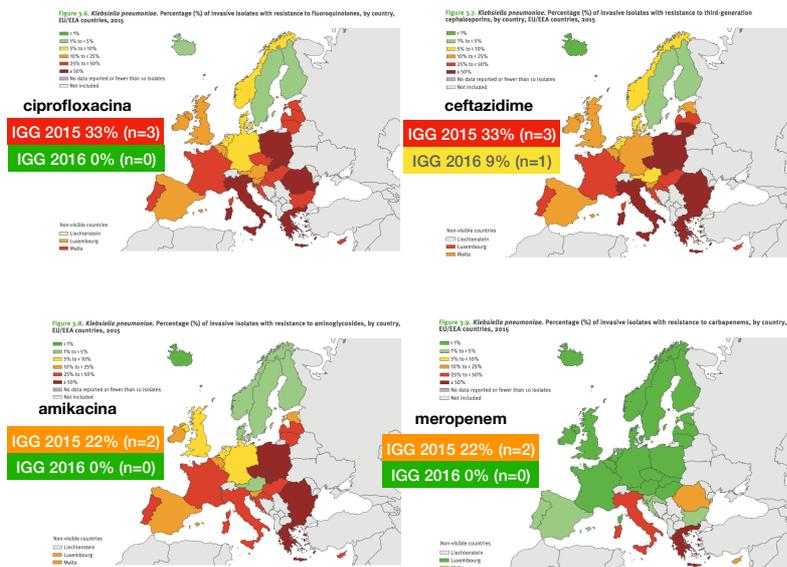
Resistenze di *Klebsiella pneumoniae* (n=52)

K.pneumoniae rappresenta circa ¼ delle enterobatteriacee isolate al Gaslini nel periodo di osservazione. Pur considerando il numero assoluto di ceppi analizzati, che è inferiore a quello di *E.coli*, anche per *K.pneumoniae* nel 2016 si è osservata una riduzione delle infezioni da ceppi resistenti, con nessun caso di resistenza a ciprofloxacina e nessun caso, nell'ultimo anno, di resistenza a meropenem. Resta tuttavia molto elevata la proporzione di ceppi resistenti a piperacillina-tazobactam, anche se si parla di numeri assoluti molto bassi (n=5). La presenza di ceppi resistenti ai carbapenemi è "oscillante" nel corso del tempo, ma comunque sempre su percentuali molto al di sotto di quelle della media italiana (33.5%, 95%CI 31-36, nel 2015) anche se in alcuni anni superiori alla media europea (8.1%, 95%CI 8-8, nel 2015) (ECDC 2017).

	2012	2013	2014	2015	2016	Totale ceppi testati (% sul totale)
Amikacina	18 (n=2)	8 (n=1)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	52 (100%)
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)	52 (100%)
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	
Colistina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	13 (n=1)	0 (n=0)	49 (94%)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	7.3	0	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	1.0	0	
Ceftazidime	27 (n=3)	25 (n=3)	44 (n=4)	33 (n=3)	9 (n=1)	52 (100%)
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	
Piperacillina-tazobactam	55 (n=6)	67 (n=8)	44 (n=4)	33 (n=3)	45 (n=5)	52 (100%)
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)	52 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	0	13.6	0	14.6	0	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	2.0	0	2.1	0	
Totale <i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	12	9	9	11	52

Anche in questo caso, comunque, i numeri assoluti sono molto favorevoli (n=2 nel 2013 e nel 2015).

La comparazione "grafica" con i dati europei del 2015 illustra come le proporzioni di ceppi di *K.pneumoniae* resistenti agli antibiotici osservate al Gaslini siano molto inferiori a quelle osservate in Italia esimi a quelle riportate in numerosi paesi Europei.

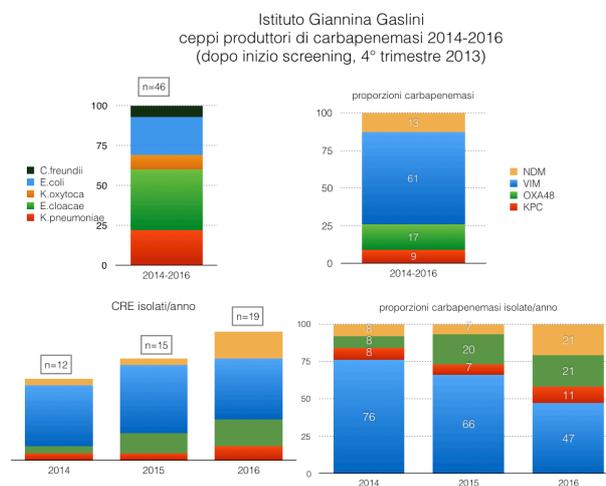


Per quanto riguarda i ceppi con resistenza combinata ad amikacina, ciprofloxacina e ceftazidime sono stati isolati 4 ceppi, 1 nel 2012, 1 nel 2013 e 2 nel 2015, ma 3 di questi (2013 e 2015) erano anche resistenti a meropenem. L'unico ceppo resistente contemporaneamente ai 3 farmaci, ma sensibile ai carbapenemi, si è osservato nel 2012 e rappresenta l'1,92% delle *Klebsielle* isolate e il 9% di quelle isolate in quell'anno.

La resistenza alla colistina al Gaslini risulta al momento un fenomeno trascurabile per *K.pneumoniae* (1 solo ceppo isolato nel 2015), mentre in Italia questi ceppi rappresentano il 5-10% delle *Klebsielle* isolate in corso di infezione invasiva (ECDC 2016).

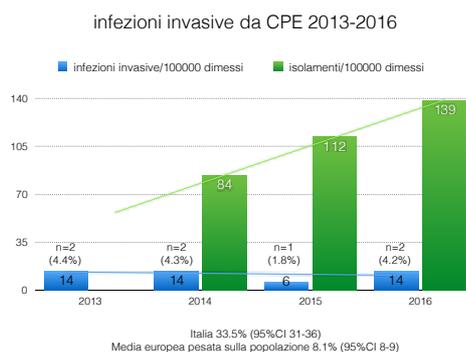
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi

La questione degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi merita un commento separato. A partire dalla 2° metà del 2013 l'Istituto si è dotato di un sistema di sorveglianza attiva microbiologica secondo quanto previsto dalla circolare del Ministero della Salute (Ministero Salute 26/02/2013), che è comunque in costante revisione ed adeguamento alla realtà locale. In breve, il protocollo prevede l'individuazione di gruppi di pazienti a rischio per infezione/colonizzazione da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) per i quali deve essere eseguito un test di screening (ricerca su campioni fecali) e che debbono essere sottoposti ad isolamento preventivo nell'attesa dei risultati dello screening. Per ogni ceppo identificato viene eseguito un antibiogramma che potrà risultare utile per la gestione iniziale di eventuali infezioni invasive. I ceppi testati sono tutte le enterobatteriacee (e non solo *E.coli* e *K.pneumoniae*) e questo evidenzia alcune discrepanze tra i dati del Gaslini e quelli di ECDC. Infatti, per ragioni non chiare da un punto di vista epidemiologico, molti dei CPE isolati al Gaslini nei primi anni di attuazione dello screening sono risultati essere *Enterobacter* (e non *Klebsiella*), patogeno non valutato da ECDC. L'andamento dei ceppi isolati nel corso degli anni a partire dal 2014 (anno che è stato valutato completamente per la ricerca di CPE) dimostrano queste variazioni



Come si può vedere dalla figura, durante il periodo di osservazione si è avuto un costante aumento delle proporzioni di carbapenemasi KPC e NDM, e una riduzione delle VIM, che per altro nel 2016 sono risultate ancora quasi la metà degli enzimi identificati. Si sottolinea come 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 ≤ 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.



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
Istituto Gaslini	ND	ND	2a	2a	1
Italia	ND	4	5		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.

Data la elevata morbosità e mortalità delle infezioni dovute a questi patogeni è assolutamente necessario che questi standard qualitativi siano mantenuti e se possibile ulteriormente aumentati dato il costante incremento di pazienti colonizzati da CPE (o altri organismi resistenti) provenienti da altri centri.

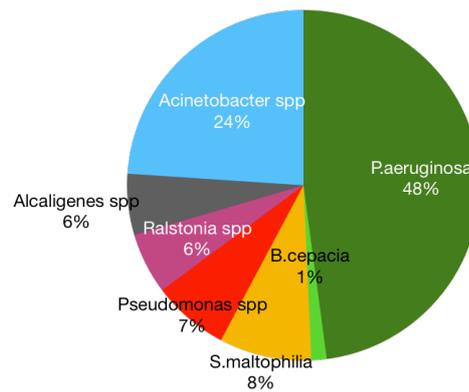
Questi dati sono solo parzialmente confrontabili con quelli riportati dal GOSH dove nel 2015 viene segnalato un numero elevato di soggetti con colonizzazione da batteri multiresistenti e con alcuni clusters di diffusione intra-ospedaliera (GOSH 2017). Anche a Londra si osserva un trend all'aumento dei pazienti portatori di CPE molti di questi indicati come community-acquired. A Londra viene segnalato un outbreak (definito significativo) nel reparto di Emato-oncologia, ma non sono riportati né numero assoluti, né sedi degli isolamenti (colonizzazioni? Infezioni invasive?).

Considerando le resistenze combinate (amikacina+ciprofloxacina+ceftazidime) e le resistenze ai carbapenemi si può dedurre che la situazione al Gaslini sia molto simile, se non addirittura migliore di quella del GOSH per quanto riguarda la diffusione di enterobatteri resistenti agli antibiotici.

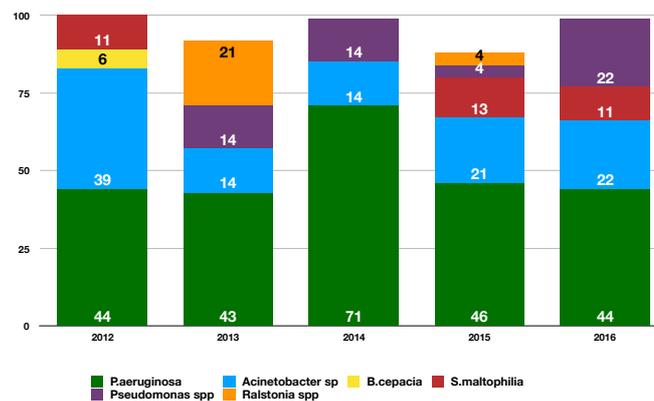
Gram-negativi non-fermentanti (n=71)

Al fine di poter confrontare i dati dell'Istituto con quelli dell'ECDC (ECDC 2017) sono stati esclusi dall'analisi i seguenti ceppi: *P.fluorescens* n=2, *P.luteola* n=2, *P.oryzihabitans* n=1, *P.putida* n=1, *P.stutzeri* n=1, *P.mannitolytica* n=1, *Ralstonia* sp n=1, *R.pickettii* n=2, *B.cepacia* n=1; *S.maltophilia* n=5 [di cui n=1 resistente a cotrimossazolo (EUCAST 2017)], *Alcaligenes* spp. n=4

L'analisi è stata quindi effettuata su *P.aeruginosa* e *Acinetobacter* sp che rappresentano i ceppi più frequentemente isolati sia in generale, sia nel corso degli anni



proporzioni Gram-negativi non fermentanti per anno



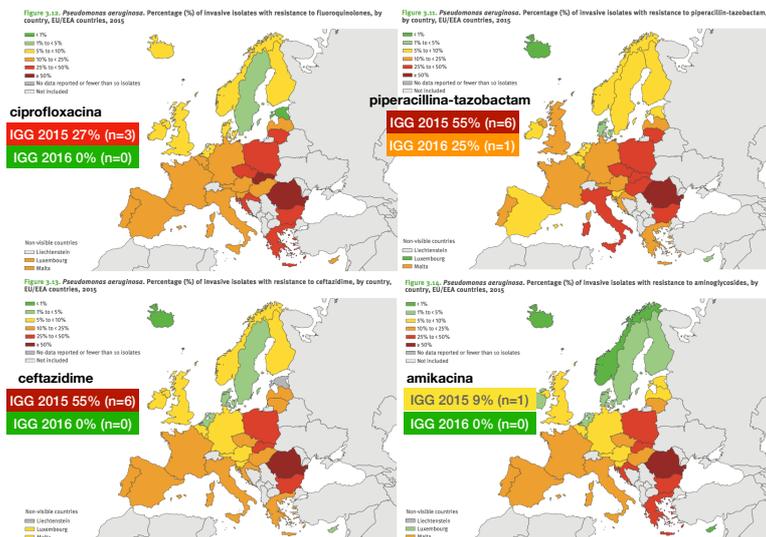
Resistenze *Pseudomonas aeruginosa* (n=34)

P.aeruginosa rappresenta circa il 50% dei batteri Gram-negativi “non-fermentanti” isolati al Gaslini in corso di infezione invasiva nel periodo 2012-2016.

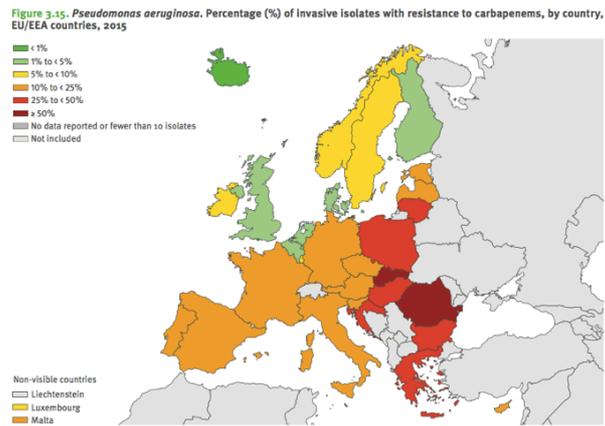
Le proporzioni di ceppi resistenti sono elevate per ciprofloxacina, piperacillina-tazobactam e ceftazidime (addirittura superiori ai dati italiani), anche se i numeri assoluti di ceppi resistenti sono quasi sempre molto bassi. Al contrario le proporzioni di resistenza all’amikacina sono invece sempre molto contenute.

	2012	2013	2014	2015	2016	Totale ceppi testati (% sul totale)
Amikacina	0 (n=0)	17 (n=1)	0 (n=0)	9 (n=1)	0 (n=0)	34 (100%)
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)	34 (100%)
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)	34 (100%)
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)	34 (100%)
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)	34 (100%)
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)	34 (100%)
Tasso/100.000 dimessi	0	0	0	21.9	0	
Tasso/100.000 giornate di degenza	0	0	0	3.1	0	
Totale <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	6	5	11	4	34

Per quanto riguarda le proporzioni di resistenze i dati del 2015 sono addirittura peggiori di quelli italiani ed europei, ma nel 2016 la situazione sembra in netto miglioramento. Sarà necessario proseguire l’osservazione per valutare se si tratta di un fenomeno stabile.



Per quanto riguarda la resistenza di *P.aeruginosa* a meropenem, invece, pur considerando sempre i bassi numeri assoluti dei ceppi isolati, questa era non trascurabile nel 2015, con dato persino superiore alla media italiana, mentre nel 2016 non si è osservato alcun ceppo resistente a meropenem.



meropenem

IGG 2015 27% (n=3)

IGG 2016 0% (n=0)

Si deve infine rilevare che nel 2015 e nel 2016 sono comparsi ceppi di *P.aeruginosa* resistenti a colistina e che nel 2015 1 (8%) ceppo era resistente contemporaneamente da amikacina, ceftazidime e ciprofloxacina; il ceppo era pan-drug resistant. Questo aspetto sia pur scarsamente rilevante in termini assoluti deve essere mantenuto sotto strettissima osservazione.

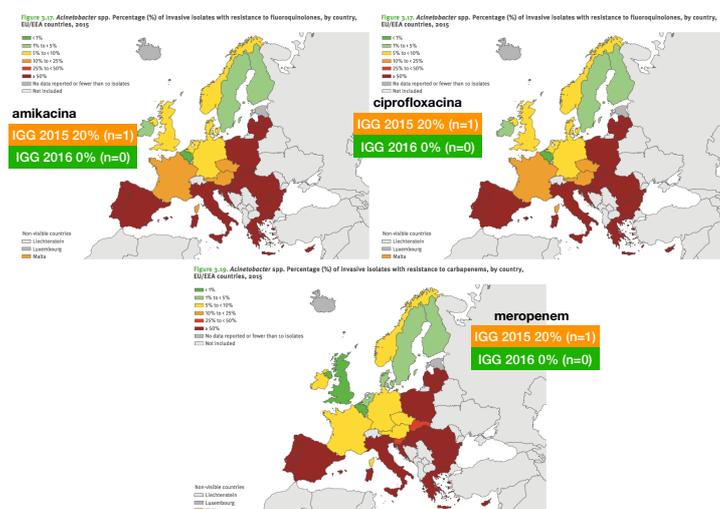
Resistenze di *Acinetobacter* sp (n=17)

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	Totale ceppi testati (% sul totale)
Amikacina	0 (n=0)	50 (n=1)	0 (n=0)	20 (n=1)	0 (n=0)	17 (100%)
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)	17 (100%)
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)	15 (88%)
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)	17 (100%)
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	
Totale <i>Acinetobacter</i> spp	7	2	1	5	2	17

Dati i bassi numeri assoluti degli isolamenti/anno le proporzioni delle resistenze tendono a variare molto, con valori anche molto elevati (50% di resistenze) dovuti però a singoli isolamenti (n=1 ceppo resistente su 2 ceppi isolati in un anno=50% dei ceppi resistenti).

Pur con queste limitazioni, il dato riguardante le proporzioni di resistenza nei ceppi isolati in Istituto è migliore di quello nazionale, soprattutto negli ultimi anni e nel 2016 anche migliore di molti dati europei.

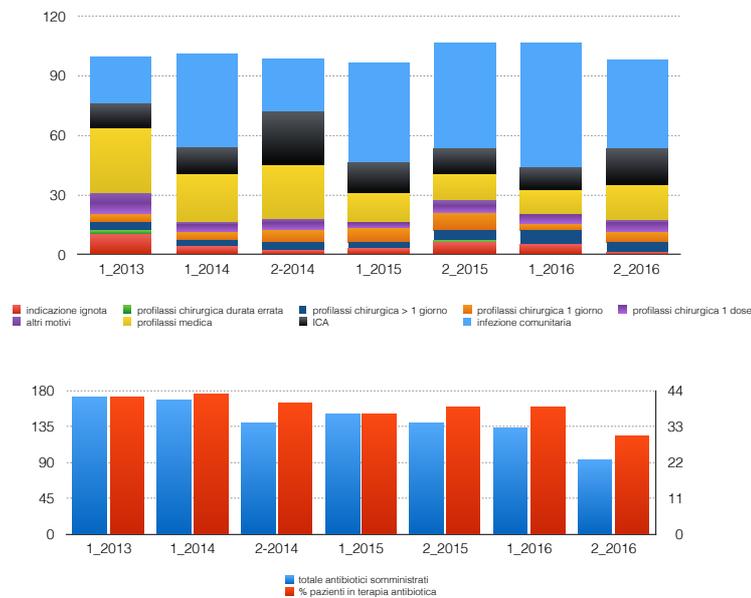


Una resistenza concomitante a diversi farmaci è stata osservata in 1 ceppo nel 2013 (50% dei ceppi isolati in quell’anno) e in 1 nel 2015 (20% dei ceppi isolati in quell’anno).

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. In questo caso l'analisi dei dati raccolti nei diversi studi effettuati tra il 2013 e il 2016 mostra come la maggioranza delle terapie fosse somministrata per infezioni acquisite in comunità o per profilassi "mediche" (in prevalenza prevenzione della pneumocystosi in pazienti immunocompromessi) e come vi sia stata una progressiva riduzione della proporzione di pazienti che ricevevano antibiotici (e del numero di farmaci somministrati) per qualunque indicazione, che nell'ultima valutazione è risultata del 30%.



In conclusione, riassumendo quanto osservato, al Gaslini nel periodo 2012-2016:

Infezioni correlate all'assistenza (ICA)

La prevalenza, valutata secondo i criteri ECDC, oscilla tra il 4% e l'8%. Il dato è superiore a quanto osservato in uno studio di sorveglianza europeo del 2011-2012, ma la tipologia di reparti e pazienti del Gaslini è piuttosto diversa da quella media dei centri che hanno partecipato allo studio, con i dati del Gaslini comunque più simili a quelli osservati per i centri più grandi (>70 pazienti arruolati). In pratica, rispetto al dato europeo, al Gaslini è ricoverata una proporzione più elevata di pazienti a rischio di ICA, alcune delle quali sono addirittura "importate" da altri ospedali (cioè il Gaslini accoglie pazienti con ICA acquisite in altri centri). Queste infezioni sono state inserite ugualmente nella nostra analisi per valutare il peso complessivo delle ICA al Gaslini. I dati dell'Istituto non sono comparabili quelli del Great Ormond Street Hospital (GOSH) di Londra per differenze sostanziali nella tipologia dei dati raccolti.

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

- *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA): la proporzione di infezioni da MRSA è risultata sempre molto elevata nel periodo 2012-2015, con dati al di sopra della media europea ed italiana, e del GOSH di Londra. Nel 2016 si è osservata una riduzione di queste proporzioni e dei tassi di isolamento, che sono però ancora elevati. Questa situazione merita attenzione e approfondimenti. *S.aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina rappresenta per il momento solo un fenomeno sporadico.
- Enterococchi resistenti alla vancomicina: la resistenza degli enterococchi alla vancomicina costituisce un fenomeno sporadico e riguarda esclusivamente *E.faecium*. Questo dato è migliore di quello europeo ed italiano, ed è in linea con quello del GOSH.
- Enterobatteri: la famiglia delle enterobatteriacee rappresenta il gruppo di patogeni più frequentemente isolati in corso di infezione invasiva al Gaslini. Le resistenze delle enterobatteriacee agli antibiotici sono globalmente non trascurabili, anche se alcuni farmaci (amikacina, meropenem, colistina) presentano proporzioni molto basse di resistenza, che invece non è trascurabile per ciprofloxacina e piperacillina-tazobactam. Per altro nel 2016 le proporzioni di enterobatteri resistenti a quest'ultimo farmaco si sono ridotte, mentre sono rimaste sostanzialmente stabili quelle dei ceppi resistenti a ciprofloxacina. I motivi di queste osservazioni non sono chiari al momento. Commentando in dettaglio alcune situazioni (secondo le indicazioni ECDC):
 - *E.coli*: la proporzione di ceppi resistenti a ciprofloxacina e piperacillina-tazobactam è sempre elevata, ma inferiore a quella del dato globale sulle enterobatteriacee sia in Europa, sia in Italia. Si osserva una diminuzione di ceppi resistenti nel 2016. I dati di resistenza sono simili a quelli osservati nel GOSH di Londra, pur con differenze tra le popolazioni analizzate.
 - *K.pneumoniae*: i dati del Gaslini sono molto migliori di quelli italiani e sono in linea con quelli osservati in numerosi paesi europei.
 - Enterobatteri resistenti ai carbapenemi: l'epidemiologia delle enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi al Gaslini presenta alcuni aspetti peculiari. Infatti, nel periodo considerato la maggior parte delle carbapenemasi isolate è stata VIM o NDM, ma i casi con presenza di KPC sono comunque aumentati nel corso degli anni. I tassi di colonizzazione sono costantemente aumentati, ma non le infezioni invasive che sono rimaste a livelli estremamente contenuti. La trasmissione intraospedaliera è risultata sporadica e nessun caso secondario si è osservato nel 2016. I tassi e le percentuali osservate pongono l'Istituto a livelli di sicurezza molto elevati per quanto riguarda la trasmissione di questi patogeni.
- Gram-negativi non fermentanti: l'analisi si è concentrata su *P.aeruginosa* e *Acinetobacter* sp, secondo le valutazioni di ECDC.
 - *P.aeruginosa*: nel 2016 si è osservata una riduzione delle proporzioni e dei tassi di ceppi resistenti ai diversi antibiotici, come già rilevato per altri patogeni. La resistenza a meropenem non è trascurabile in termini di proporzioni, ma i numeri assoluti sono molto

bassi e nell'ultimo anno non è stato osservato alcun caso. Purtroppo, invece, dal 2015 sono comparsi ceppi resistenti alla colistina e questo dato è molto preoccupante, anche se i numeri assoluti sono ancora molto bassi.

- *Acinetobacter* sp: il numero di ceppi isolati in corso di infezione invasiva è molto ridotto, per cui le proporzioni di resistenza, anche elevate, che sono state osservate devono essere considerate con estrema cautela. A conferma di questo dato sono i tassi che restano sempre molto bassi.

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 del 2016 è del 30%, dato molto 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.

In conclusione, l'analisi dell'andamento delle infezioni al Gaslini nel periodo 2012-2016 è sostanzialmente favorevole, specie nel 2016 che ha visto una riduzione delle proporzioni di infezioni da batteri resistenti soprattutto per i Gram-negativi e gli enterococchi, e un andamento delle ICA in linea con i dati internazionali, considerando la tipologia dell'ospedale.

Questi risultati, che tuttavia attendono conferme nei prossimi anni, sono stati sicuramente ottenuti grazie allo sforzo di tutto l'Istituto e alle attività del Comitato Infezioni Ospedaliere – Gruppo Operativo, del Laboratorio Analisi – Sez. Microbiologia, a cui si deve affiancare il lavoro della Sez. Chimica-Clinica per il dosaggio dei farmaci nel sangue, che qui non è stato considerato ma che consente una migliore valutazione dell'efficacia (intesa anche come minor rischio di selezione delle resistenze) e della tossicità delle terapie. Inoltre, è stata molto utile anche l'attività del laboratorio di Medicina Molecolare che ha eseguito studi di "clonalità" di alcuni dei ceppi isolati che hanno permesso di valutare la diffusione di determinati batteri all'interno dell'Istituto. Infine si deve considerare la maggiore presenza degli specialisti di Malattie Infettive nei diversi reparti a partire dalla metà del 2015. Anche questo potrebbe aver contribuito al miglioramento dei dati osservato nel 2016, ma sarà ovviamente necessaria una valutazione prospettica per stabilirne l'efficacia sul lungo periodo.

È ovvio però concludere che questi risultati, che hanno sicuramente portato ad un miglioramento delle performance globali dell'Istituto e ad una aumentata sicurezza dei pazienti sono stati ottenuti grazie ad un notevole impegno multidisciplinare e di tutti i professionisti coinvolti. Il loro mantenimento, e un possibile, ulteriore miglioramento richiedono però un mantenimento almeno degli standard attuali in termini di tecnologia e risorse umane che non rappresentano "costi puri", ma "investimenti" che consentono risparmi economici sulla cura di infezioni gravi che sono evitate e aumentano la sicurezza del paziente, ponendo l'Istituto ad un elevato livello sia nazionale sia internazionale.

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, E. C. f. D. P. a. C. (2013). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm, ECDC.

ECDC, E. C. f. D. P. a. C. (2016). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. EARS-Net surveillance data November 2016. Stockholm, ECDC.

ECDC, E. C. f. D. P. a. C. (2017). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, ECDC.

EUCAST, E. C. o. A. S. T. (2017). "Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters." Version 7.1 2017. Retrieved 1st Aug, 2017, from <http://www.eucast.org>.

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.

GOSH, G. O. S. H. (2017). Great Ormond Street Hospital for children NHS foundation trust. Infection prevention and control annual report. London.

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.

Ministero Salute, M. d. S. (26/02/2013). Circolare "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)". D. d. S. P. e. dell'Innovazione. Roma.

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**.