

Profilul de rezistență la antimicrobiene al tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* într-o clinică de boli infecțioase

Lucian Giubelan, Livia Dragonu, Andreea Cristina Stoian,
Florentina Dumitrescu

Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

REZUMAT

Obiective. Stabilirea profilului de rezistență al tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* (KP) izolate în Clinica de Boli Infecțioase Craiova.

Material și metodă. Studiu retrospectiv (ianuarie 2017-decembrie 2018); KP au fost identificate cu ajutorul sistemului automat Vitek 2, care a stabilit ulterior sensibilitatea acestora la antimicrobiene (testare uzuală la 17 antibiotice, testare extinsă la alte 9); pentru fiecare tulpină a fost calculat indicele de rezistență MAR (limite: 0-1); informațiile au fost introduse într-o baza de date Excel. Au fost testate 45 de tulpini în 2017 și 290 în 2018. Procentul de tulpini MDR a fost calculat pe baza definițiilor internațional acceptate.

Rezultate. Au fost identificate 335 de tulpini, marea majoritatea izolate prin cultura sputei (192 tulpini – 57,31%). Date demografice: 330 tulpini (99%) au fost izolate la subiecți adulți, 190 (57%) la pacienți de sex masculin, 185 (55%) la bolnavi ce trăiesc în mediul urban. Valoarea globală a MAR a fost de 0,37 (față de 0,32 pentru ansamblul tulpinilor germeilor Gram negativi izolați). Peste 80% din tulpinile de KP a fost sensibile la Amikacină și Polimixina E; sensibilități între 60 și 79% au fost observate pentru Meropenem, Gentamicină, Tobramicină, Ciprofloxacină, Ertapenem, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Levofloxacină, Cefepimă, iar între 40 și 59% pentru Ceftriaxonă, Cefoxitină, Ceftazidimă, Minociclină și Imipenem. Sub 39% dintre tulpini sunt sensibile la Ampicilină (±Sulbactam), Piperacilină (±Tazobactam), Ticarcilină (±Acid clavulanic), Aztreonam, Pefloxacină, Cefazolin, Nitrofurantoin. Rezistența la principalele clase de antibiotice arată valori mai mici față de datele naționale și europene pentru cefalosporine de generația a 3-a, fluorochinolone și aminoglicozide, dar un procent mult mai mare de rezistență la carbapeneme. Peste 68% dintre izolate sunt multidrog-rezistente (MDR); peste 60% dintre tulpini provin din surse în care există un contact important cu substanțele antimicrobiene.

Concluzii. Peste 80% dintre tulpinile izolate sunt sensibile la Amikacină sau Polimixina E.; peste 29% dintre tulpini demonstrează rezistență la clasa carbapenemelor în 2018; peste 68% dintre izolate sunt multidrog-rezistente; peste 60% dintre tulpini provin din surse în care există un contact important cu substanțele antimicrobiene.

Cuvinte cheie: *Klebsiella pneumoniae*, rezistență la antimicrobiene, MAR

INTRODUCERE

Klebsiella pneumoniae (KP) este o bacterie Gram negativă (BGN) importantă în patologia umană, generând o paletă largă de infecții (în principal urinare și respiratorii, dar și infecții sistemice, digestive sau meningeale).

Rezistența la substanțele antimicrobiene este o problemă importantă de sănătate publică la nivel global, recunoscută ca atare de către Organizația Mondi-

ală a Sănătății (OMS) [1], care a publicat în 2017 o listă de 12 bacterii pentru care este nevoie urgentă de dezvoltare de noi antibiotice; printre acestea, la prioritatea 1 (necesitate critică) se află enterobacteriaceele (din care face parte și KP) producătoare de betalactamaze cu spectru extins și, în special, carbapenemaze [2]. Ultimul raport al Centrul European pentru Prevenția și Controlul Bolilor (ECDC) [3], dar și datele din țara noastră (vezi studiul CARMIN-ROM [4])

aduc date îngrijorătoare în privința rezistenței KP la antibiotice. Bacteria s-a dovedit un germeni „problemă” încă din 1971, fiind descrise o serie de cazuri cu tulpini rezistente la Gentamicină [5], pentru ca, în anii ‘90, tulpinile rezistente la cefalosporine să constituie impedimente pentru tratamentul bolnavilor [6], iar în prezent răspândirea tulpinilor producătoare de betalactamaze să capete caracterul unei adevărate epidemii [7-9]. Se poate afirma că KP este una dintre cele mai importante bacterii implicate în infecțiile nosocomiale.

Pentru clinicieni, este importantă cunoașterea rezistenței generale la antibiotice a tulpinilor de KP în aria în care aceștia își desfășoară activitatea, pentru un răspuns terapeutic rapid și adecvat.

OBIECTIVE

Stabilirea profilului de rezistență al tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* (KP) izolate în Clinica de Boli Infecțioase Craiova (din cadrul Spitalului de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu retrospectiv (ianuarie 2017-decembrie 2018) bazat pe datele din registrul laboratorului spitalului; BGN și, în particular, KP au fost identificate cu ajutorul sistemului automat Vitek 2, care a stabilit ulterior sensibilitatea acestora la antimicrobiene; majoritatea tulpinilor (317, 94,62%) au fost testate la 17 antibiotice, situația exactă fiind prezentată în Figura 1;

pentru fiecare tulpină a fost calculat indicele de rezistență MAR (limite: 0-1). Au fost testate 45 de tulpini în 2017 și 290 în 2018. Pentru analiză, a fost alcătuită o bază de date Excel.

REZULTATE

Au fost identificate 335 de tulpini (dintr-un total de 1358 de tulpini de BGN, KP fiind a doua cea mai importantă bacterie din acest grup (24,66%), după *Escherichia coli*.

Date demografice

Vârsta mediană a bolnavilor a fost de 64 de ani (cu limite între < 1 an și 88 ani); 330 tulpini (98,50%) au fost izolate la subiecți adulți, 190 (56,71%) la pacienți de sex masculin, 185 (55,22%) la bolnavi care trăiesc în mediul urban.

TABEL 1. Tipul și numărul de probe din care s-a izolat KP

Produs patologic	Nr. probe
Spută	192
Urocultură	123
Hemocultură	6
Secreție plagă	6
Secreție vaginală	5
Aspirat bronșic	3

Marea majoritate a KP au fost izolate din spută (192 tulpini, 57,31%) sau urocultură (123 tulpini – 36,71%). O situație exactă a produselor patologice din care s-a izolat bacteria este prezentată în tabelul

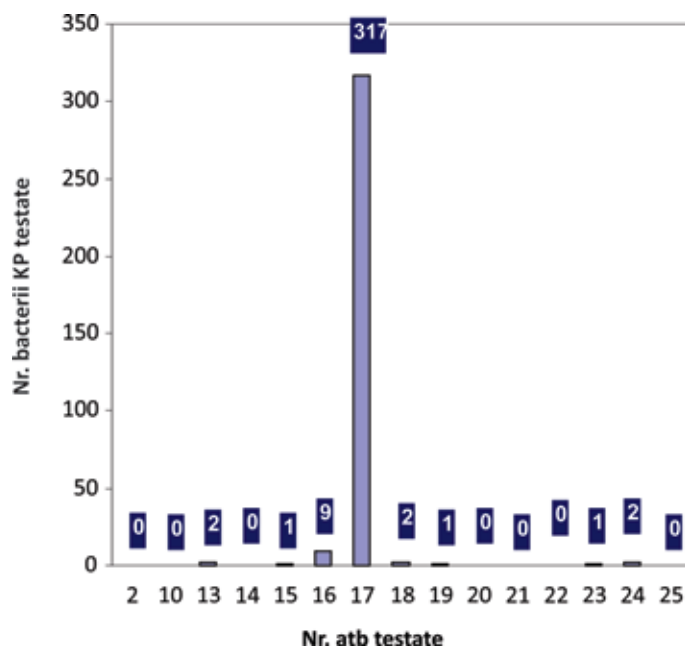


FIGURA 1. Distribuția tulpinilor de KP în funcție de numărul de antibiotice pentru care a fost testată sensibilitatea acestora

1. De menționat că, la pacienții pediatrici, KP nu a fost izolată decât din probe de urină.

Profilul de rezistență al KP pentru un anumit anti-biotic-test este prezentat în tabelul 2.

Peste 80% dintre tulpinile de KP au fost sensibile la Amikacină și Polimixina E; sensibilități între 60 și 79% au fost observate pentru Meropenem, Gentamicină, Tobramicină, Ciprofloxacina, Ertapenem, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Levofloxacină, Cefepima, iar între 40 și 59% – pentru Ceftriaxonă, Cefoxitină, Cef-tazidimă, Minociclină și Imipenem-cilastatin. Sub 39% dintre tulpini sunt sensibile la Ampicilină (\pm Sulbactam), Piperacilină (\pm Tazobactam), Ticarcilină (\pm Acid clavulanic), Aztreonam, Pefloxacină, Cefazolin, Nitrofurantoin. În figura 2 este prezentat grafic profilul de sensibilitate al tulpinilor de KP.

Valoarea globală a MAR a fost de 0,37 (față de 0,32 pentru ansamblul tulpinilor germenilor Gram negativi izolați). În figura 3 este reprezentată grafic distribuția tulpinilor de KP în funcție de valorile fracțiunile MAR.

În tabelul 3 este reflectată variația procentului de tulpini de KP rezistente la diferitele clase de antibiotice în doi ani consecutivi (2017 și 2018).

TABEL 3. Procentul tulpinilor de KP rezistente la diferitele clase de antimicrobiene – 2017 vs. 2018

	AminoP	CEF 3	FQ	AG	CarbaP
2017					
total KP	45	45	45	45	45
r	45	27	13	15	17
%	100	60	28,89	33,33	37,78
2018					
total KP	290	290	290	290	290
r	289	134	88	78	85
%	99,66	46,21	30,34	26,90	29,31

AminoP = aminopeniciline, CEF 3 = cefalosporine de generația a 3-a, FQ = fluorochinolone, AG = aminoglicozide, CarbaP = carbapeneme, KP = *Klebsiella pneumoniae*, r = (nr. tulpini) rezistente (la antimicrobiene)

DISCUȚII

Rezistența la aminopeniciline a KP în clinica noastră a fost în medie de 99,7% (100% în 2017 și 99,66% în 2018); rezistența la această clasă de antimicrobiene nu mai este, practic, menționată nici de către raportul ECDC, dar nici de către studiul CAR-MIN-ROM [3,4]. Cel mai probabil, vom renunța la acest tip de testare și în clinica craioveană.

Rezistența la cefalosporine de generația a 3-a în EU a fost în medie de 31,2-31,7% la nivelul UE (2017 și 2018). În 2018, România se situa pe locul 4

TABEL 2. Profilul de rezistență al tulpinilor de KP în funcție de antibioticul testat

	s	i	r	s%	i%	r%
Amikacina	286	29	20	85,37	8,66	5,97
Ampicilina	6	8	302	1,90	2,53	95,57
Ampicilina-Sulbactam	103	62	148	32,91	19,81	47,28
Aztreonam*	2	6	12	10,00	30,00	60,00
Cefazolin	108	0	208	34,18	0,00	65,82
Cefepima	210	52	70	63,25	15,66	21,08
Cefoxitin	178	10	125	56,87	3,19	39,94
Ceftazidim	183	77	72	55,12	23,19	21,69
Ceftriaxona	182	56	79	57,41	17,67	24,92
Ciprofloxacina	244	2	89	72,84	0,60	26,57
Ertapenem	227	21	66	72,29	6,69	21,02
Gentamicina	254	7	74	75,82	2,09	22,09
Imipenem*	9	1	11	42,86	4,76	52,38
Levofloxacină	239	7	88	71,56	2,10	26,35
Meropenem	267	18	49	79,94	5,39	14,67
Minociclină*	11	2	8	52,38	9,52	38,10
Nitrofurantoin	63	105	145	20,13	33,55	46,33
Pefloxacină*	5	1	15	23,81	4,76	71,43
Piperacilina	29	6	298	8,71	1,80	89,49
Piperacilina-Tazobactam*	4	6	12	18,18	27,27	54,55
Polimixina E*	23	0	3	88,46	0,00	11,54
Ticarcilina*	0	0	20	0,00	0,00	100,00
Ticarcilina-Acid clavulanic*	0	8	1	0,00	88,89	11,11
Tobramicina	250	13	72	74,63	3,88	21,49
Trimetoprim-Sulfametoxazol	238	0	94	71,69	0,00	28,31

s = sensibil, i = intermediar, sensibilitate dependentă de doză, r = rezistent; * = testare extinsă

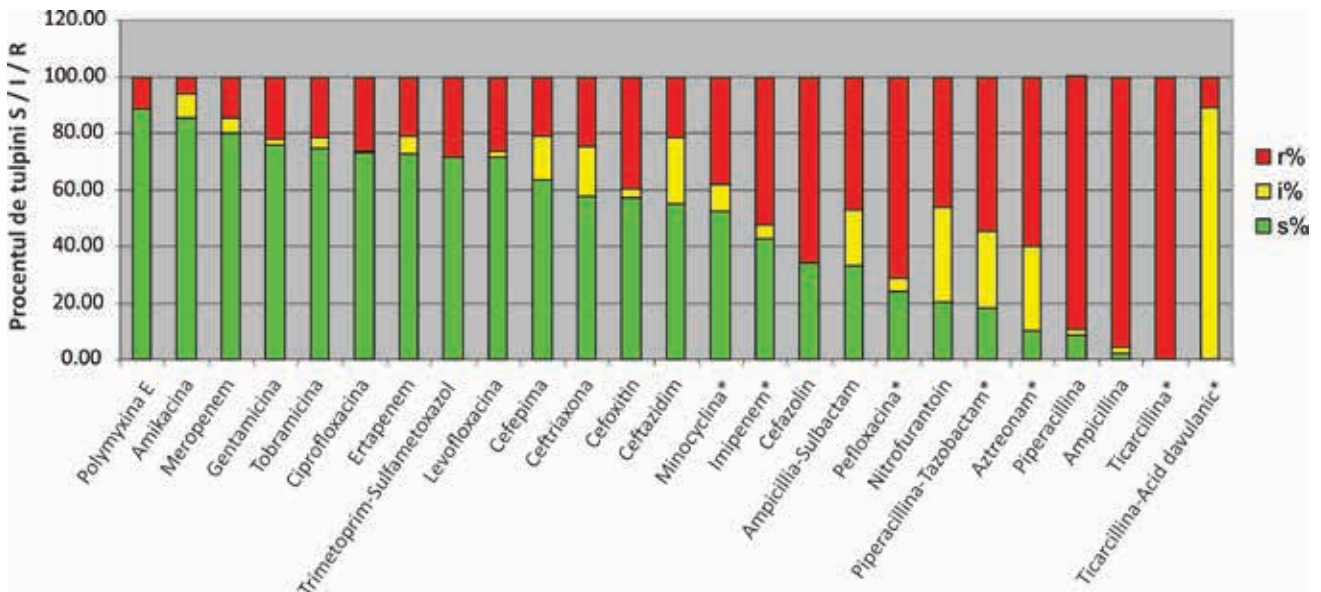


FIGURA 2. Profilul de sensibilitate la antibiotice a tulpinilor de KP izolate. Legenda: S = sensibil (verde), I = intermediar sensibil, sensibil în funcție de doză (galben), R = rezistent (roșu)

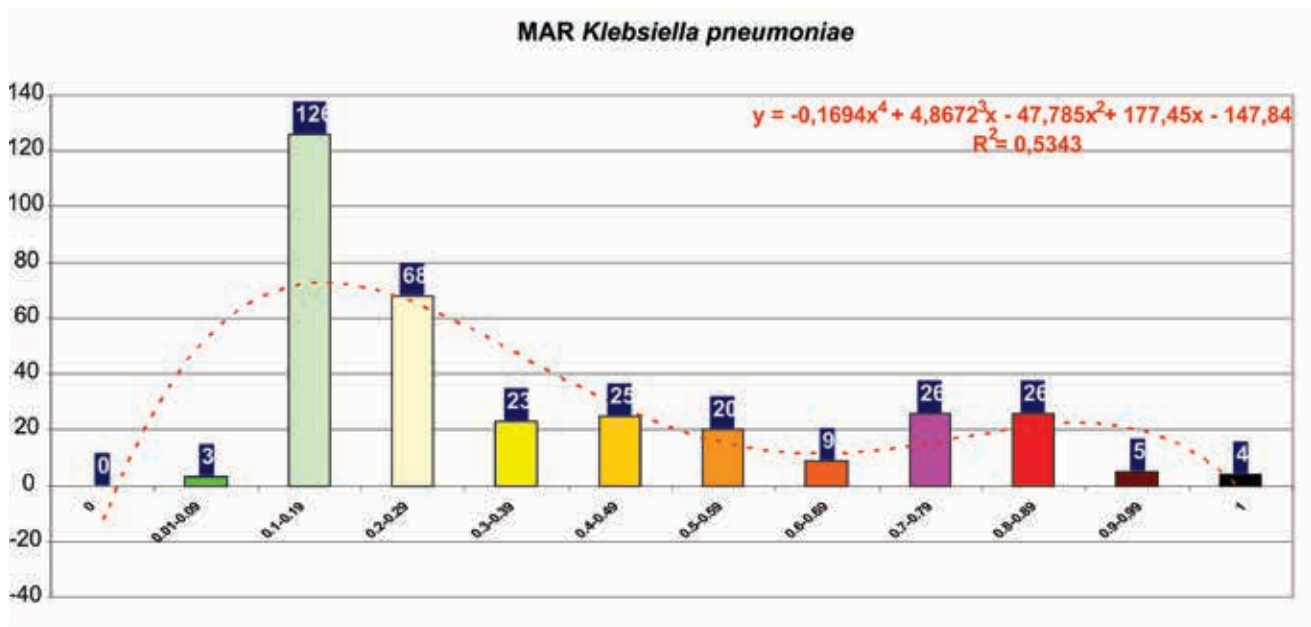


FIGURA 3. Distribuția tulpinilor de KP în funcție de valorile fracțiunilor MAR

la nivel european, cu o valoare procentuală medie de 61,4%, cu puțin sub valoarea înregistrată în 2017 (62,5% – ECDC [3], respectiv 63,4% – CARMIN [4]). Datele noastre arată o rezistență de 60% în 2017, respectiv 46,21% în 2018 (semnificativ mai mică decât valorile prezentate anterior).

Rezistența la fluoroquinolone a KP în România este de 1,5-2 ori peste valorile medii europene (31,5-31,6% în 2017 și 2018 [3]), fiind de 64,1% în 2017 (66,5% conform CARMIN-ROM [4]), în ușoară scădere în 2018, până la valoarea de 57,4%. La nivelul clinicii noastre, situația este însă mult diferită, rezis-

tența la Ciprofloxacina și Levofloxacina fiind în medie de 30,15% (28,89 în 2017, respectiv 30,34% în 2018, când a fost testat un număr semnificativ mai mare de tulpini).

În ceea ce privește rezistența la aminoglicozide, nivelul mediu european a fost de 22,7-24,1% în doi ani consecutivi, 2017 și 2018, România ocupând locul 5, cu o valoare procentuală de 58,6 în 2017, în scădere la 50,9 pentru 2018; procentul din 2017 este confirmat și de către studiul multicentric românesc [3,4]. Datele obținute de către noi arată o valoare procentuală de 33,3% în 2017, în scădere la 26,9% în

2018 (dar pe baza unui număr de testări de peste 6 ori mai mare), valori regionale mult diferite față de cele înregistrate la nivel național sau european. Cea mai mică rezistență a KP a fost înregistrată pentru Amikacină (de aproape 4 ori mai mică decât pentru Gentamicină sau Tobramicină). O situație similară am înregistrat pentru tulpinile de *Escherichia coli* [10].

Pentru anul 2018, procentul de rezistență al KP la carbapeneme în UE este de 7,5%, în ușoară creștere față de 2017 – 7,2% [3]. România ocupă locul 3, cu un procent de aproape 4 ori mai mare față de datele europene (29,5% în 2018), de asemenea, în creștere față de 2017 – 22,5%. Studiul CARMIN-ROM confirmă datele pentru 2017, identificând un procent de 22,5% tulpini KP rezistente la carbapeneme [4]. Datele noastre arată, similar cu ceea ce am constatat pentru tulpinile de EC [10], un procent de rezistență la Meropenem, Ertapenem sau la ambele de 37,79% în 2017, respectiv 29,31% în 2018. Ca urmare a numărului mic de tulpini testate, nu am luat în considerare datele pentru Imipenem-Cilastatin.

Au fost descrise tulpini rezistente la polimixine, majoritatea în cadrul unor infecții sistemice sau diagnosticate la gazde speciale, cu impact important în ceea ce privește mortalitatea cazurilor [11-14]. Studiul CARMIN-ROM a identificat un procent de 55,8% tulpini de KP rezistente la Colistin dintre izolatele deja rezistente la carbapeneme; în schimb, dintre tulpinile sensibile la carbapeneme, doar 5 din 104 tulpini (4,8%) au demonstrat și rezistență la polimixi-

ne [4]. În clinica noastră, trei tulpini au fost rezistente la Colistin (0,89% din totalul tulpinilor), din 23 izolate testate.

În conformitate cu criteriile de definiție pentru multirezistență (MDR) și rezistență extinsă la antimicrobiene (XDR) [15], am identificat 68,86% dintre tulpinile KP ca fiind MDR, dar nu am înregistrat nici o tulpină XDR.

Având în vedere criteriile lui Krumperman [16], am identificat 206 tulpini KP (61,49%) cu un indice MAR de peste 0,2, ceea ce sugerează că majoritatea tulpinilor analizate provin din surse cu expunere importantă la antibiotice (cel mai probabil intraspitalicești).

CONCLUZII

Peste 80% dintre tulpinile izolate sunt sensibile la Amikacină sau Polimixina E; față de datele naționale sau cele europene cu referire la țara noastră, datele din clinica craioveană arată procentaje mai mici de rezistență la clasa cefalosporinelor de generația a 3-a, fluorochinolone sau aminoglicozide, dar mult mai mari pentru carbapeneme; peste 29% dintre tulpini demonstrează rezistență la clasa carbapenemelor în 2018; peste 68% dintre izolate sunt multidrog-rezistente; peste 60% dintre tulpini provin din surse în care există un contact important cu substanțele antimicrobiene.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO. 2015 Global action plan on antimicrobial resistance, available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
2. WHO. 2017 WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed, available at: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
3. ECDC. 2019 Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018, available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>.
4. Popescu GA., Șerban R., Niculcea A. 2019 CARMIN-ROM 2017 (Consumul de antibiotice, rezistența microbiană și infecțiile asociate asistenței medicale (nosocomiale) în România – 2017):44-49. Available at: <https://www.cnsctb.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infecții-nosocomiale-1/1309-consumul-de-antibiotice-rezistența-microbiană-si-infecții-asociate-asistenței-medicele-nosocomiale-in-romania-2017/file>.
5. Martin CM., Ikari NS., Zimmerman J., Naitz JA. A virulent nosocomial *Klebsiella* with a transferable R factor for Gentamicin: emergence and suppression, *J Infect Dis.* 1971;124(suppl):s24-s29.
6. Pena C, Pujol M, Ardanuy C et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(1):53-58.
7. David S, Reuter S, Harris SR et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol.* 2019;4:1919-1929.
8. Jin C, Shi R, Jiang X et al. Epidemic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the pediatric intensive care unit of Yanbian University Hospital, China. *Infect Drug Resist.* 2020; 13:1439-1446.
9. Rojas LJ, Weinstack GM, De La Cadena E et al. An analysis of the epidemic of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: convergence of two evolutionary mechanisms creates the "perfect storm". *J Infect Dis.* 2018; 217(1):82-92.
10. Giubelan L, Diaconescu I, Dragonu L et al. Profilul de rezistență la antimicrobiene al tulpinilor de *Escherichia coli* într-o clinică de boli infecțioase. *Ro J Infect Dis.* 2020;23(3):224-228.
11. Capone A, Gianella M, Fortini D et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Inf.* 2013;19(1):e23-e30.

12. Emergence of colistin resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains isolates from cancer patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18:40.
13. Menekese S, Cag Y, Isik ME et al. The effect of colistin resistance and other predictors on fatality among patients with bloodstream infection due to *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 dominant region. *Int J Inf Dis.* 2019;86:208-211.
14. El-Sayed Ahmed MAEG, Zhang LL, Shen C et al. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):868-885.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-281.
16. Krupperman PH. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Appl Environ Microbiol.* 1983;46(1):165-170.