

Resistenze agli antibiotici e infezioni correlate con le pratiche assistenziali.
Report Istituto Giannina Gaslini – Genova per l’anno 2019
Redatto: Giugno 2020

A cura di:

Elio Castagnola, UO Malattie Infettive

Con la collaborazione di:

Daniela La Masa, 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 2019 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

(<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-4>)

e confrontati con i dati pubblicati dagli stessi organismi (<https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/surveillance-disease-data/database>)

o da altre strutture riconosciute a livello internazionale, possibilmente pediatriche.

Proporzioni batteri resistenti agli antibiotici isolati in corso di infezioni invasive (emoculture o liquor culture): i risultati sono stati riportati con le modalità utilizzate dai report pubblicati periodicamente dall’ECDC (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data>)

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 dell’anno di riferimento (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

I dati di resistenza sono stati riportati anche in termini tassi di ceppi resistenti/10.000 pazienti dimessi 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	2019
n. dimessi	16379	14750	14452	13704	13954	14633	14154	14742

Infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICA)

Nel 2019 la prevalenza delle ICA osservate al Gaslini è stata del 6% (n=16) ad aprile e 5% (n=13) a dicembre. 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		2019	
	Lug	Gen	Lug	Feb	Ott	Apr	Nov	Mar	Nov	Apr	Nov	Apr	Dic
Percentuale ICA	6	5	10	6	6	6	5	11	8	5	5	6	5

Una prevalenza di ICA $\geq 10\%$ dei ricoverati al Gaslini nel 2019 è stata osservata (n= numero ICA)

Aprile	Prevalenza (%)	Dicembre	Prevalenza (%)
UTI	33	UTI	25
Patologia Neonatale	26	Chirurgia Cardiovascolare	25
Unità Trapianto di Midollo	25	Malattie Infettive	20
Chirurgia Cardiovascolare	21	Unità Trapianto di Midollo	16
Chirurgia ad alta complessità	19	Oncologia	16
		Ematologia	12
		Patologia Neonatale	10

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

Infezioni invasive

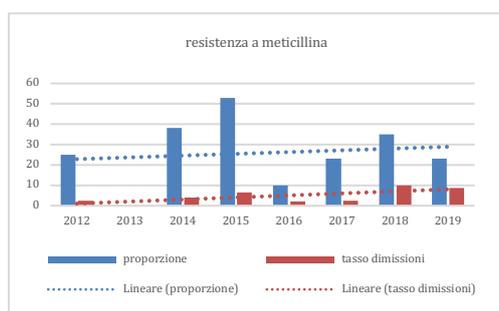
Nel 2019 si sono osservate 142 infezioni batteriche invasive.

Infezioni invasive da *S.aureus*: nel 2019 si sono osservati 56 episodi, di cui 13 (23%) 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 gli ultimi dati di ECDC disponibili, i tassi di isolamento di MRSA per 10.000 dimissioni

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Italia ECDC 2018	2018	2019
MRSA : proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	25 (n=4)	0 (n=0)	38 (n=6)	53 (n=9)	10 (n=3)	23 (n=4)	25-50%	35 (n=14)	23 (n=13)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	0	4,15	6,57	2,15	2,33	-	9,89	8,82

- dato non disponibile; evidenziati in giallo i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG e all'ultimo dato disponibile pubblicato da ECDC



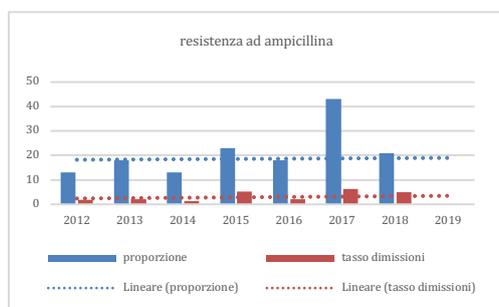
L'andamento temporale suggerisce una tendenza all'aumento delle percentuali e dei tassi di ceppi resistenti a meticillina, soprattutto negli ultimi 2 anni, , anche se nel corso del 2019 c'è stata una modestissima riduzione di questi indici.

Infezioni invasive da enterococchi nel 2019 si sono osservati 14 episodi: 12 (86%) da *E.faecalis* nessuno ampicillina-R (ma in 1 caso la MIC per ampicillina era al breakpoint), 1 (7%) da *E.faecium* ampicillina-R, 1 (7%) da *E.caseliflavus*. Nessun ceppo è risultato vancomicina-R (VRE), ma in 1 caso di infezione da *E.faecalis* si è osservata MIC=4 mg/l (al breakpoint). Il ceppo era sensibile a teicoplanina.

La tabella riporta le proporzioni di infezioni invasive da *Enterococcus* ampicillina-R, i tassi di isolamento di MRSA per 10.000 dimissioni

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Enterococchi ampicillina-r: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	13 (n=3)	18 (n=3)	13 (n=2)	23 (n=7)	18 (n=3)	43 (n=9)	21 (n=7)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	1,83	2,03	1,38	5,11	2,15	6,15	4,94	0

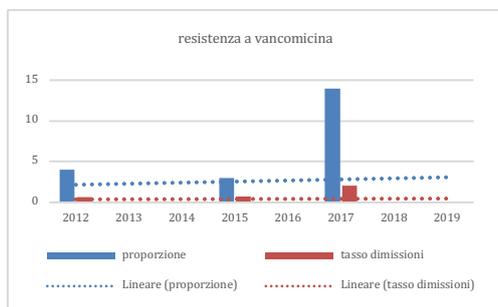
- dato non disponibile; evidenziati in giallo i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG



Per quanto riguarda la resistenza a vancomicina ECDC riporta unicamente di dati riferiti a *E.faecium*, per cui il confronto viene fatto con questo patogeno

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Italia ECDC 2018	2018	2019
VRE: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	4 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	3 (n=1)	0 (n=0)	14 (n=3)	19	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	0,73	0	2,05	-	0	0

- dato non disponibile; evidenziati in **giallo** i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG e all'ultimo dato disponibile pubblicato da ECDC



L'andamento temporale suggerisce una tendenza alla riduzione delle percentuali e dei tassi di ceppi resistenti a ampicillina e vancomicina, in generale, comunque con numeri assoluti molto bassi.

I dato dell'Istituto sulle proporzioni di ceppi resistenti sono in linea o addirittura migliori di quelli riportati da ECDC per l'Italia.

Nota aggiuntiva: nel 2019 sono stati identificati 33 casi di colonizzazione da VRE, con pattern di resistenza particolarmente preoccupante per sensibilità ai soli linezolid (con MIC elevata) e tigeciclina, ma nessun caso di infezione invasiva. È stata eseguita una analisi clonale mediante MALDI-TOF che ha dimostrato che tutti i ceppi correlabili alla UOC Cardiochirurgia (compresi pazienti in terapia intensiva) provenienti dalla Tunisia appartenevano ad uno stesso clone, diverso da quelli identificati negli altri pazienti. Dal momento però che questo tipo di analisi clonale non è ancora chiaramente codificato in letteratura sono in corso analisi in biologia molecolare per confermare i risultati ottenuti.

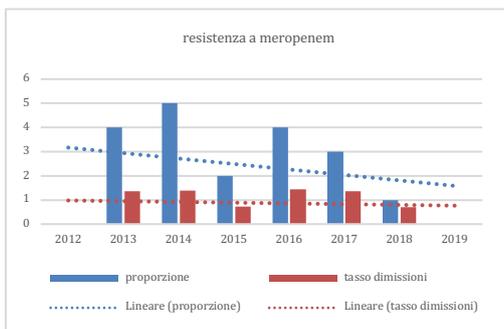
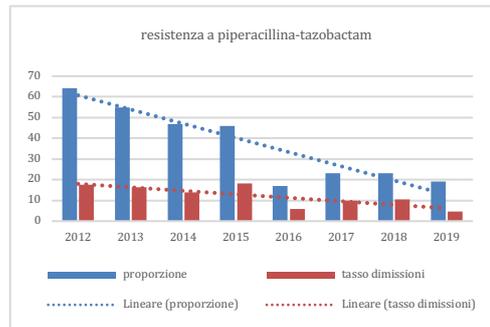
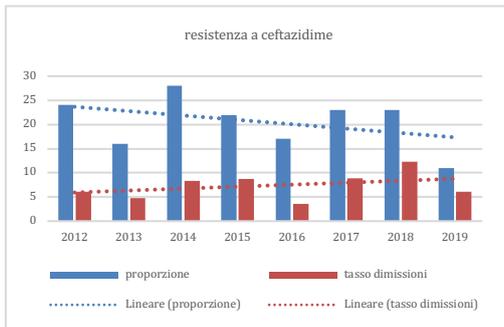
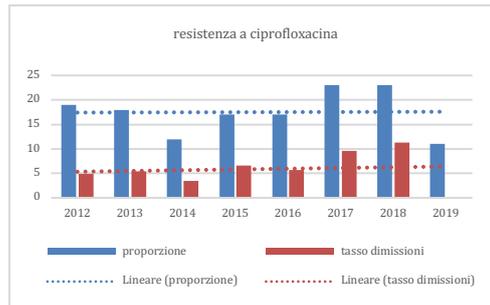
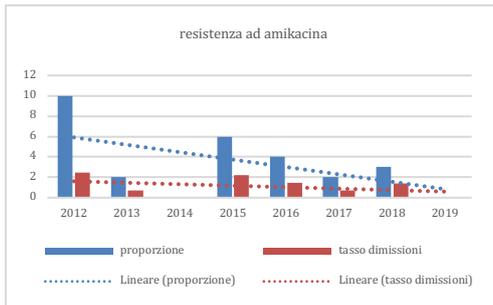
Infezioni invasive da *Enterobacteriales*

Nel 2019 le Enterobatteriales sono state isolate in corso di 53 infezioni invasive. *E.coli* (n=16, 30%), *K.pneumoniae* (n=12, 23%) e *Enterobacter spp* (n=9, 17%), 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 *Enterobacteriales*

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Amikacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	10 (n=4)	2 (n=1)	0 (n=0)	6 (n=3)	4 (n=2)	2 (n=1)	3 (n=2)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	0,68	0	2,19	1,43	0,68	1,41	0
Ceftazidime: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	24 (n=10)	16 (n=7)	28 (n=12)	22 (n=12)	11 (n=5)	22 (n=13)	26 (n=18)	19 (n=9)
Tasso/10.000 dimessi	6,11	4,75	8,3	8,76	3,59	8,88	12,72	6,1
Ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	19 (n=8)	18 (n=8)	12 (n=5)	17 (n=9)	17 (n=8)	23 (n=14)	23 (n=16)	11 (n=5)
Tasso/10.000 dimessi	4,88	5,42	3,46	6,57	5,74	9,57	11,3	3,39
Colistina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	7 (n=3)	5 (n=2)	5 (n=2)	5 (n=2)	0 (n=0)	3 (n=2)	4 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	0	2,03	1,38	1,46	1,43	0	1,41	1,36
Piperacillina-tazobactam: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	64 (n=27)	55 (n=24)	47 (n=20)	46 (n=25)	17 (n=8)	23 (n=14)	23 (n=15)	19 (n=7)
Tasso/10.000 dimessi	17,48	16,27	13,84	18,24	5,74	9,97	10,6	4,75
Meropenem : proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	4 (n=2)	5 (n=2)	2 (n=1)	4 (n=2)	3 (n=2)	1 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	1,38	0,73	1,43	1,37	0,71	0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	4 (n=2)	n0=(0)	0 (n=0)	1 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	1,46	0	0	0,71	0

- dato non disponibile; evidenziati in **giallo** i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG

I grafici rappresentano l'andamento temporale delle percentuali di ceppi resistenti e il tasso rispetto a 10.000 dimissioni ai diversi farmaci



L'andamento temporale suggerisce una riduzione delle percentuali di ceppi resistenti con la sola eccezione della ciprofloxacina. Per quanto riguarda i tassi, invece, l'andamento temporale è sostanzialmente stabile nel tempo, anche se nel corso del 2019 c'è stata una riduzione delle proporzioni e dei tassi di resistenza ai farmaci analizzati.

Nel 2019 non si sono osservate infezioni invasive da ceppi resistenti ai carbapenemi.

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=16)

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	Italia ECDC 2018	2018	2019
Amikacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	5 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	6 (n=1)	6 (n=1)	0 (n=0)	10-25	7 (n=2)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	0,73	0,72	0	-	1,41	0
Ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	30 (n=6)	24 (n=4)	25 (n=2)	33 (n=6)	24 (n=4)	22 (n=5)	25-50	24 (n=6)	7 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	3,66	2,71	1,38	4,38	2,87	3,53	-	4,24	3,39
Ceftazidime: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	20 (n=4)	12 (n=2)	25 (n=2)	22 (n=4)	6 (n=1)	22 (n=5)	25-50	11 (n=3)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	1,36	1,38	2,92	0,72	3,42	-	2,12	0
Colimicina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	-	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0	0	0	-	0	0
Piperacillina-tazobactam: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	80 (n=16)	71 (n=12)	88 (n=7)	61 (n=11)	12 (n=2)	17 (n=4)	-	18 (n=5)	7 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	9,77	8,14	4,84	8,03	1,43	2,83	-	3,52	3,39
Meropenem: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	<1	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0	0	0	-	0	0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	0 (n=0)	10-25	8 (n=2)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	0	-	1,41	0

- dato non disponibile; evidenziati in **giallo** i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG e all'ultimo dato disponibile pubblicato da ECDC

I dati sulle proporzioni di ceppi resistenti osservati in Istituto sono in linea, o addirittura migliori di quelli descritti da ECDC per l'Italia

Resistenze di *Klebsiella pneumoniae* (n=12)

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	Italia ECDC 2019	2018	2019
Amikacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	18 (n=2)	8 (n=1)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	0 (n=0)	25-50	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	1,22	0,68	0	1,46	0	0	-	0	0
Ciprofloxacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	18 (n=2)	17 (n=2)	22 (n=2)	33 (n=3)	0 (n=0)	44 (n=7)	>50	45 (n=9)	30 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	1,22	1,36	1,38	2,19	0	4,78	-	6,36	2,03
Ceftazidime proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	27 (n=3)	25 (n=3)	44 (n=4)	33 (n=3)	9 (n=1)	37 (n=6)	>50	50 (n=10)	45 (n=5)
Tasso/10.000 dimessi	1,83	2,03	2,08	1,46	0,71	4,1	-	7,06	3,39
Colistina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	13 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	-	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	7,3	0	0	-	0	0
Piperacillina-tazobactam proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	55 (n=6)	67 (n=8)	44 (n=4)	33 (n=3)	45 (n=5)	50 (n=8)	-	33 (n=6)	60 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	3,66	5,42	2,77	2,19	3,59	5,47	-	4,24	2,03
Meropenem proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	17 (n=2)	0 (n=0)	22 (n=2)	0 (n=0)	6 (n=1)	25-50	5 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	1,46	0	0,68	-	0,71	0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	0 (n=0)	10-25	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	0	-	0	0

- dato non disponibile; evidenziati in **giallo** i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG e all'ultimo dato disponibile pubblicato da ECDC

La proporzione di resistenza a ciprofloxacina è elevata, malgrado l'uso estremamente controllato del farmaco in Istituto; anche la resistenza a piperacillina-tazobactam è elevata, ma purtroppo non esistono dati comparabili pubblicati da ECDC. Nel 2019 non si sono osservate infezioni invasive da ceppi resistenti ai carbapenemi.

Enterobatteri resistenti ai carbapenemi

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Italia ECDC 2018	2018	2019
Numero assoluto di pazienti con almeno un isolamento di CPE	1	3	10	10	19	19	-	16	10
Numero di ricoveri con isolamento di CPE	1	3	12	15	18	28	-	19	10
Tasso/10.000 dimessi	6,1	2,03	8,3	10,95	12,89	19,13	-	13,42	6,78
Stadio epidemiologico	ND	ND	2a	2a	1	1	-	2a	1
Numero di episodi infezioni invasive da CPE	0	2	2	1	2	2	-	1	0
% sulle infezioni invasive da enterobatteri	-	4,4	4,3	1,8	4,2	3,3	25-50	1,4	0
Tasso/10.000 dimessi	-	1,36	1,38	0,73	1,43	1,37	-	0,71	0

(*) dato riferito al periodo 2014-2015

(**) dato riferito alla sola K.pneumoniae

- dato non disponibile; evidenziati in **giallo** i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG e all'ultimo dato disponibile pubblicato da ECDC

Nel corso dell'ultimo anno non si sono verificati casi di infezione invasiva o di diffusione intra reparto di colonizzazioni da CPE (stadio di diffusione 1) (Albiger et al. 2015).

Per quanto riguarda le carbapenemasi identificate, la distribuzione è stata KPC: 2; VIM: 4, OXA-48:3; NDM: 1. Il dato è importante in quanto il 50% dei ceppi era portatore di una carbapenemasi resistente a ceftazidime-avibactam (VIM, NDM)

Infezioni invasive da Gram-negativi non-fermentanti (n=17)

Nel 2019 non sono state osservate infezioni invasive da *A.baumannii*, ma da altre specie di *Acinetobacter*. Le infezioni da *S.maltophilia* sono risultate il 18% (n=3) delle infezioni da Gram-negativi non fermentanti

Resistenze di *Pseudomonas aeruginosa* (n=9)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Italia ECDC 2018	2018	2019
Amikacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	17 (n=1)	0 (n=0)	9 (n=1)	0 (n=0)	9 (n=1)	10-25	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0,68	0	0,73	0	0,68	-	0	0
Ciprofloxacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	13 (n=1)	9 (n=3)	0 (n=0)	27 (n=3)	0 (n=0)	0 (n=0)	10-25	11 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	2,19	0	0	-	0,71	0
Colistina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	9 (n=1)	25 (n=1)	0 (n=0)	-	0 (n=0)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0,73	0,72	0	-	0	0
Ceftazidime proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	33 (n=2)	0 (n=0)	55 (n=6)	0 (n=0)	18 (n=2)	10-25	11 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	4,38	0	1,37	-	0,71	0
Piperacillina-tazobactam proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	33 (n=2)	0 (n=0)	55 (n=6)	25 (n=1)	18 (n=2)	-	22 (n=2)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	4,38	0,72	1,37	-	1,41	0
Meropenem proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	27 (n=3)	0 (n=0)	0 (n=0)	-	11 (n=1)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	2,19	0	0	-	0,71	0

- dato non disponibile; evidenziati in **giallo** i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG e all'ultimo dato disponibile pubblicato da ECDC

Un ceppo pan-drug resistant è stato osservato nel 2015

Nel 2019 non si sono osservate infezioni invasive da *P.aeruginosa* resistenti ai farmaci analizzati. Questi valori sono, ovviamente molto migliori di quanto riportato da ECDC per l'Italia.

Resistenze di *Acinetobacter* sp. (n=8)

Nel 2019 sono stati osservati solo 8 ceppi di *Acinetobacter* spp (nessuno di *A.baumannii*) per cui commento sull'andamento delle resistenze è privo di valore. Tutti 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.

Resistenze di *Stenotrophomonas maltophilia* (n=3)

Tutti i ceppi erano sensibili a cotrimossazolo, anche se uno di questi aveva una MIC al breakpoint (4 mg/l)

Isolamenti di ceppi di Candida da emocoltura

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Numeri assoluti	10	11	12	14	18	9	9	4
Tasso/100.000 dimessi	6,11	7,46	8,3	10,22	12,9	6,15	6,36	2,71

ECDC non riporta dati di infezioni da Candida. Il dato presentato è quindi soltanto per una valutazione dell'Istituto e mostra una riduzione dell'incidenza di queste infezioni nel corso degli ultimi 3 anni. È stata effettuata una analisi della sensibilità a fluconazolo, farmaco usato in profilassi in alcune popolazioni di pazienti e come switch a terapia orale in altre situazioni. Su 87 ceppi isolati 1 era di C.krusei, intrinsecamente resistente al farmaco, il farmaco è stato quindi testato su 78 dei restanti 86 (91%) e la resistenza secondo i criteri EUCAST è stata dimostrata in 14/78 (18%), ma gli ultimi ceppi resistenti a fluconazolo sono stati isolati nel 2017.

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 degli 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 2019 gli studi di prevalenza hanno osservato

	Aprile	Dicembre
	Prevalenza (%)	Prevalenza (%)
Almeno 1 antibiotico	33	31
Terapia di ICA	20	22
Profilassi medica da protocollo	20	27
Profilassi chirurgica 1 dose/1 giorno	7	5
Profilassi chirurgica > 1 giorno/non rilevabile	2	0
Terapia non giustificata	2	3

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 2019:

Infezioni correlate all'assistenza (ICA)

La prevalenza, valutata secondo i criteri ECDC, si è mantenuta intorno 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 ridotta rispetto al 2018, sicuramente anche grazie all'azione di contenimento effettuata nel corso dell'anno. Il dato si è quindi posizionato un po' al di sotto di quello italiano riportato da ECDC, ma rimane ancora elevato. Sarà quindi necessario mantenere elevato il livello di attenzione nel tentativo di ridurre almeno la parte correlata alle ICA nei pazienti gestiti dall'Istituto.
- Enterococchi resistenti alla vancomicina: nel 2019 non si sono osservate infezioni invasive da *E.faecium* resistente alla vancomicina. Tuttavia è comparsa una popolazione di pazienti colonizzati da ceppi di VRE con pattern di resistenza assai complesso, correlati in parte ad un gruppo di pazienti provenienti dall'estero, ma altri provenienti dall'Italia. Non tutti i pazienti "italiani" avevano una storia di precedente ospedalizzazione. È stata effettuata una analisi della struttura fenotipica mediante MALDI-TOF che ha identificato come "separati" questi 2 gruppi di pazienti; verrà poi effettuata una analisi genetica per validare la capacità di discriminazione del sistema utilizzato. Si noti che non è stato osservato alcun caso di infezione invasiva, anche se vi sono stati casi secondari di colonizzazione all'interno dello stesso gruppo di pazienti.
- Enterobatteri: rispetto al 2018 si è osservata una diminuzione delle resistenze a tutti i farmaci analizzati e normalmente utilizzati in Istituto.
 - Enterobatteri resistenti ai carbapenemi: nel 2019 non si sono osservate infezioni invasive da questi ceppi, ma il tipo di carbapenemasi identificato è risultato resistente ai farmaci attualmente disponibili nel 50% dei casi

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 percentuale di pazienti che ricevevano almeno 1 antibiotico era del 31-33% , 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, 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 (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

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:10.1016/S1473-3099(16)30517-5