

Frecvența implicării etiologice și farmacorezistența germenilor izolați de la pacienți diagnosticați cu pneumonie acută

Bacterial pneumonia – frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates

Felicia Toma^{1*}, Doina Bilca², Delia Pârvu³, Teodora Cighir⁴, Monica Tarcea⁵

¹ UMF Tg. Mureș, Disciplina de Microbiologie

² Spital Clinic Județean de Urgență Tg.Mureș, Laborator Clinic Central

³ Laborator Clinica de Boli Infecțioase I Tg.Mureș

⁴ Spital Clinic Județean de Urgență Tg.Mureș, Laborator Medicală IV

⁵ UMF Tg.Mureș, Disciplina de Igienă

Rezumat

Scopul lucrării a fost de a determina frecvența și farmacorezistența bacteriilor implicate etiologic în pneumonii acute care necesită spitalizare, în județul Mureș. În perioada 2000-2003 au fost colectate 965 tulpini bacteriene identificate prin metode bacteriologice curente. S-a determinat CMI prin metoda microdiluțiilor în mediu lichid [NCCLS 2000]. Cele mai frecvente specii bacteriene izolate au fost: *P. aeruginosa* (32,3%), *S. aureus* (32,1%), *K. pneumoniae* (12,4%), *Acinetobacter* spp. (11,4%), *Enterobacter* (6,7), *H. influenzae* (5%). Cele mai active antibiotice pentru *P. aeruginosa* au fost meropenem (CMI 1 µg/ml; 71,5%) și amikacina (CMI 4 µg/ml; 71,2%). *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent (MRSA) a fost izolat cu o frecvență de 47,1%, având sensibilitate față de vancomicină, teicoplanină, linezolid. Față de *Acinetobacter* spp. au fost eficiente imipenem, meropenem, tetraciclină (83,6%, 85,5% respectiv 51,8% tulpini sensibile). Aproximativ 35% din izolatele de *K. pneumoniae* au fost considerate producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL). Microorganismele implicate etiologic în pneumonii acute care necesită spitalizare sunt polirezistente la acțiunea substanțelor antimicrobiene. Este necesar un program de supraveghere locală a farmacorezistenței acestor tulpini pentru a elabora un ghid de terapie empirică adecvată.

Cuvinte cheie: pneumonie bacteriană, farmacorezistență, pacienți spitalizați

Abstract

Our objective was to determine the frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial

* **Adresa pentru corespondență:** Toma Felicia, UMF Tg. Mureș, Str. Gh. Marinescu Nr. 38, 540139, Tg.Mureș, România

Tel: 0740 944456, Fax: +40.265.21 04 07, E-mail: feliciatoma1501@yahoo.com

isolates collected from hospitalized patients with pneumonia in Mures county. 965 bacterial strains were collected between 2000 and 2003, which were identified by the routine methodology in use at each laboratory. Antimicrobial susceptibility testing was performed and interpreted following the guidelines for reference broth microdilution [NCCLS 2000]. The most frequently isolated species were: *P. aeruginosa* (32.3%), *S. aureus* (32.1%), *K. pneumoniae* (12.4%), *Acinetobacter* spp. (11.4%), *Enterobacter* (6.7), *H. influenzae* (5%). The most active agents against *P. aeruginosa* were meropenem (CMI 1 µg/ml; 71.5%) and amikacin (CMI 4 µg/ml; 71.2%). The prevalence of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) was 47.1%, vancomycin, teicoplanin and linezolid being the most active drugs against this pathogen. Imipenem, meropenem and tetracycline were the most active agents against *Acinetobacter* spp. (83.6%, 85.5% respectively 51.8% susceptible strain). Approximately 35% of *K. pneumoniae* isolates were considered extended spectrum beta lactamase (ESBL) producers. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with pneumonia were multidrug resistant. A local surveillance program is necessary for correctly guiding empiric therapy.

Key words: bacterial pneumonia, antimicrobial resistance, hospitalized patients

Infecțiile tractului respirator inferior rămân cele mai frecvente cauze de morbiditate, în ciuda cunoștințelor acumulate referitor la identificarea noilor patogeni, a noilor metode de laborator care ușurează depistarea microorganismelor în produsul patologic, a noilor antibiotice, vaccinuri⁴.

Dintre infecțiile de tract respirator inferior, pneumoniile, fie comunitare, fie nosocomiale, sunt cele mai frecvente și, de multe ori, îmbracă forme grave de evoluție¹¹.

Diagnosticul de prezumție și tratamentul antimicrobian empiric prompt sunt de o importanță majoră pentru pacienții cu forme severe de pneumonie. Cum identificările microbiologice, precum și antibiograma necesită timp, pentru instituirea celui mai adecvat tratament empiric este utilă cunoașterea etiologiei microbiene a pneumoniilor, precum și farmacorezistența germenilor izolați pe plan local.

Scopul acestui studiu a fost acela de a stabili frecvența și farmacorezistența bacteriilor implicate etiologic în pneumonii acute care necesită spitalizare, în județul Mureș.

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat pe perioada ianuarie 2000 – decembrie 2003, cu participarea a 6 laboratoare de microbiologie din județul Mureș. Aceste laboratoare au trimis la Disciplina de

Microbiologie a UMF Tg.Mureș, tulpini bacteriene izolate din produsele patologice recoltate de la pacienți spitalizați cu pneumonie gravă dobândită în comunitate sau cu pneumonie nosocomială. Tulpinile au fost izolate și identificate prin metode de rutină la nivelul laboratoarelor participante. Tulpinile au fost stocate și expediate pe mediul de transport cu cărbune.

La nivelul laboratorului de microbiologie al U.M.F. Tg. Mureș, tulpinile au fost repicate pe geloză sânge pentru a verifica viabilitatea și puritatea culturii. Identificarea s-a confirmat cu metode convenționale.

S-a determinat concentrația minimă inhibitorie (CMI) prin metoda microdiluțiilor în bulion, respectând metodologia și criteriile de interpretare recomandate de NCCLS 2000, 2002. CMI a fost definită ca cea mai scăzută concentrație de antibiotic capabilă să inhibe creșterea bacteriană^{9, 10}.

Pentru controlul de calitate am utilizat *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Izolatele de *Klebsiella pneumoniae* cu CMI ≥ 2 µg/ml față de aztreonam și ceftazidim au fost considerate fenotipuri producătoare de ESBL, conform criteriilor cuprinse în NCCLS 2002¹⁰.

Tulpinile de *Acinetobacter* spp. și de

Tabel 1. Specii bacteriene situate pe primele 6 locuri în etiologia pneumoniilor care necesită spitalizare (număr de tulpini izolate)

Anul	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Total
2000	90	80	30	15	16	5	236
2001	62	91	25	25	16	8	227
2002	103	78	30	25	20	14	270
2003	57	61	35	45	13	21	232
Total	312	310	120	110	65	48	965

Pseudomonas aeruginosa cu CMI $\geq 8\mu\text{g/ml}$ au fost considerate rezistente la carbapeneme¹⁰.

Rezultate și discuții

Bacteriile care au ocupat primele 6 locuri în etiologia unor forme grave de pneumonie la pacienți spitalizați au totalizat un număr de 965 tulpini (Tabel 1). Dintre acestea, 67,9% erau germeni Gram negativi. Pe ani de studiu nu s-au semnalat diferențe semnificative în ordinea frecvenței germenilor izolați de la pacienți cu pneumonie. S-au semnalat diferențe în distribuția agenților etiologici în funcție de unitățile deservite de laboratoarele participante (Tabel 2).

Prevalența tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* în etiologia cazurilor cu pneumonie investigate poate arăta că majoritatea pneumoniilor au fost nosocomiale. Tulpinile de *Acinetobacter spp.* au fost izolate în special de la pacienți spitali-

zați în secții de terapie intensivă (ATI).

Datele obținute de noi sunt în mare măsură asemănătoare cu ale altor autori. Un studiu efectuat în America Latină în perioada 1997-2000 a urmărit incidența pneumoniilor bacteriene, etiologia lor și farmacorezistența bacteriilor izolate⁴. Cele mai frecvente microorganisme implicate etiologic în pneumonii spitalizate au fost *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*.

Spectrul etiologic al pneumoniilor care necesită spitalizare diferă de la o țară la alta, de la o regiune la alta. Un studiu efectuat în America de Nord a evidențiat ca etiologie preponderantă a pneumoniilor spitalizate *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* în timp ce *Acinetobacter spp.* a fost izolat doar la 3% din cazuri⁵.

Pattern-urile de rezistență ale bacililor Gram negativi izolați sunt cuprinse în Tabelele 3 și 4.

Cele mai eficiente antibiotice asupra tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* au fost

Tabel 2. Tulpini primite de la laboratoarele participante

Laborator	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
1	152	174	52	40	7	29
2	60	42	32	34	3	7
3	45	30	21	28	5	12
4	29	25	3	5	18	-
5	15	18	5	3	20	-
6	11	21	7	-	12	-
Total	312	310	120	110	65	48

Tabel 3. Farmacorezistența tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (150 tulpini)			
	MIC ₅₀ μg/ml	MIC ₉₀ μg/ml	Sensibile	
			Nr.	%
β-lactamice				
Ceftazidim	4	>16	90	60
Aztreonam	16	>16	60	40
Imipenem	2	>8	98	65,3
Meropenem	1	>8	107	71,3
Piperacillin/Tazobactam	16	>64	102	68
Ticarcillin/Clavulanate	64	>128	78	52
Ticarcillin	64	>128	74	49,3
Aminoglicozide				
Amikacină	4	>32	107	71,3
Gentamicină	4	>16	90	60
Fluoroquinolone				
Ciprofloxacin	<0,5	>2	85	56,7
Altele				
Tetraciclina	>8	>8	5	3,3

meropenem, amikacina, piperacilina/tazobactam. Spectru de sensibilitate asemănător au identificat și de alte studii^{4, 7}.

Imipenem, meropenem, amikacina, ciprofloxacin au fost antibioticele cele mai efi-

ciente asupra tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae*. Aproximativ 35% din izolatele de *Klebsiella pneumoniae* au fost considerate producătoare de ESBL conform NCCLS 2002 prin testare față de aztreonam și ceftazidim. Procen-

Tabel 4. Farmacorezistența tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae*

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (100 tulpini)			
	MIC ₅₀ μg/ml	MIC ₉₀ μg/ml	Sensibile	
			Nr	%
β-lactamice				
Ceftazidim	0,5	>16	63	63
Aztreonam	<0,12	>16	65	65
Imipenem	0,25	0,5	93	93
Meropenem	≤0,06	0,12	90	90
Piperacillin/Tazobactam	4	>64	60	60
Ticarcillin/Clavulanat	8	>128	60	60
Ticarcillin	>128	>128	5	5
Aminoglicozide				
Amikacină	2	32	90	90
Gentamicină	≤1	>16	75	75
Fluoroquinolone				
Ciprofloxacin	0,25	>2	90	90
Altele				
Tetraciclina	≤4	>8	85	85

Tabel 5. Farmacorezistența tulpinilor de *Staphylococcus aureus*

	MSSA – 62 tulpini (53%)				MRSA – 55 tulpini (47%)			
	MIC ₅₀ µg/ml	MIC ₉₀ µg/ml	sensibil		MIC ₅₀ µg/ml	MIC ₉₀ µg/ml	sensibil	
			nr	%			nr	%
Oxacilină	0,5	1	2	100	>8	>8	0	0
Amoxicilină/clavulanat	1	2	62	100	>16	>16	3	5,5
Ciprofloxacin	0,25	0,5	56	90,3	>2	>2	2	3,6
Tetraciclină	≤4	8	43	69,4	>8	>8	21	38,2
Teicoplanină	0,5	1	62	100	1	2	55	100
Vancomicină	1	1	52	100	1	2	55	100

te mult mai mari de tulpini producătoare de ESBL au fost izolate de la pacienți cu pneumonie în America Latină⁴ sau în centre medicale din Europa și zona Pacificului de Vest⁸.

Acinetobacter spp., al patrulea agent etiologic ca frecvență, a fost polirezistent față de antibioticele testate, eficiente fiind doar meropenemul și imipenemul. Focare epidemice de infecții cauzate de tulpini de *Acinetobacter spp.* multirezistente au fost semnalate în Argentina, Brazilia⁶ și în multe alte părți ale lumii.

Tulpinile de *Enterobacter spp.* au fost sensibile doar în proporție de 60% față de piperacilină/tazobactam, ceea ce arată ponderea mare a tulpinilor hiperproducătoare de beta-lactamază.

Bacilii Gram negativi non-fermentativi ca *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter spp.* reprezintă o reală problemă în unele zone geografice (America Latină) iar pattern-urile de sensibilitate antimicrobiană diferă de la o zonă geografică la alta^{2,3}.

Tabelul 5 cuprinde rezultatele testărilor prin antibiogramă a 117 tulpini de *Staphylococcus aureus*. Prevalența tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistente (MRSA) a fost de 47%. Teicoplanina și vancomicina au fost eficiente pe toate tulpinile de *Staphylococcus aureus* testate. *Staphylococcus aureus* metilino-sensibil (MSSA) a rămas sensibil la majoritatea antibioticelor testate.

Există rapoarte care arată o prevalență

mare a tulpinilor de MRSA implicate etiologic în pneumonii, indiferent de zona geografică¹. Studiul lui Gales și al colaboratorilor a relevat o prevalență a tulpinilor de MRSA de 53,8%, tulpini care erau sensibile la vancomicină, teicoplanin, linezolid⁴.

Concluzii

Studiul de față scoate în evidență necesitatea programelor locale de supraveghere pentru instituirea unei terapii empirice în pneumoniile grave și a programelor de supraveghere a utilizării antibioterapiei în scopul prevenirii apariției de tulpini bacteriene rezistente.

Bibliografie

1. Diekema D.J., Pfaller M.A., Schmitz F.J. et al: „Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999”, Clin Infect Dis, 2001, 32 (supl.2), S114-S132
2. Gales A.C., Jones R.N., Forward K.R. et al: „Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter spp.* and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiologic features and trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-

- 1999)"; Clin Infect Dis, 2001, 32 (supl.2), S104-S113
3. Gales A.C., Jones R.N., Turnridge J. et al: „Characterization of *Pseudomonas aeruginosa*: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1999"; Clin Infect Dis, 32 (supl.2), S146-S155
4. Gales Ana C., Sader Helio S., Jones Ronald N.: „Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000)"; Diagn Microbiol Infect Dis, 2002, 44, 301-311
5. Jones R.N., Croco M.A., Kugler K.C. et al: „Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997)"; Diagn Microbiol Infect Dis, 2000, 37, 115-125
6. Lewis M.T., Gales A.C., Sader H.S. et al: „Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from Latin American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998)"; Diagn Microbiol Infect Dis, 2000, 37, 63-74
7. Livermore D.M.: „Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare?" Clin Infect Dis, 2002, 34, 634-640
8. Winokur P.L., Canton R., Casellas J.M. et al: „Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region", Clin Infect Dis, 2001, 32 (supl.2), S94-S103
9. ***National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically, fourth edition. Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Wayne, PA: NCCLS
10. ***National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S12. 2002. Wayne, PA: NCCLS
11. ***National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001; Am J Infect Control, 2001, 29, 404-421