

SHORT COMMUNICATIONS

ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: prevalence and antimicrobial susceptibility

Giuseppe Miragliotta², Anna Di Taranto¹, Rossella De Nittis¹, Raffaele Antonetti¹, Raffaele Del Prete², Adriana Mosca²

¹Laboratorio di Microbiologia, Ospedali Riuniti di Foggia

²Sezione di Microbiologia, Dip. MIDIM, Università di Bari

Key Words: *E. coli*, *K. pneumoniae*, ESBL, sensibilità antibiotica

Valutazione dell'antibiotico resistenza in ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* produttori di ESBL

SUMMARY

Infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* and *K. pneumoniae* limit therapeutical options. The objective of this study was to evaluate the activity of ciprofloxacin, imipenem, amikacin and piperacillin/tazobactam against ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from patients admitted to Ospedali Riuniti, Foggia, over the period January-December 2007. A total of 1013 *E. coli* and 146 *K. pneumoniae* were isolated from various clinical specimens. 111/1013 (10.9%) and 24/146 (16.4%) were confirmed as ESBL-producing strains by both the Phoenix system (Becton & Dickinson) and the E-test (bioMérieux, Italia). Both the ESBL producing enterobacteria showed a high degree resistance to ciprofloxacin; in addition, *K. pneumoniae* exhibited resistance also to piperacillin/tazobactam. Imipenem was the most effective antibiotic with the exception of one strain ESBL-positive *K. pneumoniae*. A similar pattern was showed by amikacin. In view of the increasing prevalence of ESBL strains it appears important a continuous antimicrobial monitoring.

Received April 17, 2009

Accepted June 26, 2009

INTRODUZIONE

Escherichia coli e *Klebsiella pneumoniae* sono enterobatteri produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL) e rappresentano un problema di notevole rilievo clinico ed epidemiologico (7). Le ESBL sono enzimi in grado di idrolizzare una vasta gamma di antibiotici beta-lattamici inclusi penicillina, cefalosporine a spettro ristretto ed esteso, monobattamici e sono normalmente inibite dagli inibitori delle β -lattamasi come l'acido clavulanico. Oltre alle ben note ESBL di derivazione TEM e SHV, oggi si conoscono numerosi enzimi idrolitici a spettro esteso che hanno origine da geni importati da altri microrganismi (CTX-M) (2).

ESBL sono state descritte per la prima volta in Germania nel 1983, successivamente sono state segnalate in tutto il mondo e la loro frequenza è in costante aumento raggiungendo in alcune aree geografiche livelli prossimi al 50% (1). I processi infettivi da enterobatteri ESBL produttori sono prevalenti in ambiente ospedaliero (5, 3) e spesso complicano il decorso clinico di pazienti affetti da polipatologie. Diversi studi policentrici nazionali

indicano che la percentuale di isolamento di enterobatteri ESBL positivi oscilla tra il 4 e il 12% in base all'area geografica e alla specie (11). Un aspetto preoccupante, recentemente emerso, è l'isolamento di questi enzimi (soprattutto del tipo CTX-M) in ambito comunitario (8) in pazienti che presentano alcuni fattori di rischio quali: età avanzata, diabete, infezioni urinarie ripetute, uso di chinoloni o almeno una ospedalizzazione nel corso dell'anno precedente (9).

Alcuni ceppi ESBL-produttori presentano il fenomeno della multiresistenza nei confronti di fluorochinoloni, cotrimossazolo e aminoglicosidi riducendo drasticamente le opzioni terapeutiche a disposizione del clinico (12). L'utilizzo dei carbapenemi ha determinato l'insorgenza di ceppi ESBL-positivi resistenti (4). La presenza di ESBL, dunque, prevale in ceppi ospedalieri, determina multi-resistenza, rischio di diffusione epidemica e per questo necessita di sorveglianza epidemiologica.

Scopo del nostro lavoro è stato valutare la presenza dei ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* ESBL-

Corresponding author: Giuseppe Miragliotta

Sez microbiologia Dip MIDIM, Università di Bari - Policlinico
Piazza G. Cesare, 70122 Bari - Tel 0805478504 - Fax 0805478504
E-mail: miragliotta@midim.uniba.it

produttori e la loro resistenza nei confronti di ciprofloxacina, amikacina, imipenem e piperacillina/tazobactam cui con maggior frequenza si ricorre in caso di sospetta presenza di enterobatteri ESBL-produttori.

MATERIALI E METODI

Nel periodo Gennaio-Dicembre 2007 presso il Laboratorio di Microbiologia degli Ospedali Riuniti di Foggia sono stati isolati 1013 ceppi di *E. coli* e 146 ceppi di *K. pneumoniae* da campioni biologici (soprattutto urine e broncoaspirato) di pazienti ricoverati nei reparti di Rianimazione, Medicina, Lungodegenza, Nefrologia o afferenti all'Ambulatorio dell'Ospedale. I test biochimici e i test di sensibilità sono stati eseguiti con lo strumento Phoenix (Becton & Dickinson) che permette contemporaneamente di valutare la produzione delle ESBL attraverso l'uso di alcune cefalosporine da sole o in combinazione con acido clavulanico (CA): cefpodoxime, ceftazidime, ceftazidime/CA, cefotaxime/CA e ceftriaxone/CA (10). La produzione di ESBL è stata confermata con il metodo E-test (bioMérieux, Italia), utiliz-

zando strisce cefotaxime/ cefotaxime/CA e ceftazidime/ceftazidime/CA.

RISULTATI

Per quanto riguarda la ricerca delle ESBL, 111/1013 (10.9%) ceppi di *E. coli* e 24/146 (16.4%) ceppi di *K. pneumoniae* sono risultati positivi. In Tabella 1 sono riportate le percentuali di isolamento dei ceppi ESBL in base al reparto di provenienza. Il maggior numero di ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* sono stati isolati dall'ambulatorio, dove però si è osservata la più bassa percentuale di ceppi ESBL (6.1% e 7.2% rispettivamente). Il maggior numero di ceppi ESBL positivi di *E. coli* sono stati isolati dal reparto di Medicina (22.4%), mentre quelli di *K. pneumoniae* (66.6%) sono stati isolati dai reparti di Rianimazione e Lungodegenza. Per quanto riguarda la resistenza agli antibiotici testati i risultati sono riportati in Tabella 2 e 3. Ciprofloxacina ha mostrato la più alta percentuale di resistenza nei confronti sia di *E. coli* (82.8 %) che di *K. pneumoniae* (91.6%). Imipem è risultato l'antibiotico più attivo fatta eccezione di un solo ceppo di *K. pneumoniae* isolato dalle urine

Tabella 1. Percentuale di isolamento dei ceppi *E. coli* e *K. pneumoniae* ESBL-produttori

REPARTO	<i>E.coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N° ceppi	ESBL+ (%)	N° ceppi	ESBL+ (%)
Rianimazione	15	2 (13,3%)	5	4 (66,6%)
Medicina	205	46 (22,4%)	26	4 (15,3%)
Lungo degenza	21	3 (14,3%)	3	2 (66,7%)
Ambulatorio	672	41 (6,1%)	83	5 (7,2%)
Nefrologia	100	19 (19%)	29	9 (31,9%)
TOTALE	1013	111 (10,9%)	146	24 (16,4%)

Tabella 2. Resistenze di *E. coli* ESBL-produttori

REPARTO (N° ceppi)	ANTIBIOTICI			
	AN	CIP	IPM	TZP
Rianimazione (2)	0	2	0	0
Medicina (46)	0	40	0	3
Lungo degenza (3)	0	3	0	1
Ambulatorio (41)	0	33	0	4
Nefrologia (19)	0	14	0	2
TOTALE (111)	0	92	0	10

AN, amikacina - CIP, ciprofloxacina - IPM, imipenem - TZP, piperacillina/tazobactam

Tabella 3. Resistenze di *K. pneumoniae* ESBL-produttori

REPARTO (N° ceppi)	ANTIBIOTICI			
	AN	CIP	IPM	TZP
Rianimazione (4)	0	4	0	4
Medicina (4)	1	3	0	3
Lungo degenza (2)	1	1	0	1
Ambulatorio (5)	1	6	1	6
Nefrologia (9)	0	8	0	7
TOTALE (24)	3	22	1	21

AN, amikacina - CIP, ciprofloxacina - IPM, imipenem - TZP, piperacillina/tazobactam

di un paziente nefrologico afferente all'ambulatorio. Amikacina e piperacillina/tazobactam sono risultate più attive nei confronti di *E. coli* (percentuale di resistenza rispettivamente 0 e 9%) rispetto a *K. pneumoniae* (12.5% e 87.5%).

DISCUSSIONE

Nei paesi industrializzati i patogeni chiamati in causa nelle infezioni ospedaliere sono fondamentalmente gli stessi, sebbene con percentuali di isolamento differenti (3). Per quanto riguarda gli enterobatteri ed in particolare *E. coli* e *K. pneumoniae* il problema più rilevante è rappresentato dalla produzione di ESBL che conferiscono resistenza a cefalosporine e monobattami. Inoltre, i ceppi ESBL-produttori portano spesso determinanti di resistenza nei confronti di fluorochinoloni, cotrimossazolo e aminoglicosidi (1). ESBL hanno attualmente una disseminazione globale, non solo negli ospedali ma anche a livello comunitario e nelle strutture di lungodegenza. Studi di sorveglianza riportano che solamente i carbapenemici sono attivi nei confronti degli Enterobatteri produttori di ESBL, sebbene sia stata segnalata l'emergenza di ceppi resistenti (6). Amikacina presenta resistenza nel 20% dei casi. La percentuale di resistenza è più elevata per gentamicina (> 50%) e raggiunge il 70% per i fluorochinoloni. Questi dati sono in linea con quelli della letteratura internazionale, che riportano i risultati di altre indagini di sorveglianza con l'attività microbiologica dei carbapenemi completa, mentre diminuisce in maniera sensibile quella di amikacina e dei fluorochinoloni (11). I nostri dati mostrano che le percentuali di isolamento dei ceppi ESBL di *E. coli* e *K. pneumoniae* sono rispettivamente di 10,6% e 16,4% e rientrano nella media nazionale. Per *E. coli* la produzione di ESBL è sempre associata alla resistenza alla ciprofloxacina (82,8%). Imipenem ed amikacina sono farmaci sempre attivi (100% di sensibilità) come pure la piperacillina/tazobactam con sensibilità del 91%. Maggiore è la resistenza dei ceppi ESBL di *K. pneumoniae* che risultano resistenti a ciprofloxacina e piperacillina/tazobactam (91,6% e 87,5%). Inoltre, 3/24 (12,5%) ceppi sono risultati resistenti ad amikacina ed è stato isolato un ceppo resistente anche ad imipenem. In conclusione, nella nostra realtà loco-regionale circolano ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* produttori di ESBL con una elevata resistenza alla ciprofloxacina. In aggiunta alla ciprofloxacina i ceppi di *K. pneumoniae* mostrano resistenza anche alla piperacillina/tazobactam, alcuni all'amikacina ed un ceppo all'imipenem.

Ciò significa che questi ceppi sono in rapida evoluzione in risposta alla pressione selettiva creata dall'uso di questi antibiotici.

È pertanto fondamentale una sorveglianza epidemiologica capillare e continuativa associata ad una diagnostica di laboratorio corretta e specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004 Sep; 50(1):59-69
2. Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, et al. Evolution of CTX-M-type beta-lactamases in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Feb; 25(2): 157-62
3. Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(suppl 1): 144-53
4. Gulmez D, Woodford N, Palepou MF, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(6): 523-6
5. Kjerulf A, Hansen DS, Sandvang D, et al. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* strains in the Copenhagen area of Denmark. *APMIS* 2008; 116(2): 118-24
6. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:228-36 Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3): 159-66
7. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3): 159-66
8. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, et al. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(1):52-9
9. Rodriguez-Bano J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:104-10
10. Sanguinetti M, Posteraro B, Spanu T, et al. Characterization of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from Italy by the BD Phoenix extended-spectrum beta-lactamase detection method. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4):1463-8
11. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, et al. Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(1):196-202
12. Tamayo J, Orden B, Cacho J, et al. Activity of ertapenem and other antimicrobials against ESBL-producing enterobacteria isolated from urine in patients from Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20(3): 334-8