INFEZIONI CORRELATE CON LE PRATICHE ASSISTENZIALI E INFEZIONI INVASIVE (EMO- E LIQUOR-COLTURE) DA CEPPI RESISTENTI AGLI ANTIBIOTICI

Report Istituto Giannina Gaslini – Genova per l'anno 2021

Redazione: marzo 2022

A cura di:
Elio Castagnola, UO Malattie Infettive
Con la collaborazione di:
Daniela La Masa, Servizio Controllo Infezioni Ospedaliere
Rodolfo Pessina, Laboratorio di Analisi
Chiara Giuliano, Fulvia Cavenenghi, Ines Lorenzi, Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità

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 (IGG) – Genova nel 20201e confronta i risultati osservati con quelli degli anni precedenti.

Aspetti metodologici

L'analisi si riferisce ad alcuni patogeni specifici individuati come particolarmente aggressivi e analizzati nei report internazionali.

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 (emocolture o liquor colture) escludendo i comuni contaminanti cutanei: i risultati sono stati riportati e confrontati, ove possibile, con i dati dell'ECDC disponibili su https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4, sito visitato in data 19/3/2021.
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 dell'anno di riferimento (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). I ceppi con sensibilità "intermedia (I)" (=sensibile ad alta dose) secondo EUCAST sono stati indicati come sensibili, dal momento che è prassi dell'Istituto utilizzare le dosi massimali ed eventualmente modificare i dosaggi in base ai livelli ematici (qualora disponibili).
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	2020	2021
n. dimessi	16379	14750	14452	13704	13954	14633	14154	14742	12595	13225

La diffusione epidemiologica intra ospedale è stata valutata utilizzando l'approccio proposto da ECDC (Albiger et al. 2015).

Infezioni Correlate Alle Pratiche Assistenziali (ICA)

Nel 2021 sono stati effettuati 2 studi di prevalenza secondo le modalità previste da ECDC

Nel 2021 la prevalenza delle ICA osservate al Gaslini è stata del 6% (n=13) a febbraio e del 6% (n=15) a novembre.
Si ricorda che la prevalenza europea delle ICA negli ospedali pediatrici è stata rilevata con una media del 6.5% (95%CI 6.1-6.8) (Zingg et al. 2017)

	2013	**2014**		**2015**		**2016**		**2017**		**2018**		**2019**		**2020**		**2021**	
	Lug	**Gen**	**Lug**	**Feb**	**Ott**	**Apr**	**Nov**	**Mar**	**Nov**	**Apr**	**Nov**	**Apr**	**Dic**	**ND**	**ND**	**Feb**	**Nov**
Percentuale ICA	6	5	10	6	6	6	5	11	8	5	5	6	5	**ND**	**ND**	6	6

Nel 2020 non sono disponibili dati a causa delle problematiche legate alla pandemia COVID-19 (=ND)

Una prevalenza di ICA ≥10% dei ricoverati al Gaslini nel 2021 è stata osservata nelle seguenti UO

Febbraio	Prevalenza (%)	Novembre	Prevalenza (%)
Terapia Semi-Intensiva	40	Chirurgia Cardiovascolare	33
Terapia Intensive neonatale e pediatrica	38	Ematologia	17
Chirurgia Cardiovascolare	20	Patologia neonatale	16
Unità Trapianto di Midollo	18		-

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

Infezioni Invasive

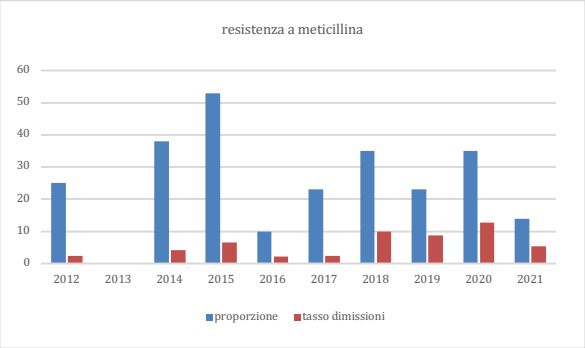
Nel 2021 si sono osservate 196 infezioni batteriche invasive.
L'età media dei pazienti è stata di 5,3 anni (mediana 1,4).

Infezioni invasive da *S.aureus*: nel 2021 si sono osservati 51 episodi, di cui 7 (14%) da *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA).

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	2018	2019	2020	Italia ECDC 2020	2021
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)	35 (n=14)	23 (n=13)	35 (n=16)	33,5	14 (n=7)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	0	4,15	6,57	2,15	2,33	9,89	8,82	12,7	-	5,3

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



Non sono stati isolati ceppi con MIC per vancomicina ≥ 1,5 mg/l.

Proporzione delle resistenze a meticillina per fasce di età (n=numero assoluto)

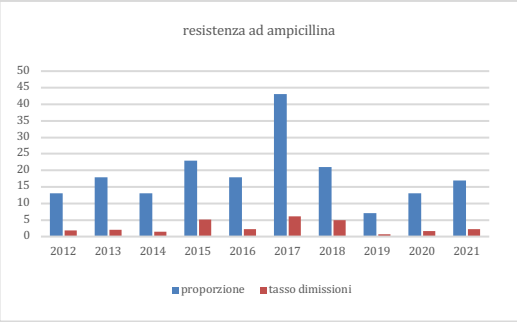
anni	IGG 2020	ECDC Italia 2020	IGG 2021
0-4	32,1 (n=9)	27,7	57,1 (n=4)
5-18	40,0 (n=10)	19,1	42,9 (n=3)

Infezioni invasive da enterococchi nel 2021 si sono osservati 18 episodi: 15 (83%) da *E.faecalis* R e 3 (17%) da *E.faecium*

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

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Italia ECDC 2020	2021
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)	7 (n=1)	13 (n=2)	91,2	17 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	1,83	2,03	1,38	5,11	2,15	6,15	4,94	0,67	1,59		2,26

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



Per *E.faecalis* nel 2020 la resistenza in Italia ad ampicillina è risultata dell' 1,1%

Proporzione delle resistenze ad aminopenicilline (cfr.ampicillina) per fasce di età (n=numero assoluto)

	IGG 2020		ECDC Italia 2020		IGG 2021	
	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni
E.facealis	0	50 (n=1)	1,4	2,0	9,3 (n=14)	6,7 (n=1)
E.facealis	0	100 (n=1)	85,3	80,5	33,3 (n=1)	66,7 (n=2)

Per E.faecalis nel 2020 la resistenza in Italia a vancomicina è risultata dell'1,5% (0,7% nella fascia 0-4 anni e 0 nella fascia 5-18 anni)

La tabella riporta le proporzioni di infezioni invasive da a *E.faecium*, vancomicina resistente

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Italia ECDC 2020	2021
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)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	23,6	33 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	0,73	0	2,05	0	0	0	-	0,76

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

Proporzione delle resistenze vancomicina di *E.faecium* per fasce di età

anni	IGG 2020	ECDC Italia 2020	IGG 2021
0-4	0	22,7	33 (n=1)
5-18	0	2,4	0

Colonizzazioni da VRE

A partire dal 2019 in Istituto sono state osservate colonizzazioni da VRE, con pattern di resistenza particolarmente preoccupante, per sensibilità ai soli linezolid (con MIC elevata) e tigeciclina, ma nessun caso di infezione invasiva. L'analisi clonale effettuata con MALDI-TOF e confermata geneticamente su una parte dei ceppi isolati ha consentito di identificare 2 grandi gruppi: uno proveniente dalla Tunisia, correlato ad una specifica attività chirurgica, e un altro in realtà costituito da (sotto)gruppi diversi, "autoctono".

Nel 2020 si è osservata una riduzione del tasso di isolamento per una migliore comprensione del fenomeno, l'esecuzione di test di screening routinario e una maggiore adesione alle procedure di isolamento, sia pure non ancora del tutto ottimale, con casi sporadici di diffusione intra-reparto (stadi 1 e 2° secondo Albiger et al. 2015).

Nel 2021 si è osservato un aumento dei casi di colonizzazione da VRE, con presenza di un cluster in patologia neonatale e di uno in cardiochirurgia. In questo reparto la presenza di VRE è quasi endemica a causa dei pazienti correlati con una convenzione con la Tunisia, che sono risultati nella stragrande maggioranza dei casi colonizzati. Un paziente colonizzato ha sviluppato una batteriemia dallo stesso ceppo di VRE.

Anno	2019	2020	2021
Numero assoluto	33	19	32
Tasso/10.000 dimessi	22,38	15,08	24,19

Infezioni invasive da *Enterobacteriales*

Nel 2021 le *Enterobacteriales* sono state isolate in corso di 60 infezioni invasive. *E.coli* (n=22), *Enterobacter spp* (n=8) e *K.pneumoniae* (n=18), sono stati i generi isolati più 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	2020	2021
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)	9 (n=5)	3 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	0,68	0	2,19	1,43	0,68	1,41	0	3,97	1,51
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)	9 (n=5)	19 (n=11)
Tasso/10.000 dimessi	6,11	4,75	8,3	8,76	3,59	8,88	12,72	6,1	3,97	8,32
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)	15 (n=8)	15 (n=9)
Tasso/10.000 dimessi	4,88	5,42	3,46	6,57	5,74	9,57	11,3	3,39	6,35	6,8
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)	8 (n=4)	1 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	0	2,03	1,38	1,46	1,43	0	1,41	1,36	3,17	0,76
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)	6 (n=3)	20 (n=12)
Tasso/10.000 dimessi	17,48	16,27	13,84	18,24	5,74	9,97	10,6	4,75	2,38	9,07
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)	0 (n=0)	5 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	1,38	0,73	1,43	1,37	0,71	0	0	2,27
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	4 (n=2)	0 (n=0)	0 (n=0)	1 (n=1)	0 (n=0)	2 (n=1)	19 (n=6)
Tasso/10.000 dimessi				1,46	0	0	0,71	0	0,79	4,5

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

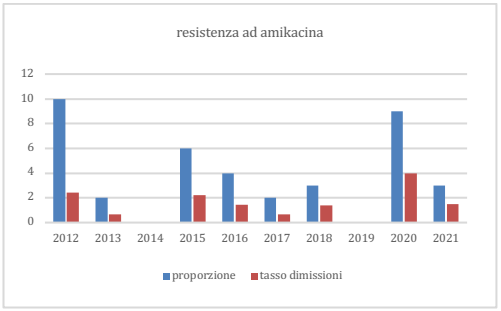
Proporzione delle resistenze a diversi antibiotici di *Enterobacteriales* per fasce di età

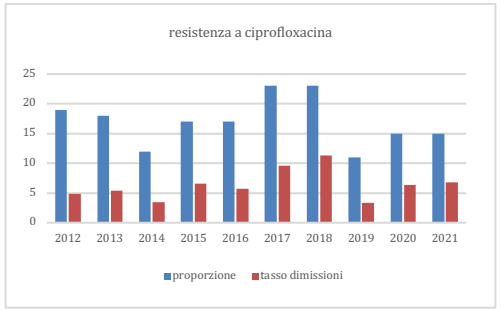
	IGG 2020		IGG 2021	
Farmaco (proporzione di ceppi resistenti/testati, n= numero assoluto di ceppi R)	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni
Fluorichinoloni (cfr. ciprofloxacina)	8,3	7,7	10,1	5,1
Aminoglicosidi (cfr. amikacina)	13,9	0	3,4	0
Cefalosporine di 3° generazione (cfr. ceftazidime)	11,1	7,7	16,9	1,7
Carbapenemi (cfr. meropenem)	0	0	3,4	1,7
Cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi (cfr. ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina)	2,8	0	0	0
Piperacillina-tazobactam	9,7	0	16,9	3,4

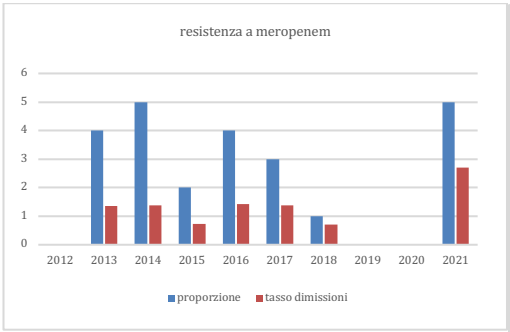
- dato non disponibile; evidenziati in giallo i dati riferiti agli ultimi 2 anni per IGG

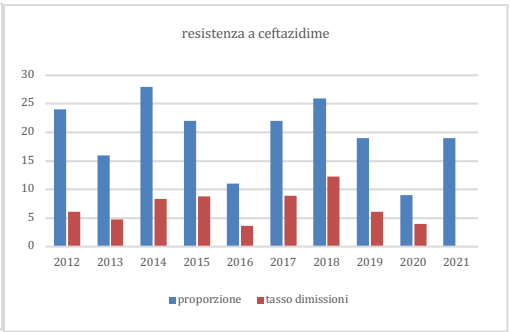
Alcuni soggetti hanno sviluppato infezioni da ceppi portatori di carbapenemasi, me con valori di MIC non ancora al di sopra del breakpoint

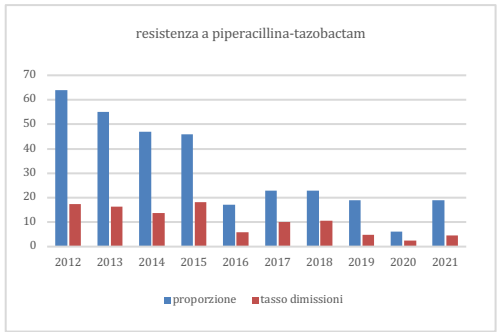
I grafici rappresentano l'andamento temporale delle percentuali di ceppi resistenti e il tasso rispetto a 10.000 dimissioni ai diversi farmaci











Analisi degli isolamenti di Enterobacteriales resistenti ai carbapenemi

Nel dettaglio gli isolamenti di enterobatteri resistenti ai carbapenemi sia come colonizzazione, sia come infezione invasiva

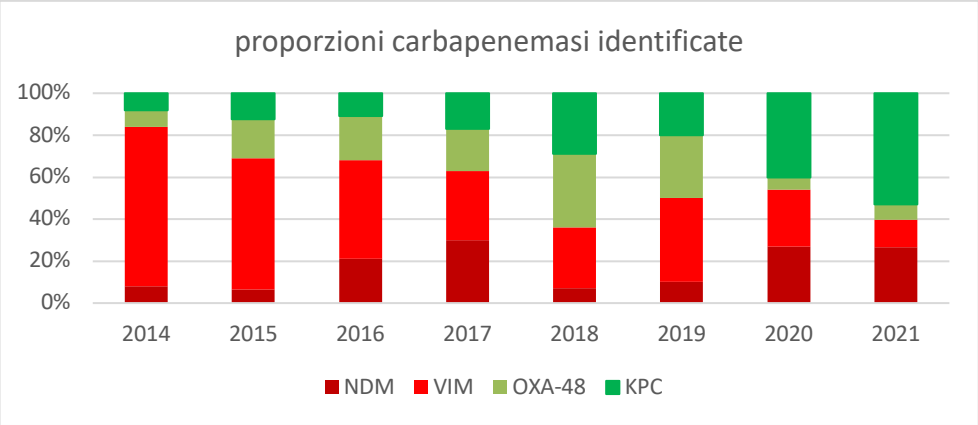
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Numero assoluto di pazienti con almeno un isolamento di CPE	1	3	10	10	19	19	16	10	15	22
Numero di ricoveri con isolamento di CPE	1	3	12	15	18	28	19	10	15	23
Tasso/10.000 dimessi	6,1	2,03	8,3	10,95	12,89	19,13	13,42	6,78	11,90	17,39
Stadio epidemiologico	ND	ND	2a	2a	1	1	2a	1	1	2°
Numero di episodi infezioni invasive da CPE	0	2	2	1	2	2	1	0	0	3
% sulle infezioni invasive da enterobatteri	-	4,4	4,3	1,8	4,2	3,3	1,4	0	0	9,1
Tasso/10.000 dimessi	-	1,36	1,38	0,73	1,43	1,37	0,71	0	0	2,27

(*) 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 si è verificata una singola diffusione intra reparto (stadio di diffusione 2a) (Albiger et al. 2015).e 3- infezioni invasive,.
È stata quindi valutata la diversa tipologia delle carbapenemasi identificate



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

Resistenze di Escherichia coli (n=22)

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	2019	2020	Italia ECDC 2020	2021
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)	7 (n=2)	0 (n=0)	0 (n=0)	14,9	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	0,73	0,72	0	1,41	0	0	-	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)	24 (n=6)	7 (n=1)	23 (n=3)	37,6	14 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	3,66	2,71	1,38	4,38	2,87	3,53	4,24	3,39	2,38	-	2,27
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)	11 (n=3)	0 (n=0)	8 (n=1)	26,4	9 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	1,36	1,38	2,92	0,72	3,42	2,12	0	0,79		0,76
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)	0 (n=0)	-	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	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)	8 (n=1)	64,5	14 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	9,77	8,14	4,84	8,03	1,43	2,83	3,52	3,39	0,79		2,27
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)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0,5	4 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0,76
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	0 (n=0)	8 (n=2)	0 (n=0)	0 (n=0)	9,8	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	0	1,41	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

Proporzione delle resistenze a diversi antibiotici di *E.coli* per fasce di età

	IGG 2020		ECDC Italia 2020		IGG 2021	
Farmaco (proporzione di ceppi resistenti/testati, n= numero assoluto di ceppi R)	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni
Fluorichinoloni (IGG ciprofloxacina)	19,2	29,1	18,4	39,7	4,5	9,1
Aminoglicosidi (IGG amikacina)	14,5	14,6	15,1	17,1	0	0
Cefalosporine di 3° generazione (IGG ceftazidime)	17,8	22,5	18,3	29,2	4,5	0
Carbapenemi (IGG meropenem)	1,2	2,2	1,2	0	4,5	0
Cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi (IGG ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina)	5,7	9,0	9,2	9,6	0	0
Aminopenicilline (IGG piperacillina-tazobactam)	20,0	0	-	-	4,5	9,1

-dato non disponibile

Resistenze di Klebsiella pneumoniae (n=18)

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	2019	2020	Italia ECDC 2020	2021
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)	0 (n=0)	0 (n=0)	10 (n=1)	31,6	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	1,22	0,68	0	1,46	0	0	0	0	0,79	-	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)	45 (n=9)	30 (n=3)	30 (n=3)	52,4	33 (n=6)
Tasso/10.000 dimessi	1,22	1,36	1,38	2,19	0	4,78	6,36	2,03	2,38		4,53
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 (n=10)	45 (n=5)	20 (n=2)	52,4	39 (n=7)
Tasso/10.000 dimessi	1,83	2,03	2,08	1,46	0,71	4,1	7,06	3,39	1,59		5,29
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)	10 (n=1)	-	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	7.3	0	0	0	0	0,79		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)	15 (n=1)	-	33 (n=6)
Tasso/10.000 dimessi	3,66	5,42	2,77	2,19	3,59	5,47	4,24	2,03	0,79		4,53
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)	5 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	29,5	10 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	1,46	0	0,68	0,71	0	0		1,51
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	10 (n=1)	29,5	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	0	0	0	0,79		0

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

Proporzione delle resistenze di *K.pneumoniae* per fasce di età

	IGG 2020		ECDC Italia 2020		IGG 2021	
Farmaco (proporzione di ceppi resistenti/testati, n= numero assoluto di ceppi R)	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni
Fluorichinoloni (cfr. ciprofloxacina)	28,4	50	36,8	58	2,7	5,5
Aminoglicosidi (cfr. amikacina)	12,5	0	9,6	15,6	0	0
Cefalosporine di 3° generazione (cfr. ceftazidime)	12,5	50	18,9	12,9	33,3	5,5
Carbapenemi (cfr. meropenem)	0	0	9,1	26,6	10	0
Cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi (cfr. ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina)	12,5	0	8,2	10	0	0
Aminopenicilline (IGG piperacillina-tazobactam)	15,0	0	-	-	33,3	0

-dato non disponibile

È stata attivata una osservazione epidemiologica sui ceppi con ridotta sensibilità/resistenza a cefiderocol

Anno	Patogeno	carbapenemasi	Diametro inibizione (Kirby-Bauer)	Interpretazione (EUCAST anno di riferimento)	Sede isolamento
2020	E.coli	NDM	22	S (breakpoint)	Tampone rettale
2021	E.coli	VIM	22	S (breakpoint)	Emocoltura
	E.coli	NDM	15	R	Tampone rettale
	E.cloacae	VIM	21	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	VIM	13	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae, E.coli	NDM		S (breakpoint)	Urinocoltura, broncolavaggio, emocoltura

Infezioni invasive da Gram-negativi non-fermentanti

Nel 2021 sono state osservate 18 infezioni invasive da non fermentanti; i ceppi principali sono risultati: *P.aeruginosa* n=8 , *A.baumannii* n=1, da *S.maltophilia* n=2.

Resistenze di *Pseudomonas aeruginosa (n=8)*

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Italia ECDC 2020	2021
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)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	-	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0,68	0	0,73	0	0,68	0	0	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)	11 (n=1)	0 (n=0)	12 (n=1)	19,6	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	2,19	0	0	0,71	0	0,79		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)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0,73	0,72	0	0	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)	11 (n=1)	0 (n=0)	12 (n=1)	19,3	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	4,38	0	1,37	0,71	0	0,79		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)	12 (n=1)	24,2	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	4,38	0,72	1,37	1,41	0	0,79		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)	12 (n=1)	15,9	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	2,19	0	0	0,71	0	0,79		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

Proporzione delle resistenze di *P.aeruginosa* per fasce di età

Farmaco (proporzione di ceppi resistenti/testati, n= numero assoluto di ceppi R)	IGG 2020		ECDC Italia 2020		IGG 2021	
Farmaco (proporzione di ceppi resistenti	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni
Fluorichinoloni (IGG ciprofloxacina)	0	20	6,4	19,4	0	0
Aminoglicosidi (IGG amikacina)	0	0	-	-	0	0
Ceftazidime	0	20	9,1	15,5	0	0
Piperacillina-tazobactam	0	20	10,4	24,5	0	0
Carbapenemi (IGG meropenem)	0	20	10,5	17,9	0	0

Resistenze di Acinetobacter sp. *(n=6)*

Nel 2021 è stato isolato un solo ceppo di *A.baumannii* resistente a chinoloni, amikacina e meropenem, sensibile a colistina.

Proporzione delle resistenze di *Acinetobacter* spp

Farmaco (proporzione di ceppi resistenti/testati, n= numero assoluto di ceppi R)	IGG 2020			ECDC Italia 2020			IGG 2021		
Farmaco (proporzione di ceppi resistenti	globale	0-4 anni	5-18 anni	globale	0-4 anni	5-18 anni	globale	0-4 anni	5-18 anni
Fluorichinoloni (cfr. ciprofloxacina)	15 (n=1)	0	33,3 (n=1)	83,4	8,3	51,4	16,6 (n=1)	0 (n=0)	16,6 (n=1)
Aminoglicosidi (cfr. amikacina)	15 (n=1)	0	33, 3 (n=1)	80,2			16,6 (n=1)	0 (n=0)	16,6 (n=1)
Carbapenemi (cfr. meropenem)	0	0	0				16,6 (n=1)	0 (n=0)	16,6 (n=1)

Resistenze di Stenotrophomonas maltophilia (n=2)

Tutti i ceppi erano sensibili a cotrimossazolo.

Isolamenti di ceppi di *Candida* da emocoltura

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Numeri assoluti	10	11	12	14	18	9	9	4	7	11
Tasso/100.000 dimessi	6,11	7,46	8,3	10,22	12,9	6,15	6,36	2,71	5,56	8,32

ECDC non riporta dati di infezioni da *Candida*. Il dato presentato è quindi soltanto per una valutazione dell'Istituto.
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. Nel 2021 è stato isolato 1 ceppo di *C.albicans* è risultato resistente a fluconazolo.
Per quanto riguarda *C.auris*, sono state osservate 2 colonizzazioni, 1 nel 2020 e 1 nel 2021, nessuna infezione invasiva

Episodi con isolamento di tossina di *C.difficile*
La malattia da *C.difficile* è poco studiata in età pediatrica, ma nell'adulto rappresenta un importante indicatore. In Istituto il dato è regolarmente monitorato nei report trimestrali secondo la procedura interna. I criteri applicati per la diagnosi dovrebbero essere conformi a quanto riportato nelle procedure di Istituto, ma analisi a campione dell'appropriatezza delle richieste non hanno dato conformità assoluta a quanto indicato. È possibile, pertanto, una sovrastima dei casi realmente osservati, ma il dato è da ritenersi più accettabile di una sottostima a causa dell'importanza dell'infezione.

	2017	2018	2019	2020	2021
Numeri assoluti	47	58	43	27	43
Tasso/100.00 dimessi	32,12	40,97	29,17	21,44	32,51

Nel corso del 2021 si sono avuti numerosi casi sporadici (classe 1 secondo Albiger et al 2015) e almeno 1 casi di diffusione intra-reparto (classe 2a secondo Albiger et al 2015).

Uso degli antibiotici

Lo studio dell'uso degli antibiotici in pediatria è particolarmente critico per l'assenza delle cosiddette DDD (daily definded doses), parametro indicato dall'OMS per la misura dell'utilizzo degli antibiotici nell'adulto (World Health Organization 2002). Uno studio eseguito presso l'Istituto (al momento in considerazione presso una rivista scientifica internazionale per la pubblicazione) dimostra che un approccio specifico pediatrico (Montecatine-Alonso 2019; Viallanueva-Bueno 2021) non è strettamente necessario in quanto i dati di confronto con la DDD indicata da WHO sono assolutamente sovrapponibili.
Sono riportati i dati delle DDD/anno per meropenem e vancomicina.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
meropenem	1008,3	1284,0	1285,5	1698,3	1546,7	2047,0	2489,7	1616,5	1652,2	1672,3
vancomicina	1094,5	1015,5	821,3	1243,5	905,5	1263,3	1184,3	871	1015,3	793,8

È al momento in fase di studio la possibilità di correlare le DDD dei farmaci con i ceppi isolati da infezione invasiva

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. 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.

	Febbraio	Novembre
	Prevalenza (%)	Prevalenza (%)
Almeno 1 antibiotico	34	37
Terapia di ICA	18	15
Profilassi medica da protocollo	32	42
Profilassi chirurgica 1 dose/1 giorno	0	1,4
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.

CONSIDERAZIONI CONLCUSIVE SUI DATI 2021

Infezioni correlate all'assistenza (ICA)

Nel 2021 sono ripresi gli studi di prevalenza delle ICA, secondo la procedura ECDC. La prevalenza di queste complicanze è risultata del 6% in entrambe le rilevazioni, in linea con quanto osservato almeno negli ultimi due anni pre-pandemia e assolutamente in linea con gli studi multicentrici europei. I reparti in cui queste infezioni sono tra quelli in cui è più probabile osservare questi eventi a causa della complessità dei pazienti gestiti.

Nell'ambito della prevalenza delle infezioni correlate all'assistenza il Gaslini si mantiene su bassi livelli di prevalenza e si dimostra in linea con quanto avviene in altri ospedali con caratteristiche analoghe

Infezioni invasive da batteri resistenti agli antibiotici – secondo monitoraggio ECDC

In generale, si deve sottolineare che i numeri assoluti siano piuttosto bassi. Tuttavia, aggregando le infezioni per macro-gruppi si nota che *Enterobacteriales* rappresentano la parte più consistente dei patogeni isolati, seguite da MRSA ed enterococchi.

Enterobacteriales: nel 2021 la percentuale di infezioni invasive con isolamento di ceppi resistenti ai diversi farmaci si è mantenuta in linea con quella degli anni precedenti per la stragrande maggioranza delle molecole. Si deve tuttavia segnalare un incremento delle resistenze al ceftazidime e la comparsa di (sporadici) episodi dovuto a ceppi resistenti a meropenem, pur senza cluster epidemici. Sarà importante mantenere monitorato il fenomeno considerando anche l'incremento delle colonizzazioni, e la presenza non irrilevante di carbapenemasi non sensibili a ceftazidime-avibactam (VIM, NDM) unico farmaco registrato per uso pediatrico attivo vs. alcune carbapenemasi, e la presenza di ceppi con ridotta sensibilità o addirittura resistenti a cefiderocol (farmaco attivo teoricamente vs. tutte le carbapenemasi), in deciso aumento tra 2020 e 2021. Il dato merita attenzione e monitoraggio prospettico. Per quanto riguarda il confronto delle proporzioni di resistenze osservate al Gaslini con i dati Italia-ECDC del 2020, per *E.coli* la situazione è sicuramente più favorevole, anche se non è trascurabile il 14% di resistenza a ciprofloxacina (farmaco il cui uso dovrebbe essere quanto meno ristretto in età pediatrica). La percentuale di resistenza di questo patogeno a meropenem non può essere valutata in quanto riferita ad un singolo ceppo isolato. Anche per quanto riguarda *K.pneumoniae* il dato epidemiologico del Gaslini è migliore di quello di Italia-ECDC 2020 anche considerando le infezioni da ceppi resistenti ai carbapenemi nel loro complesso.

Allo scopo di mantenere un elevato livello di attenzione si è anche indagata la presenza di ceppi resistenti a cefiderocol in soggetti portatori di ceppi con carbapenemasi, ed è stata notata la presenza di casi in cui il farmaco presentava una MIC sul breakpoint ed altri in cui il ceppo era resistente. Dato l'uso ristretto in Istituto (farmaco non approvato per uso pediatrico utilizzato solo in soggetti adulti o previa autorizzazione del Comitato Buon Uso del Farmaco) il dato è preoccupante e merita di mantenere elevata l'attenzione.

S.aureus: è il secondo patogeno per frequenza, con una percentuale non trascurabile di MRSA che comunque è in riduzione rispetto al passato, e anche il numero assoluto di ceppi è basso. Il dato è molto inferiore a quello di Italia-ECDC 2020. La distribuzione per fasce di età presenta valori leggermente più elevati nei più piccoli, in linea (in termini relativi) con i dati generali per l'Italia.

Enterococchi: la maggioranza è rappresentata da *E.faecalis*. In generale (*E.faecalis* ed *E.faecium*) la proporzione di ceppi con resistenza ad ampicillina è inferiore a quella riportata da Italia-ECDC 2020, ed è comunque quasi esclusivamente a carico di *E.faecium*. Anche nel caso degli enterococchi la maggior parte delle infezioni si è osservata nei pazienti più piccoli. Per quanto riguarda la resistenza a vancomicina la proporzione è superiore a quella di Italia-ECDC 2020, ma si tratta di un singolo caso osservato. Considerata comunque la presenza di pazienti colonizzati è assolutamente necessario continuare a mantenere un elevato livello di controllo.

Altri patogeni monitorati (incluse condizioni non monitorate da ECDC)
P.aeruginosa, *S.maltophilia*, *A.baumannii*: nel 2021 non si sono osservati ceppi di *P.aeruginosa* o *S.maltophilia* resistenti ai farmaci, mentre si è osservato un singolo ceppo di *A.baumannii* resistente.

Candida: nel 2021 si è osservato un incremento del tasso di infezione invasiva da *Candida* rispetto ai 4 anni precedenti, pur in assenza di cluster epidemici. La resistenza a fluconazolo di *C.albicans* è risultata comunque contenuta. Nel 2020 e nel 2021 si sono osservate 2 eventi totali, separati tra di loro, di colonizzazione da *C.auris*, senza infezione invasiva e senza diffusione. Poiché l'isolamento di *C.auris* è soggetto a notifica si è stabilito di iniziare dal 2022 un programma di screening della colonizzazione per pazienti trasferiti in Istituto da reparti di terapia intensiva (neonatale e non) di altri ospedali.

C.difficile: si è confermata la tendenza alla riduzione degli episodi gastroenteritici con presenza di tossina di *C.difficile*. Nel corso del 2021 si sono avuti numerosi casi sporadici (classe 1 secondo Albiger et al 2015) e almeno 1 caso di diffusione intra-reparto (classe 2a secondo Albiger et al 2015).

Per il 2021 si conferma tendenza degli ultimi anni ad un incremento delle infezioni invasive da Gram-negativi e un aumento delle infezioni invasive da Candida. La proporzione delle infezioni invasive da batteri resistenti agli antibiotici e da altri patogeni considerabili di interesse osservata al Gaslini è sostanzialmente stabile nel tempo ed inferiore a quella riportata per l'Italia da ECDC nel 2020. Sono comunque presenti criticità che impongono di mantenere un elevato livello di attenzione e di aumentare in alcune situazioni il livello di sorveglianza.

Utilizzo degli antibiotici

È stato ripreso il monitoraggio sulla prevalenza dell'uso di antibiotici, che è risultato sostanzialmente in linea con gli anni precedenti con poco più di 1/3 pazienti che ricevevano almeno 1 antibiotico al momento della sorveglianza, per lo più per profilassi medica secondo protocollo di Istituto. Si sottolinea la bassa prevalenza di profilassi chirurgiche prolungate al di fuori dei protocolli e di trattamenti non giustificati in base al quadro clinico e/o agli isolamenti microbiologici.
Nel 2021 è stata valutata con successo la possibilità di utilizzare la DDD per il monitoraggio dell'uso degli antibiotici e sono stati raccolti dati retrospettivi fino al 2012, tali da poter ottenere una serie storica di durata sufficiente, per vancomicina e meropenem. Nel 2022 si cercherà di analizzare possibili correlazioni tra presenza di ceppi resistenti e utilizzo dei farmaci, sia in generale, sia analizzando specifiche unità operative considerate ad alto rischio per l'utilizzo di antibiotici a causa della presenza di pazienti particolarmente fragili.

Sulla base dei dati al momento disponibili l'utilizzo degli antibiotici al Gaslini sembra essere sufficientemente appropriato, anche se è ancora necessario attivare strumenti di monitoraggio più precisi, inclusa la valutazione del rapporto tra farmaci utilizzati e sensibilità ai farmaci dei principali patogeni.

Bibliografia

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

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

Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernandez-Llamazares CM et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. Enferm Infecc Microbiol Clin 2019; 37: 301-6.

Villanueva-Bueno C, Montecatine-Alonso E, Jimenez-Parrilla F et al. Antimicrobial defined daily dose in neonatal population. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed) 2021; https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.05.007