

# Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Acinetobacter baumannii* izolate din specimene clinice în Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București

## Abstract

### **Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens in the “Marius Nasta” Pneumology Institute, Bucharest**

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is one of the leading causes of morbidity and mortality in patients who are in critical condition in hospitals and especially in intensive care units (ICU). Long time considered a bacterium with low virulence, *A. baumannii* has more recently become a cause for major concern in clinical practice due to its high level of antimicrobial resistance. The extend of infections with *Acinetobacter baumannii* in ICU is caused by multiple factors, such as mechanical ventilation, invasive procedures, the use of a large number of broad spectrum antibiotics and transmission through the hands of medical staff. In this study we evaluated the resistance to antibiotics of 213 non-duplicated strains of *A. baumannii* isolated in the bacteriology laboratory of the “Marius Nasta” Institute of Pneumoftiziologie (IPMN) from January 2012 to December 2013. These strains originated from patients in medical wards (56), ICU (143) and surgery (14). Strains identification was performed by classical methods on multitest media and with API kits (Bio Merieux). The antibiotic sensitivity was performed on Mueller-Hinton media in accordance with CLSI 2013.

Analysis of the resistance to antibiotics was the following: carbenicilin (87.3%), ceftriaxone (87.3%), cefoperazone with sulbactam (84.9%), ceftazidime (79.3%), carbapenems (imipenem and/or meropenem - 75.1%), fluoroquinolones (ciprofloxacin and/or levofloxacin - 73.7%), cefepime (66.6%), piperacilin with tazobactam (62.4%), amikacin (50.2%), netilmicin (45%), gentamicin (42.7%) and tobramycin (35.6%). In our study, we only found two strains of *Acinetobacter baumannii* with resistance to colistin and 70 (32.8%) strains sensitive only to colistin, but resistant to all other antibiotics tested.

*A. baumannii* is a pathogen with rapid spread and extended resistance to even newer antimicrobial agents. Due to its ability to survive in the hospital environment, *A. baumannii* has the immense potential to cause nosocomial infections.

We did not find significant differences between the antibiotic resistance of strains isolated from ICU patients and those obtained from medical or surgical wards.

This study has also shown that there is a high number of *A. baumannii* strains with resistance to almost all antibiotics tested, notably with the exception of colistin, which therefore becomes the antibiotic of choice in the treatment of these infections.

The marked increase in the number of multidrug resistant *A. baumannii* strains highlights the need for a more rational use of broad spectrum antibiotics, as well as for an immediate review of infections control protocols, so as to limit the spread of this pathogen.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, nosocomial infections

## Rezumat

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) este una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate la pacienții aflați în stare critică în spitale și cu precădere în unitățile de terapie intensivă. Considerat multă vreme o bacterie cu virulență scăzută, el a devenit în ultimul timp un inamic de temut, ce ridică mari probleme terapeutice, prin creșterea nivelului de rezistență la antibiotice. Amploarea infecțiilor cu *A. baumannii* în unitățile de terapie intensivă se datorează ventilației mecanice, cateterizării, utilizării unui număr mare de antibiotice cu spectru larg, dar și transmiterii prin mâinile personalului medical.

În această lucrare ne-am propus să evaluăm rezistența la antibiotice a 213 tulpini neduplicate de *A. baumannii* izolate în laboratorul de bacteriologie al Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” (IPMN) în perioada ianuarie 2012 - decembrie 2013. Aceste tulpini au provenit de la pacienți din secțiile medicală (56), terapie intensivă (143) și chirurgie (14). Analiza rezistenței la antibiotice, în ordine descrescătoare, a fost următoarea: carbenicilină (87,3%), ceftriaxon (87,3%), cefoperazonă cu sulbactam (84,9%), ceftazidim (79,3%), carbapeneme (imipenem și/sau meropenem - 75,1%), fluoroquinolone (ciprofloxacin și/sau levofloxacin - 73,7%), cefepim (66,6%), piperacilina cu tazobactam (62,4%), amikacină (50,2%), netilmicină (54%), gentamicină 42,7% și tobramicină (35,6%). În studiul nostru am găsit doar două tulpini de *A. baumannii* cu rezistență la colistin. Nu am găsit diferențe semnificative ale rezistențelor la tulpinile izolate din secția de terapie intensivă față de cele provenite din secțiile medicală sau de chirurgie. Studiul a mai arătat că există multe tulpini de *A. baumannii* cu rezistență la toate antibioticele testate, colistin rămânând în aceste cazuri singurul antibiotic activ și devenind antibioticul de ales în tratarea acestor infecții.

*A. baumannii* este un agent patogen ce devine tot mai rezistent chiar și la cele mai noi antibiotice apărute.

El are o abilitate deosebită de a supraviețui în mediul spitalicesc și de a determina infecții nozocomiale. În aceste condiții, se impune o folosire mai judicioasă a antibioticelor cu spectru larg, dar și o revizuire a protocoalelor de control al infecțiilor, astfel încât să se poată limita răspândirea tulpinilor multirezistente.

**Cuvinte-cheie:** *Acinetobacter baumannii*, rezistență la antibiotice, infecție nozocomială

Adriana Moisoiu,  
Monica Ionitã,  
Lãcrãmioara Sãrbu,  
Corina Stoica,  
Liliana Grigoriu

Institutul de Pneumoftiziologie  
„Marius Nasta”, București

Correspondență:  
Dr. Adriana Moisoiu,  
Institutul de Pneumoftiziologie  
„Marius Nasta”, Sos. Viilor 90,  
sector 5, 050159 București,  
e-mail: amoisoiu55@gmail.com

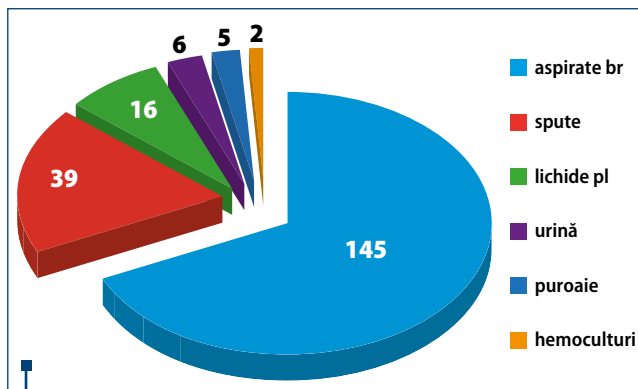


Figura 1. Prelevatele clinice din care s-au izolat tulpinile de *A. baumannii* în perioada 2012-2013 în IPMN

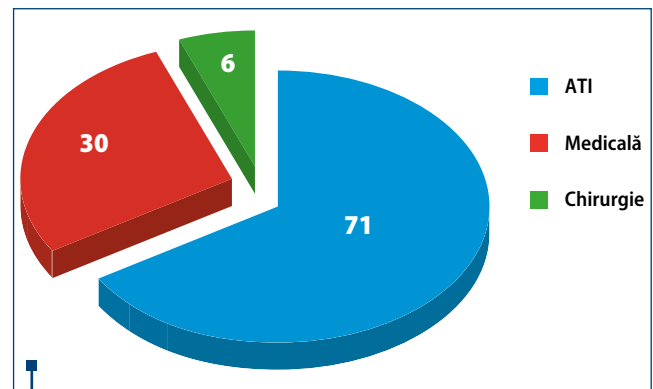


Figura 2. Secțiile din care provin tulpinile de *A. baumannii*

## Introducere

Considerat multă vreme o bacterie cu virulență scăzută, *A. baumannii* este unul din germeii tot mai des întâlniți în ultimul timp în spitalele din întreaga lume, în special în unitățile de terapie intensivă ca patogen nozocomial. *A. baumannii* este una din cauzele principale ale morbidității și mortalității la pacienți aflați în stare critică în unitățile de terapie intensivă<sup>1</sup>. Amploarea infecțiilor cu *A. baumannii* în unitățile de terapie intensivă se pare că se datorează în cea mai mare parte ventilației mecanice, cateterizării, utilizării antibioticelor cu spectru larg, dar și transmiterii prin mâinile personalului medical<sup>1,2,3,12</sup>. *A. baumannii* este un germene foarte rezistent la uscăciune, dar și la dezinfectanți<sup>4</sup>. Severitatea infecțiilor pe care le determină se datorează rezistenței crescute la medicamentele antimicrobiene, inclusiv la cele cu spectru larg, rezistență determinată de o multitudine de gene și plasmide<sup>4</sup>. De aceea, tulpinile multirezistente de *A. baumannii* pot face tratamentul foarte problematic<sup>5</sup>. Este în continuă creștere rezistența acestei bacterii la antibiotice, inclusiv la carbapeneme. Pentru unele tulpini multirezistente la antibiotice, doar colistin (polimixina E)<sup>9,10</sup> rămâne unicul antibiotic eficient, deși s-au semnalat rezistențe și la acesta<sup>7,10,13</sup>. Alte opțiuni de tratament pentru tulpinile multirezistente sunt: tigeciclinele, peptidele sintetice (aflate în dezvoltare), terapia cu fagi<sup>11,16</sup>. Atunci când se confruntă cu tulpini multirezistente de *A. baumannii*, clinicienii folosesc combinații de antibiotice<sup>13,14,15</sup>. Există studii care arată eficiența combinației de colistin și rifampin<sup>9</sup>.

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm rezistența la antibiotice a tulpinilor de *A. baumannii* izolate în laboratorul de bacteriologie al IPMN în perioada ianuarie 2012 - decembrie 2013.

## Materiale și metode

A fost analizată sensibilitatea la antibiotice pentru cele 107 tulpini de *A. baumannii* izolate în perioada ianuarie - decembrie 2012 și a celor 106 tulpini izolate în perioada ianuarie - decembrie 2013. Tulpinile au provenit de la pacienți internați în secțiile de terapie intensivă, medicală sau chirurgie din IPMN. Prelevatele clinice din care s-au izolat aceste tulpini au fost: aspirate bronșice (145), spute

(39), lichide pleurale (16), urină (6), puroaie de plagă (5) și hemoculturi (2).

Diagnosticul bacteriologic s-a efectuat prin cultivarea produselor patologice pe geloza sânge 5% și pe mediul CLED și prin incubarea culturilor pentru 18-24 de ore la 37°C în aerobioză. Izolarea și identificarea culturilor obținute s-au efectuat pe baza testelor biochimice pe mediile multitest și creșterea la 42°C, ca și prin identificarea pe galerii API NE (BioMerieux).

Atunci când au fost izolate duplicate pentru același pacient, în scopul analizei statistice a fost luată în calcul doar prima tulpină de *A. baumannii* izolată.

Testarea sensibilității la antibiotice s-a efectuat prin metoda disc difuziei Kirby Bauer pe mediul Mueller Hinton, în concordanță cu ghidul CLSI 2013<sup>6</sup> și folosind microcomprimat Liofilchem (Italia). Densitatea inoculului pentru antibiogramă, de 0,5 MacFarland, a fost determinată cu ajutorul densimatului.

Tulpinile de referință față de care s-a testat comparativ sensibilitatea la antibiotice au fost *Escherichia coli* ATCC 25922 și *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, furnizate de firma Liofilchem.

Antibioticele testate au fost: cefoperazona cu sulbactam, cefepim, carbenicilina, tobramicina, amikacina, netilmicina, gentamicina, colistin, ciprofloxacina, levofloxacina, piperacilina cu tazobactam, imipenem, meropenem, ceftazidim și ceftriaxon.

Antibioticele testate pentru care interpretarea diamețrelor de sensibilitate a indicat o sensibilitate intermediară au fost considerate ca rezistente.

## Rezultate

În anul 2012, în IPMN au fost izolate 107 tulpini de *A. baumannii*, iar în 2013 un număr de 106 tulpini (total: 213 tulpini).

Prelevatele clinice din care s-au izolat tulpinile de *A. baumannii* au fost: aspirate bronșice 145 (68%), spute 39 (18,3%), lichide pleurale 16 (7,5%), urină 6 (2,8%), puroi de plagă 5 (2,3%) și hemoculturi 2 (0,9%) (figura 1).

Structura pe secții a fost următoarea: 71 de tulpini din ATI, 30 din secțiile medicale și 6 din chirurgie (figura 2).

Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *A. baumannii* izolate în 2012 și 2013 este redată în tabelul I și figura 3.

Tabelul I

Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *A. baumannii* izolate în 2012 și 2013

Antibiotice	Tulpini rezistente	
	Nr.	%
Carbapeneme (Imipenem și/sau Meropenem)	160	75,1%
Carbenicilina (CAR)	186	87,3%
Cefoperazona cu sulbactam (CES)	181	84,9%
Cefepim (FEP)	142	66,6%
Ceftazidim (CAZ)	169	79,3%
Ceftriaxon (CRO)	186	87,3%
Colistin (CT)	2	0,9%
Gentamicina (GN)	91	42,7%
Tobramicina (TOB)	76	35,6%
Amikacina (AK)	107	50,2%
Netilmicina (NET)	96	45%
Fluoroquinolone (CIP și LEV)	157	73,7%
Piperacilina cu tazobactam (TZP)	133	62,4%

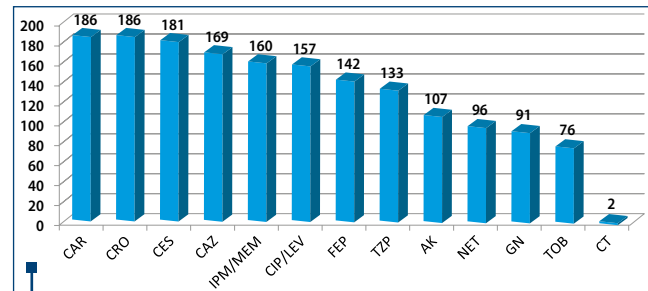


Figura 3. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *A. baumannii*

Datele obținute în urma analizei rezistențelor la tulpinile de *A. baumannii* izolate în laboratorul de bacteriologie al IPMN arată că rezistența acestei bacterii la antibiotice este mare.

Raportul de supraveghere al rezistenței la antimicrobiene publicat de ECDC în anul 2012<sup>17</sup> este efectuat doar pe trei dintre clasele principale de antibiotice pentru *A. baumannii*, respectiv pentru carbapeneme (imipenem, meropenem și doripenem), fluoroquinolone (ciprofloxacina și levofloxacina) și aminoglicozide (gentamicina, tobramicina și amikacina).

Luând în considerare doar aceste clase de antibiotice, rezistența calculată în perioada 2012-2013 în IPMN este următoarea: carbapeneme 68% (exceptând doripenem, care nu este înregistrat în România), fluoroquinolone 75% și aminoglicozide 34% (figura 4).

Rezistențele găsite de noi pentru aminoglicozide, carbapeneme și fluoroquinolone sunt mai mici decât cele publicate în raportul ECDC pentru România în anul 2012, dar

sunt comparabile cu cele ale Bulgariei și semnificativ mai mici decât cele din Grecia.

În studiul nostru există însă multe rezistențe combinate la cele 3 clase de antibiotice și am găsit și 93 de tulpini de *A. baumannii* cu rezistență totală la toate cele 3 clase de antibiotice, aceste tulpini prezentând sensibilitate doar la colistin. În cei doi ani analizați au fost semnalate și două tulpini de *A. baumannii* cu rezistență și la colistin.

## Concluzii

*A. baumannii* este un agent patogen ce devine tot mai rezistent, chiar și la cele mai noi antibiotice apărute. El are o abilitate deosebită de a supraviețui în mediul spitalicesc și de a determina infecții nozocomiale.

În studiul nostru nu am găsit diferențe semnificative ale rezistențelor la tulpinile izolate din secția de terapie intensivă față de cele provenite din secțiile medicală sau de chirurgie.

Studiul a mai arătat că există un număr mare de tulpini de *A. baumannii* cu rezistență la toate antibioticele testate, colistin rămânând în aceste cazuri singurul antibiotic activ și devenind antibioticul de ales în tratarea acestor infecții.

În condițiile în care se constată o rată crescută a tulpinilor de *A. baumannii* multirezistente la antibiotice, se impune o utilizare mai judicioasă a antibioticelor cu spectru larg, dar și o revizuire a protocoalelor de control al infecțiilor, astfel încât să se poată limita răspândirea tulpinilor multirezistente în cadrul instituțiilor spitalicești. ■

## Bibliografie

- Dijkshoorn L, Nemeș A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Dec 5 (12): 939-951.
- Agodi A, Zarrilli R., Brachitta M., Anzaldi A., Di Popolo A., Mattaliano A., Ghiraldi E., Travail S. Alert surveillance of intensive care unit acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 241-247.
- Joly-Guillou M. L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11: 868-873.
- L-Y. Huang, T-L. Chen, P-L. Lu, C-A. Tsai, W-L. Cho, F-Y. Chang, C-P. Fung and L.K. Siu. Dissemination of multiresistant, class 1 integron-carrying *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2008, 14: 1010-1019.
- A. Osterburg, J. Gardner, S. H. Hyon, A. Neely and Gg. Babcock. Highly antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates are killed by the green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate(EGCG). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 341-346.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement, Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI M100-S23, 2013.
- Li J, Rayner CR, Nation RL et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2946-2950.
- S. Le Hello, V. Falcot, F. Lacassin, F. Baumann, P. Noedmann and T. Naas. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in New Caledonia. *Clin Microbiol Infect* 2008, 14: 977-981.
- L. Silvia Munoz-Price, M.D., & Robert A. Weinstein, M.D. *Acinetobacter* Infection. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 12: 1271-1281.
- Anton Y. Peleg, Harald Seifert and David L. Paterson. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, 21(3): 538-582.
- Vikas Manchanda, Sinha Sanchaita and NP Singh. Multidrug Resistant *Acinetobacter*. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2010 Sep-Dec; 2 (3): 291-304.
- Fournier PE, Riche H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 692-699.
- Aoife Howard, Michael O'Donoghue, Andrey Feeney and Roy D. Sleator. *Acinetobacter baumannii*. An emerging opportunistic pathogen. *Land Bioscience*. 2012. Virulence 3:3, 243-250.
- Emmanuele Durante-Mangoni, Raffaele Zarrilli. Global Spread of Drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiol*, 2011. 6 (4): 407-422.
- Ioannis K. Neonakis, Demetrios A. Spandidos, Ethimia Petinaki. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* a review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 37, Issue 2, February 2011, p. 102-109.
- Federico Perez, Andrea M. Hujer, Kristine M. Hujer, Brooke K. Decker, Philip N. Rather and Robert A. Bonomo. Global Challenge of Multi-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemoter*. 2007, 51(10): 3471.
- ECDC Surveillance report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012.