

LUCRĂRI ORIGINALE

Spectrul de rezistență la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae* izolate de la pacienți cu infecții comunitare de tract respirator

Studiul multicentric, multidisciplinar BACTRO

Cornelia Tudose¹, Dragoș Bumbăcea¹, Miron Bogdan¹ în numele grupului BACTRO

¹Institutul Național de Pneumologie Marius Nasta, București

Proiect național derulat cu sprijinul unui grant oferit de GlaxoSmithKline România

REZUMAT

Infecțiile comunitare de tract respirator reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii întâlnite în practica medicală. Decizia administrării antibioticoterapiei trebuie adesea luată rapid și să țină seama de etiologia cea mai probabilă și de profilul probabil de rezistență bacteriană. Fenomenul de rezistență bacteriană este unul larg răspândit, cu variații geografice mari ce țin de comportamentele de prescriere a antibioticelor. *S. pneumoniae* și *H. influenzae* sunt cei mai frecvenți germeni responsabili de etiologia infecțiilor de tract respirator.

Metode: S-a determinat sensibilitatea la antibioticele cele mai utilizate a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae* izolate de la pacienți înrolați prospectiv pe o durată de 3 ani consecutivi cu infecții comunitare de tract respirator superior și inferior, prin determinarea CMI, folosind pragurile de semnificație (cutoff) europene și pentru comparație cele furnizate de CLSI. Ulterior s-a evaluat influența diferiților factori posibil asociați cu apariția rezistenței bacteriene.

Rezultate: Au fost analizate 293 tulpini de *S. pneumoniae* și 265 tulpini de *H. influenzae* izolate în perioada 1999-2001, sputa fiind cel mai frecvent produs patologic recoltat (68.3% respectiv 74.9% din totalul tulpinilor). S-a identificat o proporție înaltă de tulpini de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină (6.1 % rezistente și 48.5 % cu sensibilitate intermediară) și la eritromicină (39% tulpini rezistente). Tulpinile de *H. influenzae* au fost rezistente la amoxicilină în 26 % din cazuri, iar prezența betalactamazelor a fost identificată la 13% dintre tulpinile testate; 18.3% dintre tulpinile de *H. influenzae* au fost rezistente la amoxicilină prin alt mecanism decât prin producția de betalactamaze. Alte rezistențe la antibiotice au fost identificate.

Concluzii: Tratatamentul în infecțiile respiratorii în România trebuie să țină seama de rezistența crescută a *S. pneumoniae* la betalactamine și macrolide (împunând deci utilizarea de doze înalte de betalactamine) și de proporția mare de tulpini de *H. influenzae* betalactamazopozitive.

Cuvinte cheie: infecții respiratorii, antibioticorezistență

ABSTRACT

Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study

National project supported by a grant from GlaxoSmithKline Company

Community respiratory tract infections are common in clinical practice. Antimicrobial treatment should be promptly administered and guided by a probabilistic approach according to the clinical presentation and local patterns of bacterial resistance. Bacterial resistance is widespread, with large geographical variations related to behaviors in antibiotics prescription. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* are the most frequent pathogens responsible for respiratory tract infections etiology.

Methods: We assessed the antibiotics susceptibility of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from patients with community respiratory tract infections, prospectively enrolled over a period of 3 consecutive years, by determining the MIC. Analysis was performed using both cutoffs provided by European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) and CLSI. Consequently we evaluated the influence of different factors associated with the development of bacterial resistance.

Results: We analyzed 293 *S. pneumoniae* strains and 265 *H. influenzae* strains isolated during 1999-2001, mainly from sputum (68.3% and 74.9% respectively of total isolates). We observed a high proportion of *S. pneumoniae* resistant to penicillin (6.1% resistant and 48.5% with intermediate susceptibility) and to erythromycin (39% resistant strains). *H. influenzae* strains were resistant to amoxicillin in 26% of cases and the presence of betalactamase was certified in 13% of tested isolates; 18.3% of *H. influenzae* strains were resistant to amoxicillin through specific mechanisms other than by producing betalactamase. Other antibiotic resistances were assessed.

Conclusions: In Romania clinician must consider the high prevalence of antibiotic resistance, particularly of *S. pneumoniae* to macrolides and beta-lactams (thus requiring the use of high doses of betalactams) and the high proportion of beta-lactamase producing *H. influenzae*.

Key words: respiratory infections, antibiotic resistance.

Introducere

Infecțiile respiratorii comunitare reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii cu care se confruntă medicul practician. În condițiile în care izolarea agenților responsabili ai acestora este dificil de realizat prin tehnicile uzuale și necesită un interval de timp destul de mare, inițierea antibioticoterapiei se face fără a avea la dispoziție dovada bacteriologică a etiologiei, ținând cont de informațiile furnizate de studiile epidemiologice. Conform acestor studii, cei mai frecvenți germeni responsabili de infecțiile comunitare de tract respirator sunt *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, reprezentând peste 50% din totalul germeilor izolați^{1,2,3,4,5,6}. Alegerea antibioticului trebuie să țină seama și de posibila prezentă a fenomenului de rezistență bacteriană, un fenomen răspândit pe scară largă, cu variații geografice mari care țin adesea de comportamentele locale de prescripție a antibioticelor^{7,8,9}. Deși mecanismele de dobândire a rezistenței bacteriene sunt atât de complexe și presupun variații genetice specifice, expresia lor fenotipică este simplă și identificabilă pe baza testelor *in vitro* de determinare a sensibilității la antibiotice. Metodele calitative sau semicantitative sunt cele mai utilizate teste în practica medicală curentă în ghidarea antibioticoterapiei, fiind relativ ieftine și ușor de realizat. Prin convenție, o bacterie este considerată "rezistentă" la un antibiotic atunci când CMI depășește o anumită concentrație critică predefinită. Aceste concentrații variază în funcție de potența antibioticului, de proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale acestuia, de locul și tipul infecției, precum și de specia bacteriană și se stabilesc pe baza studiilor epidemiologice efectuate pe un număr mare de tulpini^{10,11}. De-a lungul timpului, valorile CMI au suferit mai multe modificări în funcție de evidențele apărute, în practica medicală utilizându-se valorile furnizate de autoritățile americane CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, vechiul NCCLS)¹². Forul european EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) a inițiat în ultimii ani metodologii noi de determinare a CMI care să țină cont de mai mulți parametri: evaluarea eficienței clinice a antibioticoterapiilor, proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice ale antibioticelor și distribuția valorilor CMI obținute prin analiza a peste 20000 de tulpini recoltate în ultimii 10 ani¹³. Prin decizii transparente și independente de interesele comerciale, multe valori ale CMI au fost revizuite și introduse în practică începând cu 2009, ceea ce a însemnat schimbări pe alocuri semnificative ale nivelelor cunoscute de rezistență bacteriană.

Cunoașterea amplitudinii acestui fenomen într-o anumită populație reprezintă un factor important în decizia medicală a practicianului. Din acest motiv sunt necesare studii epidemiologice de prevalență a rezistenței bacteriene într-un anumit teritoriu, pe baza cărora să se elaboreze ghiduri clinice de antibioticoterapie. În țara noastră sunt puține studii de acest fel, informațiile disponibile fiind adesea furnizate de studii retrospective sau studii desfășurate într-un teritoriu dat¹⁴, fără a putea fi extrapolate la întreaga țară. Studiul de față, denumit BACTRO, și-a propus să testeze sensibilitatea la antibioticele uzuale a *S. pneumoniae* și *H. influenzae* și să identifice factorii predictivi pentru apariția fenomenului de rezistență la antibiotice.

Material și metode

Obiectivele proiectului BACTRO au fost: identificarea în cursul unei perioade de 3 ani a câte 300 tulpini de *H. influenzae* și *S. pneumoniae*, provenind de la pacienți cu infecții comuni-

tare ale tractului respirator inferior și testarea sensibilității la antibiotice prin determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI).

Pentru atingerea acestor obiective s-au ales 13 centre la nivel național: București (3 centre) Deva, Galați, Iași, Brașov, Sibiu, Constanța, Cluj, Târgu-Mureș, Craiova și Timișoara, cu participare multidisciplinară – centre de pneumologie, boli infecțioase, pediatrie, ORL. Proiectul a fost coordonat de o echipă centrală, fiecare centru având la rândul său un coordonator local. Au fost elaborate criteriile de includere și de excludere foarte riguroase și o metodologie de lucru bine precizată. În scopul însușirii acestora de către toți membrii echipei au fost realizate mai multe întâlniri premergătoare.

Criteriile de includere au fost: copii și adulți tratați în ambulator sau internați care să nu fi primit tratament antibiotic (iar dacă tratamentul a fost deja instituit să nu fi început cu mai mult de 24 ore în urmă) și care să prezinte următoarea patologie: pneumonie comunitară (cu următoarea definiție: apariția unei opacități noi de tip alveolar sistematizată cel puțin la un sau pe un segment sau lob, cu tablou clinic sugestiv), pleurezie parapneumonică, bronho-pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) în perioada de exacerbare (cu următoarea definiție: creșterea volumului și purulenței sputei, cu imagine radiologică negativă pentru pneumonie, la pacient diagnosticat cu BPOC – disfuncție ventilatorie obstructivă și istoric de fumat), sinuzită sau otită medie purulentă.

Criteriile de excludere au fost: imunodepresie severă diagnosticată clinic (neoplazie, sindroame limfoproliferative, hemopatii maligne, corticoterapie cronică pentru diferite boli autoimune, infecție HIV, diabet zaharat decompensat, boli consumptive precum ciroză hepatică decompensată, TBC, malnutriție severă), pacienții cu spitalizare în ultimele 7 zile și pacienții cu bronhoree cronică purulentă mai mare de 20 ml în medie pe zi, de cel puțin 3 luni.

Produsele patologice utilizate au fost: spută, lichid pleural (pleurezie parapneumonică), sânge (hemoculturi), lichid de lavaj bronho-alveolar, punctat sinusial și secreție otică. Pentru fiecare pacient s-a întocmit o fișă în care au fost notate: vârsta, genul, proveniența: urban vs rural, locul tratamentului (internat vs ambulator), administrarea eventuală a vreunui antibiotic anterior izolării germeului, produsul patologic din care s-a izolat germenele, tipul infecției (pneumonie, exacerbare BPOC, otită, sinuzită).

Etapile diagnosticului de laborator au inclus examinarea microscopică (la microscopul cu imersie a produsului patologic, minim 2 frotiuri, colorate Giemsa și respectiv Gram), izolarea germeilor prin cultivarea pe medii de cultură (în condițiile corespunzătoare multiplicării celor 2 specii pretențioase) pentru obținerea de colonii izolate și în final identificarea microorganismului prin verificarea mai multor caractere (morfologice, de cultură, biochimice și eventual caracterele de patogenitate, identificarea producerii de β-lactamază pentru tulpinile de *Haemophilus influenzae* prin metoda discurilor cu nitrocefalin). Au fost validate și reținute pentru prelucrare doar sputele care la microscopul cu obiectiv mic cu imersie conțineau puține celule epiteliale (maxim 10) și numeroase celule inflamatorii (minim 25 PMN). Controlul calității s-a asigurat folosind tulpini de referință. Pentru testarea sensibilității bacteriene s-a utilizat metoda difuzimetrică, respectiv prin determinarea CMI prin metoda E-test, testarea făcându-se la antibioticele folosite cel mai frecvent în practica medicală curentă. În cazul tulpinilor de *H.*

Influenzae a fost ales mediul HTM (Hemophilus test mediu), iar în cazul tulpinilor de *S. pneumoniae* a fost utilizat mediul pe bază de Agar Mueller Hinton-sânge. Normele de interpretare pentru fiecare antibiotic și fiecare microorganism au fost cele furnizate de EUCAST - versiunea aprilie 2010, iar pentru comparație cele oferite de CLSI. Prelucrarea statistică a furnizat date exprimate sub formă de valori medii \pm deviația standard. Variabilele continue au fost comparate folosind metoda *t* test, iar cele nonparametrice folosind testul chi-pătrat, luând $p < 0.05$ ca nivel al semnificației statistice.

Rezultate

Studiul s-a desfășurat pe parcursul a trei ani consecutivi: 1999-2001. Din cele 13 centre inițiale au rămas active până la terminarea studiului numai 9 centre. În toată această perioadă au fost izolate și identificate 293 de tulpini de *S. pneumoniae* și 265 de *H. influenzae*.

Cele 293 de tulpini de *S. pneumoniae* au fost izolate astfel: 108 tulpini în 1999, 101 tulpini în 2000 și 94 de tulpini în 2001. Cele 265 de tulpini de *H. influenzae* au fost izolate astfel: 97 de tulpini în 1999, 74 tulpini în 2000 și 94 de tulpini în 2001. Principalul produs patologic a fost *sputa*, într-un număr mic de cazuri fiind recoltate și alte produse prin bronhoscopie (LBA), hemoculturi, lichide pleurale, punctate sinusale și secreții otice. Majoritatea tulpinilor au fost izolate de la pacienți cu pneumonii comunitare și exacerbări de BPOC. Restul au provenit de la pacienți cu infecții în sfera ORL: sinuzite și otite. În *tabelul I* sunt prezentate datele demografice ale pacienților de la care au fost izolate tulpinile analizate, precum și sursa acestora și tipul infecției.

Șansa de izolare a germeilor a fost semnificativ mai mare la pacienții la care nu s-a administrat antibiotic anterior prelevării produsului patologic, 87% din tulpinile de *S. pneumoniae*, respectiv 81.9% din tulpinile de *H. influenzae* provenind de la această categorie de pacienți ($p < 0.05$). Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* izolate (așa cum se poate vedea din *tabelul II*) a demonstrat existența unei proporții însemnate de sușe rezistente la penicilină, eritromicină, cotrimoxazol și tetraciclină. Astfel, 142 de tulpini (48.8%) au prezentat rezistență joasă (sensibilitate intermediară) la penicilină și 18 (6.1%) rezistență înaltă. Dintre cefalosporine, cele mai înalte nivele de rezistență s-au înregistrat la cefaclor, 149 de tulpini (50.9%) fiind rezistente și 141 (48.1%) prezentând sensibilitate intermediară, numai 3 tulpini (1%) fiind sensibile. Rezistența la eritromicină a fost identificată în 113 cazuri, reprezentând 39%. Rate înalte de rezistență s-au identificat și în cazul cotrimoxazolu-lui (38.9% rezistență și 12.6% sensibilitate intermediară) și ciprofloxacinei (marea majoritate, 90.7%, prezentând sensibilitate intermediară), în timp ce 40% dintre tulpini au fost rezistente la tetraciclină. În schimb, marea majoritatea a tulpinilor s-au dovedit a fi sensibile la cloramfenicol (279 tulpini, respectiv 95.2%), la amoxicilină (82.6%) și ceftriaxonă (85.9%) și într-o proporție ceva mai mică la ampicilină (78.7%) și la cefuroximă (72.4%). În ceea ce privește multirezistența bacteriană, numai 4 tulpini (1.4%) au fost rezistente și la amoxicilină și la eritromicină și 15 tulpini (5.2%) la penicilină și eritromicină simultan.

Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *H. influenzae* (așa cum este figurată în *tabelul II*) a demonstrat existența unei proporții însemnate de sușe rezistente la cefaclor,

Tabelul I.
Caracteristicile demografice ale pacienților și sursa tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae* izolate în studiul BACTRO (LBA: lavaj bronhioloalveolar).

	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>	
	Tulpini izolate	%	Tulpini izolate	%
Vârsta pacienților				
0-18 ani	117	41.3%	97	39.6%
19-64 ani	134	47.3%	117	47.8%
peste 65 ani	32	11.3%	31	12.7%
date lipsă	10		20	
Genul pacienților				
masculin	165	58.1%	149	60.6%
feminin	119	41.9%	97	39.4%
date lipsă	9		19	
Sursa tulpinilor izolate				
spută	194	68.3%	197	74.9%
LBA	42	14.8%	46	17.5%
lichid pleural	4	1.4%	1	0.4%
sânge (hemoculturi)	11	3.9%	1	0.4%
punctat sinusal	26	9.2%	14	5.3%
secreție otică	7	2.5%	4	1.5%
date lipsă	9		9	
Tipul infecției				
pneumonie comunitară	199	69.8%	158	64%
exacerbare BPOC	53	18.6%	71	28.7%
sinuzite	26	9.1%	14	5.7%
otite	7	2.5%	4	1.6%
Tip pacienți				
spitalizați	222	78.2%	195	79.3%
ambulator	62	21.8%	51	20.7%
date lipsă	9			

eritromicină, claritromicină și cotrimoxazol. Astfel, marea majoritate a tulpinilor, 243 de tulpini (91.7%) au prezentat rezistență la cefaclor, numai 22 de tulpini (8.3%) fiind sensibile. Sensibilitate intermediară la claritromicină a fost identificată în 163 cazuri din totalul de 168 tulpini testate, reprezentând 97%, numai 5 tulpini (3%) fiind sensibile. Rate înalte de rezistență s-au identificat și în cazul cotrimoxazolu-lui (62.3% rezistență și 2.3% sensibilitate intermediară). În schimb, marea majoritatea a tulpinilor s-au dovedit a fi sensibile la ceftriaxonă (96.4%) și amoxicilină-clavulanat (86%) și într-o proporție ceva mai mică la amoxicilină (74.3%), cefuroxim (78.7%) și ceftriaxonă (80.4%). De asemenea, rata rezistenței a fost joasă la ofloxacină

Tabelul II.
Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae*.
(S: sensibilitate, I: sensibilitate intermediară, R: rezistență, n: număr tulpini testate)

	<i>S. pneumoniae</i>				<i>H. influenzae</i>			
	Tulpini testate	S n (%)	I n (%)	R n (%)	Tulpini testate	S n (%)	I n (%)	R n (%)
<i>Penicilină</i>	292	132 (45.1%)	142 (48.8%)	18 (6.1%)				
<i>Amoxicilină</i>	293	242 (82.6)	45 (15.4%)	6 (2%)	265	196 (74%)	0	69 (26%)
<i>Ampicilină</i>	108	85 (78.7%)	21 (19.4%)	2 (1.9%)	97	72 (74.2%)	0	25 (25.8%)
<i>Amoxicilină-clavulanat</i>	293	244 (83.3%)	43 (14.7%)	6 (2%)	265	228 (86%)	0	37 (14%)
<i>Cefaclor</i>	293	3 (1%)	141 (48.1%)	149 (50.9%)	265	22 (8.3%)	0	243 (91.7%)
<i>Cefuroximă</i>	293	212 (72.4%)	29 (9.9%)	52 (17.7%)	265	213 (80.4%)	28 (10.6%)	24 (9.1%)
<i>Ceftriaxonă</i>	185	159 (85.9%)	21 (11.4%)	5 (2.7%)	168	162 (96.4%)	0	6 (3.6%)
<i>Eritromicină</i>	290	177 (61%)	0	113 (39%)	97	4 (4.1%)	85 (87.6%)	8 (8.2%)
<i>Claritromicină</i>	185	115 (62.2%)	5 (2.7%)	65 (35%)	168	5 (3%)	163 (97%)	
<i>Ciprofloxacina</i>	108	9 (8.3%)	98 (90.7%)	1(0.9%)	97	96 (99%)	0	1(1%)
<i>Ofloxacina</i>	185	11 (5.9%)	173 (93.5%)	1 (0.5%)	168	160 (95.2%)	0	8 (4.8%)
<i>Cotrimoxazol</i>	293	142 (48.5%)	37 (12.6%)	114 (38.9%)	265	94 (35.5%)	6 (2.3%)	165 (62.3%)
<i>Cloramfenicol</i>	293	279 (95.2%)	0	14 (4.8%)	265	236 (89.1%)	18 (6.8%)	11 (4.2%)
<i>Tetraciclină</i>	185	104 (56.2%)	7 (3.8%)	74 (40%)	168	132 (78.6%)	6 (3.6%)	30 (17.9%)

Tabelul III.

Nivelul de rezistență bacteriană a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae* în funcție de grupa de vârstă și tipul de infecție respiratorie (n: număr tulpini, S: sensibilitate, I: sensibilitate intermediară, R: rezistență, p: gradul de semnificație statistică, ns: fără semnificație statistică, ITRS: infecții de tract respirator superior, ITRI: infecții de tract respirator inferior)

	<i>S. pneumoniae</i>						<i>H. influenzae</i>					
	Vârsta<18 ani S/I/R(n)	Vârsta 19-64 ani S/I/R(n)	Vârsta>65 ani S/I/R(n)	p	ITRS S/I/R(n)	ITRI S/I/R(n)	p	Vârsta<18 ani S/I/R(n)	Vârsta 19-64 ani S/I/R(n)	Vârsta>65 ani S/I/R(n)	p	
<i>Penicilină</i>	51/57/9	65/61/7	13/17/2	ns	115/120/16	14/17/2	ns					
<i>Amoxicilină</i>	97/16/4	111/22/1	25/6/1	ns	204/44/4	31/0/2	<0.05	75/0/22	89/0/28	24/0/7	ns	
<i>Amoxi-clavulanat</i>	96/17/4	115/17/2	26/6/0	ns	209/39/4	30/1/2	<0.05	83/0/14	104/0/13	27/0/4	ns	
<i>Cefaclor</i>	2/58/57	1/66/67	0/14/18	ns	3/119/130	3/138/144	ns	9/0/88	10/0/107	2/0/29	ns	
<i>Cefuroximă</i>	81/12/24	101/14/19	24/2/6	ns	184/24/44	23/4/6	ns	77/13/7	97/13/7	26/0/5	ns	
<i>Eritromicină</i>	66/0/50	88/0/45	18/0/13	ns	125/16/3	27/4/2	ns					
<i>Cotrimoxazol</i>	46/19/52	72/16/46	20/1/11	0.05	126/33/93	12/3/2018	ns	31/3/63	45/2/70	16/1/14	ns	
<i>Tetraciclină</i>	113/0/4	125/0/9	31/0/1	ns	83/5/56	18/2/113	ns	50/1/11	64/5/15	17/0/4	ns	

(4.8%), la cloramfenicol (4.2%), dar și la tetraciclină (17.9%). Prezența betalactamazelor a fost testată la un număr de 169 de tulpini (63.8%) din totalul de tulpini izolate, identificându-se prezența lor la 22, reprezentând 13% din totalul tulpinilor testate. Nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește frecvența izolării acestora la cele două grupuri de vârstă: sub 18 ani și peste 18 ani. Toate cele 22 de tulpini au fost rezistente la amoxicilină, iar 5 tulpini au prezentat rezistență la amoxicilină-clavulanat (dobândită deci prin alt mecanism, nu prin producție de beta-lactamaze). Dintre cele 147 de tulpini beta-lactamazo-negative, 31 (18.3% din totalul tulpinilor testate) au prezentat rezistență la amoxicilină și 26 la amoxicilină-clavulanat, toate acestea dobândind deci rezistență prin alt mecanism în afară de producție de beta-lactamaze.

Privind nivelele de rezistență bacteriană înregistrate pe diferite grupe de vârstă (valori figurate în tabelul III) se con-

Tabelul IV

Comparație între sensibilitatea tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae* (exprimată în %) folosind valorile CMI furnizate de CLSI și EUCAST (S: sensibilitate, I: sensibilitate intermediară, R: rezistență).

	<i>S. pneumoniae</i>						<i>H. influenzae</i>					
	CLSI (%)			EUCAST (%)			CLSI (%)			EUCAST (%)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penicilină	35.2	49.1	15.4	45.1	48.8	6.1						
Amoxicilină	97.9	1.4	0.7	82.6	15.4	2	75	11.3	14.7	74.3	0	25.7
Amoxi-clavulanat							98.9	1.1	0	86	0	14
Cefaclor	59.7	11.3	29	1	48.1	50.9	81.5	4.2	14.3	8.3	0	91.7
Claritromicină	62.2	2.7	35	62.2	2.7	35	87.5	12.5	0	3	97	0

stată că atât în cazul *S. pneumoniae* cât și al *H. influenzae* nu există diferențe semnificative statistic în cazul tuturor beta-lactaminelor testate și nici în cazul macrolidelor și chinolonelelor. Aceste diferențe au fost la limita semnificației doar în cazul cotrimoxazolului, cu nivele mai mari de rezistență a *S. pneumoniae* în grupul sub 18 ani.

Comparând sensibilitatea tulpinilor de *S. pneumoniae* izolate în funcție de tipul de infecție produs, respectiv infecții ale tractului respirator superior (sinuzite și otite) versus infecții ale tractului respirator inferior (pneumonii și exacerbări BPOC), s-a constatat că nu există diferențe semnificative ale profilului de sensibilitate pentru majoritatea antibioticelor testate, cu excepția amoxicilinei și amoxicilinei-clavulanat, tulpinile izolate din tractul respirator superior având tendința de a avea rate de rezistență mai mici (valori figurate în *tabelul III*). Trebuie precizat că loturile comparate au avut un număr inegal de pacienți, germenii izolați din infecții de tract superior fiind în număr redus (din acest motiv pentru *H. influenzae* nici nu s-a putut face această prelucrare statistică).

Așa cum reiese din *tabelul IV*, nivelele de rezistență bacteriană diferă în funcție de cutoff-urile utilizate, existând uneori diferențe semnificative între datele obținute utilizând normele EUCAST, respectiv CLSI. Recomandarea forurilor europene este însă pentru utilizarea celor furnizate de EUCAST.

Discuții

Studiul de față arată că tulpinile de *S. pneumoniae* prezintă rezistență variabilă la betalactamine. Astfel, proporția de sușe cu sensibilitate la penicilină este de 45.1% și cu sensibilitate intermediară 48.8%, numai 6.1% fiind rezistente. În schimb, proporția de germeni rezistenți la cefaclor este mult mai mare: 50.9% rezistenți și 48.1% sensibilitate intermediară. Cele mai mici nivele de rezistență la betalactamine au fost înregistrate pentru ceftriaxonă și amoxicilină. Nivelele de rezistență la cefaclor sunt mult mai mari decât cele înregistrate în alte țări din Europa, explicația fiind utilizarea lor excesivă în practica medicală în locul penicinelor¹⁵. Această tendință de creștere a rezistenței la cefalosporine orale a fost înregistrată și în alte țări din Europa (deși la valori mult mai mici) și confirmă ipoteza că acestea sunt mult mai active în selectarea de sușe rezistente în comparație cu aminopenicilinele. În concordanță cu această schimbare de atitudine de prescripție, nivelele de rezistență la penicilină nu s-au modificat semnificativ,

deși, după cum am menționat, o proporție însemnată prezintă sensibilitate intermediară la penicilină. Totuși, având în vedere caracteristicile lor farmacocinetice, penicilinele își mențin eficacitatea clinică, putând surmonta această sensibilitate intermediară prin folosirea de doze adecvate. În cazul macrolidelor, rezistența a fost mult mai mare comparativ cu țările din Europa¹⁶, fiind de 39% pentru eritromicină și de 35% pentru claritromicină. Nivele mari de rezistență ale *S. pneumoniae* au fost înregistrate și în cazul cotrimoxazolului (38.9%), tetraciclinei (40%) și ciprofloxacinei (90.7% sensibilitate intermediară), explicate în bună măsură prin excesul de prescripție în ultimele decade. În schimb marea majoritate a sușelor de *S. pneumoniae* au fost sensibile la cloramfenicol (94.5%), în concordanță cu slaba utilizare a lui în practică în ultimul timp.

Nu a fost confirmată nici ipoteza că se poate supraestima nivelul de rezistență bacteriană a *S. pneumoniae* prin introducerea în prelucrarea statistică a tulpinilor provenite de la copii, cu potențial mai mare de selectare de sușe rezistente datorită curelor frecvente de antibioticoterapie administrate de multe ori nejustificat, întrucât compararea nivelelor de rezistență la grupe diferite de vârstă nu a înregistrat valori cu diferențe semnificative statistic. A existat totuși o diferență în cazul cotrimoxazolului, tulpinile izolate de la copii dovădindu-se a avea nivele de rezistență mai înalte. De asemenea, introducerea tulpinilor provenite din infecții de tract respirator superior nu au avut efect de creștere a valorilor nivelelor de rezistență, așa cum s-ar bănuși; din contră, acestea au avut tendința de a avea rezistență mai scăzută la amoxicilină, fără alte diferențe semnificative în cazul celorlalte antibiotice. În ceea ce privește multirezistența la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae*, au fost găsite valori scăzute: 5.2% rezistență concomitentă la penicilină și eritromicină și 1.4% rezistență concomitentă la amoxicilină și eritromicină. Am identificat o proporție înaltă de tulpini de *H. influenzae* rezistente la amoxicilină (26%), mult mai înaltă comparativ cu datele din literatură¹⁷, în schimb marea majoritate a tulpinilor au fost sensibile la ceftriaxonă (96.4%) și în proporție ceva mai mică la cefuroximă (80.4%). Din totalul tulpinilor testate, 13% au fost producătoare de betalactamaze, valori similare cu datele prezentate de alte studii¹⁸. Rezistența la amoxicilină s-a dovedit a fi parțial produsă de sinteza de betalactamaze, 18.3% din tulpinile rezistente la amoxicilină fiind betalactamazonegati-

ve; această valoare este mult peste valorile raportate în literatură¹⁷. Acest mecanism de rezistență, dobândit prin modificări ale PBP (penicillin binding protein) este în prezent în creștere continuă în Europa¹⁹. Rezistența la amoxicilină-clavulanat a fost de 18.3%, 5 dintre cele 31 de tulpini rezistente (2.9% din totalul tulpinilor testate) fiind producătoare de betalactamaze și 26 fiind betalactamazonegative (15.4%). La macrolide marea majoritate a tulpinilor de *H. influenzae* au prezentat sensibilitate intermediară (97% la claritromicină și 87.6% la eritromicină), valori comparabile cu cele din țările din Europa²⁰, comportament similar și în cazul sensibilității la ciprofloxacina (99%) și ofloxacina (95.2%).

Concluzii

Studiul prezentat este singurul studiu prospectiv multicentric, multidisciplinar efectuat în țara noastră asupra nivelului de rezistență bacteriană al germinilor izolați în infecțiile respiratorii comunitare. El furnizează date provenind de la pacienți cu infecții documentate, interpretarea lor fiind conformă cu ultimele recomandări europene asupra testării sensibilității la antibiotice. Tratamentul în infecțiile respiratorii trebuie să țină seama de rezistența dovedită a *S. pneumoniae* la betalactamine și macrolide (impunând deci utilizarea de doze înalte de betalactamine) și de proporția mare de tulpini de *H. influenzae* betalactamazopozitive.

La realizarea acestui proiect au participat mai mulți colegi din toată țara cărora dorim să le mulțumim pentru efortul depus pe parcursul întregii perioade cât s-a desfășurat studiul: Dumitru Orășeanu, Mihai Neamțu, Traian Mihăescu, Dumitru Cârștina, Simona Erșcoiu, Mircea Popa, Olga Dorobăț, Daniela Gologanu, Iulian Diaconescu, Ioan Petru. De asemenea, mulțumim pentru grantul oferit de Compania GlaxoSmithKline.

Bibliografie

1. Bochud PY, Moser F, Erard P et al. Community acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine* (Baltimore) 2001; 80: 75–87.
2. Almirall J, Bolibar I, Vidal J et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757–763.
3. Roson B, Carratala J, Dorca J et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized

4. De Roux A, Ewig S, Garcia E et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients *Eur Respir J* 2006; 27: 795–800
5. Etiologic Diagnosis of Adult Bacterial Pneumonia by Culture and PCR Applied to Respiratory Tract Samples. *Journal of Clinical Microbiology*, Feb. 2006, p. 643–645
6. Sethi S, Evans N, Grant BJ et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465–471.
7. Perez-Trallero E, Garcia-de-la-Fuente C, Garcia-Rey C et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1965–72.
8. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:777–90.
9. Bauer T, Ewig S, Marcos MA et al. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: how important is drug resistance? *Med Clin North Am* 2001; 85:1367–79.
10. Turnidge J, David L, Paterson. Setting and Revising Antibacterial Susceptibility Breakpoints. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2007, p. 391–408
11. Turnidge J, Bordash G. Statistical methods for establishing quality control ranges for antibacterial agents in Clinical and Laboratory Standards Institute susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother*; 2007, 51:2483–2488.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2010.
13. <http://www.eucast.org>
14. Dorobăț O, Moisoiu A, Tălăpan D. Incidence and resistance patterns of pathogens from lower respiratory tract infections (LRTI). *Pneumologia*, 2007 Jan-Mar; 56(1): 7-15
15. Jacobs M, Felmingham D, Appelbaum P and the Alexander Project Group; The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 52, 229–246
16. Musher D, Dowell M, Shortridge Vet al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:630–1.
17. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *H. influenzae* and *M. catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2002) 50, Suppl. S1, 49-59.
18. Morrissey I, Maher K, Williams L et al. BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999-2007. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 2:ii97-103.
19. García-Cobos S, Campos J, Lázaro E et al. Ampicillin-resistant non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jul;51(7):2564-73. Epub 2007 Apr 30.
20. Morrissey I, Robbins M, Viljoen L et al. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in the UK during 2002/3 determined locally and centrally by BSAC methods. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 200-208.