

NOI DATE PRIVIND SENSIBILITATEA GERMENILOR ANAEROBI LA UNELE SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE

Alexandra Macovei*, Mihaela Ariciuc*

REZUMAT

S-au testat pentru sensibilitatea la antibiotice 135 de tulpini anaerobe (11 sporulați - 8,14% și 124 de nesporulați - 91,86%), izolate din afecțiuni digestive, respiratorii, tegumentare, urogenitale și hemoculturi.

Antibioticele luate în studiu au fost: piperacilina, piperacilina cu tazobactam, cefotaxim, meropenem și metronidazol.

Testările s-au efectuat prin metoda E-test.

Sensibilitatea tulpinilor anaerobe studiate a fost maximă pentru piperacilina cu tazobactam și meropenem (97,77%). Dintre tulpinile rezistente la piperacilina și cefotaxim predomină cele din grupul *Bacteroides*, iar rezistența la metronidazol este prezența la genul *Propionibacterium* și streptococii aerotoleranți.

Cuvinte cheie: anaerobi, piperacilină, piperacilina + tazobactam, cefotaxim, meropenem, metronidazol.

ABSTRACT

New data on anaerobic strains susceptibility to antimicrobial agents

135 anaerobic strains (11 sporeforming - 8,14% and 124 nonsporeforming - 91,86%) were tested for antibiotic susceptibility. The strains were isolated from abdominal, respiratory tract, skin and urogenital infections and from hemocultures.

The antimicrobial agents studied were piperacillin, piperacillin - tazobactam, cefotaxim, meropenem and metronidazole.

The antibiotic susceptibility was determined using E-test.

The anaerobic strains studied here were most susceptible to piperacillin - tazobactam and meropenem (97,77%).

The strains resistant to piperacillin and cefotaxim were most frequent from *Bacteroides* spp, and the resistance to metronidazole is present to *Propionibacterium* and aerotolerant streptococci.

Key words: anaerobic strains, piperacillin, piperacillin + tazobactam, cefotaxim, meropenem, metronidazole.

Este știut faptul că infecțiile produse de germenii anaerobi sunt de o gravitate deosebită - cele produse de anaerobii sporulați sunt urgențe medicochirurgicale, iar cele produse de nesporulați se greșesc pe organisme tarate imunologic și pot fi mult timp nediate diagnosticate generând infecții cronice, tenace, cu un cost ridicat al terapiei antiinfecțioase.

De asemenea, diagnosticul de laborator al acestor maladii este extrem de costisitor și necesită uneori 10 - 14 zile, fiind vorba de cele mai multe ori de infecții mixte aero-anaerobe.

Din aceste motive se impune în cazul suspiciunii de infecție cu germeni anaerobi, după recoltarea produselor patologice, instituirea unui tratament antibiotic empiric până la efectuarea antibiogrammei.

Studiul nostru își propune să stabilească în ce măsură antibioticele testate sunt eficiente pe tulpinile anaerobe circulante în România și în ce măsură pot fi alese ca primă terapie. Am testat antibiotice cu eficacitate cunoscută pe germenii aerobi - piperacilina, piperacilina cu tazobactam, cefotaxim, comparativ cu activitatea metronidazolului (antibiotic de elecție în infecțiile anaerobe) și a meropenemului (antibiotic de rezervă, cu spectru larg pe majoritatea germenilor aerobi și anaerobi).

Material și metodă

S-au testat 135 tulpini anaerobe (11 sporulați și 124 nesporulați), izolate din afecțiuni digestive, respiratorii,

tegumentare, urogenitale și hemoculturi pentru sensibilitatea la piperacilină, piperacilina cu tazobactam, cefotaxim, metronidazol și meropenem.

Produsele patologice au fost însămânțate pe medii lichide prereduse (VF regenerat, bulion Schaedler sau tioglicolat cu rezazurina). Hemoculturile au fost recoltate în sistemul BactAlert.

Mediile solide utilizate pentru izolare au fost: geloza sânge, Schaedler, Schaedler cu neomicină și vancomicină, Nagler, CCFA.

Testările la antibiotice s-au efectuat prin E-test.

Controlul de calitate s-a efectuat cu următoarele tulpini de referință:

- *C. perfringens* ATCC 13124
- *B. fragilis* ATCC 25285
- *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741;
- *E. lentum* ATCC 43055.

Rezultate

În perioada 1998 - 1999 în laboratorul Infecții cu Bacterii Anaerobe din Institutul I. Cantacuzino s-au izolat 135 tulpini anaerobe (tabelul I și II).

Din afecțiuni digestive (peritonită, diaree postantibiotică, colita pseudomembranoasă, abces subfrenic) s-au izolat 45 tulpini anaerobe, 7 din genul *Clostridium* și 38 nesporulați

*Dr. Alexandra Macovei, Dr. Mihaela Ariciuc - Institutul "Dr. I. Cantacuzino" București

Tabelul I Incidența germenilor anaerobi nesporulați în diverse afecțiuni în perioada 1998 - 1999

Specia	Afecțiuni digestive		Afecțiuni pulmonare		Afecțiuni tegumentare		Afecțiuni urogenitale		Hemoculturi		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Peptostreptococcus anaerobius	-	-	5	4,03	5	4,03	1	0,80	4	3,22	15	12,08
Peptostreptococcus aerogenes	-	-	-	-	3	2,14	-	-	-	-	3	2,14
Peptostreptococcus aassacharolyticus	1	0,80	-	-	-	-	2	1,6	2	1,6	5	4,03
Peptostreptococcus micros	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,80	1	0,80
Streptococcus constellatus	1	0,80	-	-	-	-	1	0,80	-	-	2	1,6
Streptococcus pleiomorphus	-	-	-	-	-	-	1	0,80	-	-	1	0,80
Streptococcus intermedius	1	0,80	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,80
Propionibacterium acnes	2	1,6	2	1,6	7	5,64	1	0,80	6	4,83	18	14,51
Propionibacterium liquefaciens	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2,14	3	2,14
Bifidobacterium	7	5,64	-	-	-	-	-	-	-	-	7	5,64
Eubacterium aerofaciens	1	0,80	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,80
Eubacterium lentum	-	-	3	2,14	-	-	-	-	-	-	3	2,14
Actinomyces meyerii	-	-	3	2,14	-	-	-	-	-	-	3	2,14
Bacteroides fragilis	9	7,25	2	1,6	1	0,80	2	1,6	2	1,6	16	12,90
Bacteroides vulgatus	3	2,14	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2,14
Bacteroides thetaiotaomicron	9	7,25	-	-	-	-	-	-	-	-	9	7,25
Porphyromonas gingivalis	2	1,6	2	1,6	-	-	-	-	-	-	4	3,22
Prevotella Melaninogenica	1	0,80	-	-	-	-	2	1,6	-	-	3	2,14
Fusobacterium nucleatum	-	-	4	3,22	-	-	3	2,14	-	-	7	5,64
Fusobacterium necrophorum	-	-	11	8,87	-	-	-	-	-	-	11	8,87
Fusobacterium mortiferum	-	-	1	0,80	-	-	1	0,80	-	-	2	1,6
Fusobacterium varium	1	0,80	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,80
Vellonella parvulus	-	-	2	1,6	-	-	-	-	-	-	2	1,6
Vellonella alcalescens	-	-	3	2,14	-	-	-	-	-	-	3	2,14
TOTAL	38	30,64	38	30,64	16	12,90	14	11,29	18	14,51	124	100

Tabel II Incidența germenilor anaerobi sporulați în diverse afecțiuni în perioada 1998 - 1999

Specia	Afecțiuni digestive		Afecțiuni pulmonare		Afecțiuni tegumentare		Afecțiuni urogenitale		Hemoculturi		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
C. perfringens									3	27,27	3	27,27
C. butiricum	1	9,1							1	9,1	2	18,18
C. bifermentans	1	9,1									1	9,1
C. difficile	5	45,46									5	45,46
TOTAL	7	63,64							4	36,36	11	100

din care predomină tulpinile din genul Bacteroides (21 tulpini).

Cele 38 tulpini izolate din afecțiuni pulmonare (abces pulmonar, supurație bronhopulmonară cronică, pleurezie purulentă, neoplasm pulmonar suprainfectat) au fost numai anaerobi nesporulați, predominând baciliile gram negativi în special din genul Fusobacterium (16 tulpini).

Hemoculturile recoltate în caz de sindrom febril prelungit și endocardite au fost pozitive pentru germenii anaerobi în proporție de 9,2%. S-au izolat 22 de tulpini anaerobe predominând tulpinile de Propionibacterium (13 tulpini) izolate din câte 2 hemoculturi consecutive.

În afecțiuni tegumentare (hidrosadenite, abcese, acneii

profunde s-au izolat 16 tulpini din care 7 de Propionibacterium acnes și 8 peptostreptococi.

În afecțiunile genitale (endometrite, vulvovaginite, prostatite cronice) predomină baciliile gram negativi (9 tulpini din 14 izolate).

Pentru sensibilitatea la antibiotice au fost testate 11 tulpini de Clostridium, din care 3 tulpini de C. difficile au fost betalactamaz pozitive.

Cu excepția tulpinilor de C. difficile, celelalte tulpini de Clostridium au fost sensibile la toate antibioticele testate cu CMI cuprins între 0,125 - 4 mg/l. Tulpinile de C. difficile au fost cele mai sensibile la metronidazol (CMI 0,250 mg/l).

Pentru piperacilina CMI-ul a fost cuprins între 8 - 64 mg/l.

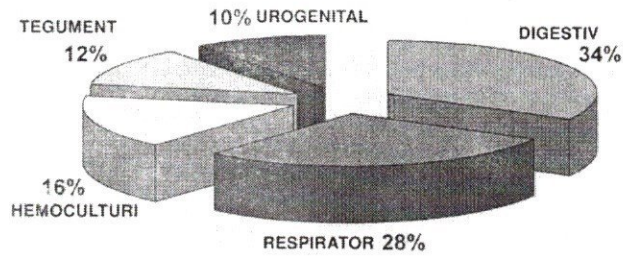


Fig. 1. Distribuția pe afecțiuni a tulpinilor izolate

La piperacilina cu tazobactam și meropenem sensibilitatea a fost de 50%, CMI-urile fiind cuprinse între 8 - 64 mg/l și respectiv 1 - 32 mg/l.

La cefotaxim au fost rezistente 60% dintre tulpini, CMI-ul fiind cuprins între 32 - 64 mg/l.

Tulpinile din genul *Bacteroides* studiate au fost majoritatea betalactamazo-pozitive (19 tulpini din 29 testate - 67,85%), ceea ce explică rezistența la piperacilina (CMI 1,5 - > 256 mg/l).

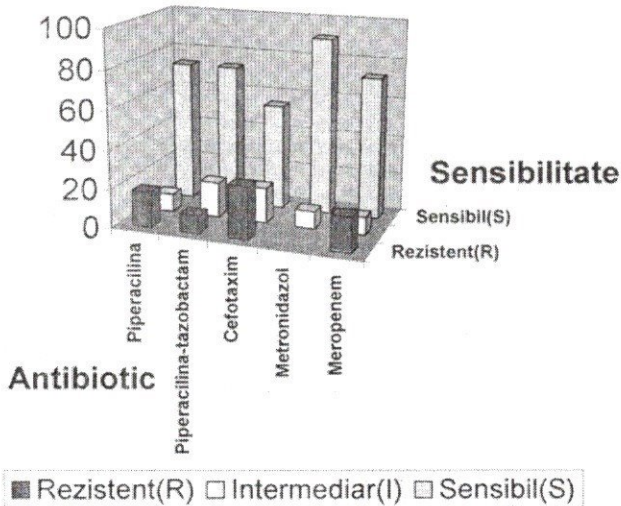


Fig. 2. Sensibilitatea la antibiotice la genul Clostridium

La metronidazol au fost sensibile 96,43% tulpini, CMI-ul fiind între 0,25 - 1,5 mg/l.

La piperacilina cu tazobactam și meropenem toate tulpinile studiate au fost sensibile cu CMI cuprinsă între 0,5 - 4 mg/l și respectiv 0,125 - 1,5 mg/l.

Tulpinile de *Fusobacterium* au fost sensibile 100% la piperacilină cu tazobactam (CMI între 0,125 - 4 mg/l), metronidazol (CMI între 0,125 - 0,75 mg/l) și meropenem (CMI între 0,125 - 4 mg/l).

Tulpinile betalactamazo-pozitive au fost intermediar sensibile sau rezistente la piperacilină, iar celelalte au fost sensibile (61,90%), CMI-urile fiind cuprinse între 1 - > 256 mg/l.

La cefotaxim au fost sensibile doar 12 tulpini (57,14%), CMI-urile fiind cuprinse între 2 - > 256 mg/l.

Dintre tulpinile de *Porphyromonas* și *Prevotella* luate în studiu doar una (*P. gingivalis*) a fost intermediar sensibilă la cefotaxim (CMI = 32 mg/l), restul fiind sensibile la toate antibioticele testate cu CMI-uri între 0,125 - 2 mg/l.

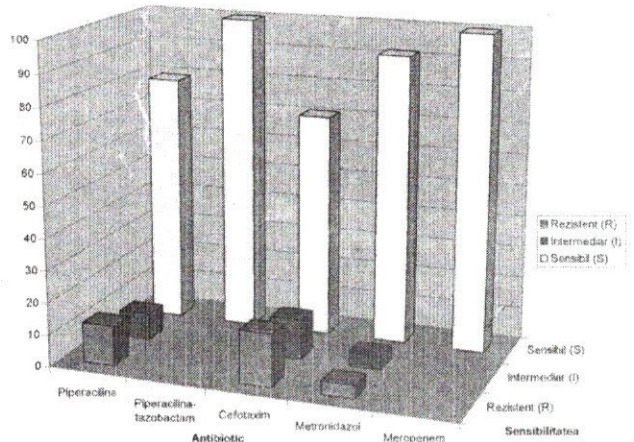


Fig. 3. Sensibilitatea la antibiotice a genului Peptostreptococcus

Bacili gram pozitivi nesporulați au fost 100% sensibili la piperacilina cu tazobactam (CMI între 0,125 - 2 mg/l) și meropenem (CMI între 0,0125 - 1 mg/l).

La metronidazol s-au înregistrat doar 7 (24,13%) tulpini sensibile cu CMI între 0,125 - 0,75 mg/l. În afara tulpinilor de *Propionibacterium* cu rezistența cunoscută la metronidazol au mai fost o tulpină intermediar sensibilă de *Eubacterium lentum* și 3 tulpini rezistente - 2 de *Bifidobacterium* și 1 de *Eubacterium aerofaciens* cu CMI-uri între 16 - > 256 mg/l.

La piperacilină s-au înregistrat doar 2 tulpini de *Bifidobacterium* rezistente (CMI > 256 mg/l), restul tulpinilor fiind sensibile cu CMI între 0,0125 - 4 mg/l.

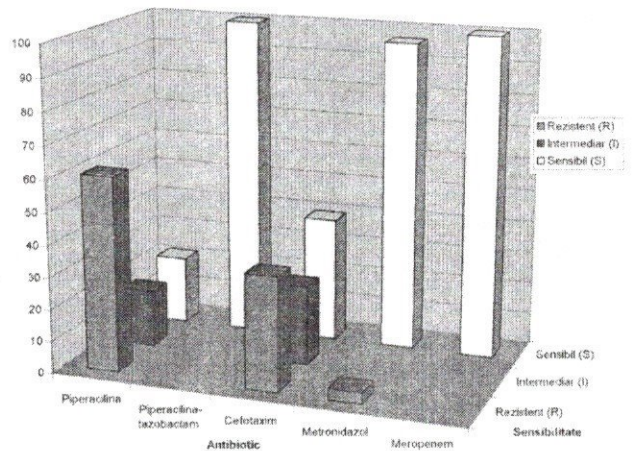


Fig. 4. Sensibilitatea la antibiotice a genului Bacteroides

La cefotaxim s-au înregistrat 2 tulpini intermediar sensibile de genul *Bifidobacterium* - CMI = 32 mg/l, restul tulpinilor fiind sensibile cu CMI între 0,135 - 8 mg/l.

Cocii gram pozitivi strict anaerobi (*Peptostreptococcus*) au prezentat 100% sensibilitate la piperacilina cu tazobactam și meropenem. CMI-urile fiind între 0,125 - 1,5 mg/l.

La metronidazol au fost 91,66% tulpini sensibile (CMI între 0,125 - 0,5 mg/l), la piperacilina au fost 79,16% tulpini sensibile (CMI între 1,5 - 4 mg/l), iar la cefotaxim doar 70,83% tulpini sensibile (CMI între 1,5 - 4 mg/l).

Streptococii aerotoleranți au prezentat rezistența la

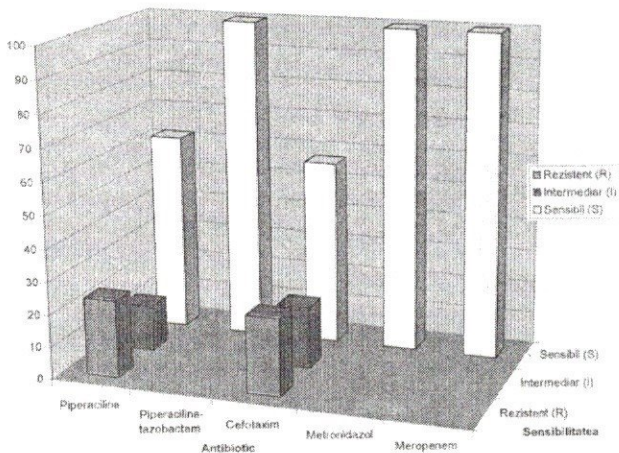


Fig. 5. Sensibilitatea la antibiotice a genului *Fusobacterium*

metronidazol.

Cocii gram negativi (*Veillonella*) au fost 100% sensibili la toate antibioticele testate cu CMI între 0,0125 - 1 mg/l.

Discuții și concluzii

Infecțiile produse de germenii anaerobi sunt frecvent întâlnite în patologia infecțioasă umană afectând în special persoane tarate imunologic și din grupe de vârstă cu risc crescut (copii, bătrâni).

Până la stabilirea diagnosticului cert de laborator și efectuarea antibiografei se impune instituirea unui tratament antibiotic empiric.

Ținând cont de faptul că majoritatea sunt infecții mixte aero-anaerobe, antibioticele de elecție pentru tratamentul empiric trebuie să acopere tot spectrul microbial presupus a fi implicat în etiologia bolii respective și va fi ales și în funcție de starea clinică a pacientului.

Piperacilina este activă pe majoritatea tulpinilor studiate cu excepția celor producătoare de betalactamază - în special germenii din genul *Bacteroides*, dar și unele tulpini de *Fusobacterium* și *Bifidobacterium*, tulpinile de *C. difficile* și

foarte rar *Peptostreptococcus*. Se recomandă utilizarea acestora doar conform antibiografei.

Cefotaxima are o activitate variabilă pe tulpinile anaerobe studiate (între 39,28 - 100% tulpini sensibile). Se recomandă utilizarea acestora doar conform antibiografei.

Metronidazolul este activ pe majoritatea tulpinilor anaerobe studiate cu excepția genului *Propionibacterium* și a unui număr redus de tulpini de *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* și alți bacili gram pozitivi nesporulați.

Poate fi utilizat în tratamentul infecțiilor cu germeni anaerobi singur sau în asociație cu alt antibiotic în cazul infecțiilor mixte.

Piperacilina cu tazobactam și *meropenemul* au fost cele mai active antibiotice pe tulpinile testate (97,77% tulpini sensibile) rezistența întâlnindu-se la tulpinile de *C. difficile*.

Rezultatele obținute de noi sunt conforme cu date recente comunicate de colegii din alte țări europene și SUA în articolele publicate în literatura de specialitate.

Având în vedere faptul că meropenemul, deși extrem de activ, este greu tolerabil și are un cost ridicat se recomandă ca primă alegere în infecțiile cu germeni anaerobi, atât simple cât și mixte, piperacilina cu tazobactam ca terapie unică.

BIBLIOGRAFIE

1. **L. Dubreuil:** *Bacteroides fragilis: état de la sensibilité aux antibiotiques, évolution des résistances. Méd. Mal. Infect.* 1996; 26, *Spécial:* 196 -207
2. **C. Martin et al:** *Antibiothérapie des péritonites. Méd. Mal. Infect.* 1995; 25: 896 -903
3. **Elisabeth Nagy et al:** *Antibiotic susceptibility of Bacteroides fragilis group strains in Hungary. Anaerobe* (1995)1, 269 - 274
4. **L. B. Rice:** *Role of piperacillin - tazobactam in the treatment of infections caused by beta-lactamase-producing pathogens. Challenges in the management of antimicrobial-resistant pathogens; october 1998,5 - 11.*
5. **Ronald N. Jones:** *Newer antimicrobial agents: 1997 - 1998 Update, University of Iowa, 1 - 10*
6. **Ronald N. Jones:** *Antimicrobial susceptibility testing: an update for 1997 - 1998, University of Iowa, 39-43.*