

INFEZIONI INVASIVE E MONITORAGGIO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI

Report Istituto Giannina Gaslini – Genova per l'anno 2023

Redazione: 2024

A cura di:

Elio Castagnola, UO Malattie Infettive

Con la collaborazione di:

Marcello Mariani, UO Malattie Infettive

Daniela La Masa, Servizio Controllo Infezioni Ospedaliere

Roberto Bandettini, Laboratorio di Analisi

Chiara Giuliano, Fulvia Cavenenghi, Ines Lorenzi, Centro Controllo Direzionale e Servizio Qualità

Aspetti metodologici

L'analisi si riferisce agli isolamenti degli ultimi 5 anni (2019-2023) ed è così articolata

Epidemiologia delle infezioni invasive

Si basa su

- analisi della **frequenza degli isolamenti** di patogeni da emocoltura o liquor-coltura, esclusi i comuni contaminanti cutanei, misurata come tasso (numero di eventi/10000 dimessi). In caso di episodi ripetuti dallo stesso patogeno nello stesso paziente si sono considerati come eventi separati (e quindi sono stati registrati) quelli per cui vi era un intervallo di almeno 2 settimane tra le 2 colture positive.
- monitoraggio della **percentuale di ceppi resistenti** agli antibiotici usati in Istituto di alcuni patogeni specifici monitorati negli studi internazionali, confrontate con i dati pubblicati da ECDC per l'Italia riferiti all'ultimo anno disponibile (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> - Data di accesso: 15/4/2024). La sensibilità/resistenza agli antibiotici è stata definita secondo i criteri EUCAST dell'anno di riferimento (www.eucast.org). 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). La combinazione di ceftazidime-R e cefepime-S è stata utilizzata come marcatore surrogato di presenza di beta-lattamasi 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 di resistenza sono stati riportati anche in termini tassi di ceppi resistenti/10.000 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. L'Allegato A riporta questi dati di ospedalizzazione utilizzati per il calcolo dei tassi.
- monitoraggio delle **colonizzazioni** da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (**CRGN**), enterococchi resistenti a vancomicina (**VRE**) e **Candida auris** e valutazione della frequenza di episodi di gastroenterite con presenza di tossina di **C.difficile**. La diffusione all'interno dell'Istituto di CRGN, VRE e **C.auris** è stata riportata utilizzando criteri riconosciuti a livello internazionale (Albiger et al 2015)

Monitoraggio e analisi dell'uso degli antibiotici

Le analisi sul consumo e l'appropriatezza dell'uso degli antibiotici sono fatte considerando i dati epidemiologici delle batteriemie pur avendo ben chiaro il fatto che queste rappresentano una frazione delle infezioni e che oltre ad altre localizzazioni infettive vi sono numerosi usi "empirici" (cioè in assenza di una documentazione microbiologica) e in profilassi. Nel corso degli anni si sono rese necessarie variazioni nei dosaggi di alcuni farmaci (aumento delle dose e/o della frequenza di somministrazione) indotte dalla comparsa di fenomeni di ridotta sensibilità, fino alla resistenza che determina cambiamenti di molecole. Questi aspetti sicuramente determinano variazioni in aumento del consumo di alcune molecole, mentre in altri casi se ne è osservata una riduzione per perdita di efficacia o impossibilità ad ottenere/mantenere concentrazioni terapeutiche adeguate, condizioni che hanno determinato una riduzione dell'uso di alcuni farmaci.

Le valutazioni sono state effettuate sui farmaci a somministrazione endovenosa e considerando la quantità di consegnato dalla UO Farmacia all'interno dell'Istituto. Il consumo degli antibiotici è valutato mediante l'utilizzo della

DDD (daily defined doses), parametro indicato dall'OMS per la misura dell'utilizzo degli antibiotici nell'adulto (https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02; https://atcddd.fhi.no/ddd/list_of_ddd_combined_products), che è risultato sufficientemente affidabile anche per l'età pediatrica (Castagnola et al. 2023). Al momento attuale l'analisi è limitata ai soli farmaci utilizzati per **somministrazione endovenosa** e la quantità misurata è quella consegnata dalla UO Farmacia alle diverse UO dell'Istituto.

Per l'analisi dell'appropriatezza delle prescrizioni si sono utilizzati diversi parametri:

- DDD dei diversi farmaci rapportate a 100 dimessi e a 100 giornate di ricovero (Kuster et al 2008) e in rapporto alla complessità della casistica gestita misurata con
 - o tasso di batteriemie
 - o *Peso medio DRG*: considerabile quale proxy della complessità della casistica trattata e con il quale si è calcolato
 - o *Indice di Case-Mix* (Kuster et al 2008): rapporto fra il peso medio del ricovero dal l'Istituto ed il peso medio del ricovero nella casistica nazionale pubblicata sul sito del Ministero della Salute (disponibile al momento fino all'anno 2021 e comunque riferito alla fascia di età 0-14 anni) (https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=ricoveriOspedalieri&id=1237&lingua=italiano&menu=v), consente di confrontare la diversa complessità della casistica trattata. Valori > 1 indicano una casistica di complessità più elevata rispetto allo standard, mentre valori inferiori all'unità rappresentano una complessità minore.
- **AWaRe**: classificazione degli antibiotici proposta da OMS (A=aware, utilizzo consapevole, W watch, utilizzo controllato, R reserve, utilizzo ristretto) (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>; Klein et al 2021) per indicare farmaci con uso più "libero" rispetto ad altri per i quali è necessario mantenere un controllo al fine di preservarne l'efficacia nel tempo. Obiettivo indicato dall'OMS per l'uso degli antibiotici è che il 60% del consumo nazionale dovrebbe essere A. Inoltre è stato calcolato il rapporto A/W per ciascun anno come ulteriore indice di corretto impiego (Zaffagnini et al 2024).
- **Drug Resistance Index (DRI)** indice composito che combina la capacità degli antibiotici di curare le infezioni (percentuale di ceppi resistenti) con l'estensione del loro uso nella pratica clinica (percentuale di consumo di un farmaco o gruppo di farmaci); fornisce una misura aggregata dell'efficienza/efficacia di farmaci/terapie disponibili che può essere valutata nel tempo (Laxminarayan et al 2011; Klein et al 2019; Ciccolini et al 2015; Chen et al 2017; Patrick et al 2015; [https://resistancemap.onehealthtrust.org/DRI.php#:~:text=The%20Drug%20Resistance%20Index%20\(DRI,their%20use%20in%20clinical%20practice\)](https://resistancemap.onehealthtrust.org/DRI.php#:~:text=The%20Drug%20Resistance%20Index%20(DRI,their%20use%20in%20clinical%20practice))). Secondo alcuni Autori (Vandenbroucke-Grauls et al 2019) DRI potrebbe non essere un buon indice a livello di regione o nazione poiché include "l'uso totale di antibiotici" che nella maggior parte dei casi avviene a livello comunitario, mentre le infezioni più gravi si registrano a livello ospedaliero, aspetto che lo rende per altro adatto all'utilizzo nella realtà dell'Istituto. L'indice è stato inoltre utilizzato da AIFA nell'ultimo rapporto disponibile sull'uso degli antibiotici in Italia (<https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2021>). Si utilizzano 2 indici diversi
 - o **DRI adattativo** o dinamico: misura la percentuale annuale di perdita nell'efficacia dell'antibiotico espressa come un indice di resistenza/inefficacia, tuttavia per rendere più chiaro il concetto si può utilizzare il reciproco del DRI identificato come *Drug Effectiveness Index* (DEI=1-DRI)(Ciccolini et al 2015). Poiché però il consumo di antibiotico può variare in risposta a cambiamenti nelle proporzioni di resistenza dei patogeni isolati, il trend può essere confrontato con il caso controfattuale dove il consumo di antibiotico rimane fisso a un anno "base" (DRI fisso).
 - o **DRI fisso** o statico: valuta in che misura l'uso degli antibiotici si è adattato in risposta alla comparsa di resistenze e il peso che ne sarebbe conseguito se i modelli di utilizzo degli antibiotici non fossero cambiati rispetto ad un anno "indice". L'uso "statico" del DRI consente di valutare la misura in cui il consumo di farmaco si è adattato in risposta alla comparsa di resistenze/minore efficacia. In sintesi, un aumento del DRI dinamico suggerisce una riduzione dell'adeguatezza del trattamento, mentre l'aumento del DRI statico suggerisce una riduzione dell'efficienza della terapia per trattare un dato patogeno.

La differenza tra DRI adattativo e fisso aiuterebbe a quantificare il contributo delle prescrizioni adattative, cioè in quale quantità le scelte terapeutiche sono cambiate per compensare l'aumento delle resistenze (Chen et al 2017).

L'uso degli antibiotici è monitorato anche all'interno degli studi di prevalenza (2/anno eccetto 2020 causa cambiamenti organizzativi per pandemia da COVID-19) effettuati secondo le modalità indicate da ECDC, come

proporzioni di pazienti che ricevevano almeno 1 antibiotico, per terapia di infezione comunitaria o correlata all'assistenza, profilassi medica da protocollo, chirurgica 1 dose/1 giorno, profilassi con farmaco o durata errati o indicazione non nota, totale antibiotici somministrati (<https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/surveillance-disease-data/database> <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-4>).

Gli allegati contengono

Allegato A

Allegato B

Allegato C

Bibliografia di riferimento

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.

Chen Y, Song B, Shan X, Qin Y, Wang L, Wang H, Lu Z, Liu L, Yin D, Han X, Zhao J, Tian S, Chen F, Su X, Huang L, Li Q, Grundmann H, Zhang H, Han L. Assessing antibiotic therapy effectiveness against the major bacterial pathogens in a hospital using an integrated index. *Future Microbiol.* 2017 Aug;12:853-866

Ciccolini M, Spoorenberg V, Geerlings SE, Prins JM, Grundmann H. Using an index-based approach to assess the population-level appropriateness of empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jan;70(1):286-93.

Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, Sharland M, Gandra S, Pulcini C, Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jan;21(1):107-115.

Klein EY, Tseng KK, Pant S, Laxminarayan R. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. *BMJ Glob Health.* 2019 Apr 11;4(2):e001315.

Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Oct;62(4):837-42.

Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open.* 2011 Nov 14;1(2):e000135.

Patrick DM, Chambers C, Purych D, Chong M, George D, Marra F. Value of an aggregate index in describing the impact of trends in antimicrobial resistance for *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015 Jan-Feb;26(1):33-8

Vandenbroucke-Grauls CMJE, Kahlmeter G, Kluytmans J, Kluytmans-van den Bergh M, Monnet DL, Simonsen GS, Skov RL, Wolff Sönksen U, Voss A. The proposed Drug Resistance Index (DRI) is not a good measure of antibiotic effectiveness in relation to drug resistance. *BMJ Glob Health.* 2019 Aug 21;4(4):e001838.

Zaffagnini A, Rigotti E, Opri F, Opri R, Simiele G, Tebon M, Sibani M; ENSURE Working Group; Piacentini G, Tacconelli E, Carrara E. Enforcing surveillance of antimicrobial resistance and antibiotic use to drive stewardship: experience in a paediatric setting. *J Hosp Infect.* 2024 Feb;144:14-19.

Siti web di riferimento

<https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2021>

https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02

https://atcddd.fhi.no/ddd/list_of_ddd_combined_products

<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> - Data di accesso: 15/4/2024

<https://www.cdc.gov/nhsn/xls/master-organism-com-commensals-lists.xlsx> - data di accesso 15/4/2024

<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/surveillance-disease-data/database>

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

http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=ricoveriOspedalieri&id=1237&lingua=italiano&menu=v

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>

[https://resistancemap.onehealthtrust.org/DRI.php#:~:text=The%20Drug%20Resistance%20Index%20\(DRI,their%20use%20in%20clinical%20practice.](https://resistancemap.onehealthtrust.org/DRI.php#:~:text=The%20Drug%20Resistance%20Index%20(DRI,their%20use%20in%20clinical%20practice.)

<https://resistancemap.onehealthtrust.org/index.php>

**Allegato A - DATI DI OSPEDALIZZAZIONE E PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPLESSITÀ DELLA CASISTICA
NEL PERIODO DI RIFERIMENTO**

Tabella 1A. Dati di ospedalizzazione e parametri per la valutazione della complessità della casistica nel periodo di riferimento

	2019	2020	2021	2022	2023
Numero dimessi	14742	12595	13225	13904	13998
Giornate di degenza	96305	85607	88319	90149	92982
Peso medio ricoveri IGG	1.11	1.09	1.12	1.08	1.11
Peso medio regione Liguria 0-14 anni	0.98	1.07	1.06	-	-
Peso medio Italia 0-14 anni	0.82	0.92	0.92	-	-
Case Mix Liguria	1.20	1.16	1.15	-	-
Case-Mix Gaslini	1.35	1.18	1.22	1.17	1.21

-dato non disponibile

I calcoli del Case-Mix relativi agli anni 2022 e 2023 sono stati effettuati mantenendo come valore della casistica nazionale l'ultimo disponibile (2021).

Allegato B - INFEZIONI INVASIVE E MONITORAGGIO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI NELL'ANNO 2023

Nel corso del quinquennio 2019-2023 si è osservato un incremento delle infezioni invasive (Tabella 1B), sia in termini assoluti, sia di tasso per 10.000 dimissioni. È verosimile che questo andamento sia almeno in parte sostenuto dalla elevata complessità della casistica gestita dall'Istituto come documentato **dal peso medio dei ricoveri > 1, così come dell'indice di case-mix**. Infatti, l'esame del **peso medio** dei ricoveri (per quanto possa essere un dato non sempre ben corrispondente alla complessità reale dei pazienti) negli ultimi anni presenta un valore costantemente > 1 per cui l'aumento delle infezioni invasive è sostanzialmente associato ad una significativa **complessità "media"**. A questo proposito si segnalano i risultati del "Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero" del 2021, ultimo disponibile, in cui nella fascia di età 0-14 la Regione Liguria presenta un peso medio di 1.06, il più elevato a livello nazionale, analogamente a quanto rilevabile per l'indice di case-mix, calcolato sulla base dei dati forniti dal Ministero.

Per quanto riguarda le infezioni invasive si osserva un incremento dei tassi per *S.aureus*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*, *Enterobacterales*, mentre il tasso di *P.aeruginosa* si riduce e rimane stabile quello di *Acinetobacter* spp (Tabella 1B). Per *S.pneumoniae* il numero assoluto è estremamente basso (n=1 nel 2023), mentre per *S.pyogenes*, si è osservato un incremento, pur restando basso il numero assoluto di casi.

Si noti infine come nel corso del periodo di osservazione vi sia un incremento degli episodi dovuti a *Candida*. Spesso incrementi di tasso e/o proporzioni sono legati anche a variazioni minime del numero degli eventi che per quanto riguarda i patogeni più importanti nel 2023 in termini assoluti sono risultati: *S.aureus* (n=47) risulta sempre il patogeno isolato con maggiore frequenza, seguito da *E.coli* e *E.faecalis* (n=21 ciascuno), *E.cloacae* complex (n=18), *K.pneumoniae* (n=17), *Candida* spp (n=16) e *E.faecium* (n=12).

Nel dettaglio, sull'epidemiologia delle resistenze si possono fare le seguenti valutazioni

- Un aumento di ***S.aureus* meticillina-resistente** (MRSA) (Tabella 2B) sia per proporzione sia per tasso. La proporzione per età è più alta nei più piccoli (fascia 0-4 anni) come quella riportata da ECDC per l'Italia, ma su valori percentuali inferiori.
- ***E.faecalis*** non presenta resistenze ad ampicillina, al contrario di ***E.faecium*** (Tabelle 3B e 4B) che presenta una elevata resistenza ad ampicillina, con tasso in incremento nel tempo, così come quello della resistenza alla vancomicina, anche se le proporzioni di ceppi R sono inferiori a quelle indicate da ECDC per l'Italia
- ***Enterobacterales*** (Tabella 5B) sono la famiglia di batteri più frequentemente isolati in corso di infezione invasiva. La resistenza ai farmaci di 1° linea è piuttosto elevata (amoxi-clavulanato, cefotaxime/ceftriaxone) ed è in incremento anche per quelli di 2° linea (piperacillina-tazobactam, ceftazidime e cefepime) per la possibile presenza di beta-lattamasi a spettro esteso. Per il momento resta molto bassa la resistenza a meropenem e ad amikacina. Stabile ed elevata la resistenza a ciprofloxacina, mentre la combinazione di 3 diverse classi di farmaci (ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina) ha una frequenza di resistenza simile a quella dei carbapenemi e potrebbe essere considerata in un regime "carbapeneme-sparing" in attesa di risultati di sensibilità ai farmaci. Anche in questi casi i risultati dell'Istituto sono sostanzialmente migliori di quelli riportati da ECDC per l'Italia per *E.coli* e *K.pneumoniae* (Tabelle 6B e 7B). Per quanto riguarda ***E.cloacae* complex** (non monitorato da ECDC) si osserva una quasi completa resistenza ad amoxicillina-clavulanato e una proporzione non trascurabile per ciprofloxacina, mentre l'efficacia degli altri farmaci appare mantenuta (Tabella 8B).
- Per quanto riguarda ***P.aeruginosa*** (Tabella 9B) il numero assoluto di isolamenti è molto basso (n=4), ma la proporzione di resistenza a penicilline e cefalosporine è un po' più elevata di quello riportata da ECDC per l'Italia, ma non vi sono ceppi resistente a meropenem, amikacina e ciprofloxacina. Considerazioni analoghe a quelle fatte per *P.aeruginosa* possono riguardare ***Acinetobacter*** spp (Tabella 10B), con risultati molto migliori di quelli nazionali l'Italia, considerando comunque il basso numero di isolamenti
- L'esame delle **carbapenemasi** identificate in ceppi di *Enterobacterales* e *P.aeruginosa* ha dimostrato un incremento dell'identificazione di questi enzimi tra i Gram-negativi e nell'ultimo anno l'assenza di KPC e solo il 31% di isolamenti di OXA-48 (Tabella 10B), rappresenta un dato preoccupante in quanto riduce la disponibilità di farmaci attivi in caso di infezione invasiva. L'aspetto più tranquillizzante è quello della mancata diffusione intra-reparto.

Dati di monitoraggio, con valutazione comparativa dei dati per l'Italia forniti da ECDC

Tabella 1B. Andamento epidemiologico delle infezioni invasive nel periodo 2019-2023

Anno	2019	2020	2021	2022	2023	Variazioni di tassi e proporzioni delle eziologie delle infezioni invasive nel periodo in esame
Totale dimissioni	14742	12595	13225	13904	13998	
Totale eventi	128	149	172	174	248	
Tasso	86.8	118.3	130.1	125.1	177.2	
<i>S.aureus</i> (n)	39	44	44	40	47	
% su base annua	30	30	26	23	19	
Tasso	26.5	34.9	33.3	28.8	33.6	
<i>Enterococcus faecalis</i> (n)	13	13	14	22	21	
% su base annua	10	9	8	13	8	
Tasso	8.8	10.3	10.6	15.8	15.0	
<i>Enterococcus faecium</i> (n)	1	3	3	4	12	
% su base annua	1	2	2	2	5	
Tasso	0.7	2.4	2.3	2.9	8.6	
<i>S.pyogenes</i> (n)	3	0	1	1	4	
% su base annua	2	0	1	1	2	
Tasso	2.0	0	0.7	0.7	2.8	
<i>S.pneumoniae</i> (n)	0	0	0	0	1	
% su base annua	0	0	0	0	0.4	
Tasso	0	0	0	0	0.7	
<i>S.agalactiae</i> (n)	3	4	6	4	1	
% su base annua	2	3	3	2	0.4	
Tasso	2.0	3.2	4.5	2.9	0.7	
Enterobacterales	41	50	55	50	98	
% su base annua	32	34	32	29	40	
Tasso	27.8	39.7	41.6	36.0	70.0	
<i>E.coli</i> (n)	16	11	18	20	21	
% su base annua	13	7	10	11	8	
Tasso	10.8	8.7	13.69	14.3	15.0	
<i>K.pneumoniae</i> (n)	10	9	18	10	17	
% su base annua	8	6	10	6	7	
Tasso	6.8	7.1	13.6	7.2	12.1	
<i>E.cloacae</i> complex (n)	5	11	8	11	18	
% su base annua	4	7	5	6	7	
Tasso	3.4	8.7	6.0	7.9	12.8	
<i>P.aeruginosa</i> (n)	4	7	8	10	4	
% su base annua	3	5	5	6	2	
Tasso	2.7	5.5	6.0	7.2	2.8	
<i>Acinetobacter</i> spp (n)	7	6	5	6	8	
% su base annua	5	4	3	3	3	
Tasso	4.7	4.8	3.8	4.3	5.7	
<i>S.maltophilia</i> (n)	3	3	1	2	2	
% su base annua	2	2	1	1	1	
Tasso	2.0	2.4	0.7	1.4	1.4	
Altri batteri (n)	10	12	24	22	34	
% su base annua	8	8	14	13	14	
Tasso	6.8	9.5	18.1	15.8	24.3	
<i>Candida</i> spp. (n)	4	7	11	13	16	
% su base annua	3	5	6	7	6	
Tasso	2.7	5.5	8.3	9.3	11.4	

n=numero assoluto; la % su base annua si riferisce al totale degli eventi registrati e il tasso si riferisce a 10000/dimissioni

Tabella B2. Proporzioni e tassi delle resistenze di *S.aureus* a meticillina (MRSA) sul totale dei ceppi isolati e testati, globalmente e per fasce di età

	2019			2020			2021			2022			2023			Variazioni di percentuale e tasso di MRSA nel periodo in esame	ECDC Italia Ultimo disponibile 2022		
Ricoveri ordinari (n)	14742			12595			13225			13904			13998				Totale	0-4	5-18
Ceppi isolati (n)	39			44			44			40			47						
% sul totale annuo	30			30			26			23			19						
Tasso/10000 dimissioni	26.5			34.9			33.3			28.8			33.6						
Popolazione (fasce di età-anni)	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18													
Oxacillina % R (MRSA)	20	18	2	43	20	23	16	9	7	12	7	5	19	15	4	29.9	32.8	12.3	
n	8	7	1	19	9	10	7	4	3	5	3	2	9	7	2				
Tasso	5.4			15.1			5.3			3.6			6.4						

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile

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

S.pneumoniae: 1 solo ceppo isolato nel 2023; assenza di resistenza ad ampicillina

Tabella 3B. Proporzioni e tassi delle resistenze di *E.faecalis* sul totale dei ceppi isolati e testati, globalmente e per fasce di età

	2019			2020			2021			2022			2023			Variazioni dei tassi nel periodo in esame	ECDC Italia Ultimo disponibile 2022		
Ricoveri ordinari (n)	14742			12595			13225			13904			13998				Totale	0-4	5-18
Ceppi isolati (n)	13			13			14			22			21						
% sul totale annuo	10			9			8			13			8						
Tasso/10000 dimissioni	8.8			10.3			10.6			15.8			15.0						
Popolazione (fasce di età-anni)	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18													
Ampicillina % R	0	0	0	0	0	0	7	7	0	0	0	0	0	0	0	1	2.6	0	
n	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0				
Tasso	0			0			0.7			0			0						
Vancomicina % R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.7	0	
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Tasso	0			0			0			0			0						

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile

Tabella 4B. Proporzioni e tassi delle resistenze di *E.faecium* sul totale dei ceppi isolati e testati, globalmente e per fasce di età

	2019			2020			2021			2022			2023			Variazioni dei tassi nel periodo in esame	ECDC Italia Ultimo disponibile 2022										
Ricoveri ordinari (n)	14742			12595			13225			13904			13998				Totale	0-4	5-18								
Ceppi isolati (n)	1			3			3			4			12							Totale	0-4	5-18					
% sul totale annuo	1			2			2			2			5										Totale	0-4	5-18		
Tasso/10000 dimissioni	0.7			2.4			2.3			2.9			8.6													Totale	0-4
Popolazione (fasce di età-anni)	Totale	0-4	5-18	Totale																							
Ampicillina % R	100	100	0	67	33	33	100	100		100	100		67	25	42		89.3	80.0	73.7								
n	1	1	0	2	1	1	3	3	0	4	4	0	8	3	5		-										
Tasso	0.7			1.6			2.3			2.9			5.7				-										
Vancomicina % R	0	0	0	0	0	0	33	33	0	50	50	0	17	0	17		30.7	13.1	15.8								
n	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2	0	2	0	2	-											
Tasso	0			0			0.9			1.4			1.4			-											

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile

Infezioni invasive da *Enterobacterales*

Tabella 5B. Proporzioni e tassi di resistenza resistenze di *Enterobacterales*, globalmente e per fasce di età

		2019			2020			2021			2022			2023			Variazioni dei tassi nel periodo in esame
Ricoveri ordinari (n)		14742			12595			13225			13904			13998			
Ceppi isolati (n)		41			50			55			50			98			
% sul totale annuo		32			34			32			29			40			
Tasso/10000 dimissioni		27.8			39.7			41.6			36.0			70.0			
Popolazione (fasce di età-anni)		Totale	0-4	5-18													
Amoxicillina-clavulanato % R	n	66	51	15	54	34	20	69	54	15	70	56	14	47	31	16	
	Tasso	27	21	6	27	17	10	38	30	8	35	28	7	46	30	16	
Cefotaxime % R (ceftriaxone)	n	19	17	2	14	10	4	25	24	1	22	18	4	15	10	5	
	Tasso	8	7	1	7	5	2	14	13	1	11	9	2	15	10	5	
Piperacillina-tazobactam % R	n	19	17	2	6	2	4	29	24	5	16	14	2	15	12	3	
	Tasso	8	7	1	3	1	2	16	13	3	8	7	1	15	12	3	
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime %-R	n	17	15	2	10	8	2	22	20	2	22	18	4	11	8	3
		Tasso	7	6	1	5	4	1	12	11	1	11	9	3	11	8	3
	Cefepime %-R	n	15	12	3	4	2	2	20	18	2	14	10	4	6	4	2
		Tasso	6	5	1	2	1	1	11	10	1	7	5	2	6	4	2
Ceftazidime R- e Cefepime S % (p roxy di presenza di AmPC)	n	5	5	0	6	6	0	4	4	0	8	6	2	5	4	1	
	Tasso	2	2	0	3	3	0	2	2	0	4	3	1	5	4	1	
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S% (proxy di presenza di ESBL)	n	5	5	0	2	0	2	7	7	0	4	2	2	2	2	0	
	Tasso	2	2	0	1	0	1	4	4	0	2	1	1	2	2	0	
Meropenem % R	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	Tasso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
Amikacina % R	n	5	5	0	10	8	2	7	7	0	6	4	2	3	2	1	
	Tasso	2	2	0	5	4	1	4	4	0	3	2	1	3	2	1	
Ciprofloxacina % R	n	22	10	12	12	2	10	16	13	3	24	14	10	9	5	4	
	Tasso	9	4	5	6	1	5	9	7	2	12	7	5	9	5	4	
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina % R	n	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	1	0	
	Tasso	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	
		0			0.8			0			0.7			0.7			

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti;

Tabella 6B. Proporzioni e tassi di resistenza resistenze di *E.coli*, globalmente e per fasce di età

		2019			2020			2021			2022			2023			ECDC Italia		
Ricoveri ordinari (n)		14742			12595			13225			13904			13998			Ultimo disponibile		
Ceppi isolati (n)		16			11			18			20			21			2022		
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18												
Amoxicillina-clavulanato % R (ECDC aminopenicilline)		50	31	19	73	9	64	67	50	17	60	45	15	33	14	19	61.5	-	-
n		8	5	3	8	1	7	12	9	3	12	9	3	7	3	4	-		
Tasso		5.4			6.3			9.1			8.6			5.0			-		
Cefotaxime (ceftriaxone) % R (ECDC cefalosporine di 3° generazione)		0	0	0	18	9	9	6	6	0	20	20	0	14	5	9	24.2	14.8	18.5
n		0	0	0	2	1	1	1	1	0	4	4	0	3	1	2	-		
Tasso		0			1.59			0.75			2.88			2.1			-		
Piperacillina-tazobactam % R		6	6	0	18	9	9	22	17	5	10	10	0	14	9	5	-		
n		1	1	0	2	1	1	4	3	1	2	2	0	3	2	1	-		
Tasso		4.1			1.59			3.0			1.4			2.14			-		
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime % R	0	0	0	10	9	0	5	5	0	20	15	5	5	0	5	24.2	14.8	18.5
	n	0	0	0	1	1	0	1	1	0	4	3	1	1	0	1	-		
	Tasso	0			0.79			0.76			2.88			0.71			-		
	Cefepime % R	0	0	0	0	0	0	5	5	0	15	15	0	5	0	5	-		
n	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3	0	1	0	1	-			
Tasso	0			0			0.76			2.26			0.71			-			
Ceftazidime R- e Cefepime S % (proxy di presenza di AmpC)		0	0	0	9	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	-		
n		0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	-		
Tasso		0			0.79			0			0.72			0			-		
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S % (proxy di presenza di ESBL)		0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
n		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0.79			0			0			0			-		
Meropenem) % R (ECDC carbapenemi)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3	0	0
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0			-		
Amikacina % R (ECDC aminoglicosidi)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14.2	13.3	15.6
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0			-		
Ciprofloxacina % R (ECDC fluorochinoloni)		25	6	19	18	0	18	11	5	5	40	25	15	14	0	14	31.6	20.1	23.4
n		4	1	3	2	0	2	2	1	1	8	5	3	3	0	3	-		
Tasso		2.7			1.6			1.5			5.7			2.1			-		
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina % R (ECDC cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9.0	5.6	5.9
n		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0			-		

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile;

Tabella 7B. Proporzioni e tassi di resistenza resistenze di *K.pneumoniae*, globalmente e per fasce di età

		2019			2020			2021			2022			2023			ECDC Italia		
Ricoveri ordinari (n)		14742			12595			13225			13904			13998			Ultimo disponibile		
Ceppi isolati (n)		10			9			18			10			17			2022		
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18												
Amoxicillina-clavulanato % R (ECDC aminopenicilline)		80	60	20	22	11	11	61	55	6	60	50	10	29	18	11			
n		8	6	2	2	1	1	11	10	1	6	5	1	5	3	2			
Tasso		5.4			1.6			8.3			4.3			3.6					
Cefotaxime (ceftriaxone) % R (ECDC cefalosporine di 3° generazione)		50	40	10	22	11	11	44	39	5	30	20	10	18	12	6	53.3	42.7	50.5
n		5	4	1	2	1	1	8	7	1	3	2	1	3	2	1			
Tasso		3.4			1.6			4.5			2.2			2.1					
Piperacillina-tazobactam % R (ECDC aminopenicilline)		40	40	0	11	0	11	44	44	0	20	10	10	23	23	0			
n		4	4	0	1		1	8	8	0	2	1	1	4	4	0			
Tasso		2.7			0.8			6.0			1.4			2.8					
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime % R	50	40	10	22	11	11	39	33	6	30	20	10	18	12	6	53.3	42.7	50.5
	n	5	4	1	2	1	1	7	6	1	3	2	1	3	2	1			
	Tasso	3.4			1.6			5.3			2.9			2.1					
	Cefepime % R	40	30	10	22	11	11	39	33	6	30	20	10	18	12	6			
n	4	30	1	2	1	1	7	6	1	3	2	1	3	2	1				
Tasso	2.7			1.6			5.3			2.9			2.1						
Ceftazidime R- e Cefepime S % (proxy di presenza di AmpC)		10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
n		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso		0.7			0			0			0			0					
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S% (proxy di presenza di ESBL)		10	10	0	11	0	11	17	17	0	20	10	10	12	12	0			
n		1	1	0	1	0	1	3	3	0	2	1	1	2	2	0			
Tasso		0.7			0.8			2.3			1.3			1.3					
Meropenem % R (ECDC carbapenemi)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	0	24.9	3.6	18.7
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0			
Tasso		0			0			0			0			0.7					
Amikacina % R (ECDC aminoglicosidi)		0	0	0	11	0	11	5	5	0	10	0	10	12	6	6	31.8	26.4	29.5
n		0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	2	1	1			
Tasso		0			0.8			0.8			0.7			1.4					
Ciprofloxacina % R (ECDC fluorochinoloni)		30	20	10	22	11	11	33	28	5	30	20	10	12	12	0	48.7	32.1	40.4
n		3	2	1	2	1	1	6	5	1	3	2	1	2	2	0			
Tasso		2.0			1.6			4.5			2.2			1.4					
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina % R (ECDC cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi)		0	0	0	11	0	11	0	0	0	10	0	10	6	6	0	29.4	19.5	22.8
n		0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0			
Tasso		0			0.8			0			0.7			0.7					

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile

Tabella 8B. Proporzioni e tassi di resistenza resistenze di *E.cloacae* complex, globalmente e per fasce di età

	2019			2020			2021			2022			2023			ECDC Italia		
Ricoveri ordinari (n)	14742			12595			13225			13904			13998			Ultimo disponibile		
Ceppi isolati (n)	5			11			8			11			18			2022		
Popolazione (fasce di età-anni)	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18
Amoxicillina-clavulanato % R	80	80	0	100			100	75	25	100	100	0	94					
n	4	4	0	11	8	3	8	6	2	11	11	0	17	7	10			
Tasso	3.4			8.7			6.0			7.8			12.1					
Cefotaxime (ceftriaxone) % R	0	0	0	37	37	0	50	50	0	27	27	0	5	0	5			
n	0	0	0	3	3	0	4	4	0	3	3	0	1	0	1			
Tasso	0			2.4			3.0			2.2			0.7					
Piperacillina-tazobactam % R	0	0	0	0	0	0	25	25	0	36	36	0	5	0	5			
n	0	0	0	0	0	0	2	2	0	4	4	0	1	0	1			
Tasso	0			0			1.5			2.8			0.7					
Ceftazidime % R	0	0	0	18	18	0	50	50	0	27	27	0	5	0	5			
n	0	0	0	2	2	0	4	4	0	3	3	0	1	0	1			
Tasso	0			1.6			3.0			1.6			0.7					
Cefepime % R	0	0	0	0	0	0	25	25	0	0	0	0	0	0	0			
n	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0			1.5			0			0					
Ceftazidime R- e Cefepime S % (proxy di presenza di AmpC)	0	0	0	18	18	0	25	25	0	27	27	0	5	0	5			
n	0		0	2	2	0	2	2	0	3	3	0	1	0	1			
Tasso	0			1.6			1.5			2.1			0.7					
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S % (proxy di presenza di ESBL)	0	0	0	0	0	0	12	12	0	27	27	0	5	0	5			
n	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3	0	1	0	1			
Tasso	0			0			0.7			2.4			0.7					
Meropenem % R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0			0			0			0					
Amikacina % R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0			0			0			0					
Ciprofloxacina % R	0	0	0	9	0	9	12	12	0	0	0	0	11	6	6			
n	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1			
Tasso	0			0.8			0.8			0			1.4					
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina % R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0			0			0			0					

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti;

Tabella 9B. Proporzioni e tassi di resistenza resistenze di *P.aeruginosa*, globalmente e per fasce di età

		2019			2020			2021			2022			2023			ECDC Italia		
Ricoveri ordinari (n)		14742			12595			13225			13904			13998			Ultimo disponibile		
Ceppi isolati (n)		4			7			8			10			4			2022		
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18												
Piperacillina-tazobactam % R		0	0	0	14	0	14	0	0	0	10	10	0	25	0	25	24.1	15.6	32.0
n		0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	-		
Tasso		0			0.8			0			0.7			0.7			-		
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime % R	0	0	0	14	0	14	0	0	0	20	10	10	25	25	0	19	11.4	23.7
	n	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	1	1	1	1	0	-		
	Tasso	0			0.8			0			1.4			0.7			-		
	Cefepime % R	0	0	0	14	0	14	0	0	0	20	10	10	0	0	0	-		
n	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	-			
Tasso	0			0.8			0			1.4			0			-			
Ceftazidime R- e Cefepime S % (proxy di presenza di AmpC)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	25	0	-		
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0.7			-		
Ceftazidime-R+cefepime- R+piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S % (proxy di presenza di ESBL)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	25	0	-		
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0.7			-		
Meropenem % R (carbapenemi)		0	0	0	14	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16.5	19.2	21.8
n		0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0.8			0			0			0			-		
Amikacina % R (ECDC aminoglicosidi)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.9	8.9	24.5
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0			-		
Ciprofloxacina % R (ECDC fluorochinoloni)		0	0	0	14	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18.5	7.5	26.9
n		0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0.8			0			0			0			-		
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina % R (ECDC cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
n		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Tasso		0			0			0			0			0			-		

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile

Tabella 10B. Proporzioni e tassi di resistenza resistenze di *Acinetobacter* spp., globalmente e per fasce di età

	2019			2020			2021			2022			2023			ECDC Italia		
Ricoveri ordinari (n)	14742			12595			13225			13904			13998			Ultimo disponibile		
Ceppi isolati (n)	7			6			5			6			8			2022		
Popolazione (fasce di età-anni)	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18												
Piperacillina-tazobactam % R (ECDC)	14	0	14	0	0	0	40	20	20	67	33	33	37	25	12			
n	1	0	1	0	0	0	2	1	1	2	1	1	3	2	1			
Tasso	0.7			0			1.5			1.4			2.1					
Meropenem % R (carbapenemi)	0	0	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	88.5	38.7	54.4
n	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0			0			0			0					
Amikacina % R (ECDC aminoglicosidi)	0	0	0	17	17	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	85.0	32.3	53.1
n	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0.8			0.7			0			0					
Ciprofloxacina % R (ECDC fluorochinoloni)	0	0	0	17	17	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	89.1	37.5	51.6
n	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0.8			0.7			0			0					
Meropenem + ciprofloxacina + amikacina %R (ECDC fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi)	0	0	0	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	0	0	84.1	32.3	50
n	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0			
Tasso	0			0			0.7			0			0					

n= numero assoluto; il tasso si riferisce al numero di ceppi resistenti/10000 ricoveri; le percentuali di resistenza sono riferite al numero di ceppi resistenti/totale ceppi testati; le percentuali per età sono riferite al dato globale degli isolamenti; - dato non disponibile

Analisi delle carbapenemasi identificate nei pazienti infetti/colonizzati. A partire dal 2022 è stato eseguito un monitoraggio anche degli enzimi identificati in ceppi di *P.aeruginosa*.

Tabella 11B. Andamento dei ceppi alert per resistenza agli antibiotici (infezioni/colonizzazioni)

	2022				2023			
Dimissioni (n=)	13904				13998			
Totale carbapenemasi (n)	8				13			
Tasso carbapenemasi	5.7				9.3			
	KPC	OXA-48	NDM	VIM	KPC	OXA-48	NDM	VIM
<i>Enterobacterales</i> (n)	2	4	1	0	0	4	3	2
<i>P.aeruginosa</i> (n)	0	0	1	0	0	0	0	4
Totale (n)	2	4	2	0	0	4	3	6
Tasso per carbapenemasi	1.4	2.8	1.4	0	0	2.8	2.1	4.3
Stadiazione della diffusione secondo Albiger et al. 2015)	1				1			

Miscellanea

ECDC non riporta dati di infezioni da questi patogeni e il dato presentato è quindi soltanto per una valutazione dell'Istituto.

- *S.pyogenes*: 9 ceppi isolati, nessun ceppo resistente ad ampicillina
- *S.agalactiae*: 18 ceppi isolati (16 in soggetti di età < 3 mesi), nessun ceppo resistente ad ampicillina
- *S.maltophilia*: 11 ceppi isolati, nessun ceppo resistente a cotrimossazolo
- Candidemie (Tabella 1B): per quanto riguarda la sensibilità di *Candida* a fluconazolo, sono stati isolati 1 ceppo resistente nel 2021 (*C.albicans*) e 2 nel 2022 (*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 2023 non sono stati osservati casi di colonizzazione da *C.auris*.
- *C.difficile*, episodi con presenza di tossina: 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. Non riportati casi di diffusione intra-reparto.

Tabella 12B. Epidemiologia degli episodi con presenza di tossina di *C.difficile*

	2019	2020	2021	2022	2023
Numeri assoluti	43	27	43	42	65
Tasso	29.2	21.4	32.5	30.2	46.4

il tasso si riferisce al numero di episodi/10000 ricoveri

Allegato C - MONITORAGGIO DELL'USO DEGLI AGLI ANTIBIOTICI NELL'ANNO 2023

La **quantità di antibiotici** utilizzati ha avuto il suo massimo nel 2019, ma dopo una discesa nel 2020 verosimilmente correlabile alle modificazioni epidemiologiche (numero e tipologia dei ricoveri) correlate con la pandemia da SARS-CoV-2 ha ripreso lentamente a salire in termini assoluti (Tabella 1C), ma non in rapporto al numero di pazienti dimessi (**tasso/100 dimessi**) e alle giornate di degenza (**tasso /100 giornate**), per cui si osserva una sia pur modesta diminuzione negli ultimi 3 anni e soprattutto nel 2023 (Tabella 2C, Figura 1C). Si noti che queste variazioni si sono ottenute in presenza di un **case-mix** costantemente > 1 e in aumento nel 2023 rispetto al 2022, indice di una elevata complessità della casistica gestita, e di un aumento del tasso di batteriemie nel 2023 rispetto a tutti gli anni precedenti (Figura 1C). I dati suggeriscono che possano esservi state terapie di durata inferiore durate di terapie più brevi, pur in presenza talvolta di necessità di aumento delle dosi, e un miglior uso delle diverse molecole disponibili. L'uso di antibiotici è stato valutato anche utilizzando la classificazione **AWaRe** dell'OMS (Tabella 1C). La **percentuale di farmaci A rispetto al totale** è stata del 60% sia nel 2022 sia nel 2023, che è il livello minimo indicato da OMS in presenza di un corretto uso degli antibiotici. D'altra parte il **rapporto tra farmaci A e W** è sempre stato > 1 indicando quindi un elevato utilizzo di molecole A. Dal momento che questi risultati (DDD/100 dimissioni e 100 giornate e uso farmaci A) prescindono dall'epidemiologia locale, è chiaro che l'uso degli antibiotici in Istituto può essere considerato adeguato sulla base di queste valutazioni. Questo utilizzo "corretto" degli antibiotici sostanzialmente confermato anche dai risultati degli studi di prevalenza (Tabella 3C).

L'analisi di appropriatezza della terapia è stata eseguita anche misurando **DRI adattativo e fisso** e **DEI** nei confronti dei patogeni più frequentemente isolati in corso di batteriemia: *S.aureus* e famiglia *Enterobacterales*.

Per quanto riguarda la terapia di *S.aureus* il **DRI adattativo** (Tabella 4C) per i farmaci per il trattamento dei ceppi non meticillina-resistenti (MRSA) ha mostrato una buona efficienza dei farmaci di 1° linea (Figura 3C), anche se nel corso dell'ultimo anno questo valore è peggiorato verosimilmente in concomitanza con l'aumento delle infezioni da MRSA (vedere "Infezioni invasive e monitoraggio delle resistenze agli antibiotici - Allegato B"). La valutazione del **DRI fisso** (Tabella 5C) indica un buon adattamento del sistema alle modifiche delle resistenze nel corso degli anni (Figura 3C). L'esame di **DRI fisso** e **DRI adattativo** (e DEI) nei confronti di *Enterobacterales* (Tabelle 6C e 7C) ha dimostrato un andamento più "oscillante" nel corso del periodo di osservazione con un miglioramento degli indici nel 2023 rispetto agli anni precedenti, nonostante l'incremento del tasso di batteriemie da questi patogeni. I risultati dell'ultimo anno suggeriscono un buon margine di efficienza (in miglioramento nel 2023) delle terapie e una buona "risposta" in termini di adattamento delle terapie alle variazioni delle proporzioni di ceppi resistenti.

In conclusione, in base alla valutazione complessiva di tutte queste analisi si può sostenere che l'uso degli antibiotici in Istituto sia sostanzialmente corretto e adeguato all'epidemiologia locale, e che riesca ad adattarsi in maniera efficace ed efficiente alle variazioni delle proporzioni di batteri resistenti agli antibiotici.

Tabella 1C. DDD degli antibiotici per uso e.v. utilizzati nel periodo di riferimento.

Classificazione OMS	Farmaco/Anno →	2019	2020	2021	2022	2023	Variazioni delle DDD per farmaco
A	Amikacina	1157.5	1025	1300	1072	1143	
A	Amoxicillina-clavulanato	5912	3944	4058	4676.67	5214	
A	Ampicillina	906.17	972.17	1286	1257.83	1086.5	
A	Cefazolina	10177.5	8582.5	10427.5	10128.33	9845.83	
W	Cefepime	46.25	56	75	254	477.5	
R	Cefiderocol	0	0	31.67	33.33	0	
W	Cefotaxime	290.25	418	295.25	321.75	659.75	
R	Ceftaroline	84.5	125	341	163.5	194	
W	Ceftazidime	2732	2494.25	2178.5	2365.25	2092.5	
R	Ceftazidime-avibactam	323.33	138.67	215	37	167	
R	Ceftolozane-tazobactam	43.33	120.67	0	110	205.67	
W	Ceftriaxone	2867	2867	1654.25	2152	2167.5	
W	Ciprofloxacina	222.5	227.25	256.75	112.5	99.25	
A	Clindamicina	298.33	288.33	280	241.67	373.33	
A	Cotrimossazolo	518	484.25	561.75	453.25	610.5	
R	Dalbavancina	3.33	1	6.34	6.33	15	
R	Daptomicina	527.68	707.86	898.92	1328.57	1238.05	
W	Ertapenem	62	122	82	44	112	
R	Fosfomicina e.v.	44.5	134	355	115	113.75	
A	Gentamicina	1136.67	837.33	800.33	727	780	
W	Meropenem	1616.5	1652.17	1732.33	1462.33	870.83	
A	Metronidazolo	1041.33	891	106.67	392.33	293	
A	Oxacillina	0	0	0	171	491.25	
W	Piperacillina-tazobactam	2890.86	2869.86	3422.57	3202	3311.71	
W	Rifampicina	63	44	60	10	27	
W	Teicoplanina	538.5	673.5	389	539	604	
R	Tigeciclina	50	0	900	0	30	
W	Vancomicina	875.5	1031	905.25	713	789	
	Totale DDD	34428.53	30706.81	32619.08	32089.64	33011.92	

Tabella 2C. DDD di antibiotici e.v. utilizzati nel periodo di riferimento e riferite a 100 dimissioni e 100 giornate di degenza

	2019	2020	2021	2022	2023
DDD/100 dimessi	230.0	240.0	242.4	227.5	231.5
DDD/100 giornate	35.2	35.3	36.3	35.1	34.8

Figura 1C. Andamento del tasso di Case-mix, tasso batteriemie e uso degli antibiotici (in DDD)

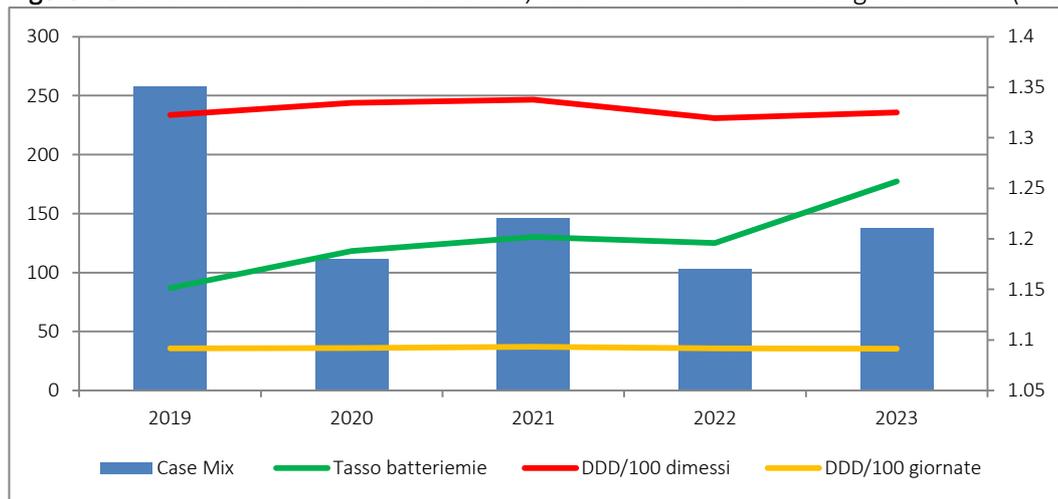


Figura 2C. Valutazione della proporzione di farmaci A e del rapporto AW

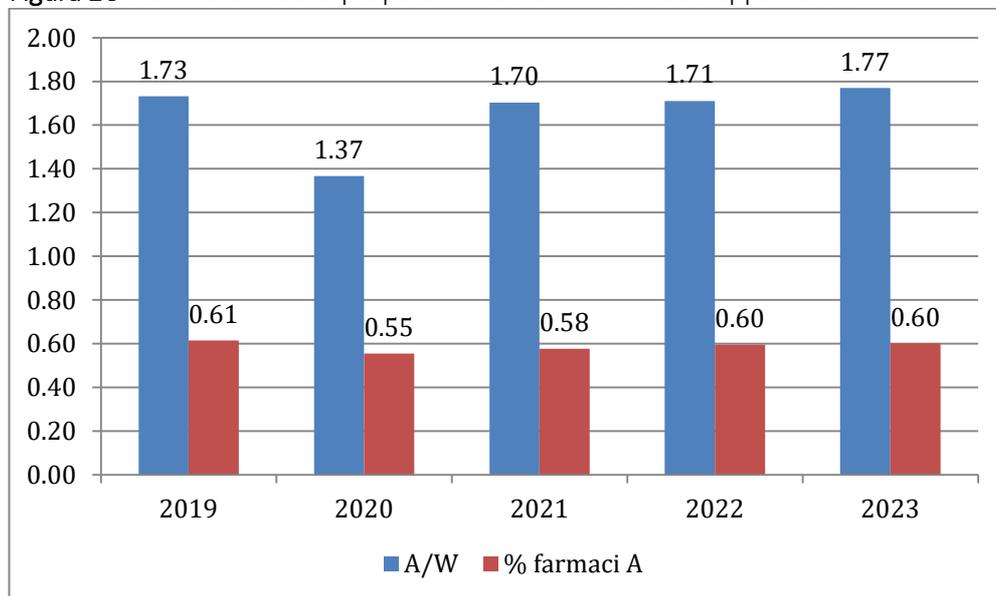


Tabella 3C. Utilizzo degli antibiotici osservato negli studi di prevalenza (vedere anche documento specifico)

	2019/1	2019/2	2020/1	2020/2	2021/1	2021/2	2022/1	2022/2	2023/1	2023/2
Percentuale pazienti che ricevevano almeno 1 antibiotico	34	31	-	-	34	37	28	27	37	35
% antibiotico per terapia di infezione comunitaria	40	28	-	-	35	32	32	39	36	43
% antibiotico per terapia di ICA	20	22	-	-	18	15	19	21	14	22
profilassi medica/chirurgica da protocollo	32	36	-	-	43	52	47	35	46	33
% profilassi con farmaco / durata errati o indicazione sconosciuta	2	3	-	-	3	3	1	2	3	2
Totale antibiotici somministrati	133	106	-	-	110	139	110	90	119	120

Nel 2020 gli studi di prevalenza non sono stati effettuati a causa delle modifiche dell'attività ospedaliera legate alla pandemia da SARS-CoV-2

L'analisi di appropriatezza della terapia è stata eseguita anche misurando gli indici di resistenza ai farmaci (DRI), valutando l'efficacia dei farmaci nei confronti di *S.aureus* e di *Enterobacterales*.

S.aureus: I farmaci analizzati sono amoxicillina-clavulanato, cefalosporine (cefotaxime e ceftriaxone, considerati insieme dato lo spettro d'azione) e oxacillina, mentre la resistenza è quella verso la meticillina (MRSA). Non è stata inclusa cefazolina dato il suo uso esteso come profilassi in chirurgica e le modalità di estrazione dei dati di consumo (=farmaco consegnato) che non consentono di stabilire con certezza l'uso profilattico o in terapia.

Tabella 4C. DRI adattativo / dinamico riferito alle batteriemie da *S.aureus*

Anno	Batteriemie da <i>S.aureus</i> (n)	%MRSA	Farmaco	percentuale uso	DRI per singolo farmaco	DRI adattativo per terapia in generale	DEI (1-DRI)
2019	39	0.205	Amoxicillina-clavulanato	0.652	0.134	0.205	0.795
			Cefalosporine	0.348	0.071		
			Oxacillina	0	0		
2020	44	0.341	Amoxicillina-clavulanato	0.546	0.186	0.341	0.659
			Cefalosporine	0.454	0.155		
			Oxacillina	0	0		
2021	44	0.136	Amoxicillina-clavulanato	0.675	0.092	0.136	0.864
			Cefalosporine	0.325	0.044		
			Oxacillina	0	0		
2022	40	0.125	Amoxicillina-clavulanato	0.639	0.080	0.151	0.849
			Cefalosporine	0.529	0.066		
			Oxacillina	0.037	0.005		
2023	47	0.191	Amoxicillina-clavulanato	0.611	0.117	0.239	0.761
			Cefalosporine	0.542	0.104		
			Oxacillina	0.094	0.018		

Cefalosporine= somma dell'utilizzo (in DDD) di cefotaxime e ceftriaxone; n= numero batteriemie,

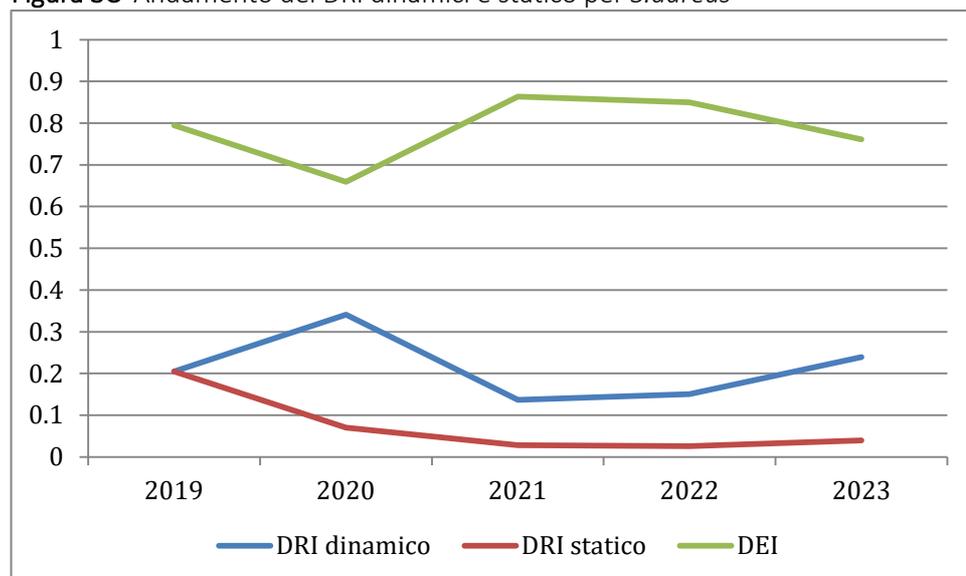
La variazione del DRI è "sincrona" con l'andamento della proporzione di MRSA. Nell'ultimo anno la percentuale di efficienza del pattern di prescrizione dei farmaci attivi su *S.aureus* non-MRSA è del 76%.

Tabella 5C. DRI fisso / statico (anno di riferimento 2019) riferito alle batteriemie da *S.aureus*

	Batteriemie da <i>S.aureus</i> (n)	% MRSA	Farmaco	percentuale uso	DRI per singolo farmaco	DRI statico
2019	39	0.205	Amoxicillina-clavulanato	0.652	0.134	0.205
			Cefalosporine	0.348	0.0714	
			Oxacillina	0	0	
2020	44	0.341	Amoxicillina-clavulanato	0.652	0.045	0.070
			Cefalosporine	0.348	0.024	
			Oxacillina	0	0	
2021	44	0.136	Amoxicillina-clavulanato	0.652	0.018	0.028
			Cefalosporine	0.348	0.010	
			Oxacillina	0	0	
2022	40	0.125	Amoxicillina-clavulanato	0.652	0.017	0.026
			Cefalosporine	0.348	0.009	
			Oxacillina	0	0	
2023	47	0.191	Amoxicillina-clavulanato	0.652	0.026	0.040
			Cefalosporine	0.348	0.014	
			Oxacillina	0	0	

Cefalosporine= somma dell'utilizzo (in DDD) di cefotaxime e ceftriaxone; n= numero batteriemie

Figura 3C Andamento dei DRI dinamici e statico per *S.aureus*



Il DRI statico è sceso molto dal 2019, ma ha presentato un modesto trend a risalire negli ultimi 2 anni, mentre la risalita del DRI dinamico è stata più netta. Questo andamento è in linea con quello dell'epidemiologia delle infezioni da MRSA e quindi con le variazioni di "efficacia/efficienza" delle terapie antibiotiche valutate

Enterobacterales: I farmaci analizzati sono amoxicillina-clavulanato cefalosporine (cefotaxime e ceftriaxone considerati insieme dato lo spettro d'azione), ceftazidime e cefepime (tenute separate per la presenza di ceppi R al primo e S al secondo, proxy di beta-lattamasi AmpC –vedere “Infezioni invasive e monitoraggio delle resistenze agli antibiotici - Allegato B”), piperacillina-tazobactam.

In questo caso, dal momento che i batteri interessati sono diversi l'analisi è stata fatta per la famiglia *Enterobacterales* nel suo insieme e non valutando l'epidemiologia del singolo patogeno e/o l'uso del singolo antibiotico.

Tabella 6C. DRI adattativo / dinamico riferito alle batteriemie da *Enterobacterales*

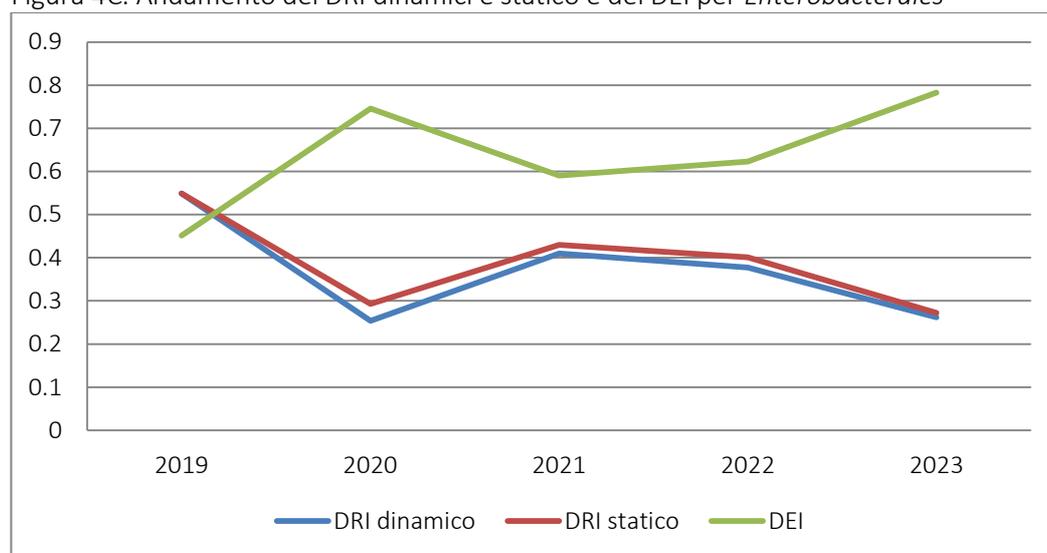
Anno	Batteriemie da <i>Enterobacterales</i> (n)	Farmaco	%resistenze	Percentuale uso	DRI per singolo farmaco	DRI adattativo per terapia in generale	DEI (1-DRI)
2019	41	Amoxicillina-clavulanato	0.659	0.401	0.264	0.549	0.451
		Cefotaxime/ceftriaxone	1.000	0.214	0.214		
		Ceftazidime	0.171	0.185	0.032		
		Cefepime	0.146	0.003	0.000		
		Piperacillina-tazobactam	0.195	0.196	0.038		
2020	50	Amoxicillina-clavulanato	0.560	0.312	0.175	0.254	0.746
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.160	0.260	0.042		
		Ceftazidime	0.100	0.197	0.020		
		Cefepime	0.040	0.004	0.000		
		Piperacillina-tazobactam	0.080	0.227	0.018		
2021	55	Amoxicillina-clavulanato	0.691	0.347	0.240	0.410	0.590
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.255	0.167	0.042		
		Ceftazidime	0.218	0.186	0.041		
		Cefepime	0.200	0.006	0.001		
		Piperacillina-tazobactam	0.291	0.293	0.085		
2022	50	Amoxicillina-clavulanato	0.700	0.361	0.252	0.377	0.623
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.220	0.191	0.042		
		Ceftazidime	0.220	0.182	0.040		
		Cefepime	0.140	0.020	0.003		
		Piperacillina-tazobactam	0.160	0.247	0.039		
2023	98	Amoxicillina-clavulanato	0.469	0.374	0.176	0.262	0.738
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.153	0.203	0.031		
		Ceftazidime	0.112	0.150	0.017		
		Cefepime	0.061	0.034	0.002		
		Piperacillina-tazobactam	0.153	0.238	0.036		

Cefalosporine= somma dell'utilizzo (in DDD) di cefotaxime e ceftriaxone; n= numero batteriemie

Tabella 7C. DRI fisso / statico (anno di riferimento 2019) riferito alle batteriemie da *Enterobacterales*

	Batteriemie da <i>Enterobacterales</i> (n)	Farmaco	Percentuale resistenze	percentuale uso	DRI per singolo farmaco	DRI statico
2019	41	Amoxicillina-clavulanato	0.658536585	0.401130112	0.264158854	0.549
		Cefotaxime/ceftriaxone	1	0.2142199	0.2142199	
		Ceftazidime	0.170731707	0.185366622	0.03164796	
		Cefepime	0.146341463	0.00313807	0.00045923	
		Piperacillina-tazobactam	0.195121951	0.196145297	0.038272253	
2020	50	Amoxicillina-clavulanato	0.56	0.401130112	0.224632863	0.293
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.16	0.2142199	0.034275184	
		Ceftazidime	0.1	0.185366622	0.018536662	
		Cefepime	0.04	0.00313807	0.000125523	
		Piperacillina-tazobactam	0.08	0.196145297	0.015691624	
2021	55	Amoxicillina-clavulanato	0.690909091	0.401130112	0.277144441	0.430
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.254545455	0.2142199	0.054528702	
		Ceftazidime	0.218181818	0.185366622	0.040443627	
		Cefepime	0.2	0.00313807	0.000627614	
		Piperacillina-tazobactam	0.290909091	0.196145297	0.05706045	
2022	50	Amoxicillina-clavulanato	0.7	0.401130112	0.280791079	0.401
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.22	0.2142199	0.047128378	
		Ceftazidime	0.22	0.185366622	0.040780657	
		Cefepime	0.14	0.00313807	0.00043933	
		Piperacillina-tazobactam	0.16	0.196145297	0.031383248	
2023	98	Amoxicillina-clavulanato	0.469387755	0.401130112	0.188285563	0.272
		Cefotaxime/ceftriaxone	0.153061224	0.2142199	0.03278876	
		Ceftazidime	0.112244898	0.185366622	0.020806458	
		Cefepime	0.06122449	0.00313807	0.000192127	
		Piperacillina-tazobactam	0.153061224	0.196145297	0.030022239	

Figura 4C. Andamento dei DRI dinamici e statico e del DEI per *Enterobacterales*



I 2 DRI hanno andamento sovrapponibile mentre il DEI dimostra un andamento migliorativo nell'ultimo anno.