

Evaluation of antibiotic resistance and microorganisms “Alert” recorded in 2008 at the A.O.R.N.V. Monaldi (Naples)

Susanna Cuccurullo¹, Mariano Bernardo¹, Marina Pedicelli¹, Alessia Sommella¹, Maria Rosaria Luongo¹, Riccardo Utili², Riccardo Smeraglia¹

¹ UOC Microbiologia e Virologia, A.O.R.N.V. Monaldi, Napoli

² UOC Medicina Infettivologica e dei Trapianti, A.O.R.N.V. Monaldi, Napoli

Key words: microbiological surveillance, intensive care unit, antibiotic resistance

Valutazione delle resistenze antibiotiche e dei microrganismi “Alert” rilevati nel 2008 presso l’A. O.R.N.V. Monaldi (Napoli)

SUMMARY

The risk of infection is higher in intensive care units than in the other hospital department because of multiple factors contributing. In particular, it is estimated that the frequency of nosocomial infections is much higher in the patients hospitalized in the ICU than in patients hospitalized in other wards, with an incidence equal to 34%.

In this study, we have assessed the grade of dangerous antibiotic resistance in intensive care units in our local reality. We have retrospectively analyzed the results for the microbiological test performed in 2003 and 2008 in the intensive care unit of A.O.R.N.V. Monaldi (Naples).

The bacterial strains, once isolated from cultures, were identified microscopic analytical methods, biochemical methods and other manual and automated way.

With regard to the Gram positive bacteria belonging to the *Staphylococcus* genus, it was evaluated carefully methicillin resistance and the MIC to vancomycin, confirmed by E-test in case of VISA strains. Besides it has been assessed and confirmed by test the vancomycin resistance of the *Enterococcus*, in case of VRE strains, and its resistance to high levels of gentamicin. With regard to the Gram negative bacteria, instead, it was evaluated the production of ESBL in the *Enterobacteriaceae* and the resistance to carbapenems of the *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUZIONE

Le infezioni acquisite nelle strutture sanitarie rappresentano un problema rilevante per la Sanità Pubblica, hanno un notevole impatto in termini sanitari, per la elevata mortalità e morbosità associate e in termini economici, per le giornate di degenza aggiuntive e gli interventi assistenziali necessari.

Per convenzione le infezioni che si manifestano entro le 48 ore dal ricovero sono considerate acquisite in ambito comunitario (Community Acquired Infection), mentre quelle che si evidenziano dopo le 48 ore sono considerate acquisite in ambito ospedaliero (Hospital Acquired Infection) a meno che non vi siano chiare indicazioni sull’incubazione in atto al momento del ricovero.

Le Infezioni Ospedaliere (IO) rappresentano inoltre un importante e sensibile indicatore della qualità dell’assistenza prestata in quanto, ai tradizionali rischi legati ai problemi di igiene ambientale, si associano i rischi derivanti da comportamenti, pratiche assistenziali e assetti organizzativi inadeguati tanto è che oggi vengono meglio definite infezioni associate all’assistenza.

Le Infezioni Ospedaliere si sviluppano in due fasi: la prima è quella della colonizzazione del germe patogeno sul paziente; essa può avvenire sulla cute, sulla mucosa dell’orofaringe o dei genitali o anche nel tratto gastrointestinale.

La seconda è quella della invasione di un sito corporeo sterile che può essere rappresentato dal torrente circolatorio, dal polmone, dal peritoneo, etc.

Il passaggio da colonizzazione ad infezione è favorito da procedure invasive, impianti di materiale protesico, e da qualunque procedura che alteri l’integrità della cute.

Il ruolo principale nell’equilibrio tra colonizzazione e infezione è rappresentato dallo stato immunitario dell’ospite: condizioni quali interventi chirurgici, grave debilitazione, malnutrizione, diabete, obesità, insufficienza renale, terapia steroidea, terapia antibiotica a largo spettro favoriscono non solo la colonizzazione dei germi potenzialmente patogeni ma anche l’invasività e lo sviluppo di infezioni ospedaliere.

Uno studio di prevalenza condotto dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in 55 ospedali di 14 diversi

Paesi, anche Europei, ha mostrato che l’8.7% dei pazienti ricoverati presentava un’infezione ospedaliere.

Secondo dati più aggiornati del Ministero della Salute Italiana, nel nostro Paese, il numero di infezioni ospedaliere presenta un’incidenza media tra il 4.5 e il 7% dei ricoveri.

Ciò si traduce in circa 450.000 - 700.000 casi per anno, con una mortalità dell’1% (8). Secondo diversi studi le Unità di terapia intensiva (UTI) sono i reparti a più alto rischio di infezione ospedaliere per il concorrere di molteplici fattori (1) quali le condizioni spesso critiche del paziente e il frequente ricorso a procedure diagnostiche terapeutiche invasive.

In particolare si stima che la frequenza di infezioni nosocomiali in pazienti ricoverati in UTI rispetto a pazienti ricoverati in altri reparti è molto più elevata con un’incidenza pari a 34% (4).

Significativi sono anche i dati relativi alla suscettibilità alle infezioni causate da microrganismi multi resistenti: il rischio per i pazienti ricoverati in aree intensive è dal 3% al 25% più elevato di quelli ricoverati in aree non intensive (2, 3).

Per tutti questi motivi sono stati sviluppati programmi di sorveglianza per controllare e prevenire le infezioni ospedaliere (7).

Il laboratorio di microbiologia può svolgere un ruolo importante in tal senso, monitorando le resistenze antibiotiche dei germi, in particolare quelle delle UTI, allertando tempestivamente i reparti quando si isolano microrganismi “ALERT” (ad alta diffusibilità o con resistenze antibiotiche multiple) e fornendo loro e la direzione sanitaria report periodici dei germi isolati. In questo studio è stata analizzata la distribuzione qualitativa e quantitativa dei microrganismi “ALERT” rilevati nell’anno 2008 presso l’A.O.R.N. Monaldi.

In particolare è stata focalizzata l’attenzione sui due reparti di rianimazione (cardiorespiratoria e cardiocirurgica).

I risultati delle resistenze del 2008 sono stati confrontati con i dati del 2003 in considerazione della variazione subita dai protocolli terapeutici.

METODI

Sono stati analizzati retrospettivamente i risultati relativi agli

Corresponding author: Susanna Cuccurullo

UOC Microbiologia e Virologia A.O.R.N.V. Monaldi,
Via Leonardo Bianchi, 80131 (NA) - Tel.: 0817062364
E-mail: susanna.cuccurullo@ospedalemonaldi.it

esami microbiologici eseguiti nel 2008 e nel 2003 nelle unità di terapia intensiva dell'AORN V. Monaldi (Napoli).

I ceppi batterici isolati dalle colture sono stati identificati con metodi analitici microscopici, biochimici, sia manuali, sia semiautomatici (ATB bioMérieux) sia automatizzati (VITEK 2 bioMérieux).

Identificati i microrganismi a livello di specie si è proceduto all'esecuzione dell'antibiogramma con metodo automatizzato (VITEK2), semiautomatico (ATB bioMérieux) o con metodo manuale (Kirby-Bauer).

Si è ricorso al metodo manuale quando l'antibiogramma automatizzato ha dato dei risultati non soddisfacenti per uno o più antibiotici (per esempio nei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* fenotipo mucoide a lenta crescita).

Per i batteri Gram positivi appartenenti al genere *Staphylococcus* è stata valutata con attenzione la meticillina resistenza e la MIC alla vancomicina, confermata con E-test in caso di ceppi VISA.

Negli Enterococchi è stata valutata la vancomicina resistenza confermata con E-test in caso di ceppi VRE e la resistenza agli alti livelli di gentamicina.

Per i batteri Gram negativi è stata valutata la produzione di ESBL delle *Enterobacteriaceae* (con piastre cromogene E-test di sinergia con clavulanato) mentre per le *P. aeruginosa* la resistenza ai carbapenemi e alla ciprofloxacina.

Per il controllo di qualità interno ogni seduta di lavoro, con metodo automatizzato (VITEK2), è stata validata mediante l'utilizzo di ceppi batterici di controllo ATCC (*Enterococcus casseliflavus* 700327, *Acinetobacter baumannii* BAA747, *Enterococcus faecalis* 29212, *Escherichia coli* 25922, *Staphylococcus aureus* 29213, *Candida glabrata* MYA2950).

RISULTATI

Nel 2008, nella totalità dei reparti dell'AORN Monaldi, abbiamo isolato 600 *Enterobacteriaceae* di cui il 16% ESBL+; 234 *P. aeruginosa* di cui il 40% resistente alla ciprofloxacina e il 19% ai carbapenemi; 518 CNS di cui il 71% ox/R; 246 *Staphylococcus aureus* di cui il 28% ox/R; 253 enterococchi di cui il 44% HLRG e il 6% VRE.

In Rianimazione Cardiorespiratoria (TICR), sono stati invece isolati 72 *Enterobacteriaceae* di cui il 26% ESBL+; 57 *P. aeruginosa* di cui il 79% resistente alla ciprofloxacina e il 31% ai carbapenemi; 74 CNS di cui il 89% ox/R; 30 *S. aureus* di cui il 70% ox/R; 32 enterococchi di cui il 72%

HLRG e l'1.3% VRE. In Rianimazione Cardiochirurgica (RCCH) sono stati invece isolati 52 *Enterobacteriaceae* di cui il 15% ESBL+; 26 *P. aeruginosa* di cui il 65% resistente alla ciprofloxacina e il 34% ai carbapenemi; 65 CNS di cui il 71 ox/R; 14 *S. aureus* di cui il 14% ox/R 16 enterococchi di cui il 50% HLRG e 0% VRE (Figura I, Tabella1).

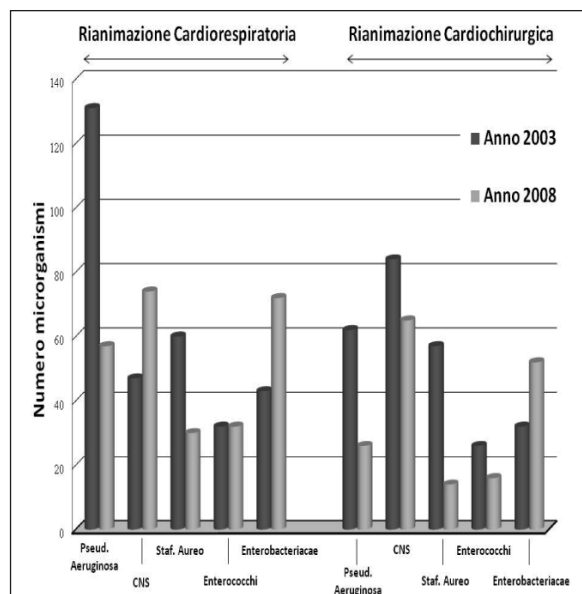


Figura I. Confronto numerico tra specie microbiche isolate nei reparti di rianimazione negli anni 2003-2008.

Nel 2003 dalla Rianimazione (TICR), sono stati isolati 43 *Enterobacteriaceae* di cui il 63% ESBL+; 131 *P. aeruginosa* di cui il 73% resistente alla ciprofloxacina e il 70% ai carbapenemi; 47 CNS di cui il 94% ox/R; 60 *S. aureus* di cui il 76% ox/R; 32 enterococchi di cui il 72% HLRG e l'19% VRE. In Rianimazione (RCCH) sono stati invece isolati 32 *Enterobacteriaceae* di cui il 18% ESBL+; 62 *P. aeruginosa* di cui il 36% resistente alla ciprofloxacina e il 21% ai carbapenemi; 84 CNS di cui il 75 ox/R; 57 *S. aureus* di cui il 68% ox/R; 26 enterococchi di cui il 50% HLRG e 35% VRE (Tabella 1).

Tabella 1. Confronto tra le resistenze antibiotiche rilevate nei reparti di rianimazione

| | ANNO 2003 | | ANNO 2008 | |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------|
| RIANIMAZIONE CARDIORESPIRATORIA | 131 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 73% Cip-R 79% Cip-R | 57 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 70% MDR 31% MDR |
| | 47 <i>S. coagulans</i> negativa | 94% oxR | 74 <i>S. coagulans</i> negativa | 89% oxR |
| | 60 <i>Staphylococcus aureus</i> | 76% MRSA | 30 <i>Staphylococcus aureus</i> | 70% oxR |
| | 32 Enterococchi | 72% HLRG 19% VRE | 32 Enterococchi | 72% HLRG 1.3% VRE |
| | 43 <i>Enterobacteriaceae</i> | 63% ESBL+ | 72 <i>Enterobacteriaceae</i> | 26% ESBL+ |
| RIANIMAZIONE CARDIOCHIRURGICA | 62 <i>P. aeruginosa</i> | 36% Cip-R 21% MDR | 26 <i>P. aeruginosa</i> | 65% Cip-R 34% MDR |
| | 84 <i>S. coagulans</i> negativa | 75% oxR | 65 <i>S. coagulans</i> negativa | 71% oxR |
| | 57 <i>S. aureus</i> | 68% MRSA | 14 <i>S. aureus</i> | 14% oxR |
| | 26 Enterococchi | 50% HLRG 35% VRE | 16 Enterococchi | 50% HLRG 0% VRE |
| | 32 <i>Enterobacteriaceae</i> | 18% ESBL+ | 52 <i>Enterobacteriaceae</i> | 15% ESBL+ |

Tabella 2. Schema di terapia antibiotica empirica per gravi infezioni negli anni 2003 e 2008

| | ANNO 2003 | ANNO 2008 |
|--|---|--|
| Rianimazione Cardiorespiratoria | Cefalosporine di terza generazione oppure Carbapenemi +/- aminoglicosidi +/- vancomicina | Piperacillina-tazobactam + Ciprofloxacina +/- Linezolid |
| Rianimazione Cardiochirurgica | Piperacillina-tazobactam + Ciprofloxacina +/- Vancomicina | Piperacillina-tazobactam + Levofloxacina +/- Linezolid |

DISCUSSIONE

L'analisi dei dati di laboratorio ci consente di trarre le conclusioni di seguito riportate.

Dalla valutazione epidemiologica delle resistenze antibiotiche rilevate nel 2008, nella totalità dei reparti, i nostri risultati sono sovrapponibili seppur con qualche differenza ai dati di letteratura. In particolare è opportuno sottolineare la bassa incidenza degli *S. aureus* resistenti alla meticillina (28% di 234 isolati) e soprattutto alla vancomicina (0% di 234 isolati).

In Rianimazione Cardiorespiratoria, lo studio di farmaco sensibilità dello *S. aureus* ha rilevato, il 70% dei ceppi è risultato essere MRSA nel 2008, il 76% nel 2003. Anche se la percentuale di resistenza è rimasta invariata, è opportuno sottolineare una riduzione della frequenza di isolamento pari al 50% (da 60 a 30 casi). Per quanto riguarda lo *P. aeruginosa*, il dato interessante è rappresentato da una diminuzione della resistenza ai carbapenemi del 39% (70% 2008 al 31% 2003). In merito alla circolazione dei ceppi produttori di ESBL, si è verificata una notevole riduzione nel tempo di tale fenotipo dal 63% del 2003 al 26% del 2008.

Tale riduzione è da ricondurre principalmente alla variazione del protocollo di terapia antibiotica empirica applicata ai casi di infezioni gravi. Nel 2003 era infatti previsto l'utilizzo di una cefalosporina di 3° generazione oppure di carbapenemi con l'aggiunta di un aminoglicoside, mentre nel 2008 la cefalosporina e i carbapenemi sono stati sostituiti con la piperacillina/tazobactam con l'aggiunta di ciprofloxacina ed eventualmente del linezolid (Tabella 2).

Ne risulta che il minore utilizzo delle cefalosporine e dei carbapenemi ha permesso di ottenere ottimi risultati soprattutto se si considera che, l'uso di imipenem rappresenta il princi-

pale fattore di rischio per la selezione di ceppi batterici resistenti ai carbapenemi (5, 6).

Una diversa variazione dell'antibiotico resistenza si è verificata in Rianimazione Cardiochirurgica dove la resistenza ai carbapenemi per i ceppi di *P. aeruginosa* è lievemente aumentata dal 21% del 2003 al 34% del 2008, la circolazione delle *Enterobacteriaceae* ESBL+ è rimasta invariata, mentre la resistenza alla meticillina dello *S. aureus* è diminuita dal 68% del 2003 al 14% del 2008. Probabilmente tutto ciò è dovuto all'assenza di variazione del protocollo terapeutico nel tempo. Infatti in questo reparto, già nel 2003 non era prevista la somministrazione di cefalosporine di 3° generazione e carbapenemi nella terapia antibiotica empirica.

BIBLIOGRAFIA

1. Curti C, Ippolito G, Maffei C, Melotti RM. Strategie di prevenzione delle infezioni in terapia intensiva. Infezioni in terapia intensiva. *Effetti srl ed., Milano* 1999; 5-18.
2. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in U.S. hospitals: Project ICARE Phase 2. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-52.
3. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units. *Clin Chest Med* 1999; 20 (2): 303-16.
4. Ippolito G, Albertoni F, Dionigi RV, et al. Studio Nazionale di incidenza delle infezioni nosocomiali in unità di terapia intensiva. *Medico e Paziente* 1990; 66-73.
5. Onguru P, Arbay A, Bodur H, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factor for nosocomial infection. *J Korean Med Sci* 2008; 23; 982-7.
6. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis*, 1997 Nov; 25 (5): 1094-8.
7. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-55.
8. <http://www.who.int/en/>