

# Resistenza ai principali antibiotici dei microrganismi isolati presso l'ospedale "Luigi Sacco" di Milano nel periodo 1997-2001

**Giampietro Nardi, Loredana Tocalli, Nadia Zanchetta**

Laboratorio di Microbiologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario "Luigi Sacco", Milano

**Resistance to commonly used antibiotics of the microorganisms isolated at the "Luigi Sacco" hospital of Milan in the period 1997-2001**

**Key Words:** Antibiotic resistance

## SUMMARY

Antibiotic resistance of commonly isolated bacterial species at "L. Sacco" Hospital of Milan (Italy) is evaluated in the period 1997-2001.

*Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* are quite completely resistant to penicillin, while the agents with  $\beta$ -lactamase inhibitors are more active against *Staphylococcus aureus* than against *Staphylococcus epidermidis*. Also cephalotin and erythromycin are more active against *Staphylococcus aureus* than against *Staphylococcus epidermidis*. Cephalosporins are active against beta-haemolytic streptococci, while *Streptococcus pyogenes* shows a resistance of 25-30% against erythromycin. For *Streptococcus pneumoniae* there is a sporadic, not increasing, resistance to penicillin. *Enterococcus faecalis* shows an increasing resistance for the year 2001 against cotrimoxazole, but ampicillin and imipenem are always active against this species.

Aztreonam is always active against *Escherichia coli*, while there is resistance to piperacillin (20-25%) and ampicillin (35-45%). Resistance to cephalotin is increasing in time, while cefotaxime is always active. For *Haemophilus influenzae* there is a certain resistance to ampicillin (10-20%). *Pseudomonas aeruginosa* is often resistant to wide-spectrum penicillins and to imipenem and ciprofloxacin (30%).

With the only exclusion of a great increase of resistance of *Enterococcus faecalis* to cotrimoxazole in the year 2001, all the other patterns of resistance appear to be comparable in each of the five years considered. Substantially we do not observe an increase of antibiotic resistance.

## INTRODUZIONE

La resistenza agli antibiotici è un evento naturale che può tuttavia essere facilitato dall'uso eccessivo degli antibiotici stessi. È ben noto che all'immissione di un antibiotico nell'uso terapeutico segue, con una distanza di tempo variabile, l'insorgenza di resistenza (16, 22). La resistenza può essere di tipo intrinseco (cromosomica) o acquisito, mediante plasmidi (8), ed i meccanismi consistono in una alterazione dei siti di attacco dell'antibiotico o nella produzione di enzimi inattivanti (20). Per ovviare al problema della resistenza agli antibiotici di numerosi stipiti batterici e al conseguente fallimento di trattamenti terapeutici sono stati predisposti in numerosi ospedali piani di controllo e sorveglianza delle infezioni (12, 18). Diviene perciò sempre più necessario disporre di dati aggiornati sulla prevalenza della resistenza batterica, possibilmente gestiti su supporto informatico (7).

Abbiamo perciò esaminato e tabulato i dati di antibioticoresistenza raccolti presso il

Laboratorio di Microbiologia dell'ospedale "Luigi Sacco" di Milano nel periodo compreso tra il 1997 e il 2001.

## MATERIALI E METODI

Presso il Laboratorio di Microbiologia dell'ospedale "Luigi Sacco" di Milano sono stati isolati, da materiali biologici, nel periodo considerato (1997-2001) circa 7.000 – 8.500 stipiti/anno. La popolazione di riferimento si è mantenuta invariata, con una frequenza di pazienti esterni all'ospedale (ambulatoriali) del 35% circa fino all'anno 1999, lievemente incrementata al 40% negli anni 2000-2001, per l'afferenza all'azienda ospedaliera "L. Sacco" di alcune strutture poliambulatoriali del territorio limitrofo all'ospedale.

Gli antibiogrammi sono stati eseguiti con metodica di microdiluzione in brodo automatizzata (apparecchiatura Vitek).

Sono state monitorate le frequenze di resistenza agli antibiotici comunemente impiegati nella terapia delle infezioni provocate dalle 9 specie batte-

riche più isolate, pari a circa il 75% degli isolamenti totali per ogni anno.

## RISULTATI

Le prevalenze relative delle 9 specie monitorate sul totale degli isolamenti non variano negli anni (tabella 1), ove si eccettui un aumento della frequenza di isolamento di *Escherichia coli* nei soli anni 2000-2001 dovuto al fatto che l'afferenza di alcune strutture ambulatoriali territoriali all'Azienda Ospedaliera si è tradotta in un aumento delle urinocolture effettuate dal Laboratorio e quindi inevitabilmente in un aumento della frequenza di isolamento del patogeno più responsabile di infezioni delle vie urinarie.

quella riscontrata per *Staphylococcus aureus*. Degno di nota è il comportamento della resistenza ad ampicillina + sulbactam che sembra riflettere una progressiva diminuzione dell'efficacia dell'inibitore della beta-lattamasi (si passa da una resistenza del 19% nel primo anno ad una del 67% nell'ultimo anno). La resistenza alla oxacillina (66-72%) è circa il doppio di quella di *Staphylococcus aureus* e si mostra costante nel tempo. La cefalotina evidenzia invece forti oscillazioni in aumento, passando dall'11% nel 1997 al 66% nel 2001, resistenza molto più alta, circa il doppio, di quella di *Staphylococcus aureus*. Anche per l'eritromicina (52-61%) la resistenza è circa il doppio di quella di *Staphylococcus*

**Tabella 1.** Prevalenza percentuale di isolamento delle varie specie nel periodo considerato

Anno	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	Altri
1997	11.2	4.8	3.9	5.8	4.3	9.1	18.1	6.3	5.2	31.3
1998	12.4	4.4	4.8	5.8	4.7	9.2	21.2	6.7	5.9	24.9
1999	10.4	4.9	5.3	5.5	4.3	8.2	19.9	7.7	5.5	28.3
2000	12.9	3.5	4.1	4.3	2.4	7.2	29.1	7.1	3.5	25.9
2001	11.8	4.6	2.4	4.6	2	8.9	29.3	6.6	2.4	27.4

### Resistenza agli antibiotici di *Staphylococcus aureus* (tabella 2)

Per questa specie non si riscontrano differenze significative di antibioticoresistenza nel periodo considerato. Per la penicillina si riscontra una resistenza oscillante tra il 73 e l'87%. Il calo più cospicuo (dall'80% al 73%) si riscontra nell'ultimo anno. Per ampicillina + sulbactam, oxacillina e cefalotina notiamo frequenze di resistenza del 20-32% nei cinque anni esaminati. Per l'eritromicina la resistenza è del 30-39%. Il cotrimoxazolo, un antibiotico spesso impiegato per le infezioni stafilococciche mostra una resistenza dell'8-13%, mentre la rifampicina sembra evidenziare un calo dei livelli di resistenza dal 23% nei primi due anni a valori dell'8-9% nell'ultimo biennio. Un andamento di resistenza costante nel tempo si può invece rilevare per la clindamicina (18-27%) e per la gentamicina (24-33%). La vancomicina si è rivelata invece sempre attiva su questa specie nell'arco del periodo considerato.

### Resistenza agli antibiotici di *Staphylococcus epidermidis* (tabella 3)

Anche per questa specie le prevalenze di resistenza si mantengono più o meno stabili nel tempo. Un rilievo caratteristico è che tali prevalenze di resistenza sono molto spesso diverse da quelle di *Staphylococcus aureus*. La resistenza alla penicillina è per questa specie del 77-89%, analoga a

quella riscontrata per *Staphylococcus aureus*. Per il cotrimoxazolo la resistenza è molto più alta (36-55%) di quella di *Staphylococcus aureus* (8-13%). Infine anche verso la rifampicina si notano frequenze di resistenza (22-30%) più alte di *Staphylococcus aureus*. La resistenza alla clindamicina è dell'ordine del 28-42%, simile a quella di *Staphylococcus aureus* e senza cambiamenti nel tempo. Per la gentamicina la resistenza è alta durante tutto il periodo (49-59%), risultando circa il doppio di quella di *Staphylococcus aureus*. Anche per *Staphylococcus epidermidis* non si è mai riscontrata resistenza alla vancomicina.

### Resistenza agli antibiotici di *Streptococcus pyogenes* (tabella 4)

Le cefalosporine sia di prima che di più recente generazione risultano essere attive su tutti gli stipti. La resistenza all'eritromicina (24-32%) è circa il doppio di quella di *Streptococcus agalactiae*, mentre la resistenza verso la clindamicina (11-20%) è pari a quella di *Streptococcus agalactiae*. La vancomicina è attiva su tutti gli stipti.

### Resistenza agli antibiotici di *Streptococcus agalactiae* (tabella 5)

Risultano attive, tra le cefalosporine, cefalotina (2-6% di resistenza) e cefotaxime (1-3%). L'eritromicina mostra una resistenza più alta (9-13%), anche se considerevolmente minore di

**Tabella 2. Antibioticoresistenza di Staphylococcus aureus**

ANNO	P	A + S	O	CL	E	SXT	R	CM	G	V
1997	87	28	28	27	39	13	23	27	33	0
1998	82	20	21	20	32	10	14	18	24	0
1999	81	25	25	24	30	8	11	20	26	0
2000	80	31	32	31	34	10	8	24	32	0
2001	73	31	31	31	31	8	9	22	31	0

Legenda: P = penicillina; A + S = ampicillina + sulbactam; O = oxacillina; CL = cefalotina; E = eritromicina; SXT = cotrimoxazolo; R = rifampicina; CM = clindamicina; G = gentamicina; V = vancomicina.

**Tabella 3. Antibioticoresistenza di Staphylococcus epidermidis**

ANNO	P	A + S	O	CL	E	SXT	R	CM	G	V
1997	84	19	66	11	61	51	30	42	49	0
1998	89	47	71	43	52	42	28	32	58	0
1999	83	56	69	53	61	55	29	42	59	0
2000	77	64	72	61	52	36	22	28	51	0
2001	81	67	71	66	59	49	26	38	54	0

Legenda: P = penicillina; A + S = ampicillina + sulbactam; O = oxacillina; CL = cefalotina; E = eritromicina; SXT = cotrimoxazolo; R = rifampicina; CM = clindamicina; G = gentamicina; V = vancomicina.

**Tabella 4. Antibioticoresistenza di Streptococcus pyogenes**

ANNO	CL	CTX	E	CM	V
1997	0	0	32	20	0
1998	0	0	26	16	0
1999	0	0	28	20	0
2000	0	0	24	18	0
2001	0	0	22	11	0

Legenda: CL = cefalotina; CTX = cefotaxime; E = eritromicina; CM = clindamicina; V = vancomicina.

**Tabella 5. Antibioticoresistenza di Streptococcus agalactiae**

ANNO	CL	CTX	E	CM	V
1997	4	1	13	19	0
1998	4	2	9	17	0
1999	2	3	9	16	0
2000	2	1	11	14	0
2001	6	1	12	15	0

Legenda: CL = cefalotina; CTX = cefotaxime; E = eritromicina; CM = clindamicina; V = vancomicina.

quella di *Streptococcus pyogenes*; la clindamicina rivela una resistenza del 14-19%, mentre sempre attiva risulta la vancomicina.

**Resistenza agli antibiotici di *Streptococcus pneumoniae* (tabella 6)**

Verso la penicillina si è evidenziata sporadica resistenza (4-8%), che tuttavia non sembra mostrare una tendenza all'aumento nel tempo, mentre meno attiva si dimostra l'oxacillina (15-28% di resistenza). Il cefotaxime si dimostra, invece, sempre attivo, mentre l'eritromicina ha una frequenza di resistenza (24-34%) minore di quella di *Streptococcus agalactiae* e sovrapponibile a quella di *Streptococcus pyogenes*. Non completamente efficace, invece, il cotrimoxazolo (14-25% di resistenza). La vancomicina è sempre attiva.

**Resistenza agli antibiotici di *Enterococcus faecalis* (tabella 7)**

La resistenza all'ampicillina è minima (2-4%) e costante nel tempo; la resistenza a un composto della stessa classe, ma di sviluppo più recente, quale l'imipenem, risulta sovrapponibile (4% negli ultimi quattro anni) e costante nel tempo. Il cotrimoxazolo risulta essere stata nei primi quat-

tro anni una molecola piuttosto attiva su questa specie con frequenze di resistenza del 7-13%, ma la resistenza è in marcata crescita (34% di resistenza) nel 2001; per la ciprofloxacina si evidenzia una diminuzione di resistenza (dal 52% del primo anno al 20% dell'ultimo biennio) come pure per la norfloxacina (dal 38 al 20%). La nitrofurantoina dimostra un'ottima efficacia con frequenze di resistenza del 2-3% costanti nel tempo. Si rileva inoltre una resistenza molto bassa alla teicoplanina (1-2%) ed alla vancomicina (1-6%).

**Resistenza agli antibiotici di *Escherichia coli* (tabella 8)**

Sono state monitorate le frequenze di resistenza a 12 antibiotici di prima scelta: la resistenza all'ampicillina oscilla nei cinque anni considerati dal 35 al 42%, senza mostrare una tendenza all'aumento, mentre la resistenza alla piperacillina si attesta su livelli sempre più bassi rispetto all'ampicillina, oscillanti dal 19 al 26%. Non si riscontra mai, invece resistenza all'aztreonam. Nell'ambito delle cefalosporine, invece, una molecola capostipite come la cefalotina mostra una tendenza nel tempo all'aumento della resistenza (dal 23 al 41%), mentre una molecola più nuova, il cefotaxime, è sempre invariabilmente attiva, nel corso

**Tabella 6. Antibioticoresistenza di *Streptococcus pneumoniae***

ANNO	P	O	CTX	E	SXT	V
1997	8	28	0	34	25	0
1998	5	22	0	30	14	0
1999	6	17	0	24	19	0
2000	7	15	0	32	24	0
2001	4	27	0	31	22	0

Legenda: P = penicillina; O = oxacillina; CL = cefalotina; CTX = cefotaxime; E = eritromicina; SXT = cotrimoxazolo; V = vancomicina.

**Tabella 7. Antibioticoresistenza di *Enterococcus faecalis***

ANNO	AM	I	SXT	CPX	NOR	NFT	TC	V
1997	4	10	13	52	38	3	2	6
1998	3	4	8	37	29	2	2	2
1999	2	4	8	30	26	2	1	1
2000	4	4	7	20	19	2	1	1
2001	4	4	34	20	20	2	1	1

Legenda: AM = ampicillina; I = imipenem; SXT = cotrimoxazolo; CPX = ciprofloxacina; NOR = norfloxacina; NFT = nitrofurantoina; TC = teicoplanina; V = vancomicina.

degli anni.  
 Un composto piuttosto usato nella pratica clinica, quale il cotrimoxazolo, mostra valori di resistenza costanti negli anni ed oscillanti tra il 19 e il 24%. Gli aminoglicosidi gentamicina ed amikacina risultano pressochè sempre attivi (solo per gentamicina si riscontrano resistenze dell'ordine del 4-8%). La resistenza a ciprofloxacina oscilla negli anni nel ristretto intervallo dell'9-13%, mentre per i cosiddetti disinfettanti delle vie urinarie abbiamo una resistenza dell'1-7% per nitrofurantoina, del 9-14% per la norfloxacina e del 18-29% per l'acido pipemidico (nel 2001 si è avuta la frequenza più elevata, del 29%).

**Resistenza agli antibiotici di *Pseudomonas aeruginosa* (tabella 9)**

Tra le penicilline ad ampio spettro si rileva una resistenza del 26-38%, costante nel tempo, verso la ticarcillina, analoga a quella verso aztreonam (26-37% costante nel tempo). Una molecola più nuova, quale l'imipenem mostra invece frequenze di resistenza più basse, del 17-23%, costanti nel tempo. Tra le cefalosporine saggiate, molto forte è la resistenza a cefotaxime, 54-81% nei cinque anni considerati, mentre notevolmente più attiva

risulta una cefalosporina più recente, quale il cef-tazidime (9-18% di resistenza). Per gli aminoglicosidi la resistenza si mostra molto diversa tra una molecola e l'altra, con prevalenze di resistenza decrescenti, più alte per le molecole più vecchie, come la gentamicina (25-33%), e via via più basse per le più recenti, tobramicina (17-28%) ed amikacina (5-11%). Anche in questo caso, tuttavia, il fatto che le frequenze di resistenza si mantengano, per ogni molecola, costanti negli anni, sembra quasi deporre per una sorta di resistenza intrinseca della specie. Per la ciprofloxacina gli stipiti resistenti sono dell'ordine del 29-33% ed anche in questo caso la resistenza non muta nel tempo.

**Resistenza agli antibiotici di *Haemophilus influenzae* (tabella 10)**

L'ampicillina mostra una resistenza dell'ordine dell'11-21, in crescita nell'ultimo biennio, mentre una penicillina con aggiunta di inibitore della beta-lattamasi, quale amoxicillina più acido clavulanico, mostra frequenze di resistenza più basse, ma in aumento nell'ultimo anno (13%). Una cefalosporina di recente generazione, quale il cefotaxime, è tuttora assai attiva (1-7% di resi-

**Tabella 8. Antibioticoresistenza di *Escherichia coli***

ANNO	AM	PIP	AZT	CL	CTX	SXT	G	AK	CPX	NFT	NOR	PI
1997	37	26	0	23	0	24	5	0	12	7	14	21
1998	41	22	0	24	0	24	8	0	13	2	14	21
1999	42	23	0	34	0	25	7	0	12	2	12	18
2000	35	19	0	41	0	19	4	0	9	1	9	20
2001	42	23	0	40	0	24	6	0	12	1	12	29

Legenda: AM = ampicillina; PIP = piperacillina; AZT = aztreonam; CL = cefalotina; CTX = cefotaxime; SXT = cotrimoxazolo; G = gentamicina; AK = amikacina; CPX = ciprofloxacina; NFT = nitrofurantoina; NOR = norfloxacina; PI = acido pipemidico.

**Tabella 9. Antibioticoresistenza di *Pseudomonas aeruginosa***

ANNO	TIC	AZT	I	CTX	CZD	G	TOB	AK	CPX
1997	34	31	20	81	18	33	28	8	30
1998	27	26	17	54	11	25	24	8	29
1999	26	26	23	72	9	26	22	11	31
2000	34	31	17	67	12	26	17	7	29
2001	38	37	17	78	12	33	27	6	33

Legenda: TIC = ticarcillina; AZT = aztreonam; I = imipenem; CTX = cefotaxime; CZD = ceftazidime; G = gentamicina; TOB = tobramicina; AK = amikacina; CPX = ciprofloxacina.

stenza, in crescita però nell'ultimo biennio). Il cotrimoxazolo mostra una frequenza di resistenza più alta (11-21%). Tra i macrolidi risultano attive azitromicina (1-2% di resistenza, costante nel tempo) e rifampicina (1-5%).

*pneumoniae* vi è uno sporadico riscontro di resistenza alla penicillina, che tuttavia non mostra incremento negli anni, mentre il cefotaxime è sempre attivo. L'eritromicina mostra per *Streptococcus pneumoniae* frequenze di resistenza intermedie tra quelle di *Streptococcus agalactiae*

**Tabella 10.** Antibioticoresistenza di *Haemophilus influenzae*

ANNO	AM	AMX + C	CTX	SXT	AZT	R
1997	11	4	1	21	2	5
1998	11	2	1	14	1	1
1999	15	3	1	14	1	2
2000	20	9	2	11	2	1
2001	21	13	7	13	2	1

Legenda: AM = ampicillina; AMX + C = amoxicillina + acido clavulanico; CTX = cefotaxime; SXT = cotrimoxazolo; AZT = azitromicina; R = rifampicina.

## CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Saranno esposti tre ordini di considerazioni: 1- sul profilo di resistenza delle singole specie 2- sul profilo di efficacia dei singoli antibiotici 3- considerazioni conclusive

### 1- Resistenza agli antibiotici delle singole specie

La resistenza agli antibiotici non sembra nel complesso crescere negli anni, ma appare piuttosto una caratteristica delle varie specie costante nel tempo. Per quanto riguarda i Gram-positivi gli stafilococchi, sia coagulasi positivi che negativi, si dimostrano quasi completamente resistenti alla penicillina, mentre i composti con inibitori della  $\beta$ -lattamasi appaiono più attivi contro *Staphylococcus aureus* che contro *Staphylococcus epidermidis*. Questo comportamento si ha anche per cefalotina ed eritromicina. I nostri dati sono sostanzialmente in accordo con la letteratura per la resistenza alla penicillina, come pure per gli altri composti saggiati (2, 4, 11, 15, 19).

Per quanto riguarda gli streptococchi possiamo rilevare che le cefalosporine, sia di prima che di più recenti generazioni, sono attive sia su *Streptococcus pyogenes* che su *Streptococcus agalactiae*, mentre probabilmente l'ampio uso di eritromicina nelle forme di infezione delle alte vie respiratorie ha portato ad una frequenza di resistenza doppia per questa molecola in *Streptococcus pyogenes* rispetto a *Streptococcus agalactiae*. Queste frequenze di resistenza erano già presenti all'inizio del periodo considerato (1997) e non sono mutate. Per *Streptococcus*

e *Streptococcus pyogenes*. Anche il cotrimoxazolo, a volte impiegato contro questo patogeno, non è completamente attivo. I nostri dati risultano sovrapponibili a quelli della letteratura (1, 5).

Un patogeno molto interessante quale *Enterococcus faecalis* dimostra forse la maggiore variabilità nei comportamenti di antibioticoresistenza, rispetto agli altri Gram-positivi, ma solo limitatamente ad alcuni composti: infatti ampicillina ed imipenem risultano pressochè sempre attivi, i chinolonici mostrano antibiotico-resistenza in diminuzione e il cotrimoxazolo la tendenza ad un notevole incremento della resistenza, evidenziata solo nel 2001. Gli stipiti vancomicina-resistenti sono risultati sporadicamente presenti, ma non sembrano essere in aumento negli ultimi anni. Non è stata saggiata per questa specie la resistenza agli aminoglicosidi (gentamicina), che è stata ritenuta da alcuni, in passato, un marker di particolare virulenza (17).

Tra le *Enterobacteriaceae* la resistenza alle penicilline e ad altri composti penemici di *Escherichia coli* è sostanzialmente assente per aztreonam e progressivamente più alta per piperacillina ed ampicillina; la cefalotina è l'unica molecola che tende a perdere di efficacia nel periodo saggiato, mentre per il cefotaxime, molecola più recente, non si rileva insorgenza di resistenza. Per tutti gli altri antibiotici saggiati le resistenze appaiono costanti e tipiche per ogni composto, ove si eccettui un aumento di resistenza all'acido pipemidico. Per questa specie le rilevazioni di antibioticoresistenza in letteratura riguardano essenzialmente i ceppi enterotossigenici (5).

La resistenza ad ampicillina di *Haemophilus influenzae* che è stata riscontrata da vari autori (9,

10, 13, 14, 23) appare confermata anche nella nostra area nel periodo da noi considerato, con una tendenza a portarsi, nel tempo, dal 10 al 20% circa. *Pseudomonas aeruginosa* è spesso resistente alle penicilline ad ampio spettro (ticarcillina) e ad altri penemici (imipenem), come rilevato anche da altri (3); anche verso ciprofloxacina si ha un elevato tasso di resistenza, come in altre segnalazioni (21).

## 2- Efficacia degli antibiotici nel tempo sulle varie specie

### PENICILLINE

#### 1- Penicillina

Risulta sempre inattiva su *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, mentre conserva un'attività quasi completa su *Streptococcus pneumoniae* (resistenze oscillanti nei vari anni tra il 4 e l'8%).

#### 2- Ampicillina

Conserva nella nostra casistica un'ottima attività su gran parte delle specie, sia Gram-positive che Gram-negative; si segnalano solo frequenze di resistenza notevoli per *Escherichia coli* (35-42%), minori per *Haemophilus influenzae* (7-20%) ed *Enterococcus faecalis* (2-6%).

#### 3- Ampicillina + sulbactam

Questa associazione di penicillina ad ampio spettro con un inibitore della  $\beta$ -lattamasi si dimostra attiva su circa la metà degli stipiti di *Staphylococcus aureus* (resistente nei vari anni il 28-48%), mentre la resistenza di *Staphylococcus epidermidis* è più variabile (19-64%) ed in crescita negli anni.

#### 4- Amoxicillina + acido clavulanico

Questa seconda associazione di penicillina ad ampio spettro con un inibitore della  $\beta$ -lattamasi, saggiata su *Haemophilus influenzae* ha evidenziato, nei diversi anni, il 3-13% di resistenza, circa la metà del 7-20% riscontrato per la sola ampicillina.

#### 5- Oxacillina

Sono risultati oxacillino-resistenti, nei diversi anni, il 21-32% di *Staphylococcus aureus*, il 66-72% di *Staphylococcus epidermidis*, e il 15-28% di *Streptococcus pneumoniae*.

#### 6- Piperacillina

A questo antibiotico, saggiato solo come composto di seconda scelta, resiste il 9-26% di *Escherichia coli*.

#### 7-Ticarcillina

Anche questo antibiotico è stato saggiato solo come composto di seconda scelta, ma nei suoi confronti si rileva peraltro, negli anni, una resistenza del 26-38% di *Pseudomonas aeruginosa*.

### CEFALOSPORINE

#### 1-Cefalotina

Risulta, nel complesso, mediamente più attiva delle penicilline, rilevandosi solo una resistenza del 23-41% di *Escherichia coli*, del 20-31% di *Staphylococcus aureus*, dell'11-66% di *Staphylococcus epidermidis*, mentre considerevolmente più bassa è la resistenza di *Streptococcus agalactiae* e completamente sensibile risulta *Streptococcus pyogenes*.

#### 2-Cefotaxime

Questo composto di seconda generazione risulta, a differenza della cefalotina, completamente attivo su *Escherichia coli*, mentre l'indicazione per l'impiego contro *Pseudomonas aeruginosa* deve fare i conti con il 54-81% di resistenza. Sporadiche sono le resistenze di *Haemophilus influenzae* (1-7%) e *Streptococcus agalactiae* (1-3%), mentre l'antibiotico è sempre attivo su *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*.

#### 3-Ceftazidime

Le cefalosporine di terza generazione risultano effettivamente più attive delle generazioni precedenti su *Pseudomonas aeruginosa* per il quale si registra una resistenza del 9-18% nel periodo considerato.

### PENEMI

#### 1-Imipenem

La molecola risulta effettivamente attiva su tutte le specie saggiate, ove si eccettui una moderata resistenza per *Pseudomonas aeruginosa* (17-23%) ed *Enterococcus faecalis* (4-10%).

#### 2-Aztreonam

Anche questa molecola risulta attiva su tutte le specie saggiate ad eccezione di *Pseudomonas aeruginosa* (resistenza del 26-37%).

### MACROLIDI

#### 1-Eritromicina

Non risulta complessivamente molto attiva, in quanto si rileva una resistenza del 30-39% di *Staphylococcus aureus*, del 52-61% di *Staphylococcus epidermidis*, come pure del 9-13% di *Streptococcus agalactiae*, del 24-32% di

*Streptococcus pyogenes*, e del 24-34% di *Streptococcus pneumoniae*.

### 2-Azitromicina

Abbiamo saggiato questo antibiotico solo su *Haemophilus influenzae* per il quale si rilevano solo resistenze sporadiche dell'ordine dell'1-2% nel periodo considerato.

### 3-Rifampicina

Questo composto può trovare impiego contro *Staphylococcus aureus* (resistente solo nell'8-14% dei casi negli ultimi quattro anni), mentre risulta resistente circa un terzo (22-30%) di *Staphylococcus epidermidis* e solo sporadicamente *Haemophilus influenzae* (1-2%) negli ultimi anni.

### COTRIMOXAZOLO

Le resistenze a questo composto sono varie: infatti circa un quarto degli stipiti di *Escherichia coli* isolati (19-24% nei diversi anni) e di *Streptococcus pneumoniae* (14-25%) è resistente, mentre più attivo il farmaco si dimostra, negli ultimi quattro anni (8-10% di stipiti resistenti) contro *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus epidermidis* è più resistente (36-55% degli stipiti) di *Staphylococcus aureus*. Sempre resistente *Pseudomonas aeruginosa* (96-99%), sporadicamente resistente (11-14% negli ultimi anni) *Haemophilus influenzae*. Per *Enterococcus faecalis* si passa da una resistenza del 7-8% nel triennio 1998-2000 ad un preoccupante 34% di resistenza dell'anno 2001.

### CHINOLONICI

#### 1-Ciprofloxacina

Nel corso dei cinque anni la resistenza di *Escherichia coli* è sempre rimasta del 9-13%, quella di *Pseudomonas aeruginosa* del 29-33%, mentre per *Enterococcus faecalis* la resistenza, del 52% nel 1997 è calata al 20-30% degli ultimi tre anni.

#### 2-Norfloxacina

Anche per questo composto, più impiegato degli altri chinolonici per la terapia delle infezioni delle vie urinarie, la resistenza di *Escherichia coli* è costante negli anni, al 9-14%, mentre per *Enterococcus faecalis* si nota una resistenza del 19-38%.

### AMINOGLICOSIDICI

#### 1-Gentamicina

Per questo composto introdotto in terapia molti anni fa' si rileva una resistenza del 4-8% degli sti-

piti di *Escherichia coli* e del 24-33% per *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus epidermidis* dimostra una resistenza costante nel tempo, del 49-59%, come pure *Pseudomonas aeruginosa*, pur su livelli inferiori, del 25-33%.

#### 2-Tobramicina

Per questo secondo aminoglicoside, più recente della gentamicina, non si rileva una resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* diversa da quella alla gentamicina, infatti gli stipiti resistenti sono stati, nel corso del periodo, il 17-28%.

#### 3-Amikacina

Per questo terzo aminoglicoside, di ancor più recente introduzione, si rileva una completa sensibilità di *Escherichia coli* ed una resistenza considerevolmente minore che per gli altri due composti, di *Pseudomonas aeruginosa* (7-11% nel periodo considerato).

### CLINDAMICINA

*Staphylococcus aureus* si dimostra resistente per il 18-27%, *Staphylococcus epidermidis* per il 32-42%, mentre *Streptococcus agalactiae* e *Streptococcus pyogenes* risultano più sensibili, con resistenze rispettivamente del 14-19% e dell'11-20%, costanti nel tempo.

### DISINFETTANTI

#### 1-Nitrofurantoina

Si rileva solo una resistenza dell'1-7% di *Escherichia coli* e del 2-3% di *Enterococcus faecalis*.

#### 2-Ac. Pipemidico

Questa molecola si rivela meno attiva della nitrofurantoina: infatti la resistenza di *Escherichia coli* è del 18-21%.

### GLICOPEPTIDICI

#### 1-Vancomicina

Risultano completamente sensibili *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* e *Streptococcus pneumoniae*, mentre si rilevano sporadiche resistenze dell'1-6% per *Enterococcus faecalis*.

#### 2-Teicoplanina

Questa molecola, saggiata solo verso *Enterococcus faecalis* mostra resistenze analoghe a quelle verso vancomicina, sporadiche e dell'ordine dell'1-2%.

### 3- Considerazioni conclusive

A conclusione di questa ampia panoramica sulla resistenza agli antibiotici in ambiente ospedaliero si rileva che essa rimane sostanzialmente invariata nella nostra realtà nei cinque anni considerati, per la maggior parte degli antibiotici, anche in presenza di politiche sull'uso degli stessi mutevoli e poco coordinate. La resistenza ai vari composti sembra riflettere più una caratteristica intrinseca alla popolazione batterica di un determinato "ecosistema" che non la pressione selettiva dei vari composti. Sarebbe molto interessante poter disporre di dati di resistenza rilevati in aree vicine a quella oggetto delle presenti rilevazioni, allo scopo di ricostruire una vera e propria mappa locale di antibioticoresistenza e confermare l'ipotesi della stabilizzazione della resistenza.

Le eccezioni a questa sostanziale stabilizzazione risultano essere solo l'aumento di resistenza di *Staphylococcus epidermidis* ad ampicillina+sulbactam e cefalotina, l'aumento di resistenza al cotrimoxazolo di *Enterococcus faecalis* e l'aumento di resistenza alla cefalotina di *Escherichia coli*. Sta inoltre emergendo, forse, nell'ultimo biennio, una resistenza ad amoxicillina + clavulanico ed a cefotaxime di *Haemophilus influenzae*. All'opposto sono probabilmente in calo le resistenze di *Staphylococcus aureus* a rifampicina e di *Enterococcus faecalis* ai chinolonici.

Per il monitoraggio dell'antibioticoresistenza risulterebbe peraltro utile un sistema per la rilevazione costante e puntuale dei dati, coordinato su base regionale ed eventualmente nazionale.

### BIBLIOGRAFIA

- Applebaum PC. Epidemiology and *in vitro* susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 932-9.
- Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2231-7.
- Bell SM, Pham JN, Lanzarone JYM. Mutation of *Pseudomonas aeruginosa* to piperacillin resistance mediated by  $\beta$ -lactamase production. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 665-70.
- Cormican MG, Jones RN. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. Enterococci, staphylococci, and nonpneumococcal streptococci. *Drugs* 1996; 51 (S1): 6-12.
- Dalton CB, Mintz ED, Tauxe RV, Wells JG. Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) outbreaks in and around the United States, 1977-1994: a clinical and epidemiological profile, abstr. K-148, p. 314. In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, United States, 1995.
- Facklam RR, Washington JA. *Streptococcus* and related catalase-negative gram-positive cocci. In: Manual of Clinical Microbiology, 5th ed., Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ Eds, American society for Microbiology, Washington, United States, 1991; 238-57.
- Jones RN. The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens. *Diagn Microb Infect Dis* 1992; 15: 2-10.
- Kayser FH. Evolution of resistance in microorganisms of human origin. *Vet Microb* 1993; 35 (3-4): 257-67.
- Kenny JF, Isburg GD, Michaels RH. Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b resistant to both ampicillin and chloramphenicol. *Pediatrics* 1980; 66: 14-16.
- Khan W, Ross S, Rodriguez W, Controni G, Saz KA. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin: a report of two cases. *JAMA* 1974; 229: 298-301.
- Kloos WE. *Staphylococcus*. In: Collier L, Balows A, Susmann M Eds, Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol. 2, 9th ed., Edward Arnold, London, United Kingdom, 1998; 577-632.
- Lorian V. The need for surveillance of antimicrobial resistance. *Inf Control Hosp Epidem* 1995; 16: 638-41.
- Manninen R, Huovinen P, Nissinen A. Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 387-92.
- Mathies AWJ. Penicillins in the treatment of bacterial meningitis. *J R Coll Physicians London* 1972; 6: 139-146.
- Moreira BM, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Pediatr Clin N Am* 1995; 42: 619-48.
- Murray BE. Problems and dilemmas of antimicrobial resistance. *Pharmacoter* 1992; 12: 86-93.
- Murray BE, Lopardo HA, Rubeglio EA, Frosolono M, Singh KV. Intrahospital spread of a single gentamicin-resistant,  $\beta$ -lactamase producing strain of *Enterococcus faecalis* in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 230-2.
- O' Brian TF, et al. Resistance of bacteria to antimicrobial agents: report of Task Force 2. *Rew Infect Dis* 1987; 9 (S3): 244-60.
- Paulsen IT, Firth N, Skurray A. Resistance to antimicrobial agents other than  $\beta$ -lactams. In: Croosley KB, Archer GL Eds, The Staphylococci in Human Disease. Churchill Livingstone, New York, United States, 1997; 175-212.
- Quintiliani R, Sahn DF, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. *Manual of Clin Microbiol*, 7th ed. 1999; 1505-25.
- Scully BE, Parry MF, Neu HC, Mandell W. Oral ciprofloxacin therapy of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 1986; 1: 819-22.
- Shales DM, Binczewsky B. Emerging antimicrobial resistance and immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 1993; 17(2): 527-36.
- Tomeh MO, Starr SE, McGowan JE, Terry PM, Nahmias AJ. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b infection. *JAMA* 1974; 229: 295-7.

**Nardi Giampietro**

Ospedale "L.Sacco"

Laboratorio di Microbiologia

Via G.B. Grassi 74; 20157 Milano

Tel. 02 39043546; Fax 02 390423533;

E-mail: [giampietro.nardi@libero.it](mailto:giampietro.nardi@libero.it)