

INFEZIONI INVASIVE E MONITORAGGIO DELLE RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI

Report Istituto Giannina Gaslini – Genova per l'anno 2024

Redazione: 2025

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, Armanda Ferullo, Ines Lorenzi, Centro Controllo Direzionale, Servizio Qualità, Dipartimento di Scienze Medico-Pediatriche

Aspetti metodologici

Lo studio dell'epidemiologia delle infezioni invasive, eziologie e sensibilità agli antibiotici, e il monitoraggio dell'uso di questi farmaci è riferita ai 5 anni precedenti la stesura del presente documento.

1. Epidemiologia delle infezioni invasive

Sono stati analizzati i dati relativi agli isolamenti di patogeni da emocolture e liquor-culture, escludendo i contaminanti cutanei. La frequenza delle infezioni è stata calcolata come percentuale sul totale delle colture positive e come tasso per ogni 10.000 pazienti dimessi. Quando lo stesso patogeno è stato isolato dallo stesso paziente, i casi sono stati considerati separati solo se tra un isolamento e l'altro c'erano almeno due settimane di intervallo.

Per quanto riguarda l'andamento della resistenza agli antibiotici sono stati monitorati alcuni patogeni specifici e i dati sono stati confrontati con le statistiche europee dell'ECDC riferite all'ultimo anno disponibile (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> - Data di accesso: 28/02/2025). La sensibilità o resistenza agli antibiotici è stata valutata seguendo i criteri EUCAST(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, quando disponibili. Inoltre, per identificare particolari meccanismi di resistenza, sono stati utilizzati alcuni indicatori indiretti, come la combinazione ceftazidime-R e cefepime-S per individuare la presenza di beta-lattamasi AmpC, o quella ceftazidime-R + cefepime-R + piperacillina-tazobactam-R come marcatore surrogato di presenza di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). I dati di resistenza sono stati riportati sia come proporzioni sia come 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.

Un ulteriore aspetto ha riguardato il monitoraggio di colonizzazioni da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (CRGN), di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) e *Candida auris*. È stata inoltre valutata la frequenza di episodi di gastroenterite associati a tossina di *Clostridioides 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) e qui riportati.

Table 1

Epidemiological stages of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread [1,3]

Epidemiological scale	Description	Stage
No cases reported	No cases reported.	0
Sporadic occurrence	Single cases, epidemiological unrelated.	1
Single hospital outbreak	Outbreak defined as two or more epidemiologically-associated cases with indistinguishable geno- or phenotype in a single institution.	2a
Sporadic hospital outbreaks	Unrelated hospital outbreaks with independent, i.e. epidemiologically-unrelated introduction or different strains; no autochthonous inter-institutional transmission reported.	2b
Regional spread	More than one epidemiologically-related hospital outbreak confined to hospitals that are part of the same region or health district, suggestive of regional autochthonous inter-institutional transmission.	3
Inter-regional spread	Multiple epidemiologically-related outbreaks occurring in different health districts, suggesting inter-regional autochthonous inter-institutional transmission.	4
Endemic situation	Most hospitals in a country are repeatedly seeing cases admitted from autochthonous sources.	5

È stato infine valutato il tasso di candidemie.

2. Monitoraggio e analisi dell'uso degli antibiotici

È stato monitorato il consumo di antibiotici, considerando esclusivamente i farmaci somministrati per via endovenosa, sulla base della quantità distribuita dalla farmacia dell'Istituto. Per **misurare l'uso degli antibiotici**, è stato utilizzato il parametro **DDD (Defined Daily Dose)**, un indicatore raccomandato dall'OMS(https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02;https://atcddd.fhi.no/ddd/list_of_ddds_combined_p

roducts), adattato anche all'età pediatrica (Castagnola et al. 2023), rapportate a 100 dimessi e a 100 giornate di ricovero (Kuster et al 2008). L'appropriatezza di uso è stata valutata considerando l'epidemiologia delle batteriemie. È però importante sottolineare che queste rappresentano solo una parte delle infezioni trattate con i farmaci monitorati. Oltre alle batteriemie, esistono infatti altre localizzazioni infettive e numerosi casi di utilizzo "empirico" degli antibiotici, ossia senza una documentazione microbiologica. Inoltre, per alcuni antibiotici vi è anche un uso scopo profilattico. Inoltre, 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 richiede 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 (ad esempio si veda: Sette et al 2023; Valentino et al 2023; Mariani et al 2025) , condizioni che hanno determinato una riduzione dell'uso di alcuni farmaci.

Poiché l'utilizzo di antibiotici è spesso correlato con la complessità della casistica gestita, questa è stata misurata mediante

- o *Peso medio DRG*: considerabile quale surrogato 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 del l'Istituto ed il peso medio del ricovero nella casistica nazionale pubblicata sul sito del Ministero della Salute (disponibile al momento fino all'anno 2022 e comunque riferito alla fascia di età 0-14 anni) (https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=ricoveriOspedali&id=1237&lingua=italiano&menu=v; accesso 28/2/2025), che confronta 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.

Si sono inoltre applicate 2 diverse classificazioni per valutare l'appropriatezza dei farmaci utilizzati:

- classificazione **AWaRe**, proposta dall'OMS, che divide gli antibiotici in tre categorie: uso consapevole (Access), controllato (Watch) e ristretto (Reserve). (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>; Klein et al 2021) valutando le proporzioni di uso di ciascun gruppo di farmaci nel periodo di riferimento, come indice di corretto impiego (Zaffagnini et al 2024).
- classificazione basata sullo **spettro d'azione**, che suddivide gli antibiotici in spettro ristretto, ampio, esteso e protetto, in base alla loro efficacia contro specifici ceppi, inclusi alcuni resistenti (Moehring et al 2021), e che stratifica farmaci in spettro ristretto (N=narrow spectrum), ampio spettro (B=broad spectrum), spettro esteso (E=extended spectrum, include batteri multiresistenti Gram-negativi e Gram-positivi e *P.aeruginosa*), protetti (P=protected, include carbapenemi anti *Pseudomonas*, e altri farmaci attivi contro ceppi resistenti Gram-negativi e Gram-positivi. Per gli scopi di questa analisi la rifampicina (non prevista nello studio) è stata inserita tra quelli a spettro ristretto, ma la sua esclusione verosimilmente non modificherebbe i risultati delle analisi.

Narrow-spectrum	Broad-spectrum	Extended-spectrum, Including MDROs and <i>Pseudomonas</i>	Protected
1	2	3	4
First- and second-generation cephalosporins	Ceftriaxone	Anti-pseudomonal penicillins	Anti-pseudomonal carbapenem
Amoxicillin, Ampicillin	Third-generation oral Cephalosporins	Fluoroquinolones	Colistin
TMP/SMX	Azithromycin	Aminoglycosides	Tigecycline
Nafcillin, oxacillin	Clarithromycin	Vancomycin	Linezolid, tedizolid
Metronidazole	Amoxicillin/clavulanate	Cefepime, ceftazidime	Daptomycin
Doxycycline	Ampicillin/sulbactam	Ertapenem	Ceftaroline
Nitrofurantoin	Clindamycin	Aztreonam	Ceftazidime/avibactam
Penicillin			Ceftolozane/tazobactam

Abbreviations: MDRO, multidrug-resistant organism; TMP/SMX, Trimethoprim-sulfamethoxazole.

Il monitoraggio è stato integrato da **studi di prevalenza** condotti generalmente due volte all'anno (ad eccezione del 2020), che analizzano la proporzione di pazienti sottoposti a terapia antibiotica, distinguendo tra infezioni comunitarie, infezioni correlate all'assistenza e profilassi chirurgica o medica. Gli studi di prevalenza sono 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 errata 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>).

Un ulteriore strumento utilizzato è l'Indice di Resistenza ai Farmaci (**Drug Resistance Index, DRI**), adottato anche da AIFA nel rapporto sull'uso degli antibiotici in Italia (<https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2021>). Questo indice misura quanto gli antibiotici stiano perdendo efficacia nel trattare infezioni causate da batteri, considerando sia la percentuale di batteri resistenti a determinati antibiotici sia la frequenza di utilizzo di questi farmaci (Laxminarayan et al., 2011; [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); Klein et al., 2019; Ciccolini et al., 2015; Chen et al., 2017; Patrick et al., 2015). L'utilizzo del DRI a livello "locale" (di Istituto) supera i dubbi sollevati da alcuni autori secondo cui il DRI potrebbe non essere un buon indicatore a livello regionale o nazionale. Questo è dovuto al fatto che il DRI include l'"uso totale di antibiotici", prevalentemente legato alla comunità, mentre le infezioni più gravi si registrano in ambito ospedaliero (Vandenbroucke-Grauls et al., 2019). Tale caratteristica rende il DRI particolarmente utile per monitorare l'efficacia degli antibiotici nella realtà istituzionale.

Il DRI può essere calcolato in due modi:

DRI statico: misura l'impatto della resistenza assumendo che l'uso degli antibiotici rimanga invariato nel tempo. Si basa sull'ipotesi che si continuano a prescrivere antibiotici secondo le stesse modalità di un anno di riferimento (nel nostro caso il 1° del periodo di osservazione), senza modificare le loro scelte terapeutiche. Si calcola moltiplicando la proporzione di resistenza osservata per la proporzione di utilizzo dell'antibiotico in esame. Questo indice rappresenta una sorta di "segnale d'allarme" che indica quanto i batteri stiano diventando resistenti nel tempo se si mantengono invariate le modalità di utilizzo degli antibiotici. Se il DRI statico aumenta, significa che i batteri stanno diventando più resistenti senza alcun cambiamento nell'uso dei farmaci. Se il DRI statico diminuisce, la resistenza sta calando, possibilmente grazie a fattori esterni come una migliore gestione dell'igiene o del controllo delle infezioni.

DRI dinamico o adattativo: misura anno per anno l'efficacia degli antibiotici, considerando sia il livello di resistenza dei batteri sia i cambiamenti nei modelli di utilizzo degli antibiotici. Riflette l'adattamento delle scelte terapeutiche: ad esempio, se un antibiotico diventa meno efficace, si potrebbe ridurre l'uso a favore di farmaci più adatti. Si calcola moltiplicando la proporzione di resistenza di un patogeno a un determinato farmaco per la proporzione di utilizzo di quel farmaco rispetto a tutti i farmaci usati per trattare lo stesso patogeno in ciascun anno. Se il DRI dinamico aumenta, significa che l'adattamento delle terapie non è sufficiente a contrastare la resistenza. Se il DRI dinamico diminuisce, significa che i cambiamenti nelle prescrizioni stanno contribuendo a ridurre la resistenza batterica.

I DRI possono essere calcolati sia per ogni singolo farmaco sia considerando tutti i farmaci disponibili per trattare un dato patogeno. Il DRI per gruppo di farmaci viene calcolato sommando gli effetti della resistenza per ciascun antibiotico, ponderati in base alla frequenza di utilizzo di ciascun farmaco. Questo permette di ottenere un indice complessivo che misura l'efficacia degli antibiotici nel trattare il patogeno in questione.

Confronto dell'andamento dei due indici:

- DRI statico e DRI adattativo paralleli: significa che i cambiamenti nell'uso degli antibiotici (adattamento) non hanno avuto un impatto significativo sull'andamento complessivo della resistenza.
- DRI statico e adattativo divergono: vi sono differenze tra uno scenario in cui l'uso degli antibiotici rimane fisso (statico) e uno in cui si adatta l'uso degli antibiotici in risposta alla resistenza (adattativo). Una grande divergenza indica un adattamento efficace, mentre una divergenza ridotta potrebbe segnalare che le soluzioni disponibili sono limitate e/o che i cambiamenti nei modelli di utilizzo degli antibiotici hanno avuto un effetto minimo.
- DRI adattativo inferiore rispetto al DRI statico: si è riusciti a modificare con successo l'uso degli antibiotici, scegliendo farmaci alternativi più efficaci o riducendo l'uso di quelli meno efficaci. Questo dimostra che l'adattamento nei modelli di utilizzo degli antibiotici sta contribuendo a mitigare l'impatto della resistenza.
- DRI statico inferiore al DRI adattativo: i modelli di utilizzo adattativi degli antibiotici non stanno migliorando la situazione e potrebbero addirittura peggiorare l'impatto della resistenza batterica.

- DRI statico e DRI adattativo uguali: gli adattamenti ai modelli di utilizzo degli antibiotici stanno bilanciando l'impatto della resistenza batterica. In altre parole, l'aumento della resistenza non sta superando i benefici degli adattamenti terapeutici.

Questi indicatori permettono una valutazione complessiva dell'efficacia delle strategie adottate per contrastare la resistenza agli antibiotici, offrendo spunti utili per migliorare le pratiche cliniche e politiche sanitarie mirate.

Gli indici sono stati calcolati per la terapia delle infezioni da *S. aureus*, analizzando la resistenza ad amoxicillina-clavulanato, cefalosporine (cefotaxime/ceftriaxone) e oxacillina, e per *Enterobacterales*, analizzando la resistenza a amoxicillina-clavulanato, cefotaxime/ceftriaxone, ceftazidime, cefepime e piperacillina-tazobactam. Sono stati calcolati anche i DRI relativi alla "terapia generale" delle infezioni causate da questi patogeni, sommando i DRI calcolati per i singoli farmaci.

Gli allegati contengono

Allegato A: DATI DI OSPEDALIZZAZIONE E PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPLESSITÀ DELLA CASISTICA

Allegato B: EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI INVASIVE E SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI

Allegato C: MONITORAGGIO DELL'USO DEGLI AGLI ANTIBIOTICI

con indicato il periodo di riferimento

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

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.

Mariani M, Scaglione M, Russo C, Rainelli A, Mesini A, Saffioti C, Ricci E, Cafaro A, Cangemi G, Bavastro M, et al. A Real-Life Study of Prolonged Meropenem Infusion in Neonates and Children Admitted to Intensive Care Units: Are Three Hours Long Enough? *Journal of Clinical Medicine.* 2025; 14(5):1488.

Moehring RW, Ashley ESD, Davis AE, Dyer AP, Parish A, Ren X, Lokhnygina Y, Hicks LA, Srinivasan A, Anderson DJ. Development of an Electronic Definition for De-escalation of Antibiotics in Hospitalized Patients. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e4507-e4514.

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

Sette C, Mariani M, Grasselli L, Mesini A, Saffioti C, Russo C, Bandettini R, Moscatelli A, Ramenghi LA, Castagnola E. Real-Life Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Coagulase-Negative Staphylococcal Bacteremia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit: Are We Underestimating Augmented Renal Clearance? Antibiotics (Basel). 2023 Oct 26;12(11):1566

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 Jan 20;12(2):216

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://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3441_allegato.pdf

<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/>

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>

Sintesi dei risultati

L'analisi si riferisce agli ultimi 5 anni (2020-2024)

Nel corso del 2024, l'analisi epidemiologica ha evidenziato una riduzione marcata del tasso di infezioni del torrente circolatorio, che si è riportato ai livelli del 2020, nonostante l'aumento della complessità dei casi trattati, come evidenziato dal case-mix. Questo dato sottolinea l'efficacia delle misure di controllo adottate. Tra i patogeni isolati, *S. aureus* si conferma il più frequente, seguito da *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *C. albicans* e *P. aeruginosa*. È incoraggiante il trend in calo delle infezioni da *S. aureus* e *Enterobacterales*, mentre il tasso di infezione da *P. aeruginosa* è aumentato. Il numero di candidemie, pur rimanendo elevato, mostra una leggera riduzione del tasso di incidenza. L'analisi delle resistenze batteriche mostra che i ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA) sono diminuiti, concentrandosi esclusivamente nei pazienti di età inferiore ai 5 anni. *E. faecalis* non ha mostrato resistenze ad ampicillina o vancomicina, mentre *E. faecium* ha presentato una persistente resistenza all'ampicillina, ma senza isolati resistenti a vancomicina (VRE). Gli *Enterobacterales*, principale famiglia isolata nelle infezioni invasive, mostrano una riduzione della resistenza ad amoxicillina-clavulanato. Tuttavia, si registra un aumento delle resistenze alle cefalosporine di terza e quarta generazione (cefotaxime/ceftriaxone, ceftazidime, cefepime) e alla ciprofloxacina. La resistenza ai carbapenemi è ancora marginale, con due soli casi nel 2024. *P. aeruginosa*, invece, ha visto un incremento sia delle batteriemie sia delle resistenze, inclusa quella al meropenem, con valori percentuali superiori a quanto segnalato dall'ECDC per l'Italia, sebbene i numeri assoluti siano bassi. È interessante notare che per *Acinetobacter* spp i dati relativi alle resistenze risultano molto favorevoli, anche se si tratta di un numero ridotto di isolamenti. Per quanto riguarda il consumo di antibiotici, nel 2024, pur in presenza di un modesto aumento (+0.009%) delle DDD, si è confermata una riduzione delle DDD per 100 pazienti, in linea con il trend degli anni precedenti, mentre le DDD per 100 giornate sono rimaste invariate rispetto al 2023, mantenendosi comunque inferiori rispetto ai valori iniziali del 2020. L'analisi dettagliata ha mostrato un aumento dell'uso di antibiotici "Access", definiti prioritari dall'OMS, una riduzione dei "Watch" e un lieve incremento dei "Reserve". Questo andamento si conferma sostanzialmente, anche utilizzando una classificazione dei farmaci rispetto allo spettro di azione. L'analisi sulla appropriatezza di uso degli antibiotici è stata effettuata mediante uso dei DRI (Drug Resistance Index), che dimostrano come gli adattamenti terapeutici seguono in modo efficace l'evoluzione delle resistenze per *S. aureus* e una buona appropriatezza per le infezioni da *Enterobacterales*, con un buon controllo delle esistenze emergenti e una scarsa necessità di utilizzo dei carbapenemi, malgrado il modesto incremento che si è reso necessario nel 2024.

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

	2020	2021	2022	2023	2024
Numero dimessi	12595	13225	13904	13998	15031
Giornate di degenza	85607	88319	90149	92982	95769
Peso medio ricoveri IGG	1.09	1.12	1.08	1.11	1.11
Peso medio regione Liguria 0-14 anni	1.07	1.06	1	-	-
Peso medio Italia 0-14 anni	0.92	0.92	0.88	-	-
Case Mix Liguria	1.16	1.15	1.14	-	-
Case-Mix Gaslini	1.18	1.22	1.17	1.21	1.26

-dato non disponibile

I calcoli del Case-Mix relativi agli anni 2023 e 2024 sono stati effettuati mantenendo come valore della casistica nazionale l'ultimo disponibile (2022; https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3441_allegato.pdf).

Allegato B EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI INVASIVE E SENSIBILITA' AGLI ANTIBIOTICI

Periodo di riferimento 2020-2024

Dati con valutazione comparativa dei dati di resistenza ai farmaci per l'Italia forniti da ECDC
(<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)

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

Anno	2020	2021	2022	2023	2024
Totale dimissioni	12595	13225	13904	13998	15031
Totale eventi	149	172	174	248	176
Tasso	118.3	130.1	125.1	177.2	117.1
<i>S.aureus</i> (n)	44	44	40	47	35
% su base annua	30	26	23	19	20
Tasso	34.9	33.3	28.8	33.6	23.3
<i>Enterococcus faecalis</i> (n)	13	14	22	21	24
% su base annua	9	8	13	8	14
Tasso	10.3	10.6	15.8	15.0	16.0
<i>Enterococcus faecium</i> (n)	3	3	4	12	9
% su base annua	2	2	2	5	5
Tasso	2.4	2.3	2.9	8.6	6.0
<i>S.pyogenes</i> (n)	0	1	1	4	3
% su base annua	0	1	1	2	1.7
Tasso	0	0.7	0.7	2.8	2.0
<i>S.pneumoniae</i> (n)	0	0	0	1	2
% su base annua	0	0	0	0.4	1.1
Tasso	0	0	0	0.7	1.3
<i>S.agalactiae</i> (n)	4	6	4	1	4
% su base annua	3	3	2	0.4	2.3
Tasso	3.2	4.5	2.9	0.7	2.7
<i>Enterobacterales</i>	50	55	50	98	74
% su base annua	34	32	29	40	42
Tasso	39.7	41.6	36.0	70.0	49.2
<i>E.coli</i> (n)	11	18	20	21	32
% su base annua	7	10	11	8	18
Tasso	8.7	13.69	14.3	15.0	21.3
<i>K.pneumoniae</i> (n)	9	18	10	17	24
% su base annua	6	10	6	7	14
Tasso	7.1	13.6	7.2	12.1	16.0
<i>E.cloacae</i> complex (n)	11	8	11	18	5
% su base annua	7	5	6	7	2.8
Tasso	8.7	6.0	7.9	12.8	3.3
<i>P.aeruginosa</i> (n)	7	8	10	4	10
% su base annua	5	5	6	2	6
Tasso	5.5	6.0	7.2	2.8	6.6
<i>Acinetobacter</i> spp (n)	6	5	6	8	4
% su base annua	4	3	3	3	2.3
Tasso	4.8	3.8	4.3	5.7	2.7
<i>S.maltophilia</i> (n)	3	1	2	2	4
% su base annua	2	1	1	1	3.3
Tasso	2.4	0.7	1.4	1.4	2.7
<i>Candida</i> spp. (n)	7	11	13	16	16
% su base annua	5	6	7	6	9
Tasso	5.5	8.3	9.3	11.4	10.6

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

	2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023			
Ricoveri ordinari (n)	12595			13225			13904			13998			15031						
Ceppi isolati (n)	44			44			40			47			35						
% sul totale annuo	30			26			23			19			20						
Tasso/10000 dimissioni	34.9			33.3			28.8			33.6			23.3						
Popolazione (fasce di età-anni)	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18	
Oxacillina R (MRSA)	%	43	20	23	16	9	7	12	7	5	19	15	4	11	11	0	26.6	24.3	16.9
	Tasso	15.1			5.3			3.6			6.4			2.7	-		-	-	-
	n	19	9	10	7	4	3	5	3	2	9	7	2	4	4	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

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

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

	2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023		
Ricoveri ordinari (n)	12595			13225			13904			13998			15031					
Ceppi isolati (n)	13			14			22			21			24					
% sul totale annuo	9			8			13			8			14					
Tasso/10000 dimissioni	10.3			10.6			15.8			15.0			16.0					
Popolazione (fasce di età-anni)	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18												
Ampicillina R	%	0	0	0	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.2	0	0
	Tasso	0	-	-	0.7	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-
	n	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Vancomicina R	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.2	0	0
	Tasso	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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

	2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023			
Ricoveri ordinari (n)	12595			13225			13904			13998			15031						
Ceppi isolati (n)	3			3			4			12			9						
% sul totale annuo	2			2			2			5			5						
Tasso/10000 dimissioni	2.4			2.3			2.9			8.6			6.0						
Popolazione (fasce di età-anni)	Totale	0-4	5-18	Totale	0-4	5-18													
Ampicillina R	%	67	33	33	100	100		100	100		67	25	42	89	67	22	89.7	67.8	73.0
	Tasso	1.6	-	-	2.3	-	-	2.9	-	-	5.7	-	-	5.3	-	-	-	-	-
	n	2	1	1	3	3	0	4	4	0	8	3	5	8	6	2	-	-	-
Vancomicina R	%	0	0	0	33	33	0	50	50	0	17	0	17	0	0	0	32.5	25.4	24.3
	Tasso	0	-	-	0.9	-	-	1.4	-	-	1.4	-	-	0	-	-	-	-	
	n	0	0	0	1	1	0	2	2	0	2	0	2	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

Infezioni invasive da *Enterobacterales*

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

		2020			2021			2022			2023			2024			
Ricoveri ordinari (n)		12595			13225			13904			13998			15031			
Ceppi isolati (n)		50			55			50			98			74			
% sul totale annuo		34			32			29			40			42			
Tasso/10000 dimissioni		39.7			41.6			36.0			70.0			49.2			
Popolazione (fasce di età-anni)		Totale	0-4	5-18													
Amoxicillina-clavulanato R	%	54	34	20	69	54	15	70	56	14	47	31	16	35	16	19	
	Tasso	21.4	-	-	28.7	-	-	25.2	-	-	32.9	-	-	17.3	-	-	
	n	27	17	10	38	30	8	35	28	7	46	30	16	26	12	14	
Cefotaxime R (ceftriaxone)	%	14	10	4	25	24	1	22	18	4	15	10	5	23	16	7	
	Tasso	5.5	-	-	10.6	-	-	7.9	-	-	10.7	-	-	11.3	-	-	
	n	7	5	2	14	13	1	11	9	2	15	10	5	17	12	5	
Piperacillina-tazobactam R	%	6	2	4	29	24	5	16	14	2	15	12	3	18	9	9	
	Tasso	2.4	-	-	12.9	-	-	5.7	-	-	10.7	-	-	9.3	-	-	
	n	3	1	2	16	13	3	8	7	1	15	12	3	14	7	7	
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime R	%	10	8	2	22	20	2	22	18	4	11	8	3	15	9	6
		Tasso	4.0	-	-	9.1	-	-	7.9	-	-	7.8	-	-	7.3	-	-
	Cefepime R	n	5	4	1	12	11	1	11	9	3	11	8	3	11	7	4
		%	4	2	2	20	18	2	14	10	4	6	4	2	11	4	7
		Tasso	1.6	-	-	8.3	-	-	5.0	-	-	4.3	-	-	5.3	-	-
		n	2	1	1	11	10	1	7	5	2	6	4	2	8	3	5
Ceftazidime R- e Cefepime S (proxy di presenza di AmPC)	%	6	6	0	4	4	0	8	6	2	5	4	1	11	4	7	
	Tasso	2.4	-	-	1.5	-	-	2.8	-	-	3.6	-	-	5.3	-	-	
	n	3	3	0	2	2	0	4	3	1	5	4	1	8	3	5	
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam- R+meropenem-S (proxy di presenza di ESBL)	%	2	0	2	7	7	0	4	2	2	2	0	0	0	0	0	
	Tasso	0.8	-	-	3.0	-	-	1.4	-	-	1.4	-	-	0	-	-	
	n	1	0	1	4	4	0	2	1	1	2	2	0	0	0	0	
Meropenem R	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	0	3	
	Tasso	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0.7	-	-	1.3	-	-	
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	2	
Amikacina R	%	10	8	2	7	7	0	6	4	2	3	2	1	4	1	3	
	Tasso	4.0	-	-	3.0	-	-	2.1	-	-	2.1	-	-	2	-	-	
	n	5	4	1	4	4	0	3	2	1	3	2	1	3	1	2	
Ciprofloxacina R	%	12	2	10	16	13	3	24	14	10	9	5	4	16	11	5	
	Tasso	4.8	-	-	6.8	-	-	8.6	-	-	6.4	-	-	8.0	-	-	
	n	6	1	5	9	7	2	12	7	5	9	5	4	12	8	4	
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina R	%	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	1	0	3	1	1	
	Tasso	0.8	-	-	0	-	-	0.7	-	-	0.7	-	-	1	-	-	
	n	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	2	1	1	

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

		2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023			
Ricoveri ordinari (n)		12595			13225			13904			13998			15031						
Ceppi isolati (n)		11			18			20			21			32						
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 (ECDC aminopenicilline)	%	73	9	64	67	50	17	60	45	15	33	14	19	38	22	16	63.2	-	-	
	Tasso	6.3			9.1			8.6			5.0			8.0						
	n	8	1	7	12	9	3	12	9	3	7	3	4	12	7	5				
Cefotaxime (ceftriaxone) R (ECDC cefalosporine di 3° generazione)	%	18	9	9	6	6	0	20	20	0	14	5	9	19	13	6	26.7	12.5	20	
	Tasso	1.59			0.75			2.88			2.1			4.0						
	n	2	1	1	1	1	0	4	4	0	3	1	2	6	4	2				
Piperacillina-tazobactam R	%	18	9	9	22	17	5	10	10	0	14	9	5	10	0	10				
	Tasso	1.59			3.0			1.4			2.14			2.0						
	n	2	1	1	4	3	1	2	2	0	3	2	1	3	0	3				
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime R	%	10	9	0	5	5	0	20	15	5	5	0	5	10	10	0	26.7	12.5	20
		Tasso	0.79		0.76		2.88		0.71		2.0				2.0					
		n	1	1	0	1	1	0	4	3	1	1	0	1	3	3	0			
	Cefepime R	%	0	0	0	5	5	0	15	15	0	5	0	5	13	10	3			
		Tasso	0		0.76		2.26		0.71		2.7				2.7					
		n	0	0	0	1	1	0	3	3	0	1	0	1	4	3	1			
Ceftazidime R- e Cefepime S (proxy di presenza di AmpC)	%	9	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	10	10	0				
	Tasso	0.79			0			0.72			0			2.0						
	n	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	3	0				
Ceftazidime-R+cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S (proxy di presenza di ESBL)	%	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Tasso	0.79			0			0			0			0						
	n	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Meropenem -R (ECDC carbapenemi)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.7	0	
	Tasso	0			0			0			0			0						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Amikacina R (ECDC aminoglicosidi)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	16	13.1	15.5	
	Tasso	0			0			0			0			0.7						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0				
Ciprofloxacina R (ECDC fluorochinoloni)	%	18	0	18	11	5	5	40	25	15	14	0	14	25	19	6	34.1	21.7	32.3	
	Tasso	1.6			1.5			5.7			2.1			5.3						
	n	2	0	2	2	1	1	8	5	3	3	0	3	8	6	2				
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina R (ECDC cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	10.2	2.7	8.1	
	Tasso	0			0			0			0			0.7						
	n	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	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

		2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023			
Ricoveri ordinari (n)		12595			13225			13904			13998			15031						
Ceppi isolati (n)		9			18			10			17			24						
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18										
Amoxicillina-clavulanato R (ECDC aminopenicilline)	%	22	11	11	61	55	6	60	50	10	29	18	11	38	22	16	-			
	Tasso	1.6			8.3			4.3			3.6			6.0						
	n	2	1	1	11	10	1	6	5	1	5	3	2	9	5	4				
Cefotaxime (ceftriaxone) R (ECDC cefalosporine di 3° generazione)	%	22	11	11	44	39	5	30	20	10	18	12	6	38	22	16	55.2	37.2	39.2	
	Tasso	1.6			4.5			2.2			2.1			6.0						
	n	2	1	1	8	7	1	3	2	1	3	2	1	9	5	4	-			
Piperacillina-tazobactam R (ECDC aminopenicilline)	%	11	0	11	44	44	0	20	10	10	23	23	0	38	25	13	-			
	Tasso	0.8			6.0			1.4			2.8			6.0						
	n	1		1	8	8	0	2	1	1	4	4	0	9	6	3				
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime R	%	22	11	11	39	33	6	30	20	10	18	12	6	29	13	16	55.2	37.2	39.2
		Tasso	1.6			5.3			2.9			2.1			15.3					
		n	2	1	1	7	6	1	3	2	1	3	2	1	7	3	4	-		
	Cefepime R	%	22	11	11	39	33	6	30	20	10	18	12	6	16	0	16	-		
		Tasso	1.6			5.3			2.9			2.1			2.7					
		n	2	1	1	7	6	1	3	2	1	3	2	1	4	0	4			
Ceftazidime R- e Cefepime S (proxy di presenza di AmpC)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	13	3	-			
	Tasso	0			0			0			0			2.7						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1				
Ceftazidime-R+cefepime- R+piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S (proxy di presenza di ESBL)	%	11	0	11	17	17	0	20	10	10	12	12	0	8	0	8	-			
	Tasso	0.8			2.3			1.3			1.3			1.3						
	n	1	0	1	3	3	0	2	1	1	2	2	0	2	0	2				
Meropenem R (ECDC carbapenemi)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	0	8	0	8	26.5	9.7	14.5	
	Tasso	0			0			0			0.7			1.3						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	2	-			
Amikacina R (ECDC aminoglicosidi)	%	11	0	11	5	5	0	10	0	10	12	6	6	8	0	8	32.7	21.8	23.3	
	Tasso	0.8			0.8			0.7			1.4			1.3						
	n	1	0	0	1	1	0	1	0	1	2	1	1	2	0	2	-			
Ciprofloxacina R (ECDC fluorochinoloni)	%	22	11	11	33	28	5	30	20	10	12	12	0	22	13	9	50.5	33.7	46.4	
	Tasso	1.6			4.5			2.2			1.4			3.3						
	n	2	1	1	6	5	1	3	2	1	2	2	0	5	3	2	-			
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina R (ECDC cefalosporine 3° generazione + fluorochinoloni + aminoglicosidi)	%	11	0	11	0	0	0	10	0	10	6	6	0	8	0	8	29.8	16.9	23.2	
	Tasso	0.8			0			0.7			0.7			2.7						
	n	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	2	0	2	-			

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

		2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023		
Ricoveri ordinari (n)		12595			13225			13904			13998			15031					
Ceppi isolati (n)		11			8			11			18			5					
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18												
Amoxicillina-clavulanato R	%	100			100	75	25	100	100	0	94			40	20	20	-		
	Tasso	8.7			6.0			7.8			12.1			1.3					
	n	11	8	3	8	6	2	11	11	0	17	7	10	2	1	1			
Cefotaxime (ceftriaxone) R	%	37	37	0	50	50	0	27	27	0	5	0	5	20	0	20			
	Tasso	2.4			3.0			2.2			0.7			0.6					
	n	3	3	0	4	4	0	3	3	0	1	0	1	1	0	1			
Piperacillina-tazobactam R	%	0	0	0	25	25	0	36	36	0	5	0	5	0	0	0	-		
	Tasso	0			1.5			2.8			0.7			0					
	n	0	0	0	2	2	0	4	4	0	1	0	1	0	0	0			
Ceftazidime R	%	18	18	0	50	50	0	27	27	0	5	0	5	0	0	0	-		
	Tasso	1.6			3.0			1.6			0.7			0					
	n	2	2	0	4	4	0	3	3	0	1	0	1	0	0	0			
Cefepime R	%	0	0	0	25	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
	Tasso	0			1.5			0			0			0					
	n	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Ceftazidime R- e Cefepime S (proxy di presenza di AmpC)	%	18	18	0	25	25	0	27	27	0	5	0	5	0	0	0	-		
	Tasso	1.6			1.5			2.1			0.7			0					
	n	2	2	0	2	2	0	3	3	0	1	0	1	0	0	0			
Ceftazidime-R+cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S (proxy di presenza di ESBL)	%	0	0	0	12	12	0	27	27	0	5	0	5	0	0	0	-		
	Tasso	0			0.7			2.4			0.7			0					
	n	0	0	0	1	1	0	3	3	0	1	0	1	0	0	0			
Meropenem R	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
	Tasso	0			0			0			0			0					
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Amikacina R	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
	Tasso	0			0			0			0			0					
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Ciprofloxacina % R	%	9	0	9	12	12	0	0	0	0	11	6	6	0	0	0	-		
	Tasso	0.8			0.8			0			1.4			0					
	n	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0			
Ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina % R	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
	Tasso	0			0			0			0			0					
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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

		2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023			
Ricoveri ordinari (n)		12595			13225			13904			13998			15031						
Ceppi isolati (n)		7			8			10			4			10						
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18													
Piperacillina-tazobactam R	%	14	0	14	0	0	0	10	10	0	25	0	25	50	40	10	22.2	11.1	21.50	
	Tasso	0.8			0			0.7			0.7			3.3						
	n	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	5	4	1				
ECDC cefalosporine di 3° generazione	Ceftazidime R	%	14	0	14	0	0	0	20	10	10	25	25	40	40	0	17.8	9.8	14.7	
		Tasso	0.8			1.4			0.7			0.7			2.7					
	n	1	0	1	0	0	0	2	1	1	1	1	0	4	4	0				
	Cefepime R	%	14	0	14	0	0	0	20	10	10	0	0	0	20	10	10			
		Tasso	0.8			1.4			0						1.3					
	n	1	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	1	1				
Ceftazidime R- e Cefepime S (proxy di presenza di AmpC)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	25	0	30	20	10				
	Tasso	0			0			0			0.7			2.0						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	2	1				
Ceftazidime-R +cefepime- R +piperacillina-tazobactam-R+meropenem-S (proxy di presenza di ESBL)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	25	0	20	20	0				
	Tasso	0			0			0			0.7			1.3						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2	0				
Meropenem % R (carbapenemi)	%	14	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	0	16	1.6	118	
	Tasso	0.8			0			0			0			1.3						
	n	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0				
Amikacina R (ECDC aminoglicosidi)	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2.5	2.4	
	Tasso	0			0			0			0			0						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Ciprofloxacina R (ECDC fluorochinoloni)	%	14	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	30	20	16	7.8	15.9	
	Tasso	0.8			0			0			0			3.3						
	n	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	2				
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				
	Tasso	0			0			0			0			0						
	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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

		2020			2021			2022			2023			2024			ECDC Italia Ultimo disponibile 2023		
Ricoveri ordinari (n)		12595			13225			13904			13998			15031					
Ceppi isolati (n)		6			5			6			8			4					
Popolazione (fasce di età-anni)		Globale	0-4	5-18	Globale	0-4	5-18												
Piperacillina-tazobactam R (ECDC)	%	0	0	0	40	20	20	67	33	33	37	25	12	0	0	0	-		
	Tasso	0			1.5			1.4			2.1			0					
	n	0	0	0	2	1	1	2	1	1	3	2	1	0	0	0	75.9	2.7	41.2
Meropenem R (carbapenemi)	%	0	0	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	75.9	2.7	41.2
	Tasso	0			0			0			0			0					
	n	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Amikacina R (ECDC aminoglicosidi)	%	17	17	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	73.6	8.3	44.1
	Tasso	0.8			0.7			0			0			0					
	n	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Ciprofloxacina R (ECDC fluorochinoloni)	%	17	17	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76.9	5.6	45.5
	Tasso	0.8			0.7			0			0			0					
	n	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Meropenem + ciprofloxacina + amikacina R (ECDC fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi)	%	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84.1	32.3	50
	Tasso	0			0.7			0			0			0					
	n	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	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

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				2024			
Dimissioni (n=)	13904				13998				15031			
Totale carbapenemasi (n)	8				13				44			
Tasso carbapenemasi	5.7				9.3				29.3			
	KPC	OXA-48	NDM	VIM	KPC	OXA-48	NDM	VIM	KPC	OXA-48	NDM	VIM
<i>Enterobacterales</i> (n)	2	4	1	0	0	4	3	2	8	12	10	14
Tasso per carbapenemasi	1.4	2.8	1.4	0	0	2.8	2.1	4.3	5.3	8.0	6.6	9.3
Stadiazione della diffusione (secondo Albiger et al. 2015)	1				1				2a			

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

	2020	2021	2022	2023	2024
Numero ricoveri	12595	13225	13904	13998	15031
Eventi	27	43	42	65	56
Tasso	21.4	32.5	30.2	46.4	37.2

il tasso si riferisce al numero di episodi/10000 ricoveri

Commento analitico ai risultati epidemiologici

Tasso di infezioni

Nel corso del 2024 si è registrata una significativa riduzione del tasso di batteriemie, con valori che si sono riallineati a quelli osservati nel 2020 (Tabella 1B). Questo risultato è stato ottenuto nonostante la presenza di un elevato peso medio e un incremento del case-mix stimato, a conferma della complessità del contesto clinico.

Infezioni Invasive: Analisi Assoluta e Relativa

S. aureus si conferma come il ceppo più frequentemente isolato, seguito da *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *C. albicans* e *P. aeruginosa*, ciascuno con almeno 10 isolamenti nel 2024. Analizzando i trend relativi ai tassi, si evidenzia un decremento per *S. aureus* e gli *Enterobacterales*, mentre il tasso di infezione da *P. aeruginosa* è in aumento. *Acinetobacter* spp, invece, mostra una situazione stabile rispetto all'anno precedente (Tabella 1B). Il numero assoluto di candidemie rimane considerevolmente elevato, pur osservandosi una piccola riduzione del tasso. La Tabella 13B riporta le percentuali infezioni invasive in soggetti di età 0-17 anni riportate per le diverse eziologie delle infezioni invasive dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per l'anno 2023 (https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-5_2024.pdf) su tutti gli isolamenti registrati

Tabella 13.B Infezioni invasive registrate in Italia nel 2023 in soggetti di età 0-17 anni

	Proporzione (%) di isolamenti in soggetti di età 0-17 anni, sugli isolamenti totali del singolo patogeno
<i>S.aureus</i>	3.1
<i>S.pneumoniae</i>	6.5
<i>E.faecalis</i>	1.8
<i>E.faecium</i>	1.6
<i>E.coli</i>	1.5
<i>K.pneumoniae</i>	1.8
<i>P.aeruginosa</i>	1.9
<i>Acinetobacter</i> spp	2.1

Per quanto le infezioni invasive da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi riportate dall'ISS per il 2023, i soggetti di età 0-19 anni rappresentavano 1.3% del totale dei casi segnalati (https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-4_2024.pdf)

Epidemiologia delle Resistenze

S. aureus meticillina-resistente (MRSA) mostra un apprezzabile calo nelle proporzioni, con valori inferiori rispetto a quelli riportati da ECDC per il 2023 (Tabella 2B). È interessante notare che gli isolamenti si sono verificati unicamente in soggetti di età < 5 anni.

Per quanto riguarda gli **enterococchi**, *E. faecalis* non presenta resistenze ad ampicillina o vancomicina (Tabella 3B). Al contrario, *E. faecium* mostra una marcata resistenza ad ampicillina, anche se non sono stati isolati ceppi VRE da emocoltura (Tabella 4B).

Gli **Enterobacterales** rappresentano la famiglia di batteri più frequentemente isolata nelle infezioni invasive (Tabella 5B). In generale nel 2024: la resistenza ad amoxicillina-clavulanato è diminuita sia in termini di proporzione che di tasso, mentre al contrario, le resistenze a cefotaxime/ceftriaxone, ceftazidime e cefepime sono aumentate, sia come proporzione che come tasso e anche la proporzione di ceppi resistenti a piperacillina-tazobactam è in crescita, mentre il tasso è in riduzione (ciò è dovuta ad una modesta riduzione del numero assoluto dei ceppi resistenti).

Nonostante l'aumento in valore assoluto di ceppi resistenti ai carbapenemi (2 casi nel 2024 rispetto a 1 nel 2023), il problema rimane marginale a causa del basso numero assoluto di isolati. La resistenza all'amikacina si mantiene stabile, mentre vi è un notevole incremento della resistenza alla ciprofloxacina, soprattutto tra i pazienti più piccoli. Fortunatamente, le resistenze a classi diverse di farmaci (ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina) sono trascurabili. Alcuni generi di questa famiglia sono stati studiati in maggior dettaglio:

E. coli (Tabella 6B): crescono le resistenze ad amoxi-clavulanato, cefotaxime/ceftriaxone, ceftazidime, cefepime e ciprofloxacina. Si nota anche la comparsa di ceppi considerati AmPC-produttori, ma non sono stati isolati ceppi considerati ESBL-produttori. Non sono stati rilevati ceppi meropenem-R, mentre pochi ceppi risultano amikacina-R, con proporzioni inferiori a quelle segnalate da ECDC.

K. pneumoniae (Tabella 7B): le resistenze ad amoxi-clavulanato, cefotaxime/ceftriaxone, piperacillina-tazobactam e ceftazidime sono aumentate, anche se i valori rimangono inferiori a quanto riportato da ECDC

per l'Italia. La resistenza a cefepime si è leggermente ridotta, mentre continuano a crescere i ceppi considerati AmPC-produttori. Gli episodi di resistenza a meropenem sono passati in valore assoluto da 1 nel 2023 a 2 nel 2024. Si conferma l'aumento di ceppi resistenti a ciprofloxacina e la presenza di ceppi multiresistenti (ceftazidime + ciprofloxacina + amikacina).

E. cloacae complex (Tabella 8B): questo patogeno, non monitorato da ECDC, mostra una netta riduzione della resistenza ad amoxicillina-clavulanato, ma un incremento per cefotaxime/ceftriaxone. Le resistenze verso altri farmaci, come piperacillina-tazobactam, sono trascurabili o assenti.

P. aeruginosa: nel 2024 si è avuto un notevole aumento delle batteriemie da questo patogeno. Questo incremento è accompagnato da un peggioramento delle resistenze (Tabella 9B), con elevate proporzioni di ceppi resistenti a piperacillina-tazobactam, soprattutto tra i pazienti più piccoli. Si è inoltre osservato aumento delle resistenze (proporzioni e tassi) a ceftazidime, cefepime e tra i ceppi considerati AmPC-produttori. Al contrario, si osserva una riduzione dei ceppi considerati ESBL-produttori. Per quanto riguarda le resistenze al meropenem si segnala la comparsa di questo problema, con , con proporzioni superiori a quelle segnalate da ECDC. Tuttavia, dati i bassi numeri assoluti (n=2) è difficile per il momento stabilire se si tratta di un nuovo trend o di un dato casuale. L'aspetto merita comunque attenzione. Non si osserva resistenza ad amikacina, mentre la resistenza alla ciprofloxacina appare significativa e in crescita. Fortunatamente, non sono stati isolati ceppi multiresistenti secondo le definizioni ECDC.

Acinetobacter spp: il numero assoluto di ceppi isolati è basso ma i dati sono molto positivi (Tabella 10B), data l'assenza particolari resistenze agli antibiotici. I dati risultano migliori rispetto alla media nazionale italiana.

Miscellanea

S. pneumoniae: assenza di resistenza ad ampicillina

L'ECDC non riporta dati relativi alle infezioni causate dai seguenti patogeni; il cui dato presentato è quindi limitato a una valutazione strettamente interna.

S. pyogenes: nessun ceppo resistente all'ampicillina.

S. agalactiae: nessun ceppo resistente all'ampicillina.

S. maltophilia: nessun ceppo resistente al cotrimossazolo.

Candidemie (Tabella 1B): per quanto riguarda la sensibilità a fluconazolo, sono stati isolati:

1 ceppo resistente nel 2021 (*C. albicans*).

2 ceppi resistenti nel 2022 (entrambi *C. glabrata*).

C. auris: osservate 2 colonizzazioni (1 nel 2020 e 1 nel 2021), senza casi di infezioni invasive. Nel 2023 non sono stati rilevati nuovi casi di colonizzazione da *C. auris*.

Clostridioides difficile (episodi con presenza di tossina): la malattia da *C. difficile* è poco studiata in età pediatrica, ma rappresenta un importante indicatore nell'adulto. Nell'Istituto, i dati vengono monitorati regolarmente nei report trimestrali secondo la procedura interna. Tuttavia, un'analisi a campione dell'appropriatezza delle richieste ha evidenziato discrepanze rispetto alle procedure indicate. È possibile una sovrastima dei casi effettivamente osservati, ma tale dato è comunque preferibile a una sottostima, considerata l'importanza dell'infezione. Per questo patogeno si osserva una riduzione del tasso di identificazione di tossina in pazienti con diarrea rispetto al 2023, ma su valori ancora più elevati di quelli degli anni precedenti (tabella 12B)

Isolamento di Enterobacterales produttrici di carbapenemasi

I dati sulle carbapenemasi (Tabella 11B), isolate sia da colture di sorveglianza che da siti di infezione, mostrano un incremento degli isolamenti. Tuttavia, la diffusione intra-reparto è risultata limitata (stadio 2° secondo la classificazione di Albiger) e ben controllata grazie all'adozione di efficaci misure di isolamento.

Istituto Giannina Gaslini – Genova
Allegato C - MONITORAGGIO DELL'USO DEGLI AGLI ANTIBIOTICI
 Periodo di riferimento 2020-2024

Tabella 1C. Utilizzo degli antibiotici osservato negli studi di prevalenza

	2020/1	2020/2	2021/1	2021/2	2022/1	2022/2	2023/1	2023/2	2024/2
Percentuale pazienti che ricevevano almeno 1 antibiotico	-	-	34	37	28	27	37	35	32
% antibiotico per terapia di infezione comunitaria	-	-	35	32	32	39	36	43	61
% antibiotico per terapia di ICA	-	-	18	15	19	21	14	22	46
profilassi medica/chirurgica da protocollo	-	-	43	52	47	35	46	33	36
% profilassi con farmaco / durata errati o indicazione sconosciuta	-	-	3	3	1	2	3	2	0
Totale antibiotici somministrati	-	-	110	139	110	90	119	120	104
Peso medio ricoveri IGG	1.09		1.12		1.08		1.11		1.11
Case-Mix Gaslini	1.18		1.22		1.17		1.21 (*)		1.26 (*)

Nel 2020 gli studi di prevalenza non sono stati effettuati a causa delle modifiche dell'attività ospedaliera legate alla pandemia da SARS-CoV-2
 La prima rilevazione del 2024 non è stata effettuata per problemi organizzativi – (*) valore stimato

Il consumo degli antibiotici è stato valutato in base al calcolo delle DDD

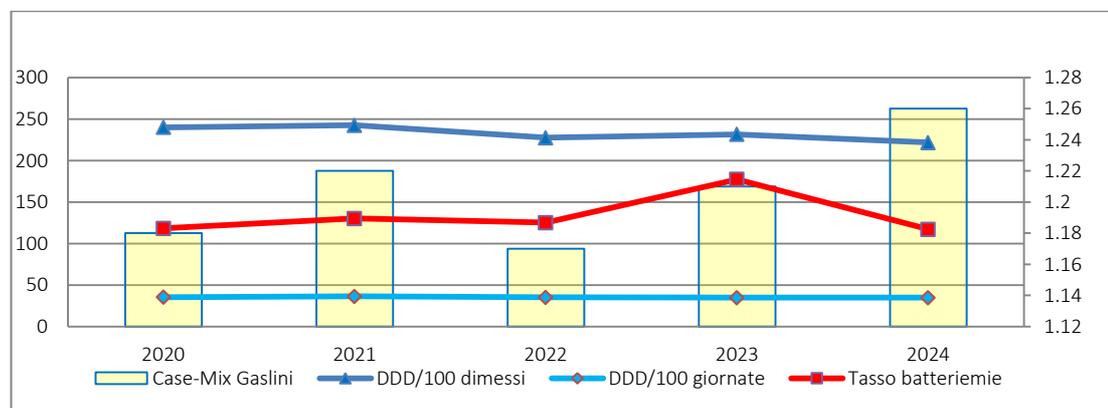
Tabella 2C. DDD di antibiotici e.v. utilizzati nel periodo di riferimento e riferite a 100 dimissioni e 100 giornate di degenza

	2020	2021	2022	2023	2024
DDD/100 dimessi	240.0	242.4	227.5	231.5	221.7
DDD/100 giornate	35.3	36.3	35.1	34.8	34.8

Tabella 3C Variazioni di DDD per 100 dimessi, 100 giornate di degenza, tasso di batteriemie e case-mix (per gli anni 2020 e 2024 il valore è stato calcolato)

	2020	2021	2022	2023	2024
DDD/100 dimessi	240.0	242.4	227.5	231.5	221.7
DDD/100 giornate	35.3	36.3	35.1	34.8	34.8
Tasso batteriemie	118.3	130.1	125.1	177.2	117.1
Case-Mix Gaslini	1.18	1.22	1.17	1.21	1.26

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



È stata quindi eseguita una analisi dell'appropriatezza dell'utilizzo degli antibiotici utilizzando le classifiche WHO o in base allo spettro d'azione

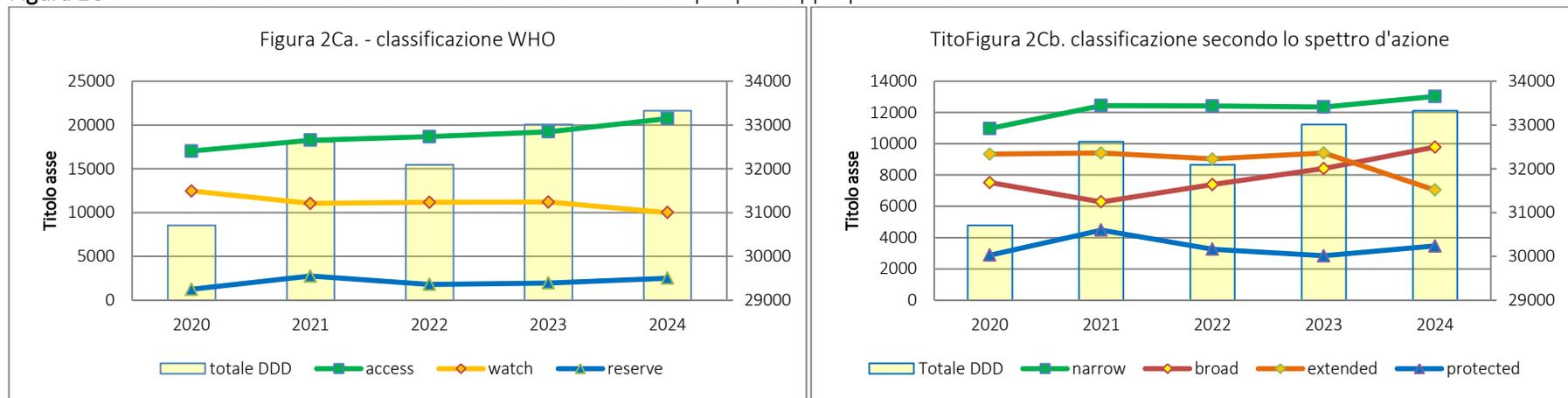
Tabella 4C. DDD degli antibiotici per uso e.v. utilizzati nel periodo di riferimento.

Classificazione OMS	Classificazione per spettro	Farmaco/Anno → ↓	2020	2021	2022	2023	2024
A	E	Amikacina	1025	1300	1072	1143	622.5
A	B	Amoxicillina-clavulanato	3944	4058	4676.67	5214	5426.67
A	N	Ampicillina	972.17	1286	1257.83	1086.5	978
A	N	Cefazolina	8582.5	10427.5	10128.33	9845.83	11425
W	E	Cefepime	56	75	254	477.5	305.5
R	P	Cefiderocol	0	31.67	33.33	0	14.3
W	B	Cefotaxime	418	295.25	321.75	659.75	867.75
R	P	Ceftaroline	125	341	163.5	194	270.5
W	E	Ceftazidime	2494.25	2178.5	2365.25	2092.5	1395.25
R	P	Ceftazidime-avibactam	138.67	215	37	167	220
R	P	Ceftolozane-tazobactam	120.67	0	110	205.67	104.67
W	B	Ceftriaxone	2867	1654.25	2152	2167.5	2564.75
W	E	Ciprofloxacina	227.25	256.75	112.5	99.25	160
A	B	Clindamicina	288.33	280	241.67	373.33	929.3
A	N	Cotrimossazolo	484.25	561.75	453.25	610.5	69.5
R	P	Dalbavancina	1	6.34	6.33	15	16.67
R	P	Daptomicina	707.86	898.92	1328.57	1238.05	1783.2
W	E	Ertapenem	122	82	44	112	236
R	P	Fosfomicina e.v.	134	355	115	113.75	62
A	E	Gentamicina	837.33	800.33	727	780	798.4
W	P	Meropenem	1652.17	1732.33	1462.33	870.83	956.84
A	N	Metronidazolo	891	106.67	392.33	293	317.3
A	N	Oxacillina	0	0	171	491.25	242.5
W	E	Piperacillina-tazobactam	2869.86	3422.57	3202	3311.71	2545.625
W	N	Rifampicina	44	60	10	27	0
W	E	Teicoplanina	673.5	389	539	604	511
R	P	Tigeciclina	0	900	0	30	40
W	E	Vancomicina	1031	905.25	713	789	462.5
Totale DDD			30706.81	32619.08	32089.64	33011.92	33325.73

Tabella 5C Consumo di antibiotici (in DDD) in base alle diverse classificazioni per l'appropriatezza di utilizzo

classificazione WHO						classificazione per spettro d'azione					
	2020	2021	2022	2023	2024		2020	2021	2022	2023	2024
Access	17024.58	18258.5	18666.83	19226.91	20739.67	Narrow	10973.92	12441.92	12412.74	12354.08	13032.3
Watch	12455.03	11050.9	11175.83	11211.04	10005.22	Broad	7517.33	6287.5	7392.09	8414.58	9788.47
						Extended	9336.19	9409.4	9028.75	9408.96	7036.775
Reserve	1227.2	2747.93	1793.73	1963.47	2511.34	Protected	2879.37	4480.26	3256.06	2834.3	3468.18
totale DDD	30707	32619	32090	33012	33326	Totale DDD	30707	32619	32090	33012	33326

Figura 2C. Consumo di antibiotici in base alle diverse classificazioni per per l'appropriatezza di utilizzo



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.

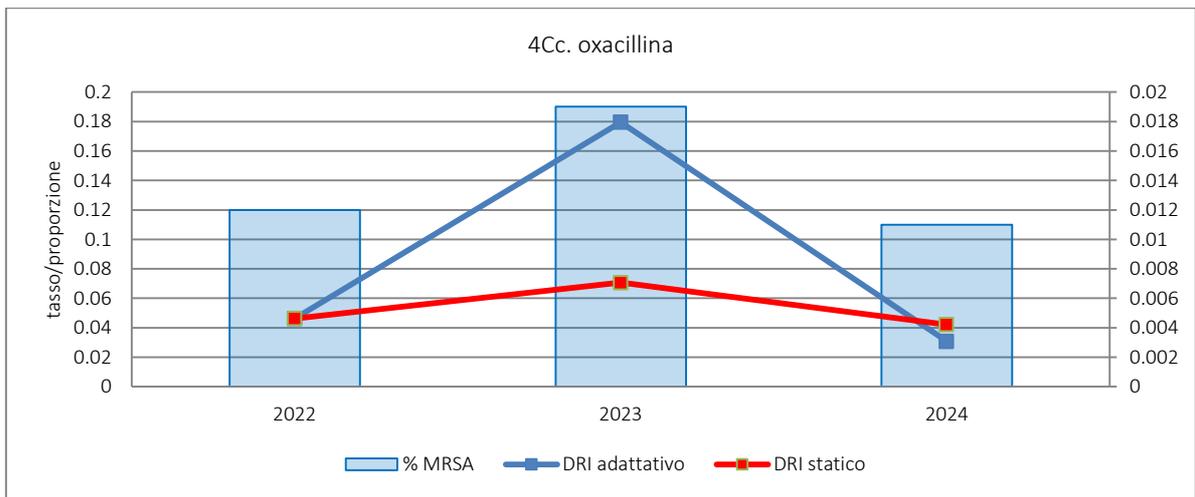
Tabella 7C. Drug Resistance Index statico (vs. 2020) e adattativo riferiti alle batteriemie da *S.aureus*

	2020	2021	2022	2023	2024
% MRSA	0.43	0.16	0.12	0.19	0.11
Amoxicillina-clavulanato					
DRI statico	0.186	0.074	0.068	0.104	0.062
DRI adattativo	0.186	0.092	0.080	0.117	0.068
Cefalosporine					
DRI statico	0.155	0.062	0.057	0.087	0.052
DRI adattativo	0.155	0.044	0.066	0.104	0.043
Oxacillina					
DRI statico	-	-	0.005	0.007	0.004
DRI adattativo	-	-	0.00	0.02	0.00
DRI totali per la terapia di <i>S.aureus</i>					
DRI statico	0.341	0.136	0.130	0.198	0.118
DRI adattativo	0.341	0.136	0.146	0.241	0.111

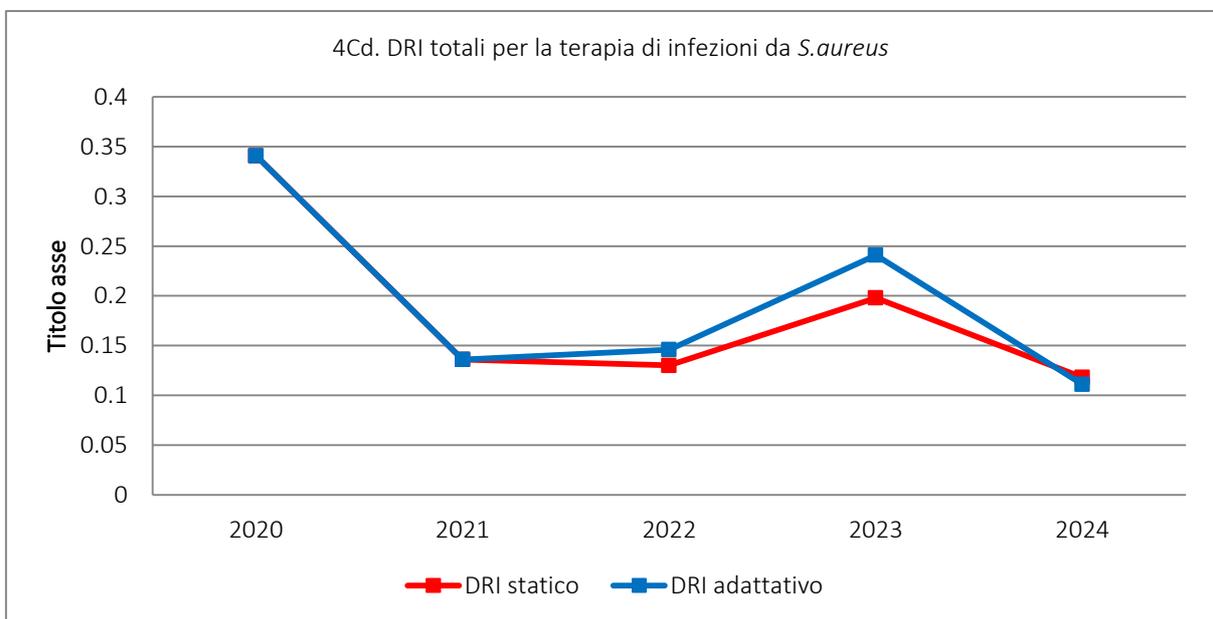
Cefalosporine= somma dell'utilizzo (in DDD) di cefotaxime e ceftriaxone; n= numero batteriemie. DRI= Drug Resistance Index, DEI=Drug Effectiveness Index =1-DRI adattativo

Figura 4C. Variazioni di DRI adattativo e DRI statico per i diversi farmaci nelle batteriemie da *S.aureus*





Negli anni 2020 e 2021 oxacillina non era disponibile in ospedale



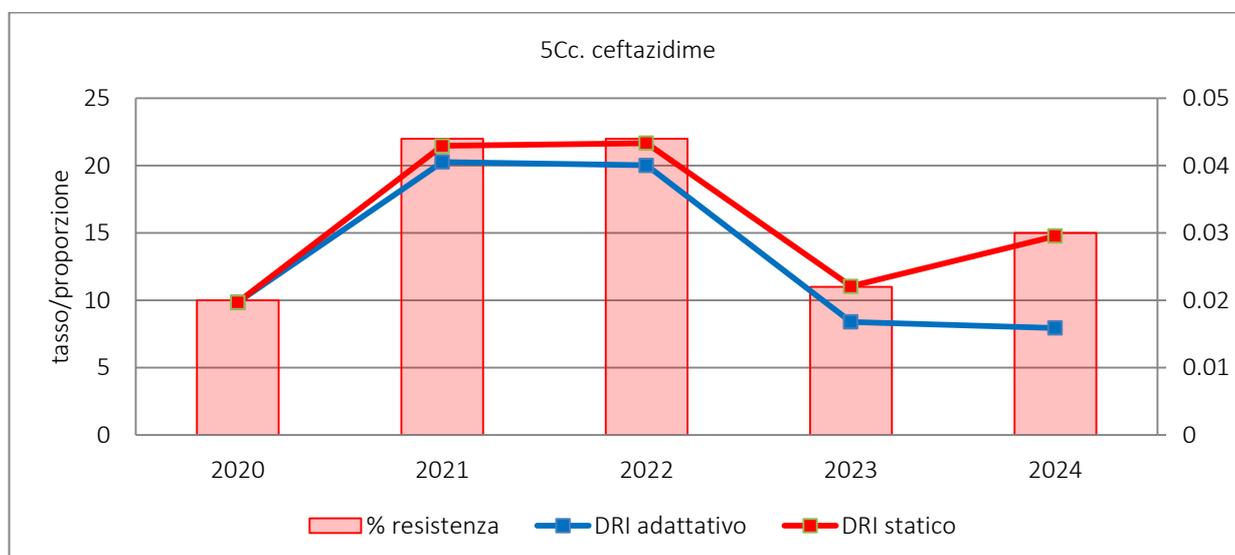
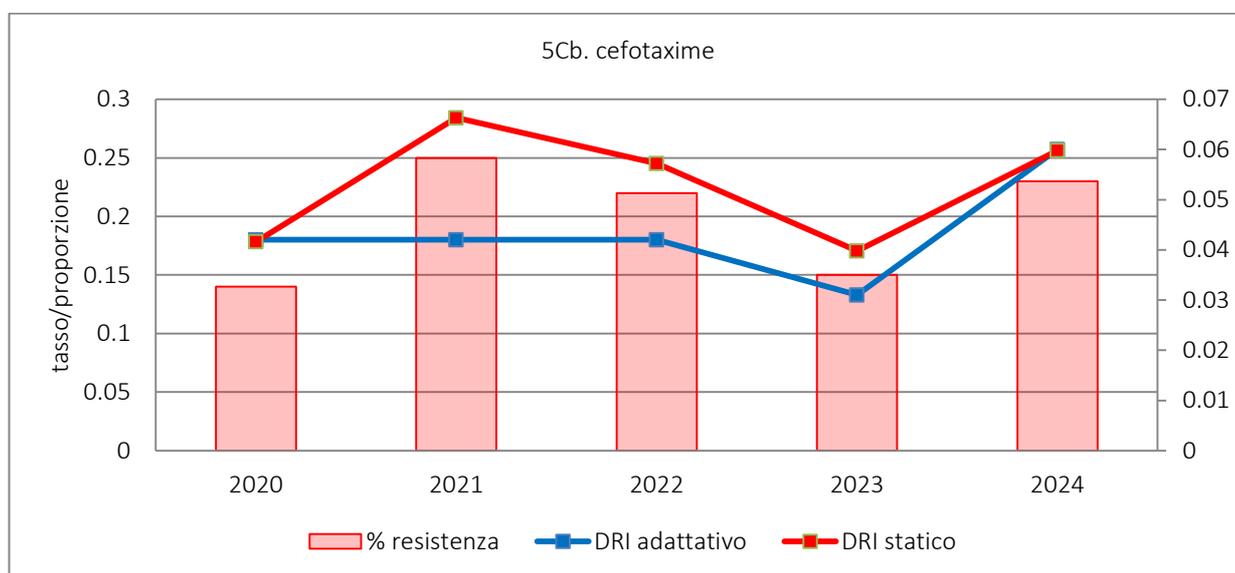
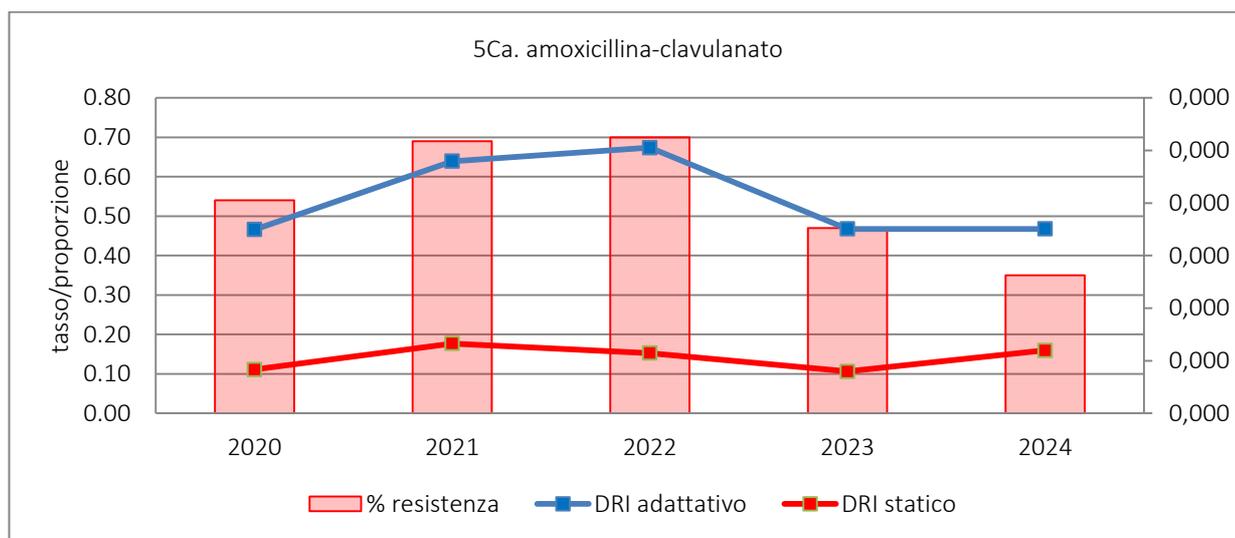
Enterobacterales: I farmaci analizzati sono amoxicillina-clavulanato cefalosporine (cefotaxime e ceftriaxone considerati insieme dato lo spettro d'azione), ceftazidime e cefepime (tenute separate per la presenza di ceppi R al primo e S al secondo, proxy di beta-lattamasi AmpC –vedere “Infezioni invasive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

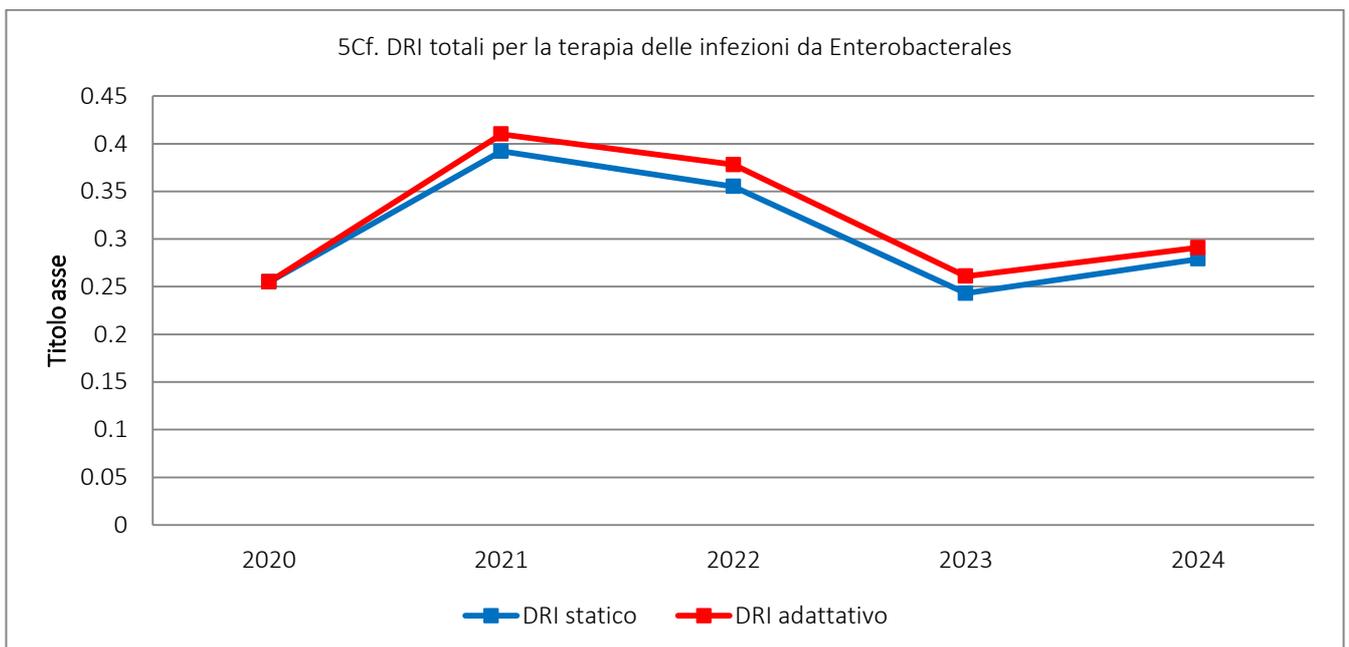
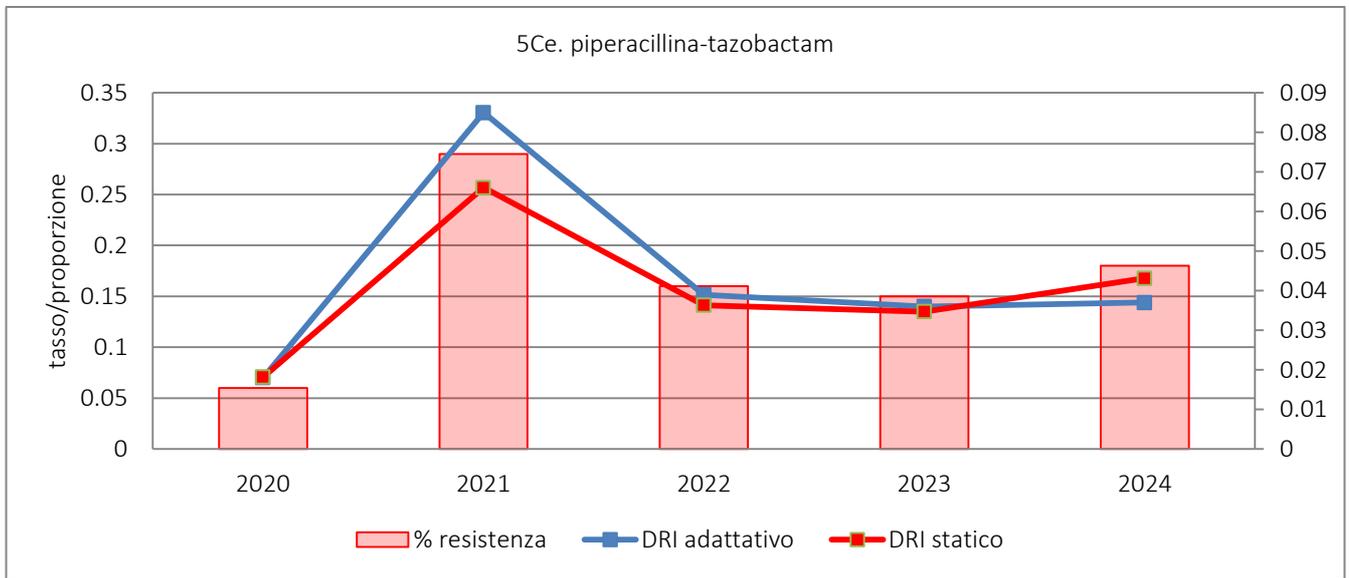
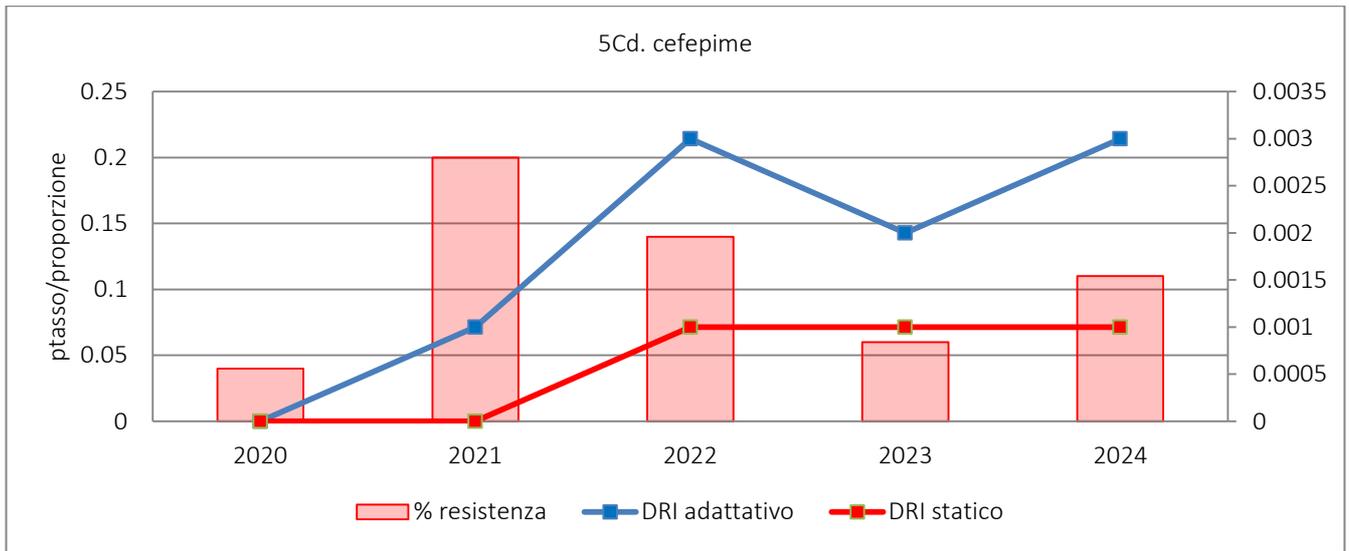
In questo caso, dal momento che i batteri interessati sono diversi l'analisi è stata fatta per la famiglia *Enterobacterales* nel suo insieme e non valutando l'epidemiologia del singolo patogeno e/o l'uso del singolo antibiotico.

Tabella 8C. Drug Resistance Index adattativo e Drug Resistance Index statico (vs. 2020) riferiti alle batteriemie da *Enterobacterales*

	2020	2021	2022	2023	2024
Amoxicillina-clavulanato					
% resistenza	54	69	70	47	35
Tasso resistenza	21.4	28.7	25.2	32.9	17.3
DRI statico	0.175	0.216	0.218	0.146	0.146
DRI adattativo	0.175	0.240	0.253	0.175	0.175
Cefotaxime					
% resistenza	14	25	22	15	23
Tasso resistenza	5.5	10.6	7.9	10.7	11.3
DRI statico	0.042	0.066	0.057	0.040	0.060
DRI adattativo	0.042	0.043	0.042	0.031	0.060
Ceftazidime					
% resistenza	10	22	22	11	15
Tasso resistenza	4	9.1	7.9	7.8	7.3
DRI statico	0.020	0.043	0.043	0.022	0.030
DRI adattativo	0.020	0.041	0.040	0.017	0.016
Cefepime					
% resistenza	4	20	14	6	11
Tasso resistenza	1.6	8.3	5	4.3	5.3
DRI statico	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000
DRI adattativo	0.000	0.001	0.003	0.002	0.003
Piperacillina-tazobactam					
% resistenza	6	29	16	15	18
Tasso resistenza	2.4	12.9	5.7	10.7	9.3
DRI statico	0.018	0.066	0.036	0.035	0.043
DRI adattativo	0.018	0.085	0.040	0.036	0.037
DRI totali per la terapia di <i>Enterobacterales</i>					
DRI statico	0.225	0.392	0.355	0.243	0.279
DRI adattativo	0.225	0.41	0.378	0.261	0.291

Figura 5C. Variazioni di DRI adattativo e DRI statico per i diversi farmaci nelle batteriemie da *Enterobacteriales*





Commento analitico ai dati sul consumo di antibiotici

L'utilizzo degli antibiotici è stato valutato con diverse modalità.

I dati di utilizzo degli antibiotici ricavati dagli **studi di prevalenza** (Tabella 1C) mostrano, per il 2024, una riduzione complessiva sia del totale degli antibiotici somministrati sia della percentuale di pazienti che ne hanno ricevuto almeno uno. L'utilizzo per infezioni comunitarie, infezioni correlate all'assistenza e profilassi da protocollo appare coerente con la complessità dei casi trattati, riflessa dal peso medio e dal case-mix.

L'**appropriatezza** nell'uso degli antibiotici è stata valutata attraverso le **DDD** (Tabella 2C). Nel 2024, a fronte di un aumento dello 0,009% delle DDD consegnate, le DDD per 100 pazienti si sono ridotte, confermando il trend osservato negli anni precedenti. Le DDD per 100 giornate, invece, sono rimaste invariate rispetto al 2023, mantenendosi comunque inferiori ai valori registrati all'inizio del periodo di osservazione (Tabella 3C). La Figura 1C illustra come la riduzione del consumo di antibiotici sia parallela al calo del tasso di batteriemie, nonostante un incremento del case-mix. Alcuni farmaci indicati per infezioni da *Enterobacterales*, i cui tassi sono in aumento (Allegato B), sono stati utilizzati con dosaggi più elevati per ragioni farmacocinetiche o di efficacia. L'analisi di **appropriatezza secondo i criteri dell'OMS** (Tabella 4C) evidenzia un aumento delle DDD per i farmaci classificati come "Access" (A), una riduzione per i farmaci "Watch" (W) e un lieve incremento dei "Reserve" (R), pari allo 0,29% rispetto al 2023. L'**analisi basata sullo spettro d'azione** (Tabella 4C) conferma un incremento nell'uso di farmaci a spettro ristretto ("Narrow"), in linea con quanto osservato per i farmaci "Access" secondo OMS. Per quanto riguarda i farmaci "Protected" e "Reserve", si osserva una tendenza simile nelle due classificazioni. Tuttavia, i farmaci "Watch" (che non corrispondono esattamente ai farmaci "Broad" o "Extended" per spettro d'azione) mostrano un aumento di quelli a spettro ampliato ("Broad") e una riduzione di quelli a spettro esteso ("Extended"). È importante notare che le categorie "Broad" e "Extended" non coincidono perfettamente con la categoria "Watch" dell'OMS. Complessivamente, l'uso degli antibiotici nell'Istituto appare adeguato, e l'incremento osservato per alcuni farmaci è giustificato dall'epidemiologia locale e dai più recenti avanzamenti scientifici. I dati riassuntivi sono riportati nella Tabella 5C e graficamente nella Figura 2C.

L'analisi dell'appropriatezza di uso degli antibiotici è stata effettuata anche mediante il calcolo **dei DRI statico e adattativo**. Per le **batteriemie da *S.aureus***, l'analisi dei DRI statico e adattativo sul complesso delle terapie (Figura 4Cd) mostra una riduzione di entrambi gli indici nel 2024 rispetto al 2023 e ai valori iniziali dell'osservazione, indicando un miglioramento della gestione terapeutica di questo patogeno. La coincidenza tra i due indici nella maggior parte degli anni osservati suggerisce che gli adattamenti terapeutici seguono efficacemente l'evoluzione della resistenza. La riduzione complessiva dei DRI totali statici e adattativi è coerente con il calo della percentuale di MRSA, che passa dal 19% nel 2023 al 11% nel 2024. La divergenza tra DRI statico e adattativo osservata per alcuni farmaci, come amoxicillina-clavulanato e oxacillina, riflette adattamenti funzionali, mentre le cefalosporine mostrano un andamento stabile e una coincidenza più marcata dei due indici, suggerendo un utilizzo più controllato. Per le **batteriemie da *Enterobacterales***, l'analisi dei DRI statico e adattativo sul complesso delle terapie (Figura 5Cf) conferma una buona capacità di adattamento alle resistenze. Nel 2024, i due indici rimangono simili e paralleli, con un DRI statico leggermente inferiore al DRI adattativo, suggerendo che l'uso di antibiotici è stato in gran parte appropriato, con un buon controllo delle resistenze emergenti. Nel caso specifico di amoxicillina-clavulanato, l'aumento del DRI adattativo rispetto al DRI statico osservato in più anni conferma una ridotta efficacia nella terapia di queste infezioni, con un rischio associato di selezione di resistenze. Tuttavia, nel 2024, il miglioramento del tasso di resistenza (17,3%) è in linea con l'adozione di strategie terapeutiche più efficaci. Per quanto riguarda cefepime, la divergenza tra i due indici nel 2024 (DRI adattativo maggiore del DRI statico) suggerisce l'emergere di resistenze che potrebbero diventare problematiche. Cefotaxime e ceftazidime, invece, mostrano un miglior adattamento con un impatto ridotto sulle resistenze. Infine, per piperacillina-tazobactam, i due indici indicano un adattamento efficace alla comparsa di resistenze, mitigando il loro impatto complessivo. L'efficacia della gestione delle infezioni da Gram-negativi in generale è data anche dall'osservazione di una riduzione complessiva delle DDD dei carbapenemi fino al 2023, mentre il 21% complessivo di aumento delle DDD dei carbapenemi osservato nel 2024 (+ 1% meropenem, ed +101% ertapenem - aumento quest'ultimo vantaggioso per risparmio di meropenem che è a maggior rischio di induzione di resistenze) (Tabella 4C) è associato ad un aumento della proporzione di *Enterobacterales* e *P.aeruginosa* resistenti agli altri beta-lattamici (Allegato B, Tabelle 5B e 9B).