

## FULL PAPERS /LAVORI ORIGINALI

# Analisi delle antibiotico-resistenze di Gram-negativi isolati da pazienti con infezioni del tratto urinario afferenti al Polo Oncologico e Dermatologico I.F.O.

**Maria Teresa Gallo<sup>1</sup>, Grazia Prignano<sup>1</sup>, Mauro Belardi<sup>1</sup>, Karim Donato<sup>1</sup>, Gian Piero Testore<sup>2</sup>, Fabrizio Ensoli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio di Patologia Clinica e Microbiologia, Istituto San Gallicano IRCCS, Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Sanità Pubblica e Biologia Cellulare, Università di Tor Vergata, Roma

**Key words:** Urinary tract infections, Gram-Negative Bacteria, Bacterial drug resistance

**Analysis of antibiotic-resistance among Gram-negative pathogens isolated from the urinary tract of patients at the Oncology/Dermatology Centre in Rome**

### SUMMARY

**Introduction.** Urinary tract infections represent a worldwide problem due to their prevalence among nosocomial infections and to the increasing frequency of antibiotic resistance among the Gram-negative pathogens. Knowledge of the antimicrobial resistance patterns according to local epidemiology is essential for providing clinically appropriate therapy for urinary tract infection. In the present study we analysed the drug resistance pattern of Gram negative bacteria isolated from urine samples of patients with urinary tract infections at the Microbiological Laboratory of I.F.O., Rome.

**Materials and Methods.** A total 3650 isolates have been collected during three years (2000-2003). Isolates were subcultured to Agar blood-Mac-Conckey and analysed in the Vitek I for identification and drug susceptibility.

**Results.** As expected, *Escherichia coli* was found to be the main cause of urinary tract infection (73%). *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*, were less frequently isolated (9.6%, 8.9% and 4.5%, respectively).

The *E. coli* had the highest resistance rate to ampicillin (38%), followed by trimethoprim-sulphamethoxazole (22%) and ciprofloxacin (16%), while nitrofurantoin susceptibility of the *E. coli* isolates was still at acceptable levels (98%). The *P. mirabilis* isolates were found to be resistant to amoxicillin (35%), to trimethoprim-sulphamethoxazole (34%). The *P. aeruginosa* isolates were found to be resistant to ciprofloxacin and imipenem (48% and 28% respectively).

**Conclusions.** The increased drug resistance developed by bacteria consistently due to previous treatments with several antimicrobial drugs makes it essential the culture and susceptibility testing in genitourinary tract infection before instituting antimicrobial therapy. Empirical antimicrobial therapy should be avoided or reassessed by 48 to 72 hours after initiation based on pretherapy culture results.

### INTRODUZIONE

Le infezioni del tratto urinario, rappresentano un problema terapeutico soprattutto in relazione alla loro prevalenza nell'ambito delle infezioni nosocomiali o acquisite in comunità (14). Sono causate prevalentemente da *E. coli* e altri Gram-negativi, i quali rappresentano l'80% degli isolati (13). La pressione selettiva costituita dalla esposizione ripetuta agli antibiotici ha causato la comparsa di meccanismi di resistenza batterici, che rendono difficoltoso il trattamento clinico delle infezioni urinarie. Poiché la presenza di chiari sintomi di infezione di regola motiva l'inizio di una terapia empirica precoce, la conoscenza della resistenza batterica dei comuni patogeni urinari sulla base delle indicazioni epidemiologiche locali, può for-

nire le prime indicazioni utili al clinico per indirizzare la scelta del trattamento in attesa dei risultati del laboratorio relativi all'esame colturale e al profilo rilevato all'antibiogramma (1, 11).

### Presentazione dello Studio

Nel presente studio, sono riportati i dati relativi alla sensibilità dei Gram-negativi isolati nel Laboratorio di Patologia Clinica e Microbiologia del Polo Oncologico/Dermatologico IFO nel periodo compreso tra ottobre 2000 e ottobre 2003. Le urino-colture sono state effettuate su 3650 campioni provenienti da 2835 pazienti ambulatoriali (77% del totale delle affezioni) e da 815 pazienti ricoverati (23%). Per l'isolamento batterico è stato utilizzato il metodo di semina su piastre a

doppio settore (Agar sangue/Mac-Conkey-4 Metil-Umberriferilglucoronide, BIOLIFE) e incubazione a 37°C per 18-24 ore.

In 593 campioni (16%) è stata rilevata una crescita batterica uguale o superiore a 100.000 CFU/ml e si è proceduto alla identificazione biochimica e al test di sensibilità agli antibiotici mediante sistema VITEK 1 (bioMèrieux Italia). La tipizzazione ha rivelato la presenza di *E. coli* in 435 campioni urinari (73%), di *P. mirabilis* in 57 (9.6%), di *K. pneumoniae* in 53 (8.9%), di *P. aeruginosa* in 27 (4.5%). Altri Gram-negativi o Gram-positivi sono stati rinvenuti rispettivamente nel 3% e 1% dei campioni.

I valori di sensibilità ai differenti antibiotici sono riportati nella tabella 1 come percentuale di ceppi sensibili. L'analisi delle antibiotico-resistenze tra ceppi provenienti da pazienti ambulatoriali o da pazienti ricoverati presso i reparti di degenza non ha rivelato differenze significative, conseguentemente nella tabella sono riportati i dati relativi a tutti i campioni processati.

**Tabella 1.** Sensibilità agli antibiotici espressi in valori percentuali delle specie microbiche isolate in 3650 campioni urinari nel periodo 2000-2003

Specie (N)	<i>E. coli</i> (435)	<i>P. mirabilis</i> (57)	<i>K. pneumoniae</i> (53)	<i>P. aeruginosa</i> (27)
Ac. Nalidixico	82	78	85	0
Amikacina	100	100	96	68
Amox/Ac-Clav	84	88	92	0
Ampicillina	62	65	0	0
Aztreonam	96	96	98	46
Cefalotina	88	75	87	0
Cefotaxime	98	93	100	0
Ceftazidime	97	96	100	61
Ciprofloxacina	84	91	98	52
Fosfomicina	97	60	83	-
Gentamicina	93	89	98	52
Imipenem	100	98	100	72
Nitrofurantoina	98	0	74	0
Norfloxacina	83	91	98	58
Piperacillina	76	82	87	76
Ticarc/ac Clav	87	100	92	64
Tobramicina	96	96	98	54
Trimethoprin/sulf	78	66	94	0

## CONCLUSIONI

*E. coli* è la causa più frequente delle infezioni del tratto urinario rappresentando il 75-95% di tutti gli isolati seguito da altri germi appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*, come *Klebsiella* spp e *Proteus* spp (13). Negli ultimi 10 anni i patogeni delle vie urinarie hanno mostrato un aumento di resistenza a molti antibiotici con una diminuita sensibilità ai farmaci più comuni come ampicillina, amoxicillina/ac. clavulanico, trimethoprim/sulfametossazolo e fluorochinoloni

(5). Questo aumento di frequenza dei fenomeni di resistenza rende necessario lo sviluppo di dati epidemiologici locali per ottimizzare la scelta dei farmaci da adottare per la tempestiva introduzione di una terapia empirica.

In accordo con i dati della letteratura relativi a casistiche americane ed europee i nostri dati evidenziano anche nella nostra realtà locale l'insorgenza di resistenze ai farmaci maggiormente utilizzati per la terapia di infezioni urinarie (2, 5). Infatti, seppure in percentuali diverse, i germi Gram-negativi più frequentemente isolati, *E. coli* e *P. mirabilis*, hanno mostrato una significativa resistenza all'ampicillina: rispettivamente 38% e 35%.

*K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* sono risultati resistenti nel 100% dei casi allo stesso farmaco che, conseguentemente, non è indicato come trattamento empirico di scelta. Inoltre, abbiamo evidenziato, nel 22% di dei ceppi di *E. coli* e nel 33% dei ceppi di *P. mirabilis* una resistenza a trimethoprim/sulfametossazolo (SXT). Ciò è in sintonia con quanto descritto in altri Paesi dove peraltro il SXT è tuttora raccomandato come trattamento empirico di prima linea (3, 16).

Considerando che un farmaco di prima scelta non dovrebbe superare la soglia del 20% della frequenza di resistenza batterica, i fluorochinoloni potrebbero rientrare tra i farmaci adottabili per una terapia empirica (16). Nel nostro studio infatti la percentuale di resistenza ai fluorochinoloni è risultata del 16%, similmente a quanto riscontrato in Spagna e Portogallo (5). Anche verso questi farmaci, comunque, è in atto un aumento progressivo delle resistenze batteriche, come emerge dai dati del SENTRY (8) che riporta un aumento delle resistenze di *E. coli* alla ciprofloxacina nei paesi Latino Americani. Per quanto riguarda la nitrofurantoina, la percentuale di resistenza di *E. coli* è del 2%, analogamente a quella riportata recentemente da altri autori (6), nonostante questo chemioterapico sia utilizzato ormai da molti anni (16). La pressione selettiva indotta dall'esposizione agli antibiotici è particolarmente evidente in *P. aeruginosa*, di cui è comune l'identificazione di ceppi resistenti, soprattutto in ambito nosocomiale a causa dell'elevato numero di pazienti portatori di catetere vescicale a permanenza (11, 15). La produzione di *slime*, caratteristica di *P. aeruginosa*, può essere responsabile sia della facile trasmissione al paziente da parte degli operatori che dello sviluppo di antibiotico-resistenza anche verso i farmaci ritenuti maggiormente efficaci. Infatti, i germi nascosti nello *slime*, non sono raggiungibili da dosi efficaci di antibiotico (11).

*P. aeruginosa*, nella nostra casistica, risulta avere una elevata resistenza a ciprofloxacina (48%) e ad imipenem (28%). Questo dato riveste particolare

interesse in quanto deriva da una casistica prevalentemente ambulatoriale (24 pazienti esterni vs 3 ricoverati) e dimostra che l'aumento generalizzato del consumo di antibiotici ha causato la diffusione di ceppi multi-resistenti di *P. aeruginosa* anche al di fuori dell'ambiente nosocomiale. Conseguentemente, anche in pazienti ambulatoriali ed in presenza di fattori predisponenti risulta particolarmente indicata l'esecuzione di una corretta urinocoltura e l'attesa dei risultati relativi alla identificazione del microrganismo responsabile e dell'antibiogramma, prima di instaurare una qualsiasi terapia empirica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bassetti D, Bassetti M, Mantero E. Strategies for antibiotic selection in empirical therapy. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl.3): 98-100.
2. Dyer IE, Sankary TM, Dawson JA. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections, 1991-1997. *West J Med* 1998; 169: 265-8.
3. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract in women; A nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 89-94.
4. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FDJ. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organism from community urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 305-13.
5. Kahlmeter G. The ECO-SENS project: A prospective, multinational multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl. SI): 15-22.
6. Karlowsky JA, Tromsberry C, Jones ME, Sahm DF. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolone and nitrofurantoin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 183-7.
7. Kelley A Gordon, Ronald N Jones. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens. *Diag Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 295-301.
8. Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, the SENTRY participant group North America. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America). *Diag Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 129-36.
9. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl. SI): 23-7.
10. Navaneeth BV, Belwadi S, Suganthi N. Urinary pathogens' resistance to common antibiotics a retrospective analysis. *Trop Doct* 2002; 32: 20-2.
11. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long term care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 316-21.
12. Nicolle LE. Resistant pathogens in urinary tract infection. *J Am Geriatric Soc* 2002; 50: S230-5.
13. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Dis Mon* 2003; 49: 111-28.
14. Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E, et al. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 343-8.
15. Taneja N, Meharwal SK, Sharma M. Significance and characterization of pseudomonas from urinary tract specimens. *J Commun Dis* 2004; 36: 27-34.
16. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaffer AJ, Stamm WE. Infectious Disease Society of America (IDSA). Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.

**Maria Teresa Gallo**  
 Laboratorio di Patologia Clinica e  
 Microbiologia  
 Istituto San Gallicano, IRCCS;  
 Polo Dermatologico I.F.O.  
 Via Elio Chianesi 53 - 00144 Roma  
 Tel.: 06 5266 6966 Fax: 06 5266 6118  
 e-mail: [gallo@ifp.it](mailto:gallo@ifp.it)