

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 2022

Redazione: 2023

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 Caveneghi, 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 2022 e 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.

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

Proporzioni batteri resistenti agli antibiotici isolati in corso di infezioni invasive (emoculture 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> accesso in data 17/2/2023.

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).

A partire dal 2022 la combinazione di ceftazidime-R e cefepime-S è stata utilizzata come marcatore surrogato di presenza di AmpC; la combinazione ceftazidime-R + cefepime-R + piperacillina-tazobactam-R è stata utilizzata come marcatore surrogato di presenza di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). I dati dei periodi precedenti (dal 2018) sono stati raccolti retrospettivamente.

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.

Analisi dell'uso degli antibiotici

Lo studio dell'uso degli antibiotici in pediatria è considerato 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 Norwegian Institute for Public Health 2023). Uno studio eseguito presso l'Istituto dimostra che un approccio specifico pediatrico (Montecatini-Alonso 2019; Viallanueva-Bueno 2021) non è strettamente necessario in quanto i dati di confronto con la DDD indicata da WHO sono assolutamente sovrapponibili (Castagnola et al 2023). Questo parametro viene ora regolarmente utilizzato per la valutazione dell'utilizzo degli antibiotici

Indici per la misurazione della complessità della casistica

Il peso medio (PM), è il rapporto tra i punti DRG prodotti (sommatoria) nella specifica disciplina della struttura ospedaliera considerata, e i dimessi dalla stessa. Più utile risulta l'indice di case-mix che consente di confrontare la diversa complessità della casistica trattata, ed è calcolato come rapporto fra il peso medio del ricovero di un dato erogatore ed il peso medio del ricovero nella casistica standard (nazionale). In questo caso, valori superiori all'unità indicano una casistica di complessità più elevata rispetto allo standard, mentre valori inferiori all'unità rappresentano una complessità minore.

Dati di ospedalizzazione e complessità della casistica

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
numero dimessi	16379	14750	14452	13704	13954	14633	14154	14742	12595	13225	13904
giornate di degenza	91723	91575	95201	96335	97018	95968	95505	96305	85607	88319	90149
peso medio ricoveri	0,99	1,02	1,06	1,1	1,09	1,08	1,15	1,11	1,09	1,12	1,08

Dati IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova e confronto con Italia ultimo dato disponibile (dati ECDC)

Infezioni Invasive

Andamento epidemiologico delle infezioni invasive dall'inizio del monitoraggio (i dati 2012-2016 sono stati raccolti per i patogeni indicati nel 2017 e non è disponibile il dato per *S.maltophilia*)

Anno	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Totali	162	118	119	136	142	136	168	146	154	207	180
Tasso /10.000 dimessi	98,9	80	82,3	99,2	101,8	92,9	118,7	99,0	122,3	156,5	129,5
<i>S.aureus</i>	26 (16)	15 (13)	25 (21)	25 (18)	37 (26)	22 (16)	40 (24)	56 (38)	45 (29)	51 (25)	40 (22)
Tasso /10.000 dimessi	15,9	10,2	17,3	18,2	26,5	15,0	28,3	38	35,7	38,6	28,8
<i>Enterococcus spp</i>	33 (20)	23 (19)	21 (18)	37 (27)	19 (13)	21 (15)	33 (20)	14 (10)	15 (10)	18 (9)	29 (16)
Tasso /10.000 dimessi	20,1	15,6	14,5	27	13,6	14,4	23,3	9,5	11,5	13,6	20,9
Enterobacterales	75 (46)	55 (47)	50 (42)	72 (53)	54 (38)	60 (44)	70 (42)	53 (36)	53 (34)	60 (29)	64 (36)
Tasso /10.000 dimessi	45,8	37,3	34,6	52,5	38,7	41	49,5	36	42,1	45,4	46
<i>P.aeruginosa</i>	11 (7)	12 (10)	10 (8)	18 (13)	12 (8)	11 (8)	9 (5)	9 (6)	9 (6)	8 (4)	12 (7)
Tasso /10.000 dimessi	6,7	8,1	6,9	13,1	8,6	7,5	6,4	6,1	7,1	6	8,6
<i>Acinetobacter sp</i>	7 (4)	2 (2)	1 (0,8)	4 (3)	2 (1,4)	7 (5)	2 (1,2)	8 (5)	8 (5)	6 (3)	5 (3)
Tasso /10.000 dimessi	4,3	1,4	0,7	2,9	1,4	4,8	1,4	5,4	6,4	4,5	3,6
<i>S.maltophilia</i>	-	-	-	-	-	2 (1,5)	1 (0,6)	3 (2)	3 (2)	2 (1,4)	2 (1,1)
Tasso /10.000 dimessi						1,4	0,7	2	2,4	1,5	1,4
<i>Candida spp.</i>	10 (6)	11 (9)	12 (10)	14 (10)	18 (13)	9 (7)	9 (5)	4 (3)	7 (5)	11 (5)	13 (7)
Tasso /10.000 dimessi	6,1	7,5	8,3	10,2	12,9	6,2	6,4	2,7	5,6	8,3	9,3

- Dato non disponibile; i numeri tra parentesi sono % del totale

Infezioni Correlate Alle Pratiche Assistenziali (ICA)

La tabella riporta i dati di prevalenza delle ICA negli anni, raccolti secondo le modalità indicate dall'ECDC

Periodo	2013	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2022	2021		2022	
	giu-lug	gen	lug	feb	ott	apr	nov	mar	nov	apr	nov	apr	dic	ND	feb	nov	giu	dic
Percentuale pazienti con ICA	4	4	8	5	5	5	5	8	6	5	4	6	5	ND	6	6	5	5

ND=non disponibile a causa della pandemia COVID-19

Una prevalenza di ICA $\geq 10\%$ dei ricoverati al Gaslini nel 2022 è stata osservata nelle seguenti UO

Giugno	Prevalenza (%)	Dicembre	Prevalenza (%)
Oncologia	29	Oncologia	11
Terapia intensiva neonatale e pediatrica	17	Terapia intensiva neonatale e pediatrica	35
Patologia neonatale	14	Patologia neonatale	14
Terapia semi-intensiva COVID+	18	Malattie Infettive –COVID-H	11
		Chirurgia pediatrica	10

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

Infezioni invasive da *S.aureus*: sono stati osservati 40 episodi, di cui 5 (12,5%) da *S.aureus* meticillina-resistente (MRSA).

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	2021	ECDC- Italia 2021	2022
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)	14 (n=7)	30	12,5 (=5)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	0	4,15	6,57	2,15	2,33	9,89	8,82	12,7	5,3	-	3,6

- dato non disponibile, n=numero assoluto

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

Proporzione delle resistenze a meticillina per fasce di età

anni	IGG 2020	IGG 2021	ECDC - Italia 2021	IGG 2022
0-4	32,1 (n=9)	57,1 (n=4)	26,2	60 (n=3)
5-18	40,0 (n=10)	42,9 (n=3)	15,2	40 (n=2)

n=numero assoluto

Infezioni invasive da enterococchi sono stati osservati 29 episodi, di cui 15 (83%) da *E.faecalis* e 3 (17%) da *E.faecium*

Infezioni invasive da *Enterococcus* ampicillina-R

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ECDC - Italia 2021	2022
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)	17 (n=3)	E.faecalis 1,3 E.faecium 89,7	13,8 (n=4)
Tasso/10.000 dimessi	1,83	2,03	1,38	5,11	2,15	6,15	4,94	0,67	1,59	2,26		2,88

- dato non disponibile, n=numero assoluto

Proporzione delle resistenze ad aminopenicilline (cfr.ampicillina) per fasce di età

	Età (anni)	2020	2021	ECDC - Italia 2021	2022	
<i>E.faecalis</i>	0-4 anni	0	9,3 (n=14)	1,9	0 (n=0)	
	5-18	50 (n=1)	33,3 (n=1)	0	0 (n=0)	3 casi in 2 soggetti maggiorenni AMP-S
<i>E.faecium</i>	0-4	0	6,7 (n=1)	81	4 (100)	
	5-18	100 (n=1)	66,7 (n=2)	90	0 (n=0)	

n=numero assoluto

Proporzioni delle resistenze alla vancomicina (VRE)

Per *E.faecalis* nel 2022 la resistenza in Italia (dati ECDC) a vancomicina è risultata dell'1,5%, con nessun caso in età pediatrica; in Istituto non sono stati evidenziati ceppi di *E.faecalis* vancomicina-R

Infezioni invasive da *E.faecium*, VRE

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ECDC-Italia 2021	2022
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)	33 (n=1)	28,2	50 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	0,73	0	2,05	0	0	0	0,76		1,43

- dato non disponibile; n=numero assoluto

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

	Età (anni)	2020	2021	ECDC - Italia 2021	2022
<i>E.faecium</i>	0-4	0	33 (n=1)	34,1	100 (n=2)
	5-18	0	0	10,5	0 (n=0)

n=numero assoluto

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".

Anno	2019	2020	2021	2022
Numero assoluto	33	19	32	34
Tasso/10.000 dimessi	22,38	15,08	24,19	24,45

Infezioni invasive da Enterobacterales

Infezioni invasive da Enterobacterales: sono stati osservati un totale di 64 episodi, di cui *E.coli* (n=22), *Enterobacter spp* (n=13) e *K.pneumoniae* (n=12), 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 *Enterobacterales*

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
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)	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	1,43
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)	21 (n=12)
Tasso/10.000 dimessi	6,11	4,75	8,3	8,76	3,59	8,88	12,72	6,1	3,97	8,32	8,63
Cefepime proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	16 (n=11)	14 (n=6)	2 (n=1)	14 (n=7)	14 (n=8)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	7,8	4,1	0,7	5,1	5,75
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)	25 (n=14)
Tasso/10.000 dimessi	4,88	5,42	3,46	6,57	5,74	9,57	11,3	3,39	6,35	6,8	10,06
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)	2 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	0	2,03	1,38	1,46	1,43	0	1,41	1,36	3,17	0,76	0,72
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)	16 (n=9)
Tasso/10.000 dimessi	17,48	16,27	13,84	18,24	5,74	9,97	10,6	4,75	2,38	9,07	6,47
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)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	1,38	0,73	1,43	1,37	0,71	0	0	2,27	0
Ceftazidime R- e Cefepime S proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	14 (n=8)	8 (n=3)	4 (n=2)	5 (n=2)	7 (n=4)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	5,6	2,0	1,6	1,5	2,88
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	6 (n=4)	5 (n=2)	0 (n=0)	4 (n=2)	5 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	2,8	1,3	0	1,5	2,16
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	1 (n=1)	0 (n=0)	2 (n=1)	19 (n=6)	2 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	0,71	0	0,79	4,5	0,72

- dato non disponibile

Analisi degli isolamenti di Enterobacterales produttori di carbapenemasi (CPE)

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	2022
Numero assoluto di pazienti con almeno un isolamento di CPE	1	3	10	10	19	19	16	10	15	22	19
Numero di ricoveri con isolamento di CPE	1	3	12	15	18	28	19	10	15	23	19
Tasso/10.000 dimessi	6,1	2,03	8,3	10,95	12,89	19,13	13,42	6,78	11,90	17,39	13,66
Stadio epidemiologico	ND	ND	2a	2a	1	1	2a	1	1	2a	1
Numero di episodi infezioni invasive da CPE	0	2	2	1	2	2	1	0	0	3	0
% sulle infezioni invasive da enterobatteri	-	4,4	4,3	1,8	4,2	3,3	1,4	0	0	9,1	0
Tasso/10.000 dimessi	-	1,36	1,38	0,73	1,43	1,37	0,71	0	0	2,27	0

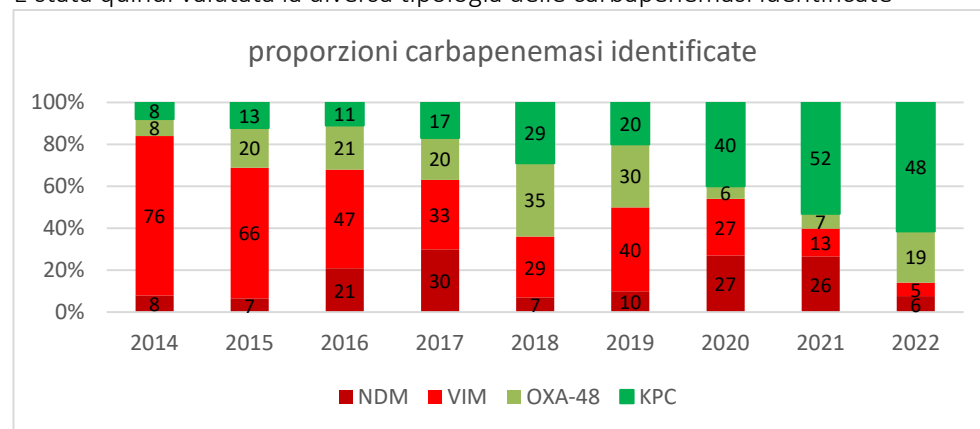
(*) dato riferito al periodo 2014-2015

(**) dato riferito alla sola K.pneumoniae

- dato non disponibile;

Nel corso del 2022 non si sono osservati casi di diffusione intra –reparto (stadio 1 secondo Albiger et al. 2015) o infezioni invasive,.

È stata quindi valutata la diversa tipologia delle carbapenemasi identificate



In Istituto è stata attivata una osservazione epidemiologica sui ceppi con ridotta sensibilità/resistenza a cefiderocol portatori di carbapenemasi

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	22	S (breakpoint)	Urinocoltura, broncolavaggio, emocoltura
2022	E.cloacae	VIM	10	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	NDM	17	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	KPC	12	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	KPC	13	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	KPC	13	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	OXA-48	14	R	Tampone rettale
	K.pneumoniae	KPC	20	R	Tampone rettale
	E.coli	NDM	20	R	Tampone rettale
	E.coli	OXA-48	22	S (breakpoint)	Tampone rettale

È stata infine 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)

Proporzioni e tassi di resistenza a diversi antibiotici utilizzati per la terapia

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ECDC Italia 2021	2022
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)	0 (n=0)	13,2 (*)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0,61	0	0	0,73	0,72	0	1,41	0	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)	14 (n=3)	32,5	37 (n=7)
Tasso/10.000 dimessi	3,66	2,71	1,38	4,38	2,87	3,53	4,24	3,39	2,38	2,27		5,03
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)	9 (n=1)	23,8	18 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	2,44	1,36	1,38	2,92	0,72	3,42	2,12	0	0,79	0,76		2,16
Cefepime proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	15 (n=4)	0 (n=0)	0 (n=0)	5 (n=1)		18 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						2,26
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)		0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
Piperacillina-tazobactam: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R) (ECDC usa aminopenicilline)	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)	14 (n=3)	58,9 (*)	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	9,77	8,14	4,84	8,03	1,43	2,83	3,52	3,39	0,79	2,27		0
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)	4 (n=1)	0,4	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,76		0
Ceftazidime R- e Cefepime S proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	0 (n=0)	0 (n=0)	11 (n=1)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						0
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	0 (n=0)	8 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						0
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	8 (n=2)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	8,3	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	1,41	0	0	0		0

(gentamicina, netilmicina, tobramicina); (**) riferita ad aminopenicilline

-dato non disponibile; (*) riferita ad aminoglicosidi

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

	2020		2021		ECDC Italia 2021		2022		
	0-4 anni	5-18 anni	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	4,5	9,1	12	28,7	38	40	1 paziente maggiorenne
Aminoglicosidi (IGG amikacina)	14,5	14,6	0	0	10,5	18,9	0	0	
Cefalosporine di 3° generazione (IGG ceftazidime)	17,8	22,5	4,5	0	11,5	24,7	23	0	
Carbapenemi (IGG meropenem)	1,2	2,2	4,5	0			0	0	
Cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi (IGG ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina)	5,7	9,0	0	0	3,4	10,8	0	0	
Piperacillina-tazobactam IGG (ECDC aminopenicilline)	20,0	0	4,5	9,1	-	-	0	0	

-dato non disponibile

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	2018	2019	2020	2021	ECDC - Italia 2021	2022
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)	0 (n=0)	30,1 (*)	8 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	1,22	0,68	0	1,46	0	0	0	0	0,79	0		0,72
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)	33 (n=6)	50	33 (n=4)
Tasso/10.000 dimessi	1,22	1,36	1,38	2,19	0	4,78	6,36	2,03	2,38	4,53		2,88
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)	39 (n=7)	53,3	33 (n=4)
Tasso/10.000 dimessi	1,83	2,03	2,08	1,46	0,71	4,1	7,06	3,39	1,59	5,29		2,88
Cefepime proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	39 (n=7)	36 (n=4)	14 (n=1)	46 (n=6)	-	33 (n=4)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						2,88
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)		0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	7,3	0	0	0	0	0,79	0		0
Piperacillina-tazobactam: proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R) (ECDC usa aminopenicilline)	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)	-	42 (n=5)
Tasso/10.000 dimessi	3,66	5,42	2,77	2,19	3,59	5,47	4,24	2,03	0,79	4,53		3,60
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)	10 (n=2)	26,7	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	1,46	0	0,68	0,71	0	0	1,51		0
Ceftazidime R- e Cefepime S proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	27 (n=7)	15 (n=1)	15 (n=1)	0 (n=0)		0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						0
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	18 (n=3)	66 (n=2)	0 (n=0)	9 (n=1)		25 (n=3)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						2,16
Amikacina+ceftazidime+ciprofloxacina proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	0 (n=0)	0 (n=0)	10 (n=1)	0 (n=0)	27,5	8 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-	0	0	0,79	0		0,72

-dato non disponibile; (*) riferita ad aminoglicosidi (gentamicina, netilmicina, tobramicina);

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

	2020		2021		ECDC Italia 2021		2022		
	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	0-4 anni	5-18 anni	2 pazienti maggiorenni
Fluorichinoloni (IGG ciprofloxacina)	28,4	50	2,7	5,5	38,6	39,3	25	50	
Aminoglicosidi (IGG amikacina)	12,5	0	0	0	37,9	23	0	25	
Cefalosporine di 3° generazione (IGG ceftazidime)	12,5	50	33,3	5,5	44,6	45,2	25	50	
Carbapenemi (IGG meropenem)	0	0	10	0	3,2	21,7	0	0	
Cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi (IGG ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina)	12,5	0	0	0	29,7	20,7	0	25	
Piperacillina-tazobactam IGG (ECDC aminopenicilline)	15,0	0	33,3	0	-	-	25	66	

Infezioni invasive da Gram-negativi non-fermentanti il lattosio

Nel 2022 sono state osservate 17 infezioni invasive da non Gram-negativi fermentanti il lattosio; i ceppi principali sono risultati: *P.aeruginosa* n=12 , *A.baumannii* n=3, *S.maltophilia* n=2.

Resistenze di *Pseudomonas aeruginosa* (n=12)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ECDC – Italia 2021	2022
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)	-	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)	0 (n=0)	18,6	22 (n=2)
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)		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)	0 (n=0)	19,1	22 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	4,38	0	1,37	0,71	0	0,79	0		
Cefepime proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	0 (n=0)	0 (n=0)	12 (n=1)	0 (n=0)		22 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						
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)	0 (n=0)	23,4	22 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	0	1,36	0	4,38	0,72	1,37	1,41	0	0,79	0		
Ceftazidime R- e Cefepime S proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	12 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)		22 (n=2)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						
Risistenza ad almeno 3 farmaci tra piperacillina/tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacina, amikacina, meropenem (selezionati su IGG) proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	-	-	-	-	-	-	0 (n=0)	0 (n=0)	12 (n=1)	0 (n=0)	-	0 (n=0)
Tasso/10.000 dimessi	-	-	-	-	-	-						
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)	0 (n=0)	16,4	11 (n=1)
Tasso/10.000 dimessi	0	0	0	2,19	0	0	0,71	0	0,79	0		

- dato non disponibile

Un ceppo pan-drug resistant è stato osservato nel 2015

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

	2020		2021		ECDC - Italia 2021		2022		
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	0-4 anni	5-18 anni	2 soggetti maggiorenni
Fluorichinoloni (IGG ciprofloxacina)	0	20	0	0	7,8	14,8	0	0	
Aminoglicosidi (IGG amikacina)	0	0	0	0	-	-	0	0	
Ceftazidime	0	20	0	0	9,8	26,9	25	0	
Carbapenemi (IGG meropenem)	0	20	0	0			0	0	
piperacillina-tazobactam	0	20	0	0	19,6	26,4	25	0	
Risistenza ad almeno 3 farmaci tra piperacillina/tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacina, amikacina, meropenem (selezionati su IGG) proporzioni ceppi R su totale testati (n=numero assoluto ceppi R)	0	12	0	0	-	-	0	0	

Resistenze di *Acinetobacter* sp. (n=5)

Nel 2022 sono stati isolati 3 ceppi di *A.baumannii* senza particolari resistenze (sensibili a amikacina, ciprofloxacina, meropenem e colistina).

Proporzione delle resistenze di *Acinetobacter* spp

Farmaco (proporzione di ceppi resistenti/testati, n= numero assoluto di ceppi R)	IGG 2020			IGG 2021			ECDC - Italia 2021			IGG 2022		
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	globale	0-4 anni	5-18 anni
Fluorichinoloni (cfr. ciprofloxacina)	15 (n=1)	0	33,3 (n=1)	16,6 (n=1)	0 (n=0)	16,6 (n=1)	88,1	13	57,6	0 (n=5)	0	0
Aminoglicosidi (cfr. amikacina)	15 (n=1)	0	33,3 (n=1)	16,6 (n=1)	0 (n=0)	16,6 (n=1)	85,1	17,4	54,7	0 (n=5)	0	0
Carbapenemi (cfr. meropenem)	0	0	0	16,6 (n=1)	0 (n=0)	16,6 (n=1)	86,9	13	59,4	0 (n=5)	0	0
Cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi (IGG ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina)	25 (n=1)	0	25 (n=1)	0	0	0	84,7	9,1	50,3	0 (n=5)	0	0

Resistenze di *Stenotrophomonas maltophilia* (n=2)

Nel 2022 sono stati isolati 2 ceppi di *S.maltophilia* entrambi sensibili a cotrimossazolo.

Isolamenti di ceppi di *Candida* da emocoltura

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Numeri assoluti	10	11	12	14	18	9	9	4	7	11	13
Tasso/10.000 dimessi	6,11	7,46	8,3	10,22	12,9	6,15	6,36	2,71	5,56	8,32	9,35

ECDC non riporta dati di infezioni da *Candida*. Il dato presentato è quindi soltanto per una valutazione dell'Istituto.

Nel 2021 è stato isolato 1 ceppo di *C.albicans* è risultato resistente a fluconazolo, nel 2022 i ceppi fluconazolo-R sono risultati 2 (*C.glabrata* in entrambi i casi).

Per quanto riguarda *C.auris*, sono state osservate 2 colonizzazioni, 1 nel 2020 e 1 nel 2021, nessuna infezione invasiva. Nel 2022 non sono stati osservati casi di colonizzazione da *C.auris*.

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	2022
Numeri assoluti	47	58	43	27	43	42
Tasso/10.000 dimessi	32,12	40,97	29,17	21,44	32,51	30,21

Nel corso del 2022 si sono avuti solo casi sporadici (classe 1 secondo Albiger et al 2015) e nessuna diffusione intra-reparto.

Uso degli antibiotici

Nel corso degli anni l'utilizzo degli antibiotici è stato monitorato anche attraverso gli studi di prevalenza, riportati nella tabella. I dati si riferiscono alla % di pazienti in trattamento antibiotico sul totale degli arruolati nello studio di prevalenza

Periodo	2013	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020	2021		2022	
	giu-lug	gen	lug	feb	ott	apr	nov	mar	nov	apr	nov	apr	dic	ND	feb	nov	giu	dic
Almeno 1 antibiotico	42	43	40	37	39	39	29	29	36	32	32	34	31	ND	34	37	28	27
Terapia di ICA	13	14	27	15	13	12	18	39	20	19	14	20	22	ND	18	15	19	21
Profilassi medica da protocollo	32	24	27	19	25	7	19	18	18	20	16	20	27	ND	32	42	40	27
Profilassi chirurgica 1 dose/1 giorno	9	10	10	10	13	7	10	9	12	12	11	14	9	ND	4	6	2	5
Profilassi chirurgica > 1 giorno	3	3	4	3	6	7	5	1	1	2	5	2	0	ND	7	4	5	3
Profilassi con farmaco/durata errati o indicazione sconosciuta	28	4	1	3	13	4	1	3	4	4	5	2	3	ND	3	3	1	2
Terapia di IC	24	47	27	51	35	63	45	46	45	55	49	40	28	ND	35	32	32	39
Totale antibiotici somministrati	173	168	139	151	139	134	94	94	137	110	119	133	106	ND	110	139	110	90

ICA= Infezione correlata all'assistenza, IC= infezione comunitaria, ND= non disponibile - nel 2020 non sono disponibili dati a causa delle problematiche legate alla pandemia COVID-19

Si rammenta 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-

La tabella riporta le DDD calcolate secondo la metodologia identificata in Istituto e l'utilizzo degli antibiotici (DDD/anno) in rapporto ai dati di ospedalizzazione per piperacillina/tazobactam, meropenem e vancomicina

	2018	2019	2020	2021	2022
Piperacillina-tazobactam	3246,9	2829,4	2839,1	3391,4	3141,7
DDD/1000 dimessi	229,4	191,9	225,4	256,4	225,9
DDD/1000 giornate	34,1	29,4	39,6	38,4	34,8
Meropenem	2435,0	1539,7	1571,3	1682,3	1377,3
DDD/1000 dimessi	172,0	104,4	124,7	127,2	99,0
DDD/1000 giornate	25,5	16,1	18,3	19,0	15,3
Vancomicina	1290,3	806,0	967,5	861,0	623,0
DDD/1000 dimessi	91,2	54,7	78,8	65,1	44,8
DDD/1000 giornate	13,5	8,4	11,3	9,7	6,9

Questi dati dovranno poi essere incrociati con gli isolamenti batterici e le sensibilità ai farmaci almeno per le emocolture. Sarà poi possibile valutare i consumi per singolo reparto, sempre in rapporto agli isolamenti batterici.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SUI DATI 2022

Infezioni invasive da batteri resistenti agli antibiotici – secondo monitoraggio ECDC

Nel corso degli ultimi 11 anni le **infezioni invasive** diagnosticate in Istituto hanno avuto un incremento, non solo in termini assoluti, ma anche come tassi in rapporto al numero dei dimessi e alle giornate di degenza ([pagina 3](#)). L'esame del **peso medio** dei ricoveri (per quanto possa essere un dato non sempre ben corrispondente alla complessità reale dei pazienti e che il Gaslini è anche la "pediatria" della città di Genova) negli ultimi anni presenta un valore stabilmente > 1 per cui l'aumento delle infezioni invasive è sostanzialmente associato ad una **complessità "media" importante** ([pagina 2](#)). A questo proposito si segnalano i risultati del "Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero" del 2020 (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3277_allegato.pdf)- ultimo disponibile- in cui nella fascia di età 0-14 la Regione Liguria presenta il PM più elevato a livello nazionale (1,07), dati analoghi erano presenti nei report dal 2016, con l'eccezione del 2017 in cui la Liguria risultava al 2° posto (https://cerca.ministerosalute.it/search?q=rapporto+SDO&client=defaultPORT_front-end&proxystylesheet=defaultPORT_front-end&site=default_collection&output=xml_no_dtd&filter=p). Confrontando i dati con il PM per anno dell'Istituto è verosimile che il risultato sia sostenuto dalla presenza del Gaslini. In questo contesto gli studi di prevalenza delle ICA effettuati nel corso degli anni hanno mostrato che la percentuale di pazienti con ICA è sostanzialmente stabile per cui si può ipotizzare che in termini "relativi" vi sia stato un aumento del numero di infezioni invasive associate ad ICA, ma che sia anche aumentato il numero di soggetti provenienti dall'esterno con una infezione invasiva e quindi di maggiore complessità. In questo senso la **percentuale di ICA costante ed in linea con i dati europei negli ospedali pediatrici**, media 6,5% (95%CI 6,1-6,8) indipendentemente dalla casistica gestita (Zingg et al. 2017) in presenza di una complessità importante deve essere considerata un successo da parte dell'Istituto. ([pagina 4](#)).

Scendendo nello specifico delle infezioni monitorate, sulle cui valutazioni si deve comunque tener conto del fatto che spesso si tratta di numeri assoluti piuttosto piccoli:

- ***S.aureus*** ([pagina 5](#)): nel 2022 ha rappresentato l'eziologia di circa 1/5 di tutte le infezioni invasive risultando il singolo patogeno isolato con maggior frequenza, sia pure con un trend in discesa a partire dal 2020 che si è osservato anche per la proporzione di isolamenti di MRSA, che è inferiore a quella riportata da ECDC per l'Italia (dato del 2021). Le proporzioni di isolamenti di MRSA per fasce di età sono "in linea" con i dati ECDC (> nella fasce 0-4 anni), ma con percentuali molto più elevate, dato verosimilmente correlato con i bassi numeri assoluti di episodi diagnosticati (n=5). La riduzione globale delle proporzioni di ceppi di MRSA si accompagna anche alla riduzione dell'incidenza delle infezioni da MRSA come dimostrato dal trend di episodi/10.000 dimissioni. Pur non essendosi osservati episodi dovuti a ceppi con MIC per vancomicina > 1 mg/l vi sono problematiche correlate con la terapia di queste forme e l'uso degli antibiotici che sono commentate nella sezione specifica ([pagina 19](#)).
- ***Enterococcus spp*** ([pagina 6](#)):, anche in questo caso i numeri assoluti sono piccoli (soprattutto per *E.faecium*) per cui la valutazione delle proporzioni di ceppi resistenti è aleatoria, in particolare per VRE. Negli ultimi anni si osserva una discesa della percentuale di ceppi ampicillina-R, ma il tasso rispetto alle dimissioni è stabile-in modesto aumento. La distribuzione per fasce di età (con i limiti dovuti all'esiguità della casistica) è sé difforme da quella presentata da ECDC, ma i bassi numeri alterano il confronto. Il tasso di soggetti colonizzati da VRE appare costante, ma non vi sono stati cluster di diffusione intra-reparto ([pagina 7](#)).
- **Enterobacterales** ([pagine 8-14](#)): negli ultimi 3 anni hanno rappresentato la classe di patogeni più frequentemente isolati in corso di infezioni invasive. Nel 2022 una proporzione di ceppi resistenti > 10% è stata rilevata per ceftazidime, cefepime, piperacillina-tazobactam e ciprofloxacina (quest'ultima è risultata la più alta malgrado la restrizione d'uso raccomandata a livello generale e l'assenza di uso "empirico" e la restrizione d'uso in terapia mirata vigente in Istituto)

([pagina 8](#)). Nel corso del 2022 non si è osservato nessun episodio dovuto a ceppi resistenti a meropenem nonostante la presenza in Istituto di pazienti portatori di carbapenemasi. Nel 2022 non si sono osservati casi di diffusi intra-reparto (stadio 1 secondo Albiger et al. 2015) ([pagina 9](#)), confermando l'efficacia del protocollo di contenimento di questa tipologia di batteri (dimostrato anche dall'assenza di diffusione di VRE). Per quanto riguarda le resistenze ai farmaci sottolinea come i ceppi ceftazidime-R e cefepime-S (verosimile presenza di AmPC) sono risultati il 7%, con valori un po' superiori a quelli degli ultimi anni, così come quello dei ceppi presumibilmente portatori di ESBL (resistenza concomitante a ceftazidime, cefepime e piperacillina-tazobactam. Infine la proporzione di ceppi resistenti ad aminoglicosidi + cefalosporine di 3° generazione + chinolonici è risultata solo del 2%. Data l'assenza di resistenza al meropenem si può affermare che in Istituto in linea di massima le infezioni invasive da Gram-negativi possono essere curate abbastanza facilmente. Tuttavia la presenza di carbapenemasi resistenti ai farmaci più nuovi (NDM e VIM) ([pagina 9](#)) pone difficoltà sulla terapia di possibili infezioni invasive (anche alla luce delle problematiche di registrazione dei nuovi farmaci in pediatria e all'introduzione di registri autorizzativi nazionali e regionali, con necessità di usi fuori indicazione sempre più frequenti e burocraticamente complicati), a cui si aggiunge la presenza di ceppi portatori di carbapenemasi resistenti o con ridotta sensibilità a cefiderocol in evidente aumento negli ultimi anni ([pagina 10](#)). Al fine di ottenere un confronto con i dati pubblicati da ECDC per l'Italia per le Enterobacterales sono state valutate le resistenze specifiche di

- ***E.coli***: la proporzione di resistenza più elevata è stata osservata per ciprofloxacina (37%), nonostante le restrizioni all'uso del farmaco, in linea con quanto riportato da ECDC per l'Italia, seguita dalla resistenza a ceftazidime. Per l'Istituto non sono disponibili dati di resistenza alle aminopenicilline (ampicillina, amoxicillina), mentre non si rilevano resistenze alle ureidopenicilline+inibitore delle beta-lattamasi, dato non monitorato da ECDC. Si noti come in Istituto non vi siano ceppi di *E.coli* resistenti all'amikacina, a fronte del 13% di resistenza ad altri aminoglicosidi riportata da ECDC. Infine non vi è presenza di ceppi AmPC o ESBL-produttori né ceppi resistenti ad aminoglicosidi + cefalosporine di 3° generazione + chinolonici, che rappresentano circa l'8% dei ceppi di *E.coli* segnalati da ECDC ([pagina 11](#)). Si noti inoltre come le proporzioni di ceppi di *E.coli* resistenti ai diversi farmaci suddivisi per fasce di età risultino superiori nella fascia dei pazienti più piccoli, mentre a parte i chinoloni, siano in linea (carbapenemi) o inferiori rispetto al dato italiano. Anche in questo caso i numeri piccoli potrebbero rendere i risultati meno affidabili ([pagina 12](#)).
- ***K.pneumoniae***: presenta percentuali di resistenza agli antibiotici superiori a quelle di *E.coli*, ma sempre e comunque al di sotto di quelle riportate da ECDC, e si rimarca l'assenza di ceppi resistenti ai carbapenemi a fronte di un 27% a livello italiano ([pagina 13](#)). Anche per la distribuzione per fasce di età i dati dell'Istituto non sono troppo difforni dal dato italiano, ma il basso numero assoluto di casi rende il dato (frazionato) meno attendibile ([pagina 14](#)).
- ***P.aeruginosa***: risulta la più frequente tra i ceppi "non fermentanti il lattosio", con una proporzione di isolamenti sostanzialmente costante nel tempo. In questo caso le proporzioni di ceppi resistenti sono molto simili a quelle riportate per l'Italia da ECDC, ma i bassi numeri assoluti rendono questo dato meno solido ([pagina 15](#)). Per quanto riguarda le resistenze per fasce di età le resistenze si osservano nei soggetti più piccoli, ma dato l'esiguo numero di pazienti (totale n=5) questo dato è verosimilmente poco attendibile ([pagina 16](#)).
- ***Acinetobacter spp.***: i suoi isolamenti risultano percentualmente (e in termini assoluti) scarsi. Per quanto riguarda le resistenze ai farmaci monitorati da ECDC non si sono rilevate resistenze né in generale né per fasce di età, dato ben al di sotto dei report dell'ECDC per l'Italia ([pagina 16](#)).
- ***S.maltophilia***: patogeno non monitorato da ECDC; i suoi isolamenti risultano percentualmente (e in termini assoluti) scarsi e mantengono la sensibilità al cotrimossazolo, farmaco di riferimento per la terapia (<http://eucast.org>) ([pagina 16](#)).

- **Candida spp**: risulta il 4° gruppo come frequenza di isolamenti da infezione invasiva. La sua frequenza al momento non è monitorata da ECDC. Negli ultimi anni si è osservato un trend di incremento degli isolamenti di questi patogeni, pur senza raggiungere i valori del 2018. Il dato merita attenta osservazione ([pagina 17](#)). In compenso non si sono osservati casi di infezione o colonizzazione da *C.auris* (soggetta a notifica).
- **C.difficile (episodi con presenza di tossina)**: la frequenza al momento non è monitorata da ECDC. La malattia da *Clostridioides difficile* è poco studiata in età pediatrica, ma nell'adulto rappresenta un problema importante. In Istituto il dato è regolarmente monitorato. I criteri applicati per la diagnosi dovrebbero essere conformi a quanto riportato nelle procedure di Istituto, ma analisi a campione sull'appropriatezza prescrittiva dell'esame hanno dimostrato la presenza di richieste non conformi alle indicazioni. È pertanto possibile una sovrastima dei casi, ma il fatto è da ritenersi più accettabile di una sottostima a causa della possibilità di diffusione e di gravi quadri clinici dovuti a questa infezione. Si noti come, con queste avvertenze, il tasso di isolamenti sia piuttosto stabile nel corso degli ultimi anni ([pagina 17](#)).

Utilizzo degli antibiotici

La misurazione dell'utilizzo degli antibiotici è considerato un cardine del controllo delle resistenza ai farmaci da parte dei batteri.

In Istituto l'appropriatezza prescrittiva è stata monitorata in corso degli studi di prevalenza e nel corso degli anni si è osservata una progressiva tendenza alla riduzione della proporzione di pazienti trattati riduzione in terapia antibiotica, che nel 2022 ha toccato il suo valore più basso, e con una netta riduzione delle somministrazioni errate o senza indicazione. IL 2022 è stato l'anno in cui negli studi di prevalenza è stato osservato il più basso numero di antibiotici somministrati ([pagina 18](#)).

Più recentemente è stata introdotta la misurazione delle DDD di 3 antibiotici utilizzati per la terapia delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici ([pagina 18](#)). L'utilizzo di questo parametro si è rivelato utile per il monitoraggio della terapia delle batteriemie da MRSA con identificazione di condizioni a maggior rischio di terapia inappropriata a causa di situazioni particolari e della cinetica dei farmaci normalmente consigliati (Valentino et al 2023).

- **Piperacillina-tazobactam** è molto usata in terapia empirica e questo si riflette sul numero di DDD/anno, anche se osserva una flessione dell'utilizzo
- **Meropenem** è sottoposto a prescrizione "controllata" e il suo utilizzo "empirico" è molto ristretto. Si osserva nel corso degli anni una progressiva riduzione del numero DDD, malgrado l'utilizzo di "alte dosi" in particolari condizioni cliniche o di patogeni con ridotta sensibilità al farmaco
- **Vancomicina** negli ultimi anni si è rivelata con minore efficacia nella terapia delle batteriemie da MRSA, tuttavia è ancora utilizzata nella terapia delle infezioni da stafilococchi coagulasi-negativi meticillina-resistenti e in terapia empirica in condizioni particolari, pur essendo prevista una generale restrizione d'uso. In generale, comunque, nonostante l'uso empirico il suo utilizzo globale si è ridotto

L'utilizzo di particolari molecole per la terapia di infezioni resistenti agli antibiotici (ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, cefiderocol, colistina, teicoplanina, daptomicina, dalbavancina) è strettamente controllato e la prescrizione solo sulla base di consulenza infettivologica.

Sulla base di questi dati si può affermare che l'utilizzo degli antibiotici in Istituto è sostanzialmente appropriato.

Nel prossimo futuro si dovrà cercare di correlare la dispensazione di farmaci agli isolamenti di particolari patogeni, sia a livello globale di Istituto, sia di singole unità operative, valutando anche l'utilizzo di altre molecole.

Bibliografia

Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062. Erratum in: *Euro Surveill.* 2015;20(49). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30089.

Castagnola E, Lorenzi I, Barabino P, Pistorio A. Antibiotic defined daily dose in pediatrics. A single center study to proof the principle that a specific pediatric definition could be not needed. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jan 27:S2529-993X(23)00027-8.

Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacín P, Llorente-Gutiérrez J, Gómez-Travecedo Calvo MT, Esquivel-Mora MD, Pérez-Rodrigo I, Cisneros JM, Goycochea-Valdivia WA, Neth O; Paediatric Antimicrobial Defined Daily Dose Study Group (KiDDDs). Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37:301-306.

Valentino MS, Borgia P, Deut V, Lorenzi I, Barabino P, Ugolotti E, Mariani M, Bagnasco F, Castagnola E. Changes in the use of antibiotics for methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infections in children: a 5-year retrospective, single center Study. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:216.

Villanueva-Bueno C, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Fernández-Llamazares CM, Manrique-Rodríguez S, Zamora-Flores E, Dolz E, Fernández-Polo A, Catillo-Salinas F, Comuñas J, Gallego-Fernández C, González-López M, Gómez-Trevecido Calvo MT, Gázquez-Pérez R, Álvarez Del Vayo-Benito C, Gil-Navarro MV; Paediatric Antimicrobial Defined Daily Dose Study Group (KiDDDs). Antimicrobial defined daily dose in neonatal population. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021:S0213-005X(21)00191-9.

Joint World Health Organization (WHO) –European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data> ;

Norwegian Institute for Public HealthWHO Collaborating Center for Statistics in Microbiology. ATC/DDD Index J Antinfectives for Systemic Use. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02; data di accesso Aprile 2023

Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C; ECDC PPS study group. 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 Infect Dis*. 2017;17:381