

# STAFILOCOCUL AURIU METICILINO-REZISTENT. EPIDEMIOLOGIE, IDENTIFICARE BACTERIOLOGICĂ, ASPECTE TERAPEUTICE

Elena Gărăjeu\*, Elisabeta Benea\*

## REZUMAT

Infecțiile cu stafilococ auriu metilino-rezistent (SAMR), considerate infecții nosocomiale, constituie o problemă de sănătate publică în multe țări. Rezolvarea ei se poate obține numai printr-o corectă identificare a SAMR în laborator, urmată de măsuri terapeutice adecvate și o politică globală de igienă spitalicească.

În acest articol prezentăm principalele aspecte legate de identificarea bacteriologică și de terapia infecțiilor cu SAMR. Tratamentul infecțiilor cu SAMR este dificil datorită multirezistențelor la antibiotice pe care acesta le prezintă. Singurul antibiotic la care nu s-a descris până în prezent rezistență este Vancomicina, iar pentru Fosfomicină, Acid fusidic și Rifampicină de obicei mai puțin de 50% din sușe sunt rezistente.

**Cuvinte cheie:** SAMR, rezistența la antibiotice, glicopeptide, fosfomicină, acid fusidic, rifampicină.

## ABSTRACT

### Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. Epidemiology, bacteriological typing, therapeutic aspects

The Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections, considered as nosocomially infections, represent a public health problem in many countries. This problem can be solved only by a correct typing of MRSA, followed by appropriate therapeutic measures and by an overall politics of hospital hygiene.

This paper presents the main aspects of the bacteriological typing and therapy of MRSA infections. The treatment of MRSA infections is difficult, due to its multiresistances to antibiotics. The only antibiotic for which there is no resistance described in MRSA up to this moment is Vancomycin. For the Fosfomicin, the Fusidic acid and the Rifampicin less than 50% of the strains are usually resistant.

**Key words:** MRSA, resistance to antibiotics, glycopeptide, fosfomicin, fusidic acid, rifampicin.

## Epidemiologia infecțiilor cu SAMR

Frecvența infecțiilor cu SAMR variază mult de la o țară la alta. Într-un studiu european desfășurat în 1990 - 1991 în 10 țări frecvența a fost peste 30% în Italia, Franța, Spania și sub 1% în țările scandinave (1). (tabelul I).

**Tabelul I** Frecvența SAMR printre  
7359 sușe de S. aureus  
în studiul european 1990 - 1991

Țara	% SAMR	% SAMR rezistent la rifampicină	% SAMR rezistent la FQ
Global	13	/	/
Italia	34,4	58	84
Franța	33,6	54	96
Spania	30,3	40	85
Belgia	25,1	19	92
Austria	21,6	17	83
Germania	5,5	14	93
Elveția	1,8	0	53
Olanda	1,5	/	/
Suedia	0,3	/	/
Danemarca	0,1	/	/

Trebuie subliniate variațiile importante ale frecvenței infecțiilor cu SAMR în funcție de tipul spitalului (universitar, regional, de convalescență etc.), precum și în funcție de selecție, frecvența cea mai mare fiind în secțiile de terapie intensivă (2). (tabelul II)

**Tabelul II** Frecvența SAMR în funcție  
de secție (ancheta AP - HP  
aprilie - mai 1993)

	SA (nr. total)	SAMR (nr.)	SAMR (%)
Toate spitalele	1861	786	42,2
● Spitale de scurt sejur (n=28)	1512	608	41,0
Maternitate-pediatrie	90	15	16,7
Medicală	495	171	34,6
Chirurgie	380	146	38,4
ATI pediatrie	26	15	57,7
ATI medicală	178	88	49,4
ATI chirurgie	138	85	61,6
● Spitale de mediu-lung sejur (n=16)	349	178	51

În analiza epidemiologică a bacteriilor multirezistente, este important de a diferenția infecțiile, colonizările, portajul.

\* Dr. Elena Gărăjeu - medic rezident, Dr. Elisabeta Benea - medic primar, șef de secție, asistent universitar, Clinica I de Boli infecțioase „Colentina”, U.M.F. „Carol Davila”, București

Este de asemenea necesar de a ști dacă colonizarea asimptomatică este predictivă pentru dezvoltarea unei infecții.

Într-un studiu prospectiv spaniol s-a constatat că există o bună corelație între locul de infecție și locul de colonizare cu SAMR, cu excepția pielii (3) (tabelul III).

**Tabelul III Distribuția în funcție de locul de infecție și de colonizare (3)**

Locul	Infecții % (n=580)	Colonizări % (n=165)	Total % (n=745)
Plagă operatorie	22,1	20,0	21,6
Urină	19,1	20,6	19,5
Piele	17,2	42,4	22,8
Sânge	15,7	/	12,2
Plămân	14,0	12,1	13,6
Cateter intravenos	3,8	3,0	3,6
Altele	8,1	1,9	6,7

#### Riscul de infecție cu SAMR crește cu portajul nazal.

Într-un studiu (4) făcut într-o secție de reanimare procentajul de infecții cu SAMR a fost de 25% la purtătorii persistenți, 17,6% la purtătorii tranzitorii și numai 2,5% la non purtători. Aceste date au fost confirmate de un alt studiu desfășurat pe o perioadă de trei ani într-un serviciu de lung sejur. În plus s-a făcut o comparație între SAMR și SAMS: 25% din purtătorii de SAMR devin infectați versus 4% din purtătorii de SAMS. **73% din infecțiile cu SAMR provin din pacienții purtători în timp ce pentru SAMS nu există o relație între infecție și portaj (5).**

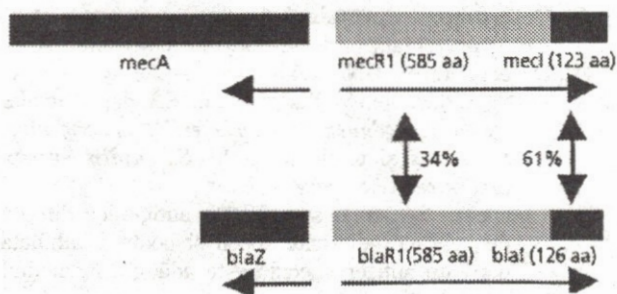
Majoritatea studiilor in vitro și pe modele animale au demonstrat că SAMR nu prezintă factori de virulență particulari comparativ cu SAMS, având aceleași proprietăți de aderență și patogenitate (6). **Studiile clinice ce au comparat infecțiile cu SAMR și SAMS nu au arătat o diferență semnificativă în ceea ce privește tipurile de infecții întâlnite și mortalitatea între cele două grupe de pacienți. În schimb, mortalitatea în infecțiile cu SAMR este direct legată de dificultățile terapeutice legate de multirezistența sușelor și de rapiditatea instituirii unei antibioterapii adaptate (7).**

Rezervorul de SAMR este în special uman. Sușele sunt selecționate sau introduse de pacienți infectați sau colonizați. Pielea, mâinile, perineul, axilele, nasul și gâtul sunt sediile preferențiale. Transmiterea se face cel mai frecvent de la pacient la pacient, prin intermediul personalului prin manuportaj. Transmiterea se poate face și plecând de la personalul medical colonizat cu SAMR. În acest caz SAMR este transmis de o singură persoană la mai mulți pacienți. Transmiterea de la pacient la pacient prin intermediul materialelor insuficient dezinfectate (paturi, mese, endoscoape, stetoscoape, tensiometre etc.) a fost descrisă și este incriminată mai ales în persistența epidemiilor. Transmiterea SAMR prin aer este posibilă, dar rar.

## Recunoașterea SAMR în laborator

### Baza genetică a rezistenței la meticilină

**A. PBP cu afinitate redusă pentru penicilinele M:** PBP2a este principalul mecanism de rezistență la meticilină. Gena ce codează această proteină este gena *mecA*. Expresia genei *mecA* este reglată de cel puțin două sisteme: sistemul *mecI - mecR*, situat în amonte de gena *mecA* și sistemul *blaI - blaR1*, situat în amonte de gena *blaZ* pe plasmida „penicilinază“ (fig. 1)



**Fig. 1. Schema bazei genetice a rezistenței stafilococului auriu la meticilină**

Produsul genei *blaI* inhibă transcripția genei *blaZ*, iar produsul genei *blaR1* este antirepresor. Acest sistem controlează nu numai expresia genei *blaZ*, dar și expresia genei *mecA*. Totuși, pierderea plasmidei „penicilinază“ nu este întotdeauna asociată cu pierderea caracterului inductibil al expresiei genei *mecA*, sugerând existența unui al doilea sistem reglator: *mecI - mecR1*. Produsul genei *mecI* este represorul genei *mecA*, iar produsul genei *mecR1* este antirepresorul (coinductorul) genei *mecA*.

Sușele cu sistemul *mecI - mecR1* funcțional pot apare oxa-S. Majoritatea sușelor de SAMR au un sistem *mecI - mecR1* nonfuncțional.

### B) Alte mecanisme de rezistență

Există sușe fără gena *mecA* cu CMI 2 - 4 μg/ml (sensibilitate intermediară).

1. Hidroliza oxacilinei de către o β-lactamază produsă în cantitate foarte mare

- dacă se elimină plasmida sau dacă adăugăm IBL, CMI revine la valori scăzute.

- aceste sușe se numesc BORSA (borderline).

2. Modificarea afinității PBP1 și PBP2, cu creșterea nivelului CMI, care nu va fi influențat de prezența unui IBL.

- aceste sușe se numesc MODSA (modified).

3. Producerea unei meticilinaze sau oxacilinaze având ca substrat privilegiat meticilina și oxacilina.

### Teste bacteriologice utilizate pentru identificarea SAMR

SAMR sunt coci Gram pozitivi, aero-anaerobi, catalazo-pozitivi, care prezintă de obicei caracterele fenotipice ale SA. Ei pot totuși să prezinte deficiențe în expresia acestor caractere, putând antrena o identificare eronată ca stafilococ coagulazo-negativ.

**1. Determinarea coagulazei**

- este testul principal de identificare a SA
- permite identificarea majorității SAMR, dar unele sușe nu produc coagulază liberă; identificarea se face în acest caz prin alte teste.

**2. Determinarea factorului de afinitate pentru fibrinogen**

- permite identificarea SA, dar 1 - 10% din sușele de SAMR nu produc factor de afinitate pentru fibrinogen.
- alte specii de stafilococ pot da rezultate pozitive cu această tehnică: *S. schleiferi* subsp. *schleiferi*, *S. lugdunensis*, *S. intermedius*.

**3. Determinarea proteinei A**

- este prezentată la peste 90% din sușele de SA

**4. Determinarea DNA-zei**

- este produsă de 95% din sușele de SA, dar și de alte specii: *S. lugdunensis*, *S. schleiferi*, *S. intermedius*, *S. hyicus* și unele sușe de *S. capitis* subsp. *ureolyticus* și *S. caprae*.
- nucleaza SA are o specificitate antigenică diferită de cele ale celorlalte specii și poate fi inhibată dacă un antiser specific este adăugat în mediul de detecție.

**5. Testele ce permit determinarea simultană a mai multor caractere apar în tabelul IV.**

Sensibilitatea de detectare a SAMR cu aceste teste este de 95%.

**Tabelul IV** Teste ce permit determinarea SAMR

	Factor de afinitate pentru fibrinogen	Proteina A	Polizaharide capsulare serotipurile 5 și 8	Antigenul 18
Pastorex Staph - Plus (Sanofi Diagnostics Pasteur)	+	+	+	
Slidex Staphkit (BioMérieux)	+	+		+
Staphylex (Uripath)	+	+		

În concluzie, identificarea *S. aureus* în raport cu speciile „coagulazo negative” nu trebuie să se bazeze pe un singur test fenotipic cum ar fi coagulaza sau factorul de afinitate pentru fibrinogen, ținând cont de existența de sușe deficiente pentru producerea uneia sau alteia din aceste exoproteine. Aceasta este cu atât mai adevărat pentru SAMR pentru care sunt descrise deficiențe multiple, punând astfel probleme de identificare.

**Detectarea rezistenței la metilicilină****1. Detectarea în mediu cu geloză**

- penicilina M testată în mod obișnuit este oxacilina.

Pe mediu cu geloză Mueller-Hinton cu 5% NaCl, rezistența se caută folosind un disc de oxacilină încărcat cu 5 μg și un inoculum de 10<sup>5</sup> UFC și se incubează la 35°C timp de 24 - 48 de ore. O sușă de *S. aureus* este considerată

rezistentă la oxacilină dacă diametrul de inhibiție este mai mic de 20 mm.

Este foarte importantă **detectarea rezistenței heterogene**.

**Rezistență omogenă:** 100% din bacteriile unei sușe-mamă posedând gena *mecA* sunt rezistente, adică capabile de a crește în prezența unei concentrații de oxacilină mai mare de 4 mg/l sau a unei concentrații de metilicilină peste 10 mg/l.

**Rezistență heterogenă:** cel puțin o bacterie din 10<sup>4</sup> - 10<sup>7</sup> bacterii ale unei sușe exprimă această rezistență. În acest caz diametrul de inhibiție în jurul discului de oxacilină poate fi important, dar trebuie ținut cont de prezența de microcolonii în această zonă.

**2. Determinarea CMI**

CMI poate fi determinată în mediu cu geloză Mueller-Hinton suplimentat în NaCl, incubat la 35°C timp de 18 ore. O sușă de *S. aureus* este considerată rezistentă la oxacilină dacă valoarea CMI este mai mare de 2 mg/l.

**3. Detectarea rezistenței prin fluorescență**

- rezistența SAMR poate fi detectată în 4 ore folosind testul MRSA BBL Crystal (Becton Dickinson).

În caz de creștere bacteriană în prezența oxacilinei consumul de oxigen din mediu antrenează activarea unui indicator fluorescent ușor detectabil. Testul este sensibil și specific.

**4. Detectarea prin tehnici de biologie moleculară**

Prin amplificare genică (PCR), este posibilă detectarea prezenței genei *mecA*. Rezultatul nu ține cont de caracterul omogen sau heterogen al expresiei rezistenței.

Corelația între tehnicile fenotipice și cele utilizând PCR este în general excelentă.

\* Excepțional gena *mecA* este detectată la sușe meti-S.

\* Există și sușe meti-R ce nu au gena *mecA*. Aceste sușe sunt de obicei tipul fag V, sensibile la gentamicină contrar majorității SAMR și sensibile la aminopeniciline + IBL.

Totuși dacă CMI oxacilinei față de *S. aureus* sunt realizate în mediu fără sare, aceste sușe apar sensibile la acest antibiotic. Sarea favorizează în acest caz hiperproducția de β-lactamază, care este la originea falsei rezistențe la oxacilină în mediu hiper-sărat.

**Antibioticele testate pentru determinarea fenotipului de rezistență al SAMR**

SAMR sunt în general multirezistenți la antibiotice, mai ales la aminozide, tetraciline, macrolide - lincosamide și quinolone. Cu excepția glicopeptidelor care rămân întotdeauna active, antibioticele pentru care rezistența poate fi mai mică de 20% din sușe sunt: cloramfenicol, rifampicină, cotrimoxazol, fosfomicină, pristamicină, acid fusidic. Pentru a caracteriza rezistența la antibiotice a sușelor de SAMR, este util de a testa următoarele antibiotice:

**Aminozide:** Kanamicină - Amikacină, Gentamicină - Netilmicină, Tobramicină. Fenotipurile de rezistență **KTG(A)(Nt)** este frecvent la SAMR datorită unei enzime bifuncționale ce inactivează toate aminozidele.

**Macrolide - lincosamide - streptogramine:** eritromicina, lincomicina și pristamicina.

Principalele fenotipuri de rezistență sunt:

**MLSb inductibil** rezistent la macrolide C14, C15. Un fenomen de antagonism prin inducere de rezistență este observat între eritromicină și alte antibiotice din grupul MLS.

**MLSb constitutiv** rezistent la toate macrolidele, lincosamidele și streptograminele B. Rămâne sensibil la streptograminele A.

**MLSb + Sa** rezistent la toate antibioticele grupului MLS.

**Sa** rezistent la streptogramine A (ceea ce îi conferă rezistență la asocierea Sa + Sb).

**Tetraciclină: tetraciclina și minociclina.** Este posibil să existe un rezultat diferit pentru cele două antibiotice.

**Fluoroquinolone: pefloxacină.** Rezistența fiind încrucișată între diferitele fluoroquinolone, poate fi studiat un singur reprezentant al acestei clase.

Cloramfenicol, fosfomicină, cotrimoxazol, rifampicină, acid fusidic.

**Glicopeptide: vancomicină și teicoplanină,** cu determinarea CMI mai ales pentru teicoplanină (proastă concordanță între diametrul de inhibiție prin metoda discurilor și CMI).

### Markeri epidemiologici

Markerii epidemiologici permit definirea gradului de clonalitate a sușelor izolate într-un context epidemic în raport cu sușe maror. Ei completează ancheta epidemiologică aducând informații esențiale privind natura mono- sau multi-clonală a unei epidemii.

**1. Lizotiparea:** determinarea tipurilor prin atacul specific al bacteriofagilor.

**2. Serotiparea:** utilă pentru diferențierea sușelor non lizotipabile.

**3. Profilul de rezistență la antibiotice:** selecționând câteva antibiotice care sunt obiectul unei mari variabilități de răspuns la sușele unei specii date, se poate stabili o matrice de similitudini între sușe.

**4. Profilul de izoenzime:** esterazele sunt enzimele cel mai frecvent studiate, pentru că ele prezintă un polimorfism electroforetic ridicat.

**5. Profilul de restricție prin electroforeză în câmp pulsant:**

ADN-ul cromozomic scindat de endonucleaza de restricție *SmaI*, generează 15 - 20 de fragmente de ADN cromozomic ce pot fi separate prin electroforeză în câmp pulsant. Această tehnică reproductibilă are o mare putere discriminatorie. Ea a permis distingerea sușelor având aceeași antibiogramă. Tinde să devină tehnica de referință.

**6. Ribotiparea:**

Studiul polimorfismului de restricție al genelor cromozomice ce codează ADN-ul ribozomal. Această tehnică este mai puțin discriminatorie decât electroforeza în câmp pulsant și decât lizotiparea.

**7. Polimorfismul genomic generat prin amplificare genică (PCR):**

Existența unor secvențe ce se repetă, situate în diferite locuri în cromozomul sușelor permite amplificarea prin PCR a unor fragmente de ADN de talie variabilă, ce pot fi separate prin electroforeză. Capacitatea discriminatorie a acestei tehnici este considerată foarte performantă comparativ cu celelalte tehnici de tipaj.

## Principii de tratament în infecțiile cu SAMR

### Antibiotice utilizabile în infecțiile cu SAMR

SAMR sunt caracterizați prin multirezistență la antibiotice. În plus SAMR trebuie considerat ca fiind rezistent la toate  $\beta$ -lactaminele disponibile în momentul actual. Numai un număr limitat de antibiotice rămâne activ pe SAMR:

**1. Anti-stafilococice majore de referință utilizabile în primă intenție**

**Glicopeptide: Teicoplanina și Vancomicina:** nu s-au descris până în prezent SAMR rezistenți la Vancomicină în vivo, s-au descris doar SAMR toleranți la Teicoplanină (in vitro s-au obținut stafilococi Vanco-R prin transfer de gene de la enterococul rezistent la vancomicină) (9). Glicopeptidele rămân baza tratamentului de atac în infecțiile acute cu SAMR, ele implicând calea parenterală.

**2. Anti-stafilococice majore utilizabile în asociere (non constant active pe SAMR): Acid fusidic, Fosfomicina, Rifampicina.** Rezistența la aceste antibiotice variază în funcție de epidemiologia locală, dar în general sunt active în peste 50% din cazuri. Ele nu trebuie niciodată utilizate în monoterapie în cursul unui tratament de atac pentru a evita selecția de mutanți rezistenți, putând fi eventual asociate glicopeptidelor. Aceste trei antibiotice au o bună difuzie extravasculară și sunt disponibile pentru administrarea parenterală.

**3. Anti-stafilococice eventual utilizabile în continuarea unei antibioterapii inițiale: Pristinamicina și Cotrimoxazol.** Nu există date clinice convingătoare care să autorizeze folosirea acestor antibiotice în tratamentul de atac al infecțiilor acute. Ele nu trebuie utilizate decât în continuarea unui tratament de atac, pentru a permite o administrare per os a unui tratament prelungit. Folosirea lor trebuie făcută cu prudență, mai ales în monoterapie, pentru că experiența clinică în infecțiile cu SAMR este redusă.

**4. Anti-stafilococice utilizabile în funcție de epidemiologia locală: Aminoglicozidele și Fluoroquinolonele.** Rezistența la aceste antibiotice a SAMR depășește în unele țări 90% (1, 8), utilizarea lor fiind fără interes în aceste condiții. Totuși date recente arată apariția de clone de SAMR care sunt sensibile la gentamicină, readucând în discuție utilizarea aminoglicozidelor, mai ales în asociere cu glicopeptide. De aceea cunoașterea epidemiologiei locale privind rezistența SAMR la aceste antibiotice este foarte importantă.

### Modalități terapeutice inițiale în infecțiile acute cu SAMR

● De regulă, tratamentul inițial trebuie întotdeauna să conțină un glicopeptid.

● Monoterapia cu glicopeptide este posibilă. Interesul asocierii unui alt antibiotic la un glicopeptid nu a fost demonstrat în mod convingător în clinică.

**Biterapia:** deși interesul biterapiei nu a fost demonstrat de studiile clinice, există argumente teoretice pentru utilizarea ei în infecțiile grave cu SAMR:

- ameliorarea vitezei de bactericidie (mai ales pentru aminozide, dacă sușa este sensibilă);

- obținerea unui efect sinergic in vitro, variabil în funcție de sușă și de antibioticul asociat glicopeptidelor.

Utilizarea unui antibiotic cu difuzie extravasculară importantă, în asociere cu glicopeptide, poate expune la risc de monoterapie în anumite localizări ale infecției în care glicopeptidele ajung mai greu, ducând rapid la selecția mutanților rezistenți (mai ales pentru rifampicină și ac. fusidic, dar și pentru fosfomicină).

Durata biterapiei nu este bine stabilită, ea fiind de obicei 2 săptămâni dacă se asociază aminoglicozide (factorul limitant fiind toxicitatea lor renală) și 2 - 4 săptămâni dacă se asociază alt antibiotic (în funcție de gravitatea infecției).

În tratamentul inițial nu este permisă utilizarea antibioterapiei pe cale orală (până în prezent nu există o validare clinică pentru tratamentul oral).

Tratamentul inițial este prezentat în **tabelul V**.

**Tabelul V**                      **Tratamentul inițial al infecțiilor acute cu SAMR la adult (8)**

Tipul de infecție	Schema terapeutică	Remarci
Septicemie fără localizări secundare	Vancomicină (15 mg/kg/12 h sau 7,5 mg/kg/6h) sau Teicoplanină 6 mg/kg/12 h de 3 ori apoi 6 mg/kg/24 h	- monoterapie posibilă - durata tratamentului: 2 săpt.
Endocardita infecțioasă	Vancomicină 7,5 mg/kg/6 h sau Teicoplanină 6 mg/kg/12 h 4 zile apoi 6 mg/kg/24 h + Fosfomicină 4 g/8 h sau Ac. fusidic 500 mg/8 h sau Rifampicină 10 mg/kg/12 h	- durata tratamentului: 4 - 6 săptămâni - trebuie să se prevadă triterapie (glicopeptid + 2 antibiotice) în endocarditele pe proteză valvulară
Infecție osteoarticulară acută	Teicoplanină 6 mg/kg/12 h de 3 ori apoi 6 mg/kg/24 h sau Vancomicină 15 mg/kg/12 h sau 7,5 mg/kg/6 h + Fosfomicină (4 g/8 h) sau Ac. fusidic sau Rifampicină	- Teicoplanina are o bună difuzie osoasă - risc de selecție de mutanți rezistenți cu ac. fusidic sau rifampicină - posibilitate de tratament prelungit ambulator cu teicoplanină 1 inj. IM/zi
Meningită	Vancomicină per fuzie continuă 40 mg/kg/24h sau Teicoplanină 12 mg/kg/24 h + Fosfomicină (4 g/8 h) sau Rifampicină sau Cefotaxim (100 mg/kg/24 h) + Fosfomicină (4 g/8 h)	- experiența clinică privind administrarea glicopeptidelor în perfuzie continuă este limitată. Pare să favorizeze obținerea de concentrații eficiente în LCR. Acest mod de administrare trebuie să rămână pentru moment ca o indicație excepțională și prudent utilizată. - experiența clinică este limitată în ceea ce privește asocierea β-lactamină - fosfomicină. Această schemă trebuie rezervată indicațiilor excepționale. - durata tratamentului: > 2 săptămâni.

### Tratamente prelungite

Pentru tratamente ce depășesc 3 - 4 săptămâni menținerea tratamentului inițial pe cale intravenoasă poate fi dificil. Rămâne totuși posibil administrarea unui glicopeptid, teicoplanina, pe cale intramusculară, cu păstrarea parametrilor farmacocinetici. Această alternativă are un interes particular în infecțiile osoase grave și/sau cronice.

Utilizarea antibioticelor ce pot fi administrate oral (acid fusidic, cotrimoxazol, rifampicină, pristinamicina și fluoroquinolonele), singure sau în asociere, trebuie făcută cu prudență din cauza datelor clinice limitate în acest sens. Folosirea lor este posibilă:

- după un tratament inițial IV cu un glicopeptid la doze corecte, de cel puțin 2 săptămâni;
- dacă infecția a fost controlată prin tratamentul inițial;

- în tratamentul de întreținere al infecțiilor osoase cronice.

### Există alternative la utilizarea glicopeptidelor?

**Ținând cont de eficacitate și experiență clinică, nu există alternativă satisfăcătoare la utilizarea glicopeptidelor ca element de bază al antibioterapiei inițiale dintr-o infecție acută.**

Utilizarea unei soluții alternative nu poate fi avută în vedere decât în caz de intoleranță sau de alergie dovedită la glicopeptide și în situații clinice foarte particulare.

Dintre antibioticele active pe SAMR unele nu pot fi folosite decât în asocieri: fosfomicina, ac. fusidic, rifampicină. Alte antibiotice (Cotrimoxazol, pristinamicina) nu pot constitui o alternativă valabilă pentru că eficacitatea lor

clinică nu este bine stabilită (în acest caz) și pentru că se administrează oral.

Asocierile dintre  $\beta$ -lactamine și inhibitorii de  $\beta$ -lactamază au dat unele rezultate in vitro și în experimente pe animale, dar rămân deocamdată de domeniul cercetării.

Singura alternativă de luat în considerare rămâne asocierea **fosfomicină +  $\beta$ -lactamine**. In vitro s-a demonstrat că fosfomicina restaurează activitatea  $\beta$ -lactaminelor (oxacilină, cefotaxim, ceftriaxon, cefamandol, imipenem) pe SAMR. Asociația este sinergică dacă sușa este sensibilă la fosfomicină. Experiența clinică este însă limitată și utilizarea unei astfel de asocieri trebuie făcută cu prudență.

### Strategia de control a diseminării SAMR

Tratamentul antibiotic curativ exclusiv, nu permite controlul diseminării sușelor de SAMR în instituțiile sanitare! De aceea în caz de epidemii trebuie luate o serie de măsuri pentru prevenirea diseminării sușelor de SAMR între pacienți. Aceste măsuri apar în tabelul VI.

**Tabelul IV**                      **Strategia de control a diseminării SAMR**

Prevenirea diseminării sușelor între pacienți	Antibioterapie curativă sistemică
<ul style="list-style-type: none"> <li>- spălarea mâinilor</li> <li>- izolarea pacienților infectați sau colonizați</li> <li>- igiena riguroasă a îngrijirilor medicale</li> <li>- depistarea pacienților purtători asimptomatici în caz de epidemii</li> <li>- depistarea purtătorilor în personalul medical-eliminarea rezervoarelor colonizate:               <ul style="list-style-type: none"> <li>● îngrijiri locale, antisepsie: plăgi, escare, piele</li> <li>● antibioterapie locală (rezervor nazal)</li> <li>● antibioterapie sistemică (rezervor urinar) în situații epidemice sau în caz de colonizare prelungită</li> </ul> </li> <li>- supraveghere epidemiologică activă a izolărilor de SAMR în laborator (infecții/colonizări/ caracter importat sau dobândit).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul infecțiilor</li> <li>- eliminarea rezervoarelor constituite de locurile infectate</li> </ul>

### BIBLIOGRAFIE

- 1 Voss A., Miletovic D., Wallranch-Schwarz C., Rosdahl V.T., Braveny I.: Methicillin resistant staphylococcus aureus in Europe, *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*: 1994, 13: 50 - 55.
- 2 Jarlier V.: Enquete Staphylocoques dorés et klebsielles à l'AP-HP (Avril-Mai 1993). *Bactéries Multirésistantes: les dossiers OPTION H/ Laboratoires ROUSSEL Mars 95*
- 3 Cuello R., Jimenez J., Garcia M., Arrogo P., Minguez D., Fernandez C., Cruzet F.: Prospective study of infection, colonisation and carriage of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in an Outbreak affecting 990 patients, *Eur. J. Clin. Inf. Dis.*, 1994; 13: 74 - 81.
- 4 Gutmann L.: Infections nosocomiales à staphylocoques dorés méthicilline résistant en réanimation: épidémiologie, facteurs de risque, *Actualités en réanimation et urgences Arnette ed.* 1992; 157 - 169
- 5 Muder R., Brennen C., Wagener M., Vickers R., Rihs J., Hancock G., Yee Y., Miller M.: Methicillin Resistant staphylococcal colonisation and infection in a long term care facility, *Ann. Intern. Med.* 1991, 114: 107 - 112
- 6 French G.L., Cheng A.F.B., Ling J.L.M., Mo P., Donnan S.: Hong Kong strains of methicillin resistant and methicillin sensitive Staphylococcus aureus have similar virulence, *J. Hosp. Infect.*: 1990, 15: 117 - 125
- 7 Hershow R., Khayr W., Smith N.A.: Comparaison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin resistant and methicillin sensitive staphylococcus aureus infections in a University Hospital, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*: 1992; 13: 587 - 593.
- 8 Micoud M., Bosseray A., Etienne J., Mallaret M.R., Manquat G., Vandenesch F.: Le staphylocoque Méti-R: un problème, des questions des réponses, *ed. Marion Merrell Dow*, 1995.
- 9 Tankovic J., Aubry-Damon H., Leclercq R.: Résistance aux antibiotiques autres que les beta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*, *Méd. Mal. Infect.*: 1997; 27, Spécial: 207 - 216