

Rassegna

Review

L'uso dei fluorochinoloni in Unità di Terapia Intensiva in un'epoca di multiresistenza antibiotica

Use of fluoroquinolones in Intensive Care Units in a multi-drug-resistance era

Silvano Esposito, Marco Fiore

Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli, Italy

■ EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

L'epidemiologia delle infezioni nelle unità di terapia intensiva (UTI), secondo quanto rilevato dal *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNIS), riconosce tre maggiori patologie: la polmonite nosocomiale, 31%; le infezioni delle vie urinarie (IVU), 23% e la sepsi, 14%. Complessivamente, queste patologie rappresentano il 68% di tutti i casi osservati.

La maggior parte di tali infezioni sono associate all'uso di *device* utilizzati in tali ambiti a scopo terapeutico: l'83% delle polmoniti nosocomiali infatti sono associate a ventilazione meccanica (VAP, *ventilator associated pneumonia*), il 97% delle IVU sono associate a cateterizzazione vescicale, e l'87% dei casi di sepsi primaria all'uso di un catetere venoso centrale (CVC) [1].

Circa il 30% dei pazienti ricoverati in UTI presenta un'infezione contratta in ospedale; essa è associata con una sostanziale morbilità e mortalità (che in Italia è superiore ad un quinto dei pazienti ricoverati); inoltre alcuni gruppi di pazienti, quali i traumatizzati o gli ustionati, sono più suscettibili di contrarre infezioni nosocomiali (Figura 1).

La conoscenza di questi fattori di rischio e l'aderenza a semplici misure preventive, come ad esempio un'adeguata igiene delle mani, può limitare l'insorgenza di queste patologie [2].

Da un'analisi dei dati raccolti nel periodo 1986-2003 dal NNIS si è osservato come, nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, i bacilli Gram negativi siano i patogeni più frequentemente responsabili delle infezioni acquisite in ospedale. Dall'isolamento di più di 410.000 batteri associa-

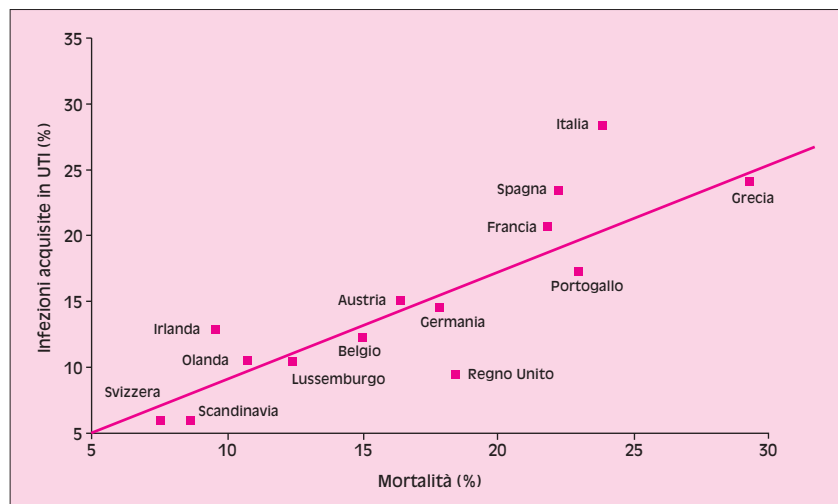


Figura 1 - Infezioni nosocomiali in Unità di Terapia Intensiva in Europa.

ti a tali infezioni, nel 2003, i Gram negativi erano responsabili di sepsi nel 23.8%, di polmonite nel 65.2%, di IVU nel 71.1% e di infezioni chirurgiche nel 33.8%.

La percentuale delle sepsi sostenute da bacilli Gram negativi risultava diminuita: dal 33.2% nel 1986 al 23.8% nel 2003; le infezioni chirurgiche evidenziavano anch'esse una riduzione: dal 56% nel 1986 al 33.8% nel 2003. Diversamente, nel periodo considerato, la percentuale di polmoniti e IVU sostenute da bacilli Gram negativi risultava invariata. La percentuale delle polmoniti in pazienti ricoverati in UTI causate da *Acinetobacter* spp. risultavano invece aumentate dal 4% al 7% [3].

Dunque, come riportato nella Figura 2, mentre per la polmonite, e per le IVU, nel corso dei decenni resta prevalente l'eziologia da Gram negativi e per la sepsi resta prevalente l'eziologia da Gram positivi che addirittura incrementa nel tempo, per le infezioni del sito chirurgico si è osservata una vera e propria inversione di tenden-

za e attualmente, a differenza del passato, vi è una netta prevalenza dell'eziologia da Gram positivi (Figura 2). Tali tendenze sono confermate da altre indagini epidemiologiche condotte nel corso degli anni [4].

Dati italiani sulla polmonite nosocomiale in UTI riconoscono *P. aeruginosa* quale microorganismo di più frequente isolamento (50%), seguito da *K. pneumoniae* (21%), *Serratia marcescens* (12,4%), *Acinetobacter baumannii* (8,3%) e *Staphylococcus aureus* (8,3%) [5]. Nei pazienti con IVU ricoverati in Terapia Intensiva, il 46% di tutti gli isolati è costituito da bacilli aerobi Gram negativi, di questi *Escherichia coli* (19%) è il genere di più frequente riscontro. Il 31% di tutti gli isolati è costituito da miceti, più comunemente isolati nelle IVU associate a cateterizzazione vescicale.

Per quanto riguarda l'eziologia delle sepsi in UTI, infine, i microrganismi maggiormente rappresentati risultano essere gli stafilococchi coagulasi-negativi (38,7%), lo *Staphylococcus aureus* (11,5%)

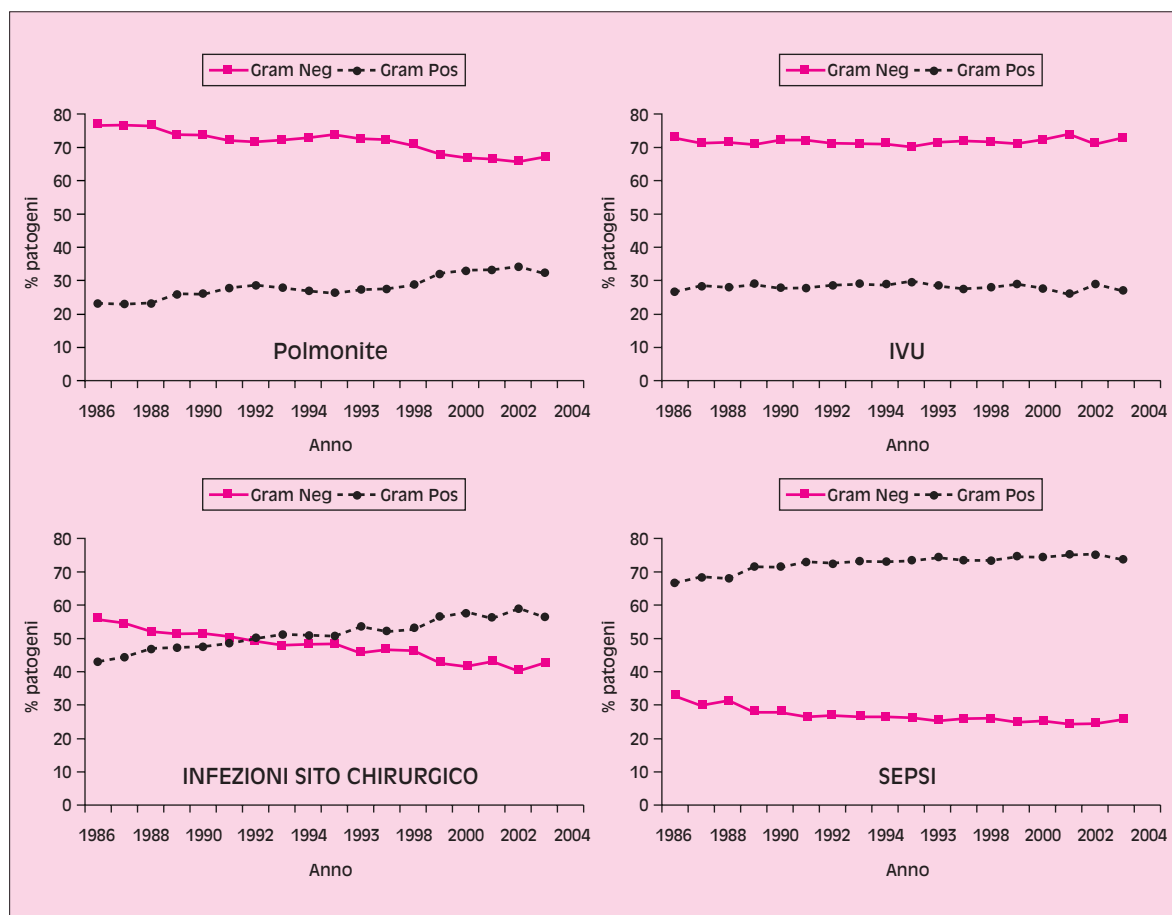


Figura 2 - Sorveglianza epidemiologica sui patogeni Gram positivi e Gram negativi responsabili di infezioni in Unità di Terapia Intensiva in negli Stati Uniti (NNIS, 1986-2003).

e gli enterococchi (11,3%). La sepsi da *Staphylococcus coagulasi-negativo* sembra mostrare negli ultimi anni un trend in aumento, mentre non si è osservato alcun incremento della eziologia da candida o enterococcus [1].

Dai dati elaborati dall'European and North American Surveillance Study, relativi ai profili di resistenza batterica delle infezioni trattate in UTI raccolti a mezzo di un real-time database, risulta evidente come nei paesi partecipanti sia diversa l'incidenza dei patogeni isolati. In Italia, *P. aeruginosa* (22,3%) è il microrganismo di più frequente isolamento seguito dagli stafilococchi coagulasi negativi (18,7%), *Staphylococcus aureus* (13,6%) ed *E. coli* (7,7%); negli Stati Uniti l'incidenza dei patogeni isolati vede lo *Staphylococcus aureus* (20,2%) quale microrganismo più frequente, seguito da stafilococchi coagulasi negativi (15,9%), *P. aeruginosa* (13,1%) ed *E. coli* (9,2%); in Germania gli stafilococchi coagulasi negativi (16,4%) sono i più frequenti, seguiti da *Staphylococcus aureus* (13,6%), *E. coli* (12,3%) e *P. aeruginosa* (10,8%) (6).

■ ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN UTI

Il continuo aumento delle resistenze nelle UTI resta ad oggi un problema irrisolto come esposto

nel report pubblicato dal NNIS nel 2004: la percentuale di ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina, all'oxacillina, o alla nafcillina continua ad aumentare ed è ora vicino a valori del 60%, e vicino al 50% è il tasso di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* alle cefalosporine di terza generazione. Nello stesso report la resistenza ai fluorochinoloni di *P. aeruginosa* (molecole testate, ciprofloxacina e ofloxacina) è aumentata in cinque anni del 9%, attestandosi ad oggi negli Stati Uniti intorno al 29,5% (Figura 3) [7].

Dai dati raccolti dal database succitato dell'European and North American Surveillance Study, oltre alla differente incidenza di patogeni in diversi paesi, risulta che l'Italia è il paese con il maggior tasso di resistenza tra tutti i patogeni complessivamente considerati, ad eccezione di *Enterococcus* spp. che presenta un tasso di resistenza maggiore negli Stati Uniti.

Nel nostro paese, a differenza degli altri partecipanti allo studio, i microrganismi produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL, extended spectrum β -lactamase) presentano una maggiore prevalenza: *E. coli* resistente a ceftazidime nel 5,3% dei ceppi, *K. pneumoniae* e *K. oxytoca* rispettivamente nel 30,2% e nel 16,6%.

In generale il tasso di resistenza delle *Enterobacteriaceae* ai fluorochinoloni, ciprofloxacina come marker, varia dal 3,0% di *K. oxytoca* al

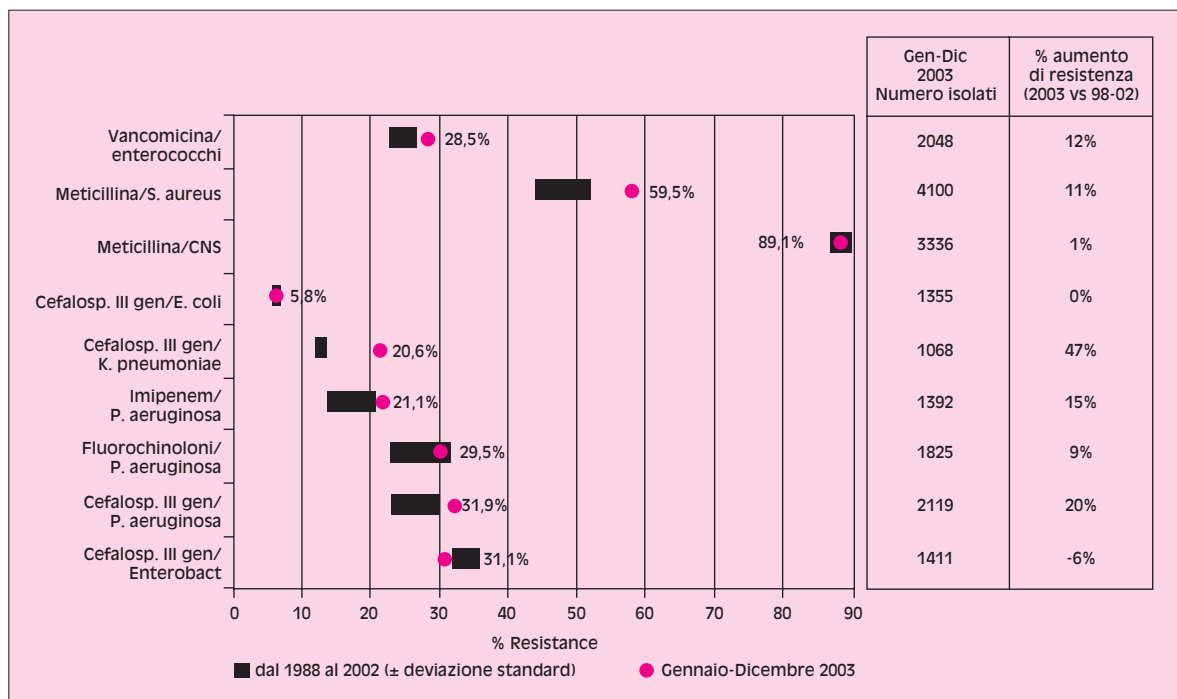


Figura 3 - Evoluzione delle resistenze in Unità di Terapia Intensiva.

22.7% di *P. mirabilis*. Ceppi di *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* isolati dalle UTI italiane mostrano un significativo tasso di resistenza, in particolare *P. aeruginosa* mostra un tasso di resistenza superiore al 28% verso tutti gli antibiotici testati ad eccezione di piperacillina-tazobactam [6].

La resistenza ai fluorochinoloni è strettamente correlata alla meticillino-resistenza in *S. aureus*, alla vancomicina-resistenza in enterococco e, come riconosciuto più di recente, alla presenza delle ESBL in *Klebsiella pneumoniae* [8].

Dal 2001, anno delle prime pubblicazioni sulle ESBL, ad oggi, l'insieme delle nostre conoscenze su tali enzimi e sulla loro epidemiologia è cresciuto enormemente. Il numero totale delle ESBL caratterizzate a tutt'oggi supera le 200 unità, con studi provenienti da più di 30 paesi, a dimostrazione del fatto che le ESBL abbiano una distribuzione planetaria [9].

Schwaber MJ et al., in uno studio pubblicato nel 2005, hanno confrontato la sensibilità di 312 ceppi di enterobatteri produttori di ESBL con 1.216 ceppi non produttori.

Dei ceppi produttori solo il 25% risultava sensibile alla gentamicina, il 30% al trimetoprim-sulfametossazolo e il 41% alla ciprofloxacina; ceppi non produttori di ESBL erano più sensibili a tali antibiotici. In ultima analisi, la produzione di ESBL per le *Enterobacteriaceae* rappresenta una ulteriore fonte di resistenza ai fluorochinoloni [9].

Negli Stati Uniti, più del 10% delle enterobacteriaceae (e.s., *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, e *Serratia marcescens*) sono resistenti a ciprofloxacina, con tasso di resistenza più alto per *P. aeruginosa* (intorno al 20% degli isolati) e per patogeni Gram negativi non enterici [8].

Il problema della resistenza crescente di *P. aeruginosa* non è ovviamente limitato alla sola classe dei fluorochinoloni, come dimostra uno studio di Gaynes del 2005 nel quale il tasso di resistenza di *P. aeruginosa* a ceftazidime e imipenem tra il 1986 al 2004 è risultato in continuo aumento [3].

L'aumentato livello di antibiotico-resistenza nei reparti di terapia intensiva è sicuramente correlato a diversi fattori, ma certamente per quanto riguarda i fluorochinoloni il loro uso intenso ha portato le Unità di Terapia Intensiva a divenire una sorta di *reservoir* ospedaliero per molti ceppi di patogeni resistenti a tale classe.

Molti centri, in alcune aree geografiche, hanno riportato tassi di resistenza ai chinolonici superiori al 50% tra tutte le enterobacteriaceae che precedentemente erano uniformemente sensibili [10]. I fluorochinoloni difatti risultano essere tra i farmaci più frequentemente somministrati in UTI,

ed in assoluto gli antibiotici più utilizzati, come riportato dal NNIS in uno studio condotto dal 1998 al 2004 [7].

La resistenza ai fluorochinoloni è tradizionalmente mediata da tre meccanismi [11]:

- mutazioni a carico del *target* antibiotico;
- plasmidi che proteggono le cellule dall'azione letale dei chinolonici;
- mutazioni che riducono la concentrazione intracellulare di farmaco.

Per *target* antibiotico dei fluorochinoloni si devono intendere gli enzimi DNA girasi e topoisomerasi IV, le cui modificazioni mutazionali (GyrA/GyrB, per la DNA girasi e ParC/ParE per la topoisomerasi IV) inibiscono l'interazione farmaco enzima: mutazioni queste trasferibili verticalmente [12].

La possibilità che le resistenze ai chinolonici potessero essere trasmesse anche orizzontalmente per mezzo di plasmidi è un'acquisizione relativamente recente, e risale alla fine degli anni novanta grazie alla scoperta del gruppo di Luis Martinez-Martinez [13].

Il gene della resistenza mediata da plasmidi, definito Qnr, traduce una proteina appartenente alla *pentapeptide repeat family*, coinvolte nelle interazioni tra proteine [14]. Proteine Qnr purificate hanno mostrato di legare sia la DNA girasi che la topoisomerasi IV proteggendole dall'interazione con i fluorochinoloni. Ad oggi si riconoscono tre famiglie principali di Qnr: QnrA, QnrS e QnrB; forma di resistenza questa trasferibile orizzontalmente [15].

Enterobacter spp., *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* sono portatrici di questa resistenza trasmessa da plasmidi, altresì patogeni quali *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter* species e *Pseudomonas aeruginosa* non presentano tuttora questo tipo di resistenza [16].

Le mutazioni che riducono la concentrazione intracellulare sono sia mediate da meccanismi di diffusione passiva, a carico delle porine (proteine formanti canali, così come quelle presenti sulla membrana esterna di *E. coli* costituiti da proteine OmpF e OmpC), sia da meccanismi a diffusione attiva come le pompe di efflusso, alcune espresse costitutivamente altre a seguito di mutazioni come nel caso delle mutazioni a carico di AcrAB e MexAB delle quali viene aumentata l'espressione. Queste mutazioni sono classicamente trasmissibili verticalmente, anche se recentemente è stata scoperta una trasmissione plasmide-mediata che è codificata da un gene denominato QepA, attiva solo su fluorochinoloni idrofili, quali norfloxacina e ciprofloxacina [17]. Recentemente, inoltre, è stato scoperto in *E. coli*

Tabella 1 - Effetto della variante *aac*-(6')-*ib*-*cr* in *Escherichia coli* sulla MIC di alcuni fluorochinoloni [19].

Ceppo	Ciprofloxacina	N-acetyl ciprofloxacina	Enrofloxacin	Norfloxacin	Pefloxacin	Levofloxacin	Gemifloxacin
"Wild-type" <i>E. coli</i> (ceppo selvaggio)	0,02	0,08	0,02	0,156	0,08	0,08	0,005
<i>E. coli</i> che esprime AAC (6')-Ib-cr (ceppo mutato)	0,04-0,08	0,08	0,02	0,625	0,08	0,08	0,005
Le unità di misura sono µmol/L. Da notare che questo enzima riduce l'attività solo dei fluorochinoloni con un gruppo azotato non legato all'anello piperazinico (es. ciprofloxacina e norfloxacina). In presenza della variante AAC (6')-Ib-cr, la MIC di ciprofloxacina si alza fino a raggiungere quella di ciprofloxacina N-acetilata per via sintetica.							

un nuovo meccanismo di resistenza trasferibile orizzontalmente, ovvero mediato da plasmide, che conferisce inattivazione enzimatica di alcune molecole della classe dei chinoloni, oltre che degli aminoglicosidi: la variante *cr* del gene *aac*(6)-*Ib*. Tale variante codifica per un'aminoglicoside acetiltransferasi, che conferisce al batterio una riduzione della sensibilità a quei chinoloni con gruppo amminico non protetto sull'anello piperazinico e quindi con sub-strato per la N-acetilazione, quali ciprofloxacina o norfloxacina, ma non ai fluorochinoloni che ne sono sprovvisti, quali levofloxacina (18) (Tabella 1). Questa acetiltransferasi sembra essere un problema di recente insorgenza e potrebbe anche presentare, almeno nelle enterobacteriaceae, una prevalenza maggiore delle proteine Qnr.

Entrambi i meccanismi producono, se presenti singolarmente nel batterio, una resistenza di basso livello (*low-level resistance*), che tuttavia facilita l'emergenza di resistenza ad alto livello (*higher-level resistance*) se associati ad altri meccanismi di resistenza, anche in presenza di concentrazioni terapeutiche di antibiotico [19].

Tali meccanismi, infatti, determinano un relativo, moderato aumento delle MIC che tuttavia restano spesso al di sotto dei *break-points* di sensibilità, mentre più rilevante è l'impatto sull'MPC. Infatti, allorché si esamina un ceppo selvaggio di *E. coli*, con un inoculo molto elevato (10^{10} CFU/mL), concentrazioni di ciprofloxacina pari a 0,12 µg/mL non consentono l'isolamento di mutanti; altresì quando si utilizzano ceppi con mutazione GyrA o Qnr anche se le mutazioni non causano aumenti significativi delle MIC, le MPC risultano notevolmente incrementate, di circa 10 volte, rispetto al ceppo selvaggio [8].

In pratica sebbene un'infezione sostenuta da Gram-negativi senza questo gene di resistenza potrebbe essere egualmente trattata con ciprofloxacina così come con altri fluorochinoloni, un'infezione sostenuta da un microrganismo por-

tatore di questo gene potrebbe invece non esserlo. Studi ulteriori sono necessari per chiarire l'impatto di questo gene sull'*outcome* clinico e sullo sviluppo di resistenza, ma sembra che ciprofloxacina emerga come fluorochinolone sub-ottimale quando la prevalenza della variante *aac*(6')-*Ib*-*cr* sia elevata.

La MPC (*Mutant Prevention Concentration*) è la concentrazione minima alla quale non si ottengono mutanti, l'intervallo compreso tra il valore MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) e quello MPC corrisponde alla MSW (*Mutant Selection Window*) range di concentrazione in cui avviene la selezione di ceppi mutanti [20].

Zhanel et al. hanno valutato la MPC in relazione alla possibilità di effettuare una terapia di combinazione; gli autori hanno osservato come le associazioni levofloxacina più meropenem o colistina determinano una riduzione del rapporto MPC/MIC (>4 volte), evidenziando l'azione spiccatamente sinergica di queste associazioni verso tre diversi ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* [21]. Altri autori, tra cui Lister, hanno osservato un'azione fortemente sinergica di un carbapenemico più levofloxacina su ceppi di *P. aeruginosa* che esprimevano caratteristiche di scarsa sensibilità all'uno o all'altro, o ad entrambi gli antibiotici. I risultati osservati hanno permesso di concludere che in tali ceppi questa associazione è in grado di prevenire l'insorgenza di resistenza ad alto livello [22].

In precedenza Karlowisky et al., dall'analisi della concentrazione minima inibente (MIC) di antibiotici testati su *P. aeruginosa* multiresistenti avevano mostrato come la combinazione di una β-lattamina con ciprofloxacina o levofloxacina possa aumentare dal 3.4% al 7.1% la percentuale dei patogeni sensibili rispetto alla monoterapia con β-lattamina [23].

Sulla base di tali studi, possiamo concludere come la terapia di combinazione con un antibiotico β-lattamico e un fluorochinolone possa prevenire

la selezione di ceppi batterici resistenti, inoltre tali associazioni sono indicate in tutte le linee guida delle patologie infettive di più frequente riscontro in UTI, quali ad es. polmonite nosocomiale o comunitaria grave [24].

■ USO DEI FLUOROCHINOLONE IN UTI

Nonostante gli elevati livelli di resistenza presenti nelle UTI, i fluorochinoloni continuano ad essere gli antibiotici più frequentemente somministrati in tale ambito. Infatti, il loro impiego per il trattamento delle polmoniti comunitarie gravi nei pazienti ricoverati in UTI è contemplato dalle recenti linee guida dell'*Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)* 2007.

Esse raccomandano un antibiotico β -lattamico (cefotaxime, ceftriaxone, o ampicillina-sulbactam) più uno tra azitromicina (II livello di evidenza) o un fluorochinolone respiratorio (I livello di evidenza: fortemente raccomandato) (per i pazienti allergici alla penicillina: un fluorochinolone attivo sulle vie respiratorie ed aztreonam).

Per le infezioni sostenute da *pseudomonas* spp. raccomandano un antibiotico β -lattamico anti-pseudomonas (piperacillina-tazobactam, cefepime, imipenem, o meropenem) più ciprofloxacina o levofloxacina ad alte dosi o il β -lattamico sopradescritto più un aminoglicoside e azitromicina o un β -lattamico più un aminoglicoside e un fluorochinolone anti-pneumococcico (per i pazienti allergici alla penicillina, aztreonam quale antibiotico β -lattamico) (III livello di evidenza: moderatamente raccomandato) [25].

Le linee guida dell'*Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)* 2005 per la gestione di pazienti adulti affetti da *early-onset* HAP, VAP e HCAP, senza fattori di rischio per patogeni multiresistenti, raccomandano l'uso di ceftriaxone o levofloxacina, moxifloxacina, ciprofloxacina o ampicillina-sulbactam o ertapenem.

Per la terapia empirica di adulti affetti da *late-onset* HAP, VAP e HCAP, o con fattori di rischio per patogeni multiresistenti (*Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae* ESBL+, *Acinetobacter* spp.), raccomandano l'uso di una cefalosporina anti-pseudomonas (cefepime, ceftazidime) o un carbapenemico anti-pseudomonas (imipenem, meropenem) o un β -lattamico/inibitore di β -lattamasi (piperacillina-tazobactam) più un fluorochinolone anti-pseudomonas (ciprofloxacina o levofloxacina) o un aminoglicoside (amikacina, gen-

tamicina o tobramicina) più linezolid o il glicopeptide per gli MRSA [26].

La sepsi e lo shock settico presentano una letalità elevata, pari ad altre emergenze di terapia intensiva, quali l'infarto del miocardio, lo *stroke* ed i grandi traumatismi. Dall'analisi retrospettiva di numerosi studi, condotti nel periodo 1963-1998 su un totale di 8.667 pazienti, che prendevano in considerazione sia le infezioni contratte in ambiente ospedaliero che in ambiente comunitario trattate in UTI, i foci di infezione dei pazienti con sepsi grave/shock settico sono risultati i seguenti: polmone (35%), addome (21%), tratto urinario (13%), cute e tessuti molli (7%), altri foci (8%), focus sconosciuto (16%). Le raccomandazioni sulla terapia dei pazienti con sepsi grave/shock settico si basano principalmente quindi sulla conoscenza del *focus* infettivo primario [27].

Nelle sepsi che riconoscono quale *focus* una polmonite acquisita in comunità (CAP) viene raccomandato, in questa rassegna della letteratura di Nguyen et al., un regime terapeutico costituito dal glicopeptide (eventualmente sostituito da linezolid) più levofloxacina ad alte dosi (oppure moxifloxacina o gatifloxacina) in caso di una recente ospedalizzazione o di provenienza da una casa di cura oppure nel caso di una recente terapia antibiotica o di presenza di bronchiectasie le raccomandazioni suggeriscono di aggiungere alla combinazione anche la gentamicina al dosaggio di 7 mg/kg/24 h.

Le sepsi che riconoscono come localizzazione primaria le infezioni complicate delle vie urinarie presentano uno spettro di patogeni più ampio rispetto alle infezioni urinarie non complicate (tipicamente sostenute da *E. coli*) incluso *P. aeruginosa* e *Enterococcus* spp. o *Staphylococcus aureus* (non produttori di nitriti) ed è pertanto raccomandata la combinazione di un antibiotico β -lattamico/inibitore di β -lattamasi con attività anti-pseudomonas (piperacillina/tazobactam) e un aminoglicoside (gentamicina); se l'infezione è invece sostenuta da enterobacteriaceae o patogeni non produttori di nitriti, levofloxacina o ceftriaxone sostituiscono la gentamicina [27].

Per i pazienti settici con un focolaio di origine sconosciuta, viene raccomandato uno schema ad ampio spettro che comprende il glicopeptide (eventualmente sostituito da linezolid) più levofloxacina ad alte dosi (oppure moxifloxacina o gatifloxacina) più gentamicina 7 mg/kg/24 h.

Le infezioni intra-addominali complicate sono sostenute da batteri Gram-negativi, anaerobi, o *Enterococcus* spp., ed è raccomandata la combinazione di un antibiotico β -lattamico/inibitore di β -

lattamasi o carbapenemico e un aminoglicoside. Benché gli aminoglicosidi abbiano una eccellente attività *in vitro* nei confronti dei bacilli aerobi Gram negativi, queste raccomandazioni indicano sempre di considerare l'uso di antibiotici alternativi nei confronti dei Gram negativi, quali fluorochinoloni e cefalosporine di ultima generazione. Infatti, nonostante gli aminoglicosidi siano tradizionalmente inclusi nel regime terapeutico empirico dello shock settico, il maggior numero di effetti tossici rispetto a classi alternative di antibiotici, in particolare la nefrotossicità (benché la nefrotossicità e la ototossicità sia generalmente associata ad un impiego prolungato) ne limita profondamente l'impiego in pazienti settici che spesso presentano un danno renale e richiedono tecniche di imaging con radiocomposti nefrotossici [27].

■ PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Dalla disamina dei diversi meccanismi di resistenza, è facilmente comprensibile come non sia più possibile parlare di "resistenza ai fluorochinoloni", quanto piuttosto di "resistenza al fluoroquinolone" in quanto ciascuna molecola è sensibile a meccanismi di resistenza specifici. Infatti, se fino al 2006 levofloxacina e ciprofloxacina ve-

nivano testati mutualmente verso enterobatteri, oggi lo stesso CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) suggerisce di testare entrambe le molecole.

Difatti, Levin et al., valutando i fattori di rischio associati con la resistenza alla ciprofloxacina, di patogeni isolati da pazienti ricoverati in UTI, hanno osservato come sia significativa ($p < 0,001$) l'insorgenza di resistenza alla ciprofloxacina in pazienti precedentemente trattati con fluorochinoloni; altro fattore di rischio ($p < 0,001$) osservato è stata la durata dell'ospedalizzazione precedente al ricovero in UTI [28].

Interessante è dunque speculare sul fatto che lo *shift* della scelta antibiotica a favore di un fluorochinolone che non sia substrato della aminoglicoside acetiltransferasi, quale appunto levofloxacina, possa ridurre la comparsa di resistenza nei batteri che presentano tale corredo enzimatico, ma non in quelli che presentano geni *Qnr* [29]. L'applicazione alla pratica clinica delle conoscenze biomolecolari, unitamente ai relativi fattori di rischio, potrà in futuro ridurre le resistenze a tali farmaci.

È, dunque, chiaro che le infezioni causate da patogeni resistenti sono associate ad un più alto tasso di mortalità intraospedaliera, ad un aumento tempo di ospedalizzazione e ad un aumento dei costi perchè la presenza di elevati livelli di re-

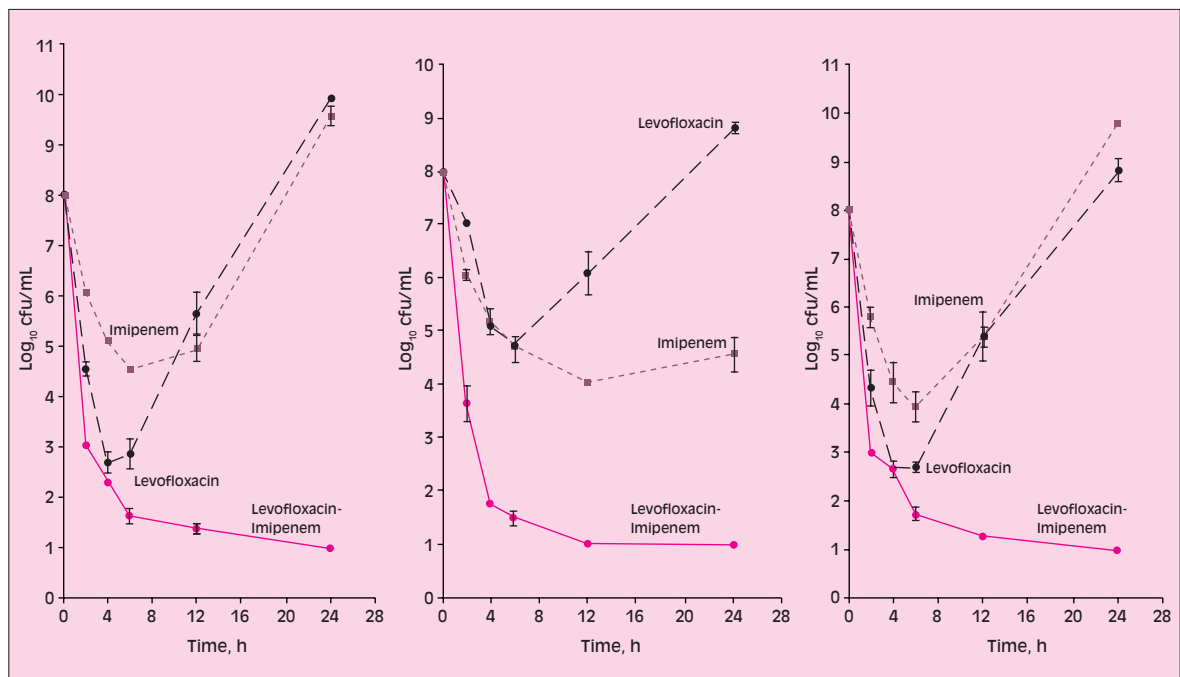


Figura 4 - La combinazione Levofloxacina-Imipenem previene l'insorgenza di resistenze in *Pseudomonas aeruginosa*.

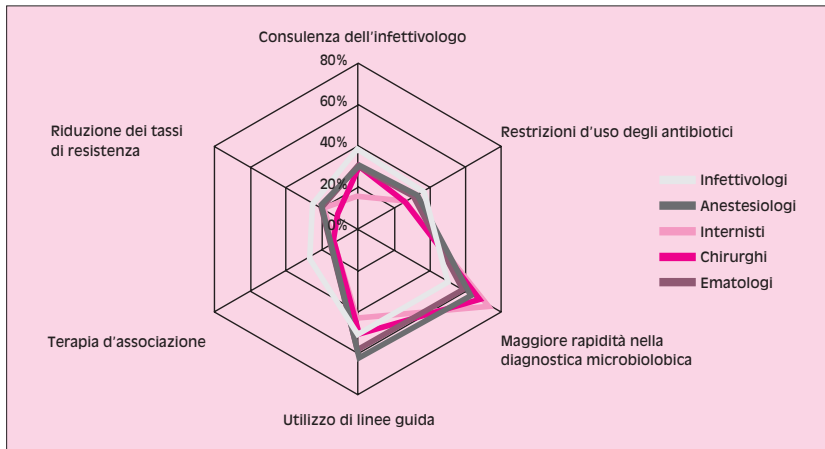


Figura 5 - Strategie efficaci per ridurre la selezione di ceppi resistenti.

sistenza rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per una terapia antibiotica inadeguata, definita come la documentazione eziologica di una infezione che non è stata efficacemente trattata [30, 31].

Strategie atte a minimizzare un trattamento inadeguato proposte da Kollef includono: la consulenza di uno specialista infettivologo, l'uso di linee guida, metodi rapidi di isolamento microbiologico, l'uso empirico di una terapia di associazione sulla base delle conoscenze epidemiologiche locali di prevalenza e resistenza [32].

Precedentemente abbiamo sottolineato come una terapia di associazione possa ridurre efficacemente la selezione di ceppi resistenti, in particolare su *P. aeruginosa*.

Infatti, Lister et al., in uno studio pubblicato nel

2005, hanno dimostrato come l'associazione levofloxacina più imipenem sia in grado di prevenire l'insorgenza di mutanti resistenti in ceppi di *P. aeruginosa* (Figura 4) che ricordiamo essere il patogeno di più frequente isolamento nelle infezioni dei pazienti ricoverati nelle Terapie Intensive in Italia [22].

Ciò è drammaticamente correlato al fatto che nel nostro paese non vi è la percezione, come evidenziato in Figura 5, che la terapia antibiotica di associazione sia efficace non solo perchè sinergica contro un singolo patogeno, ma anche e soprattutto perchè in grado di ridurre la selezione di ceppi resistenti [33].

Key words: Fluoroquinolones, intensive care units, resistance.

RIASSUNTO

Nonostante gli elevati livelli di resistenza presenti nelle UTI, i fluorochinoloni continuano ad essere gli antibiotici più frequentemente somministrati in tale ambito. Dalla disamina dei diversi meccanismi di resistenza, è facilmente comprensibile come non sia più possibile parlare di "resistenza ai fluorochinoloni", quanto piuttosto di "resistenza al fluorochinolone" in quanto ciascuna molecola è sensibile a meccanismi di resistenza specifici. Infatti, se fino al 2006 levofloxacina e ciprofloxacina venivano testati mutualmente verso enterobatteri, oggi lo stesso CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) suggerisce di testare entrambe le molecole.

Recentemente è stato scoperto un nuovo meccanismo di resistenza trasferibile: l'inattivazione enzimatica di alcune classi di chinoloni. La variante *cr* del gene *aac(6)-Ib*, mediata da plasmide, che codifica per un'aminoglicoside acetiltransferasi che agisce esclusivamente sui fluorochinoloni sensibili alla N-a-

cetilazione, quali ciprofloxacina o norfloxacina, ma non sui fluorochinoloni con gruppo amminico protetto sull'anello piperazinico, quali levofloxacina. Interessante è dunque speculare sul fatto che la scelta di un fluorochinolone che non sia substrato della aminoglicosidi acetiltransferasi, quale appunto levofloxacina, possa diminuire l'insorgere di resistenze nei batteri che presentano tale corredo enzimatico, ma non in quelli che presentano geni *Qnr*.

L'applicazione alla pratica clinica delle conoscenze biomolecolari, unitamente ai relativi fattori di rischio, potrà in futuro ridurre le resistenze a tali farmaci. Ulteriori strategie atte a minimizzare la diffusione delle resistenze e di ottimizzare le scelte terapeutiche includono la consulenza di uno specialista infettivologo, l'uso di linee guida e soprattutto l'uso empirico di una terapia di associazione sulla base delle conoscenze epidemiologiche locali di prevalenza e resistenza.

SUMMARY

Despite the high level of antibiotic resistance in ICUs, fluoroquinolones remain the most frequent utilized antibiotic in these settings. Since the discovery of this class of antibiotics several mechanisms have been identified as being responsible for resistance to fluoroquinolones; more recently attention has focused on a new mechanism which is responsible for transferable resistance, acting by means of enzymatic inactivation affecting only some members of the fluoroquinolone class. Indeed, the *cr* variant of the gene *aac(6)-Ib* translates an aminoglycoside acetyltransferase which confers reduced susceptibility to fluoroquinolones carrying this substrate, such as ciprofloxacin and norfloxacin, but not to

others such as levofloxacin. It is therefore interesting to speculate that the use of levofloxacin could avoid the development of resistance in those bacteria presenting this enzyme but not in those carrying a *Qnr* gene.

Application of these new aspects of molecular biology to clinical practice together with knowledge of the risk factors could in the future contribute to reduce the development of antibiotic resistance.

ID consultation, the use of practical and reliable guidelines, the use of antibiotic association based on local epidemiology would represent further strategies to minimize antibiotic resistance development by optimizing the therapeutic choice.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21, 510-515, 2000.
- [2] Vincent J.L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet.* 361, 2068-2077, 2003.
- [3] Gaynes R., Edwards J.R. National nosocomial infections surveillance system. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 41, 848-854, 2005.
- [4] Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 348, 1546-1554, 2003.
- [5] Bassetti M., Righi E., Rossi R., et al. Efficacy of the combination of levofloxacin plus ceftazidime in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 28, 582-585, 2006.
- [6] Jones M.E., Draghi D.C., Thornsberry C., Karlowsky J.A., Sahm D.F., Wenzel R.P. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit - a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 3, 14, 2004.
- [7] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am. J. Infect. Control.* 32, 470-485, 2004.
- [8] Jacoby G.A. Mechanisms of Resistance to Quinolones. *Clin. Infect. Dis.* 41, S120-S126, 2005.
- [9] Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 657-686, 2005.
- [10] Wang F., Zhu D., Hu F., Zhang Y. Surveillance of bacterial resistance among isolates in Shanghai in 1999. *J. Infect. Chemother.* 7, 117-120, 2001.
- [11] Hooper D.C. Mechanisms of quinolone resistance. In: Hooper D.C., Rubinstein E., eds. Quinolone antimicrobial agents. 3rd ed. Washington DC. *American Society for Microbiology Press.* 41-67, 2003.
- [12] Drlica K., Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61, 377-392, 1997.
- [13] Martinez-Martinez L., Pascual A., Jacoby G.A. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet.* 351, 797-799, 1998.
- [14] Tran J.H., Jacoby G.A. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 5638-5642, 2002.
- [15] Tran J.H., Jacoby G.A., Hooper D.C. The plasmid-mediated protein Qnr protects topoisomerase IV from ciprofloxacin inhibition and interacts with the ParE subunit [abstract C1-604]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). *American Society for Microbiology.* 71, 2003.
- [16] Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E., et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 1987-1994, Epub 2007 Mar 26, 2007.
- [17] Pèrichon B., Courvalin P., Galimand M. Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* Apr 30, 2007.
- [18] Robicsek A., Strahilevitz J., Jacoby G.A., Macielag M., Abbanat D., Bush K., Hooper D.C. Fluoroquinolone modifying enzyme: a novel adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat. Med.* 12, 83-88, 2006.
- [19] Robicsek A., Jacoby G.A., Hooper D.C. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect. Dis.* 6, 629-640, 2006.
- [20] Canton R. Mutant-prevention concentration: a new, clinically relevant parameter of antimicrobial activity? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 24, 599-602, 2006.
- [21] Zhanel G.G., Mayer M., Laing N., Adam H.J. Mutant Prevention Concentrations of levofloxacin alone and in combination with azithromycin, ceftazidime,

- colistin, meropenem, piperacillin-tazobactam, and tobramycin vs *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 50, 2228-2230, 2006.
- [22] Lister P.D., Wolter D.J., Wickman P.A., Reisbig M.D. Levofloxacin/imipenem prevents the emergence of high-level resistance among *Pseudomonas aeruginosa* strains already lacking susceptibility to one or both drugs. *J. Antimicrob. Chemother.* 57, 999-1003, 2006.
- [23] Karlowsky J.A., Jones M.E., Thornsberry C., Evangelista A.T., Yee Y.C., Sahm D.F. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies. *Clin. Infect. Dis.* 40 Suppl. 2, S89-S98, 2005.
- [24] Fish D.N., Piscitelli S.C., Danziger L.H. Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy.* 15, 279-291, 1995.
- [25] IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults; *Clin. Infect. Dis.* 44, S27-S72, 2007.
- [26] IDSA/ATS Guidelines for HAP, VAP, HCAP in Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 388-416, 2005.
- [27] Nguyen B.H., et al. Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Ann. Emerg. Med.* 48, 28-54, 2006.
- [28] Levin P.D., Fowler R.A., Guest C., Sibbald W.J., Kiss A., Simor A.E. Risk factors associated with resistance to ciprofloxacin in clinical bacterial isolates from intensive care unit patients. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 28, 331-336, 2007
- [29] Park C.H., Robicsek A., Jacoby G.A., Sahm D., Hooper D.C. Prevalence in the United States of aac(6)-Ib-cr Encoding a Ciprofloxacin-Modifying Enzyme. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 50, 3953-3955, 2006
- [30] Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann. Intern. Med.* 134, 298-314, 2001
- [31] Carmeli Y., Troillet N., Karchmer A.W., et al. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch. Intern. Med.* 159, 1127-1132, 1999.
- [32] Kollef M.H. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clin. Infect. Dis.* 31 Suppl. 4, S131-S138, 2000
- [33] Esposito S., Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 29, 494-500, 2007