



GENOVA

SALA CONVEGNI OMCeO
Piazza della Vittoria, 12

30 OTTOBRE 2019

FOCUS

LOTTA ALLE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA
DALL'IMPLEMENTAZIONE DEI SISTEMI DI SORVEGLIANZA ALLE AZIONI DI RISPOSTA



le problematiche della antibiotico-resistenza nella popolazione pediatrica

Elio Castagnola

UOC Malattie Infettive

IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova



Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1–12
 © 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
 1058-4838/2009/4801-0001\$15.00
 DOI: 10.1086/595011

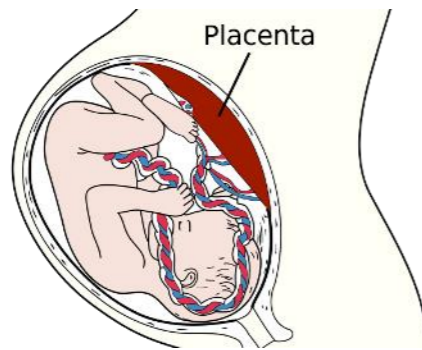
Clinical Infectious Diseases 2009;49:992–3
 © 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. 1058-4838/2009/4906-0031\$15.00
 DOI: 10.1086/605539

E	E.faecium (VRE)		
S	S.aureus (MRSA)		
K	K.pneumoniae, E.coli (ESBL, CR)	C	C.difficile
A	A.baumannii		
P	P.aeruginosa		
E	Enterobacter	E	Enterobacteriales (ESBL, CPE)

MRSA vancomycin MIC creep (MRSE?)

C.difficile: non rappresenta un problema rilevante

il paziente pediatrico è molte cose



**Pre-Term
Newborn
Infants**

< 36 weeks
of gestation

**Term
Newborn
Infants**

0 - 27 days

**Infants
and
Toddlers**

28 days
to 23 months

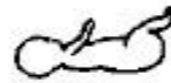
Children

2 to 11 years

Adolescents

12 to 17 years

con diversa fisiologia a seconda dell'età



Adaptation



Rapid Growth
and Maturation



Language,
Socialization, and
Continued Growth



Final Growth
and Reproductive
Maturation



≠



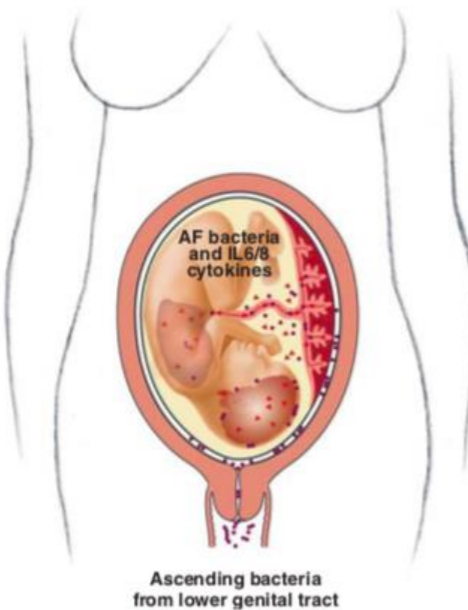
ma può essere particolare anche nella patologia “di base”

Viruses

- Cytomegalovirus
- Parvovirus B19 (fifth disease)
- Rubella (German measles)
- Rubeola (measles)
- Herpes simplex
- Varicella zoster (chickenpox)
- Coxsackie B virus
- Mumps

Parasites

- *Toxoplasma gondii*
- *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease)
- Malaria spp.



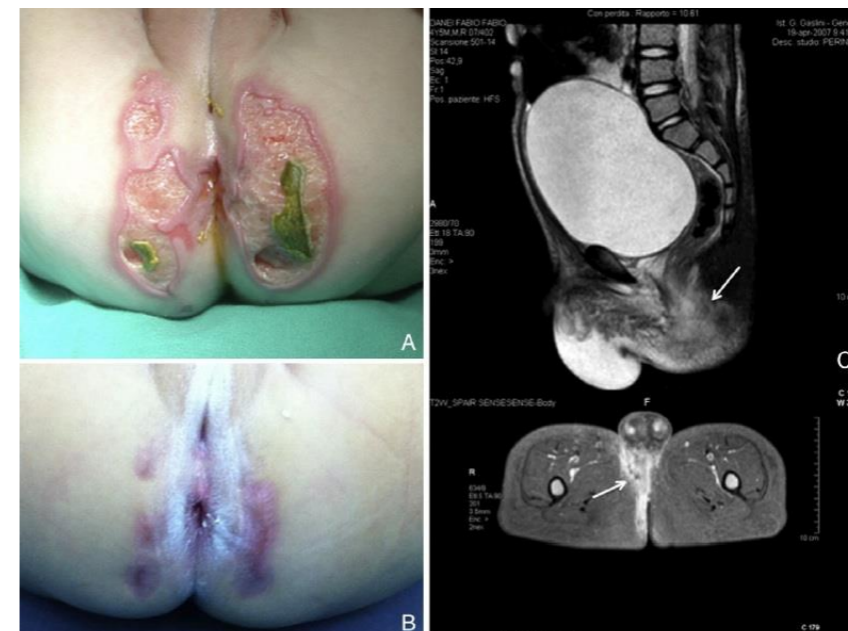
Bacteria

- Gram-positive
 - Group B *Streptococcus*
 - *Listeria monocytogenes*
- Gram-negative
 - *Gardnerella vaginalis*
 - *Escherichia coli*
 - *Chlamydia trachomatis*
- Fastidious (non-cultivable)
 - *Leptotrichia amnionii*
- Spirochete
 - *Treponema pallidum* (syphilis)
- Mycoplasma
 - *Mycoplasma* spp.
 - *Ureaplasma urealyticum*

RARE DISEASE DAY IN ITALY

In Italia la Giornata delle Malattie Rare è coordinata da UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, l'Alleanza Nazionale Italiana di EURORDIS. La Federazione è un'Associazione di Promozione Sociale, nata nel 1999, che riunisce un centinaio di associazioni di malattie rare tra nazionali e regionali. Fin dalla prima edizione del 2008, la Federazione ha voluto che quest'occasione fosse un momento in cui la comunità dei malati rari potesse concretamente informare e formare il proprio territorio. Per questo, fornisce agli organizzatori degli eventi locandine, gadget e brochure informative sulle malattie rare e la condizione di chi ne soffre nel nostro paese. Il valore aggiunto di vedere tante manifestazioni con la stessa identità visiva è anche quello di rafforzare l'idea di movimento e ridurre il senso di

malformazioni che richiedono chirurgia anche estesa



non autosufficienza

e non dimentichiamo che

- anche il neonato “sano” è un soggetto “recentemente

ma ha anche molte cose in comune con l’adulto
per es: terapia intensiva per varie ragioni
(oltre la TIN)

- neoplasie, malattie immunologiche

- inoltre abbiamo scarsi dati epidemiologici sui reparti di ostetricia...

CPE in pazienti pediatrici italiani

7 centri pediatrici italiani, di cui 4 ospedali pediatrici
gennaio 2011 - marzo 2014

Montagnani et al *Pediatr Infect Dis J* 2016

TABLE 1. Epidemiologic and Clinical Characteristics of the Study Population

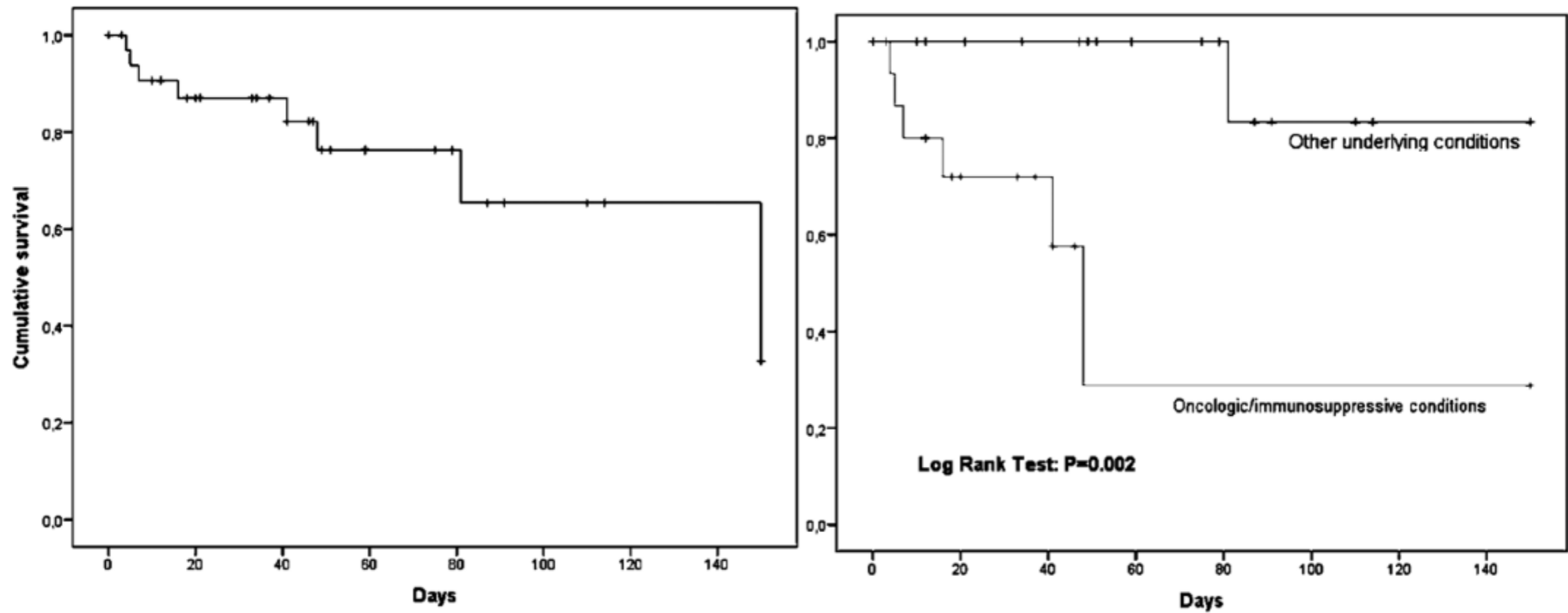
Parameters	(a) Overall Population n = 69	(b) Infected Patients n = 34 (49.3%)	(c) Colonized Patients n = 35 (50.7%)	<i>P</i> * (b vs. c)
Demographics				
Age (mo), median (IQR)	47 (4.9–143.8)	46 (1.37–127.7)	47 (6.68–146.6)	0.47†
Age < 24 mo	28 (40.6)	15 (44.1)	13 (37.1)	0.36
Gender, male	41 (59.4)	21 (61.8)	20 (57.1)	0.44
Underlying disease				
Hematologic/oncologic disease, transplantation, immunosuppression conditions	62 (89.8)	16 (47.1)	13 (37.1)	0.28
Prematurity, other neonatal diseases	12 (17.4)	6 (17.6)	6 (17.1)	0.6
Congenital malformations, other chronic diseases	21 (30.4)	10 (29.4)	11 (31.4)	0.53
Admission in pediatric/neonatal intensive care unit	28 (40.6)	19 (55.9)	9 (25.7)	0.01
Healthcare interventions				
Previous hospitalization‡	46 (66.7)	22 (64.7)	24 (68.6)	0.46
Previous carbapenem antimicrobial therapy§	24 (34.8)	12 (35.3)	12 (34.3)	0.56
Previous surgery¶	17 (24.6)	9 (26.5)	8 (22.9)	0.47
Previous immunosuppressive therapy	29 (42)	17 (50)	12 (34.3)	0.14
Invasive procedures and devices	26 (37.7)	15 (44.1)	11 (31.4)	0.2
Positive rectal swab	12 (17.4)	7 (20.6)	5 (14.3)	0.39
Clinical presentation				
Sepsis	14 (20.3)	14 (41.2)	-	-
Respiratory infections	9 (13)	9 (26.5)	-	-
Urinary tract infections	7 (10.1)	7 (20.6)	-	-
Central nervous system infections	1 (1.4)	1 (2.9)	-	-
Ocular and surgical wound infections	2 (2.9)	2 (5.9)	-	-
Abdominal infection	1 (1.4)	1 (2.9)	-	-
Length (d) of hospital stay, median (IQR)	27 (5–74)	47 (25.75–92.75)	6 (3–37.75)	<0.001†

mortalità per infezione da CPE in pazienti pediatrici italiani

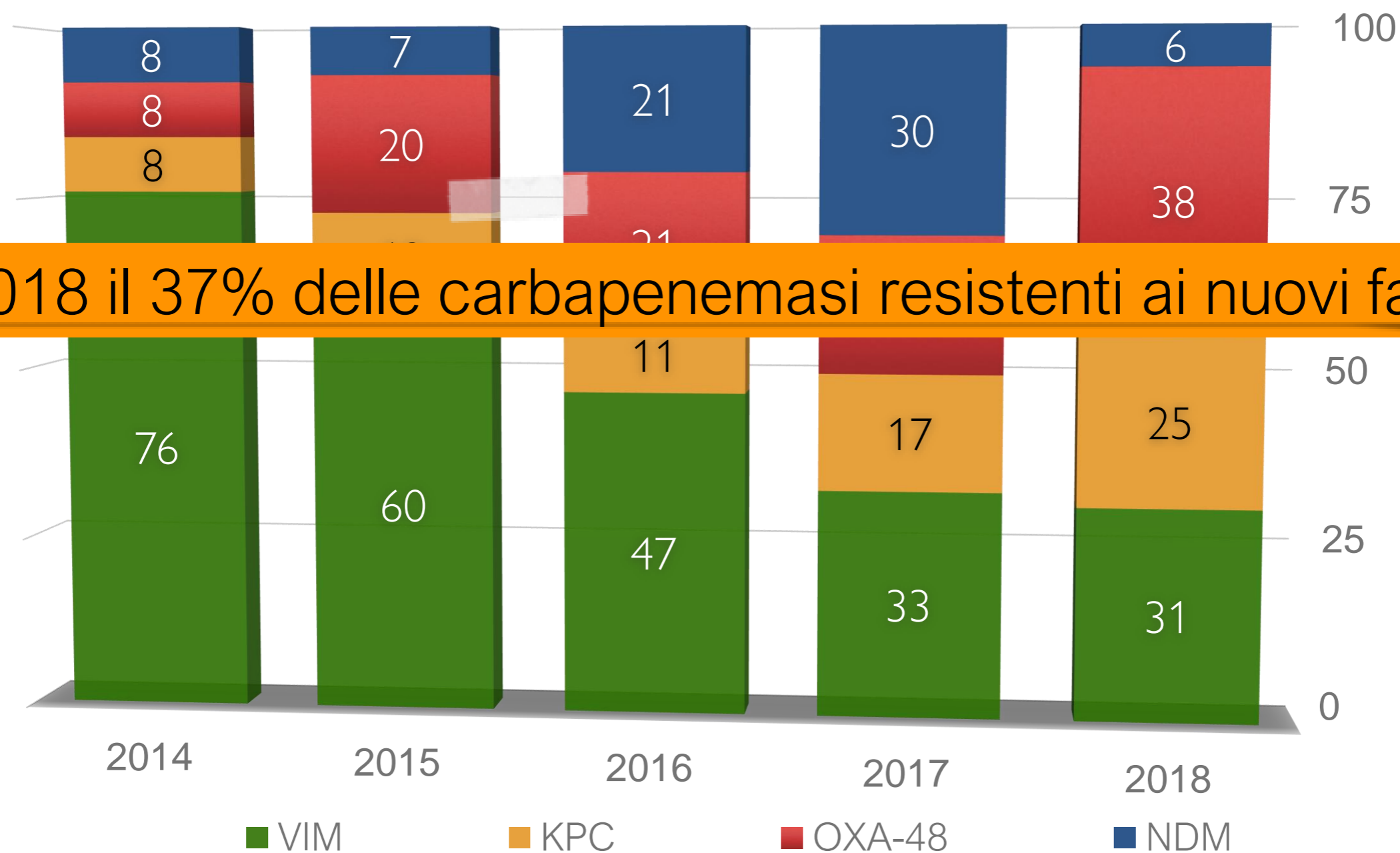
Montagnani et al *Pediatr Infect Dis J* 2016

Montagnani et al

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 35, Number 8, August 2016



Carbapenemasi identificate - Istituto Gaslini 2014-2018



nel 2018 il 37% delle carbapenemasi resistenti ai nuovi farmaci

carbapenemasi in pazienti pediatrici italiani

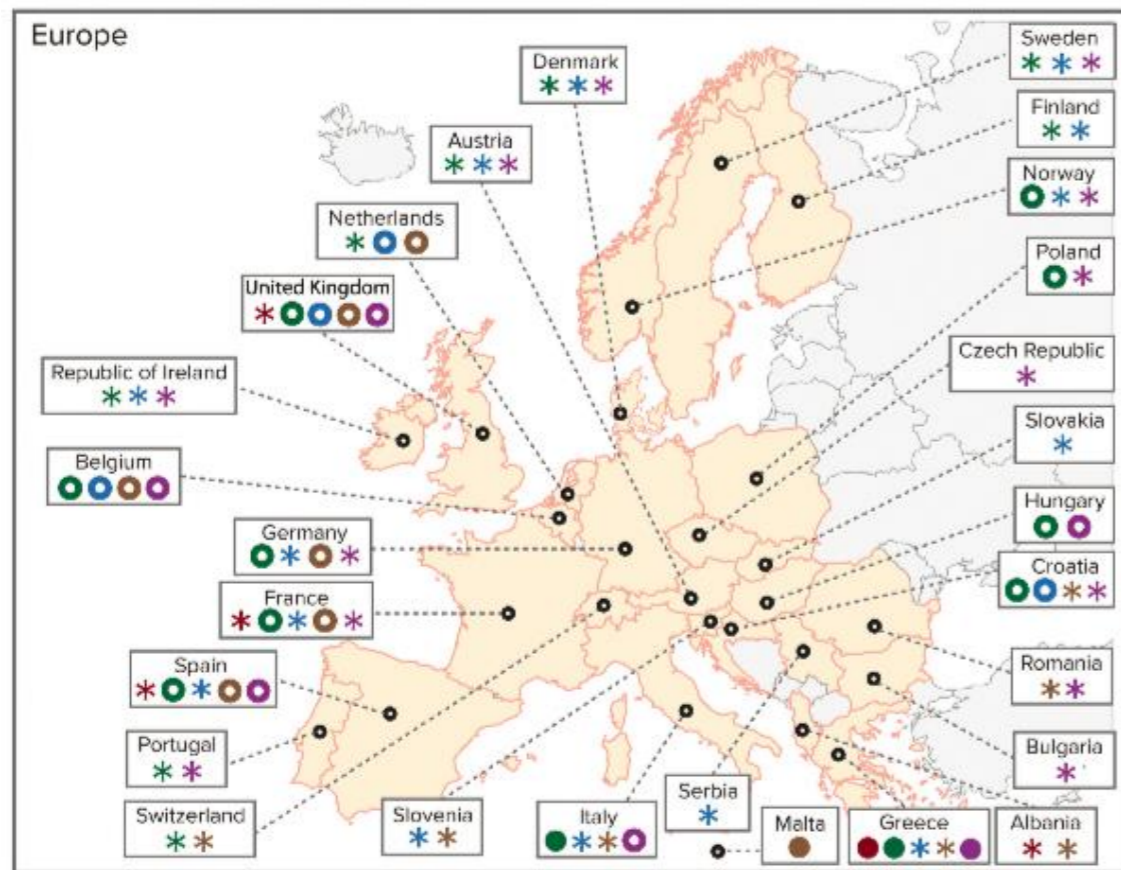
Montagnani et al Pediatr Infect Dis J 2016

TABLE 3. Carbapenemases Distribution in CRE Isolates

Species	Isolates	Carbapenemases						Not Tested Carbapenemases
		Total (%)	KPC	OXA-48	MBL	NDM	Not Specified	Total (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	33 (67.3)	22	5	2	1	3	16 (32.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	4 (33.3)	1	0	3	0	0	8 (66.6)
<i>Escherichia coli</i>	8	4 (50)	3	1	0	0	0	4 (50)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1 (50)	0	0	1	0	0	1 (50)
<i>Serratia marcescens</i>	2	1 (50)	0	0	0	1	0	1 (50)
<i>Morganella morganii</i>	1	1 (100)	1	0	0	0	0	0
Total	74	44 (59.5)	27	6	6	2	3	30 (40.5)

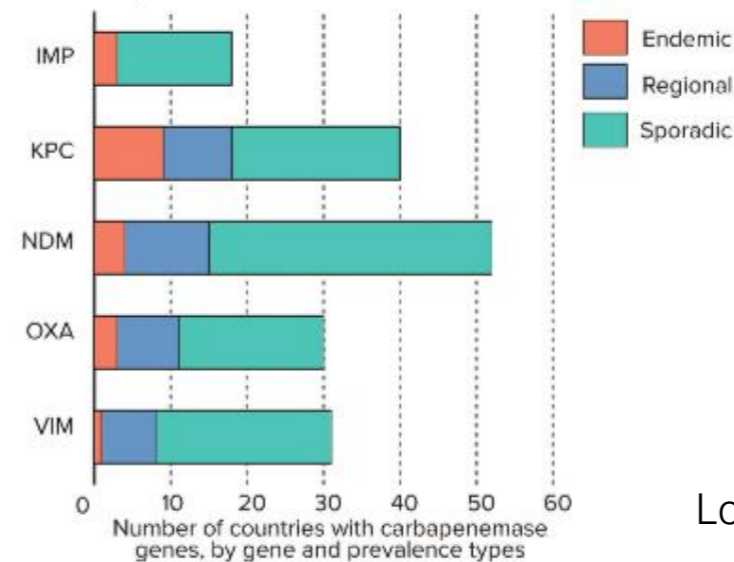
18% non sensibili ai nuovi farmaci (NDM, MBL)

diffusione delle carbapenemasi: variazioni geografiche (attenzione alla migrazione sanitaria)



	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/occurrences	*	*	*	*	*

Summary



Logan KL, J Infect Dis 2017

NDM

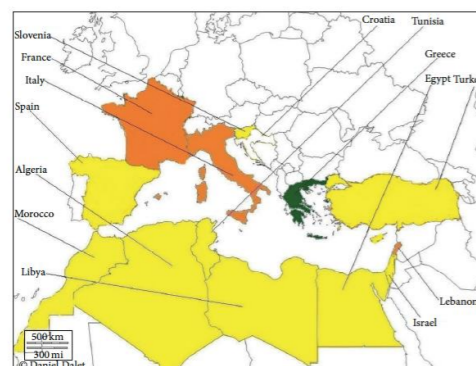


FIGURE 2: Geographic distribution of NDM type producers in Mediterranean countries. White, no case reported; yellow, sporadic NDM-producing isolates; green, emerging outbreak of NDM-producing isolates; orange, single hospital outbreaks of NDM-producing isolates.

OXA-48

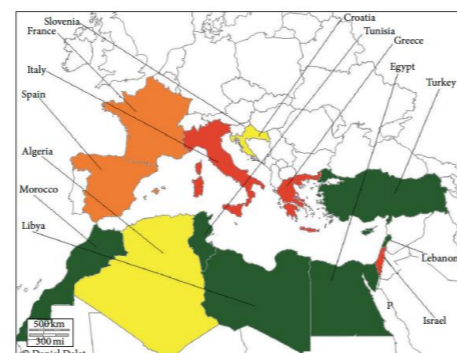


FIGURE 1: Geographic distribution of KPC enzymes in Mediterranean countries. White, no case reported; yellow, single KPC-producing isolates; green, some outbreaks of KPC-producing isolates; orange, several outbreaks of KPC-producing isolates; red, endemicity of KPC-producing isolates.

KPC

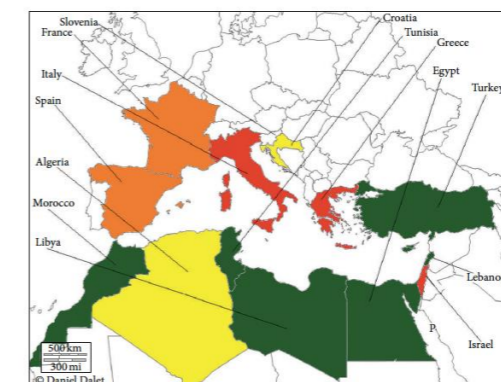


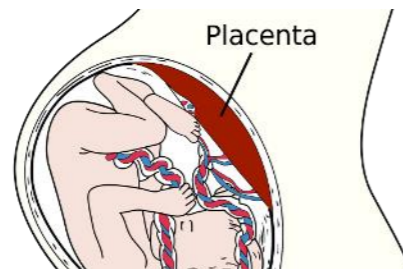
FIGURE 1: Geographic distribution of KPC enzymes in Mediterranean countries. White, no case reported; yellow, single KPC-producing isolates; green, some outbreaks of KPC-producing isolates; orange, several outbreaks of KPC-producing isolates; red, endemicity of KPC-producing isolates.

spettri di azione degli anti-Gram-negativi disponibili

farmaco	ESBL	Amp-C	carbapenemasi	nota
pip-tazo	±	±	-	
<p>problema</p> <p>meropenem non registrato per alte dosi (nessuna età)</p> <p>tigeciclina, ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam</p> <p>meropenem-vaborbactam nessuno registrato in Europa per</p> <p>età pediatrica</p> <p>e comunque sempre anni dopo la registrazione nell'adulto</p>				
amminoglicosidi	☹	☹	☹	
fosfomicina	👉	👉	👉	
colistina	👉	👉	👉	inattivo su proteus
tigeciclina	👉	👉	👉	non attivo su p.aeruginosa

👉 possibile che funzioni
 👈 probabile che funzioni

il paziente pediatrico è molte cose...



Pre-Term Newborn Infants	Term Newborn Infants	Infants and Toddlers	Children	Adolescents
< 36 weeks of gestation	0 - 27 days	28 days to 23 months	2 to 11 years	12 to 17 years

ma nelle infezioni i patogeni sono sempre gli stessi
dove sta quindi la differenza?
nella farmacologia...



Survival



Adaptation



Rapid Growth
and Maturation



Language,
Socialization, and
Continued Growth



Final Growth
and Reproductive
Maturation



≠



cosa fare al momento?

1. prevenzione

Istituto G. Gaslini - Comitato Infezioni Ospedaliere

Norme di accesso alla stanza di degenza

STANDARD



Prima di entrare nella stanza rivolgersi al personale di assistenza



Istituto G. Gaslini - Comitato Infezioni Ospedaliere



Norme di accesso alla stanza di degenza

ROSSO




Prima di entrare nella stanza rivolgersi al personale di assistenza

 <p>ISTITUTO G. GASLINI C.I.O.</p>	<p>PROCEDURA OPERATIVA</p> <p>Norme comportamentali per i genitori in assistenza e i visitatori</p>	 <p>Pagina 1 di 7</p>
---	---	--

 <p>ISTITUTO G. GASLINI C.I.O.</p>	<p>PROCEDURA OPERATIVA</p> <p>Norme di comportamento per volontari, personale tecnico, educatori e insegnanti</p>	 <p>Pagina 1 di 9</p>
---	---	--

IRCCS G. Gaslini



Gruppo Operativo Comitato Infezioni Ospedaliere. G.O.C.I.O.

INFEZIONE/COLONIZZAZIONE SOSPETTA O ACCERTATA DA ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI PRECAUZIONI STANDARD-CONTATTO

Gli enterobatteri sono germi che normalmente fanno parte della flora intestinale che, in condizioni particolari, possono provocare infezioni anche gravi. Le situazioni più problematiche si hanno quando questi batteri diventano resistenti ai carbapenemi. Questi batteri sono: Klebsiella, Proteus, Escherichia coli, Enterobacter, Citrobacter.

2. utilizzo della farmacocinetica (fare di necessità virtù - 1)

U.O.C. Malattie Infettive
Programma di Antimicrobial Stewardship



Monitoraggio efficacia e tossicità antimicrobici
Da eseguire dopo l'inizio e dopo ogni modifica di dosaggio (Da Gustinetti et al J Chemother 2018)

ANTI-INFETTIVO	Parametro PK/PD	TEMPI DI PRELIEVO		TEMPI DI INFUSIONE
		EFFICACIA	TOSSICITA'	
AMIKACINA*	Cmax/MIC	Entro 15' dalla fine dell'infusione	A 10 h dal termine infusione	30'/1
CEFTAZIDIME	t _≥ MIC	Appena prima dell'infusione, almeno dopo 5 somministrazioni del farmaco		2 ore Possibile i.c.
COLISTINA	AUC/MIC	T1: Entro 15' dalla fine dell'infusione T2: entro 15' dell'infusione successiva	Appena prima dell'infusione	1 ora

il laboratorio dell'Istituto testa routinariamente i livelli di 15 farmaci anti-infettivi (antibatterici/antifungini) programma specifico per terapie intensive, emato-oncologia, fibrosi cistica

		SUCCESSIVA		
LINEZOLID OS	AUC/MIC	T1: Entro 60-90" dalla somministrazione T2: subito prima della somministrazione successiva		-
ITRACONAZOLO OS	AUC/MIC	Appena prima della somministrazione, almeno dopo 5 somministrazioni del farmaco		-
VORICONAZOLO OS O EV	AUC/MIC	Appena prima della somministrazione, almeno dopo 5 somministrazioni del farmaco		-
POSACONAZOLO OS	AUC/MIC	Appena prima della somministrazione, almeno dopo 5 somministrazioni del farmaco		-

TIPO PROVETTA: EMOCROMO (TAPPO VIOLA) ESCLUSI *VANCOMICINA, GENTAMICINA, AMIKACINA: CHIMICA CLINICA (TAPPO VERDE)

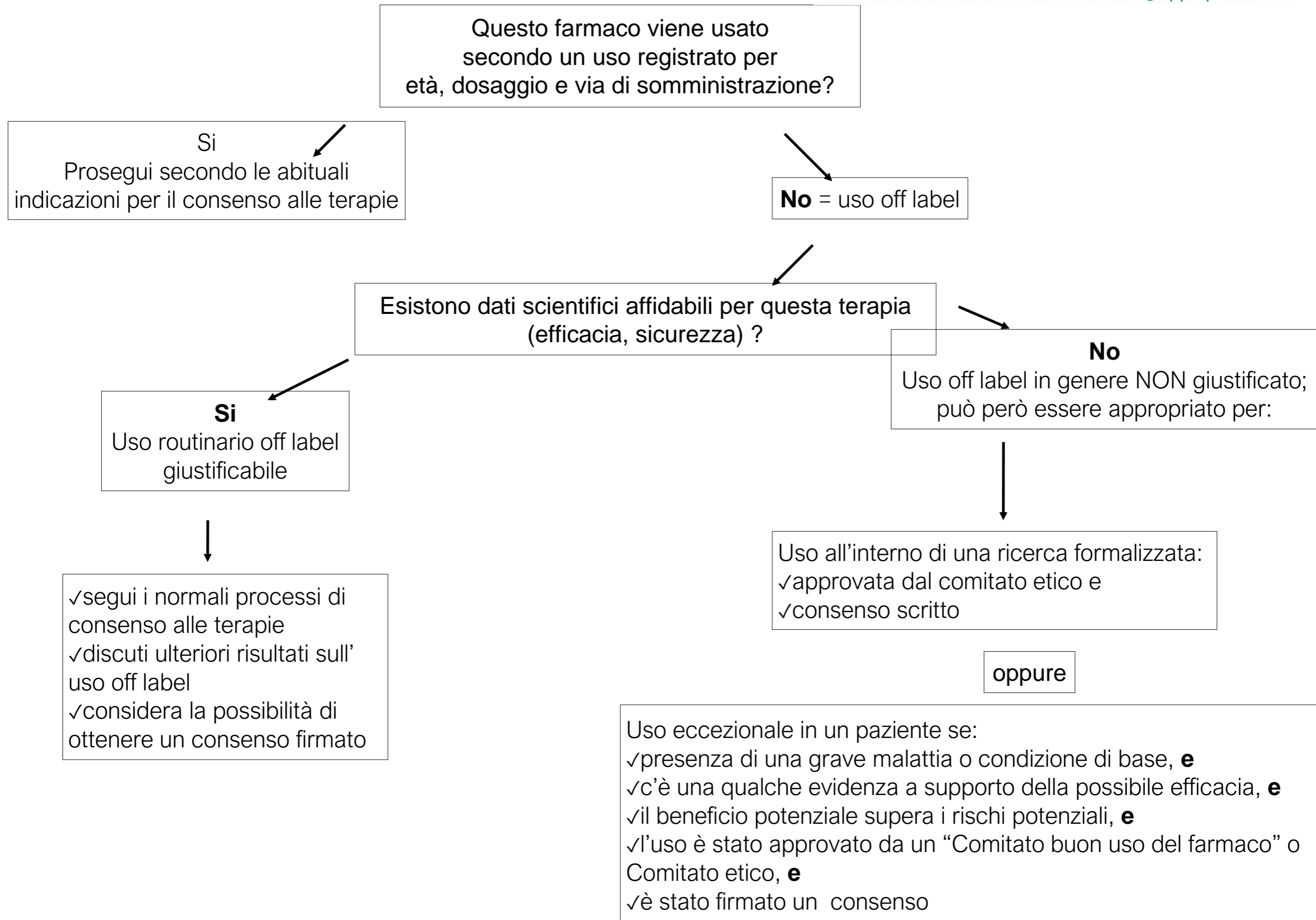
Parametri aggiuntivi

	Ad ogni determinazione di TDM	All'inizio della terapia AB
peso		X
altezza		X
albumina	X	
creatinina	X	

Raccomandazioni tempi di prelievo (fatto salvo diversa indicazione specialistica)
Per efficacia primo prelievo prima della 5ª dose
Secondo prelievo dopo 5 giorni dal primo prelievo
Per monitoraggio tossicità aminoglicosidi e vancomicina 1 volta alla settimana

- i.c.=infusione continua in 24 ore; valutare stabilità chimica del farmaco a T° ambiente per cambio-sacca
- Se stessa via venosa, va eseguito un accurato lavaggio prima del prelievo per la determinazione del TDM
- Lavaggio con soluzione fisiologica E.D. dal lume del catetere se peso > 10 Kg, con 10 ml se peso < a 10 Kg
- In caso di terapia di associazione vancomicina+piperacillina-tazobactam controllare creatinina ogni 72 ore

3. utilizzo fuori indicazione (off label)
(fare di necessità virtù - 2)



terapie off-label: l'approccio del Gaslini

- dal 2009 (?) presente un comitato specifico

ma è necessario che il sistema “si evolva”
chi prende le decisioni “politiche” deve comprendere che in pediatria non esistono solo farmaci, ma anche pazienti off-label (pensate a un neonato di 0,5 kg!)
e deve aiutare a curare “il nostro futuro” in modo corretto (anche eticamente) e non pensare prevalentemente a risparmiare sui costi...

comitato di etica: (prima approvazione di protocolli 2015)

sono disponibile a discuterne pacatamente e
in modo costruttivo con chiunque

