

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A PNEUMOCOCULUI

Partea a II-a. Rezistența la antibiotice a pneumococilor invazivi (PI) în București - 1994 - 1998: implicații terapeutice

Manuela Podani*, Olga Dorobăț**, Elena Mitache*, Marina Pană***

REZUMAT

Rezistența pneumococilor la penicilină, asociată adesea de rezistența și la alte antibiotice, reprezintă la ora actuală o problemă importantă de sănătate publică în întreaga lume. Studiul nostru, efectuat pe o perioadă de 5 ani, a urmărit stabilirea pattern-ului de rezistență a pneumococilor invazivi izolați în spitalele de boli infecțioase din București. Rezultatele au arătat existența unui nivel înalt de rezistență la penicilina (30,4% - difuzimetric).

Nivelul de rezistență la toate antibioticele testate a fost comparat cu rezultatele Centrului de Referință a Institutului Cantacuzino de la începutul anilor '90; s-a observat modul de evoluție al rezistenței pentru principalele antibiotice utilizate în clinica și implicațiile lor terapeutice.

Cuvinte cheie: pneumococ invaziv, pneumococ rezistent la penicilină, multirezistență la antibiotice.

ABSTRACT

Antibiotic resistance of invasive pneumococci isolated in Bucharest 1994 - 1998

Penicillin resistance in pneumococci, often associated to resistance to other antibiotics, represents nowadays an important problem of Public Health. Our study, conducted over a 5 year's period aimed resistance the establishment of the pattern of invasive pneumococci, isolated in Bucharest. The results showed a high level of penicillin resistance: 30,4% by diffusimetric method. We compared our results with the data from the Center of Reference for Streptococci, concerning the resistance in the early 90'. We noted the evolution trends of the resistance concerning the clinically most used antibiotics and commented their therapeutic implication.

Key words: invasive pneumococcus, penicillin resistant pneumococcus, multiresistance.

Prima raportare a unei tulpini de *S. pneumoniae* rezistentă la penicilina (PRP) a fost făcută în Australia în 1967. De atunci și până acum, relatările asupra PRP au devenit tot mai frecvente în toate colțurile lumii, urmate în paralel de apariția rezistenței și la alte antibiotice de uz curent în infecțiile pneumococice.

În 1977, în Africa de Sud se descrie prima tulpină de pneumococ multirezistent (penicilină, C1G, C2G, tetraciclină, eritromicină, clindamicină, cloramfenicol, rifampicină, cotrimoxazol-CTX) și de atunci problemele legate de rezistența la antibiotice se multiplică, cuprinzând toate continentele.

Anul 1993 aduce prima observație asupra unui pneumococ rezistent la C3G (cefalosporine de generația a 3-a), tot în Africa de Sud, urmată apoi de altele din SUA și Spania.

Rezistența la antibiotice a pneumococului nefiind un fenomen uniform nici în timp nici în spațiu, necesită o urmărire epidemiologică constantă în vederea stabilirii conduitei terapeutice celei mai adecvate în raport cu situația concretă existentă.

Scopul studiului nostru a fost de: a determina nivelul de rezistență al pneumococilor invazivi izolați în cele două spitale de boli infecțioase din București în ultimii 5 ani și de a stabili modul de evoluție al rezistenței la principalele antibiotice utilizate, prin compararea cu valorile rezistenței în 1991; a stabili schemele terapeutice cu probabilitatea cea mai mare de eficiență în cazul infecțiilor pneumococice cu diseminare sistemică.

Material și metodă:

Studiu retrospectiv a rezultatelor antibiogramelor a 237 de pneumococi invazivi izolați în București între 1994 - 1998

Antibiograme difuzimetrice (cf. standardelor NCCLS) efectuate în laboratoarele spitalelor Colentina și Dr. V. Babeș utilizând discuri de oxacilină (1 μg), penicilina, ampicilina, amoxicilina (+/- clavulanat), eritromicina, cloramfenicol, cotrimoxazol, tetraciclină, rifampicină, chinolone, C3G și altele, în funcție de laborator și moment.

Determinarea de CMI/CMB la penicilină prin metoda diluției și/sau E-test și serotipaj, efectuate la Centrul de Referință pentru Streptococi ai Institutului Cantacuzino, București.

Rezultate

Distribuția tulpinilor pneumococice după produsul de proveniență (tabel I) arată predominanța celor provenind din hemoculturi (HC) față de LCR, cu o pondere nesemnificativă a celor din lichid pleural (LP).

Tabel I

| | Spitalul Colentina | Spitalul V. Babeș | Total |
|-------|--------------------|-------------------|-------------|
| LCR | 47 | 45 | 92 (38,7%) |
| HC | 29 | 113 | 143 (60,3%) |
| LP | 2 | 1 | 3 (1%) |
| Total | 78 | 159 | 237 |

*Dr. Manuela Podani, medic primar; Dr. Elena Mitache, șef laborator - Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. M. Balș”, București

**Dr. Olga Dorobăț, șef laborator - Spitalul de Boli Infecțioase Dr. Victor Babeș, București

***Dr. Marina Pană - Institutul Cantacuzino, Centrul de Referință pentru Streptococi

Studiul repartiției pe ani a PI (Fig. 1) arată valori relativ constante, dar mici, ale numărului de tulpini adreseate la Centrul de Referință, cu o creștere semnificativă în ultimii doi ani. Din totalul de 237 de PI doar 88 (37%) au fost adreseate pentru studiu, Institutului Cantacuzino.

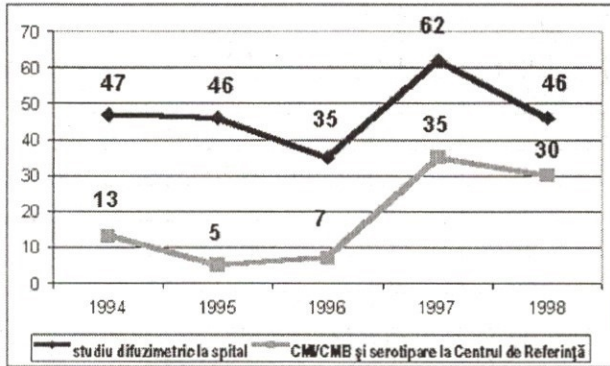


Fig. 1. Repartiția pe ani a PI izolați și adresați la Centrul de Referință

Studiul comparativ al PI rezistenți la penicilină prin metoda difuzimetrică (la spital) față de PI rezistenți, determinați prin CMI (fig. 2) a arătat valori deosebite în sensul unei rezistențe mai mari a PI adresați Centrului de Referință, foarte probabil printr-o selecție prealabilă a PI: provenind din infecții severe, cu profil de rezistență deosebit, de la imunodeprimați etc.

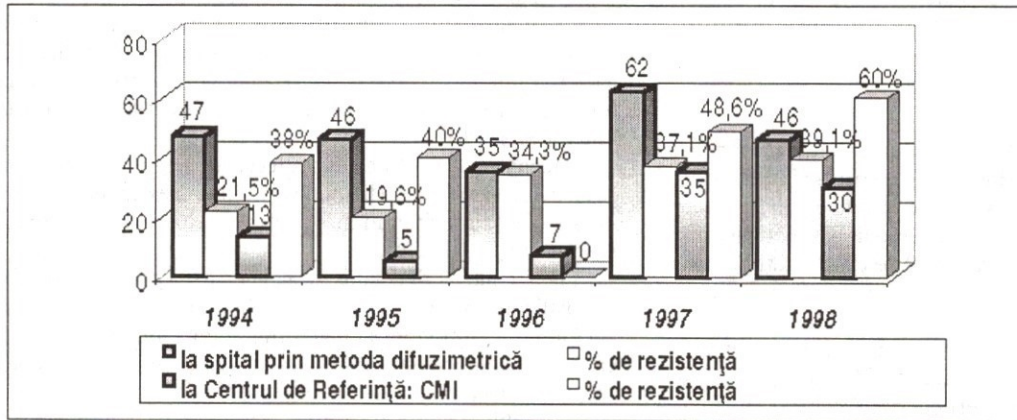


Fig. 2. Repartiția comparativă a PI rezistenți la penicilină prin metoda difuziei: disc de oxacilină (1 μg cf. NCCLS) și prin metoda diluției: CMI

Rezultatele obținute prin metoda difuzimetrică (figura 3) aplicată la toate cele 237 de tulpini studiate, au indicat un nivel de rezistență de 30,4% cu deosebiri între pneumococii din LCR: 23,3% și cei din HC: 41,7% fapt ce concordă cu datele din literatură.

Prin metoda CMI/CMB, s-au studiat doar 88 de tulpini, iar rezultatele au fost următoarele: 47,6% de PI cu rezistența diminuată la penicilina cu 20,4% PI înalt rezistenți (CMI > 4 mg/L) - vezi figura 4.

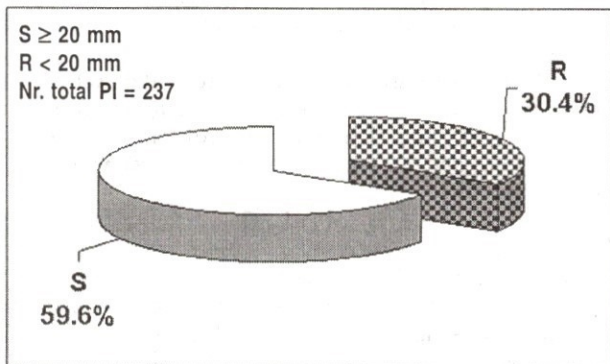


Fig. 3. Distribuția rezistenței la penicilină prin metoda difuzimetrică (disc de oxacilină 1 μg)

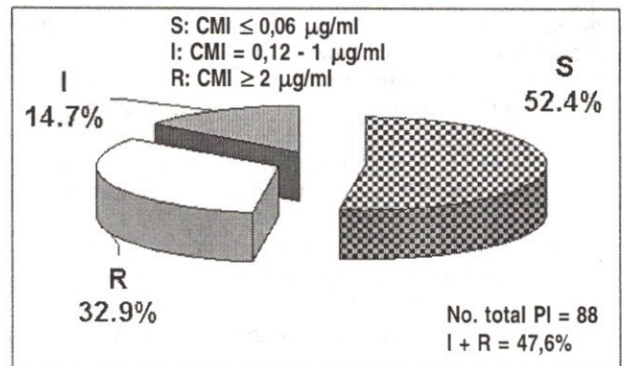


Fig. 4. Distribuția rezistenței la penicilină prin metoda diluției (CMI/CMB) cf. NCCLS 1997

Distribuția principalelor serotipuri în cadrul celor 88 de tulpini a fost următoarea:

| Serotip | 19 | 23 | 14 | 8 | 1 |
|------------|------|-------|-------|-------|-------|
| Prevalența | 26% | 13,6% | 12,5% | 11,4% | 10,2% |
| % PRP | 43,4 | 41,6 | 63,6 | 60 | 1 |

În ceea ce privește nivelul de rezistență la alte antibiotice s-au obținut datele următoare:

| | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | media/5 ani |
|------------------------------|------|------|------|------|------|-------------|
| Eritromicina | 10,6 | 4,3 | 14,3 | 22,6 | 15,2 | 13,5 |
| Cloramfenicol | 2,1 | 4,3 | 2,8 | 14,5 | - | 5,5 |
| Cotrimoxazol | 27,6 | 8,7 | 20 | 40,3 | 23,9 | 25,3 |
| FI-Chinolone | 2,1 | 6,5 | 25,7 | 12,9 | 15,2 | 11,8 |
| Tetraciclina | 10,6 | 19,5 | 14,3 | 17,7 | 13 | 15,2 |
| Rifampicina | 8,5 | 8,7 | 20 | 19,3 | 17,4 | 14,8 |
| C3 G | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multirezistența (R ≥ 3AB) | 10,6 | 4,3 | 20 | 30,6 | 17,4 | 17,3 |

Se observă o creștere sensibilă a proporției de PI multirezistenți, în special în ultimii 3 ani.

Discuții

Interpretarea datelor obținute în acest studiu a fost dificilă, având în vedere că sușele studiate nu au provenit de la același laborator și nu au fost selectate după criterii unitare, prestabilite, conform unui protocol menit să înlăture erorile de eșantionaj. Bănuim deci, că cei 88 de PI adresați Centrului de Referință au fost „preselectați”, fiind cel mai probabil tulpini ce au pus probleme clinice și de laborator, deci cu probabilitate de rezistență mai mare. În aceste condiții este greu de afirmat valoarea rezultatelor obținute, „per se”, dar se pot face în schimb, aprecieri coerente privind evoluția în timp a rezistenței, comparând aceste rezultate cu datele aceluiași Centru de Referință; astfel, noi am optat pentru o comparație cu datele rezultate dintr-un studiu efectuat între 1990 - 1991, tot de către Institutul Cantacuzino.

Concluziile acestei comparații au fost următoarele:

- a avut loc o creștere importantă (>2 ori) a PRP în cadrul infecțiilor invazive, de la 19% la 47,7%.
- rezistența PI la rifampicină, a crescut dramatic (de cca. 3 ori), de la 5,4 la 14,8%
- se menține o bună sensibilitate la cloramfenicol, constantă pe parcursul anilor '90 (rezistența de 5,4% staționară)
- persistă o sensibilitate general valabilă pe parcursul anilor la C3G
- multirezistența este în continuă creștere, mai evidentă în ultimii 3 ani: 1996 - 1998
- referitor la serotipurile cel mai frecvent purtătoare de rezistență, s-a remarcat o persistență a serotipurilor 19 și 14, cu creșterea ponderii serotipului 23 și apariția serotipului 8; a dispărut serotipul 6, altădată în poziția 2-a între PRP.

Concluzii

Rezultatele acestui studiu ne permit la ora actuală reconsiderarea atitudinii terapeutice în fața infecțiilor sistemice cu *S. pneumoniae*, astfel:

Utilizarea penicilinei și/sau a penicilinelor A, trebuie făcută cu prudență și în doze mari în infecții localizate în țesuturi cu penetranță bună pentru aceste antibiotice, la pacienții imunocompetenți; orice întârziere a răspunsului la tratament trebuie atent monitorizată în vederea depistării la timp, a unui PRP.

Alternativa terapeutică în cazul eșecului penicilinei trebuie să aibă în vedere existența multirezistenței (rezistența asociată în special cu eritromicina, tetraciclina, cotrimoxazol, rifampicina, C1G, C2G).

În infecțiile cu PI cefalosporinele de a 3-a generație rămân antibioticele de elecție în cazul PRP; alături de ele se află vacamicina, imipenem-cilastatina, meropenemul, dar și cloramfenicolul ce nu trebuie uitat, mai ales în lumina datelor recente din literatura de specialitate.

Fluorchinolonele de ultimă generație și sinergistinele, reprezintă alte alternative terapeutice eficiente.

Serotiparea PI oferă indicații valoroase cu privire la probabilitatea de rezistență la antibiotice, anumite serotipuri (23, 19, 14 etc.) fiind adesea purtătoare de rezistență la penicilină și/sau de multirezistență.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anastasia Vereanu et al.:** Sensitivity to Penicilin of *S. Pneumoniae* Strains Isolated from Various Pathological Conditions, *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.*, 1992 T 51, no3, pp. 171 - 182
2. **J. George et al.:** The Bactericidal Activity of Levofloxacin Compared with Ofloxacin, D-ofloxacin, Ciprofloxacin, Sparfloxacin and Cefotaxime Against *Streptococcus Pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother. Jun.* 1997, Vol. 39, Iss. 6, pp. 719 - 723
3. **R. Heffernan et al.:** Laboratory Survey of Drug-Resistant, *S. Pneumoniae* in New York City, 1993 - 1995, *EID* 1996, Vol. 4, No.1
4. **NCCLS:** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; *9th Informational Supplement, Jan.* 1999
5. **D.K. Chen et al.:** Decreased Susceptibility of *S. Pneumoniae* to Flurooquinolones in Canada *N. Engl. J. Med.* 1999, Vol. 341, No. 4, pp. 233 - 239