

# STUDIUL PRIVIND REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, PROVENIND DIN INFECȚIILE RESPIRATORII INFERIOARE

Dr. C. Cristea, Dr. Maria Nica, Dr. Tatiana Biolan, Dr. Elena Mozeș,  
Prof. Dr. Emil Ceașu, Conf. Dr. Petre Calistru  
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

## REZUMAT

**Objective:** Este analizată rezistența la antibiotice a 163 de tulpini de *S. pneumoniae* provenind de la pacienți cu infecții de căi respiratorii inferioare. Testarea sensibilității la antibiotice uzuale s-a efectuat prin metoda difuzimetrică conform standardelor NCCLS-2005. Tulpinilor rezistente la oxacilină li s-a determinat concentrația minimă inhibitorie (CMI) la penicilină prin metoda E-test. Pentru tulpinile cu rezistență înaltă la penicilină s-a efectuat CMI la ceftriaxonă prin metoda E-test.

**Rezultate:** 53% dintre tulpini au fost rezistente la oxacilină. Studiarea CMI la penicilină a tulpinilor rezistente la oxacilină a arătat că 9,2% pneumococi au fost sensibili la penicilină. Rezistența la penicilină a fost de 48,4%. Dintre tulpinile rezistente la penicilină, 14,7% au prezentat rezistență înaltă la penicilină. Procentul tulpinilor rezistente la ceftriaxonă a fost de 1,2%. Toate izolatele au fost sensibile la ofloxacină și vancomicină.

**Cuvinte cheie:** infecții respiratorii, *Streptococcus pneumoniae*, rezistența la antibiotice

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the susceptibilities to antibiotics of isolates of *Streptococcus pneumoniae* obtained from patients with lower respiratory tract infection, from May 2005 to April 2006 at the Clinic of Infectious Diseases „Dr. V. Babeș“.

**Methods:** A total of 163 *Streptococcus pneumoniae* isolated in 107 non-HIV patients and 56 HIV patients from sputum, bronchoalveolar lavage, pleural fluid, blood culture, were tested for their susceptibility to antibiotics using disk diffusion method recommended by the National Committee for Laboratory Standards-2005. We used Mueller-Hinton media containing 5% sheep blood and Oxoid disks. Isolates of pneumococci with oxacillin zone of  $\leq 19$  mm were considered resistant to oxacillin. For the resistant strains to oxacillin Minimal Inhibitory Concentrations (MIC) of penicillin were determined by the E test (AB Biodisc, Sweden). In *S. pneumoniae* isolates with high resistance to penicillin, MIC to ceftriaxone was performed by the E test.

**Results:** 87 isolates (53, 3%) of the 163 strains of pneumococci were resistant to oxacillin. MIC for penicillin determined in 87 strains showed: 9, 2% isolates were susceptible to penicillin. Overall *S. pneumoniae* resistance to penicillin was 48, 4%. 14,7% of strains presented high resistance to penicillin. Resistance to ceftriaxone was 1,2%. All pneumococci were susceptible to ofloxacin and vancomycin.

**Conclusions:** The high penicillin resistance of pneumococci was 14,7%. The ceftriaxone resistance was 1,2%.

**Key words:** respiratory infections, *Streptococcus pneumoniae*, resistance to antibiotics

## INTRODUCERE

Pe plan mondial, *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent agent patogen responsabil de infecțiile respiratorii comunitare, producând 3-5 milioane de decese anual. Pneumoniile pneumococice asociate cu bacteriemie reprezintă 70% dintre toate decesele datorate pneumoniilor comunitare. Rezistența *Streptococcus pneumoniae* la penicilină este în creștere, în special în țările europene, atingând în Spania, Franța și Ungaria 71%, în timp ce în S.U.A. rezistența la penicilină este de 44%, iar în Asia de sud-est (Hong Kong, Korea de Sud, Taiwan) a atins rate alarmante de 78%. În

ultimii zece ani rezistența pneumococilor la macrolide este într-o creștere rapidă. În SUA, aceasta variază între 28 și 30%, iar în țările din Asia ratele rezistenței la macrolide ating 92%. În ceea ce privește rezistența la quinolone, în Canada rezistența *Streptococcus pneumoniae* la ciprofloxacina a crescut de la 0,7%, în 1994, la 5,7% în 2002. Rezistența la quinolone este mai mare la grupa de vârstă peste 60 ani, în timp ce rezistența crescută la penicilină și, macrolide este mai mare la populația tânără. Pe plan mondial, prevalența multirezistenței la antibiotice a pneumococilor (rezistența la trei sau mai multe dintre următoarele

antibiotice: penicilină, ceftriaxonă, eritromicină, trimetoprim-clotrimoxazol și ciprofloxacina) este consemnată în SUA, Canada, Africa de Sud. Multi-rezistența creează probleme serioase clinicienilor privind tratamentul empiric al infecțiilor invazive pneumococice. Supravegherea continuă a sensibilității tulpinilor de *S. pneumoniae* la antibiotice este necesară pentru a oferi un ghid optim privind terapia empirică.

## OBIECTIVE

Studierea rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae*, izolate de la pacienții cu infecții de căi respiratorii inferioare internați în Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” în perioada mai 2005 – aprilie 2006.

## METODE

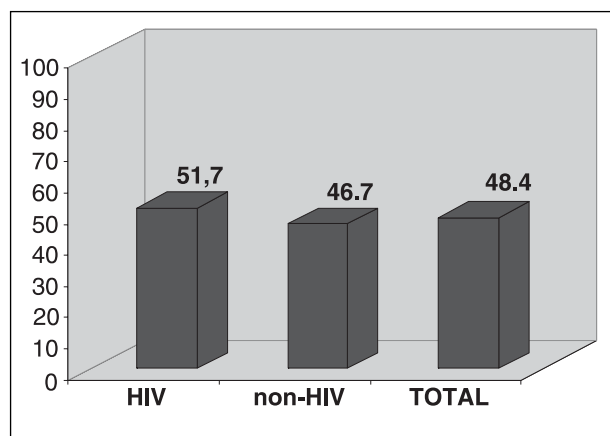
Au fost studiate 163 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* provenind de la 107 pacienți non-HIV și 56 pacienți cu infecție HIV, izolate din spute (149 probe), aspirate bronșice (10 probe), lichide pleurale (2 probe) și hemoculturi (2 probe). Testarea sensibilității la antibiotice s-a efectuat prin metoda difuzimetrică conform standardelor NCCLS 2005 – CLSI 2006. Pentru controlul de calitate a fost utilizată tulpina de referință de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. S-au utilizat mediul Mueller-Hinton cu 5% sânge de berbec și discuri Oxoid pentru oxacilină (OX), cloramfenicol (C), eritromicină (E), claritromicină (CLR), ofloxacin (OFX), rifampicină (RD), tetracilină (TE), sulfamethoxazol-trimetoprim (SXT), vancomicină (VA). Incubarea plăcilor s-a efectuat la 35°C în atmosferă îmbogățită în CO<sub>2</sub>, 18-24 de ore. Pentru tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la oxacilină, (diametrul zonei de inhibiție ≤19 mm) s-a determinat concentrația minimă inhibitorie (CMI) la penicilină prin metoda E-test (AB Biodisc Sweden). S-au considerat sensibile la penicilină tulpinile cu CMI ≤ 0,06 μg/ml și cu rezistență intermediară cele cu CMI 0,12 μg/ml – 1 μg/ml și cu rezistență înaltă cele cu CMI ≥ 2 μg/ml. La tulpinile cu rezistență înaltă la penicilină s-a determinat CMI la ceftriaxon (CRO) prin metoda E-test.

## REZULTATE

1. Din totalul de 163 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* testate la oxacilină, 87 de tulpini (53,3%) au fost rezistente la oxacilină.

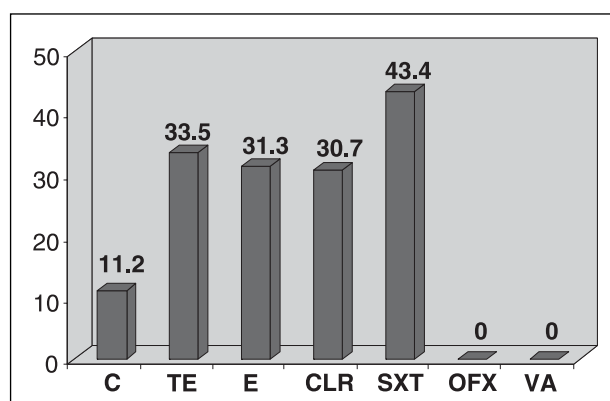
Efectuarea CMI prin metoda E-test a arătat că din cele 87 de tulpini, 9,2% (8 tulpini) au fost sensibile la penicilină.

2. Rezistența globală la penicilină a fost de 48,4% (79 tulpini), din care 33,7% (55 tulpini) cu rezistență intermediară și 14,7% (24 tulpini) cu rezistență înaltă.
3. Studiul rezistenței la penicilină raportat la pacienții non-HIV și pacienții cu infecție HIV a arătat că rezistența la penicilină la pacienții HIV pozitivi a fost de 51,7% (29 tulpini), iar la pacienții non-HIV de 46,7% (50 tulpini) (Fig. 1).



**Figura 1**  
Rezistența globală la penicilină în raport cu infecția HIV a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae*

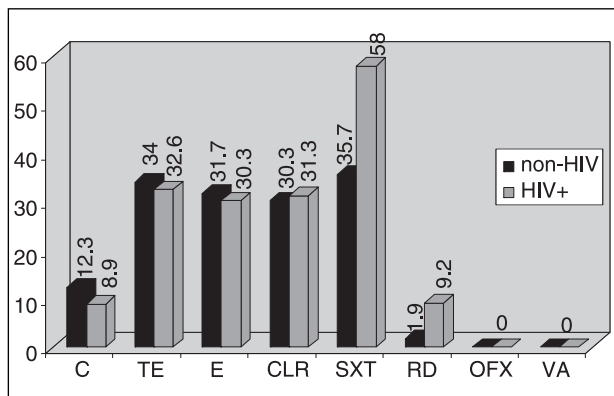
4. Efectuarea CMI la ceftriaxonă a arătat o rezistență de 1,2% din tulpinile testate.
5. Studiul rezistenței globale la macrolide a evidențiat 31,3% tulpini rezistente la eritromicină și 30,7% la claritromicină (Fig. 2).



**Figura 2**  
Rezistența la alte clase de antibiotice a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae*

6. Rezistența globală la cloramfenicol a fost de 11,2% (Fig. 2), la pacienții non-HIV de 12,3%, iar la pacienții HIV pozitivi de 8,9% (Fig. 3).

Nu s-au evidențiat diferențe semnificative ale rezistenței la macrolide între pacienții non-HIV și pacienții HIV pozitivi (Fig. 3).



**Figura 3**

Rezistența la alte clase de antibiotice a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* în raport cu infecția HIV

7. Rezistența globală la sulfamethoxazol-trimethoprim a fost de 43,4% (Fig. 2). S-au remarcat diferențe semnificative ale rezistenței la pacienții non-HIV comparativ cu pacienții infectați HIV (35,7%, respectiv 58%) (Fig. 3).
8. La tetraciclină s-au constatat 33,5% tulpini rezistente (Fig. 2).
9. Nu s-au izolat tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la ofloxacină și vancomicină (Fig. 2). În Fig. 3 sunt prezentate rezistențele la diferite clase de antibiotice, în raport cu infecția HIV.
10. Analiza pattern-urilor de rezistență a arătat că 52 de tulpini (31,9%) au fost rezistente la trei sau mai multe clase de antibiotice. La 7 tulpini (4,3%) s-a evidențiat rezistență înaltă la penicilină asociată cu rezistență la eritromicină și sulfamethoxazol-trimethoprim.

## DISCUȚII

Rezultatele studiului nostru privind procentele rezistenței pneumococilor la penicilină (48,4%)

sunt asemănătoare celor raportate în literatură pentru S.U.A., Brazilia, Argentina, Mexic (44%) și mult mai mici față de cele din Asia (Hong Kong, Coreea de Sud, Taiwan-70%). În privința rezistenței la macrolide nu s-au remarcat diferențe semnificative, comparativ cu rezistențele raportate în Canada (30%) și Germania (31,6%). S-au semnalat diferențe remarcabile ale rezistenței la trimetoprim-sulfametoxazol între bolnavii infectați HIV și cei non-HIV, aspect pe care îl explicăm prin folosirea frecventă a acestei chimioterapie la pacienții infectați HIV. Multirezistența la antibiotice (cel puțin 3 clase distincte) a fost remarcată la 31,9% din tulpini. În studiile canadiene privind pattern-urile de multirezistență, asociația cea mai obișnuită este rezistența la penicilină, eritromicină și TMP-SMX. În studiul nostru, rezistența înaltă la penicilină s-a asociat cu rezistența la eritromicină și sulfamethoxazol-trimethoprim la 4,3% dintre pneumococi.

## CONCLUZII

1. Rezistența la penicilină se situează la un nivel de 48,4% (rezistență intermediară 33,7% și rezistență înaltă 14,7%).
2. Rezistența la ceftriaxon a fost de 1,2%.
3. Se constată rezistență moderat crescută la sulfamethoxazol-trimethoprim (43,4%), tetraciclină (33,5%) și eritromicină (31,3%).
4. La sulfamethoxazol-trimethoprim s-au remarcat diferențe semnificative la pacienții non-HIV față de pacienții cu infecție HIV (35,7%, respectiv 58,0%).
5. 4,3% dintre tulpini au prezentat rezistență înaltă la penicilină asociată cu rezistență la eritromicină și sulfamethoxazol-trimethoprim.
6. Toate tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* au fost sensibile la ofloxacin și vancomicină.

## BIBLIOGRAFIE

1. Jeff Powis, Allison Mc Geer, Karen Green et. al – In vitro Antimicrobial Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* Clinical Isolates Obtained in Canada in 2002 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, September 2004, p.3305-3311, vol. 48, No 9.
2. Weiss K, Restieri C, Jubenville N et. al – Evolving *Streptococcus pneumoniae* Resistance to Antibiotics in the Province of Quebec,

Canada from 2000 to 2004: a longitudinal Survey Presented at 45<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 12/16/2006.

3. Vanderkooi OG, Low DE, GreenK et. al – Predicting antimicrobials resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40 (9):1298-300.