

# Raport:

## Ancheta transversală privind rezistența bacteriană la animalele

efectuat în cadrul proiectului *Abordarea bioeconomică a agenților antimicrobieni – utilizare și rezistență*

(cod - PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017-0361).

Colectiv de redacție:

Coordonator: Prof. dr. Carmen Panaitescu

Membri: As. Univ. dr. Csilla Zambori

Data finalizării: 01.12.2018

### **Acknowledgements**

Activities under this work were carried out in the *Research Laboratory Complex "Horia Cernescu"* - financed by project *"A bio-economical approach of the antimicrobial agents - use and resistance"*, in the frame of contract PCCDI 7/19.03.2018, code: PN-III P1-1.2-FPRD-2017.

## 1. Ancheta transversală privind rezistența bacteriană la animale

Introducerea în terapie a substanțelor medicamentoase cu acțiune antimicrobiană a revoluționat medicina. Din păcate însă, utilizarea exagerată sau eronată a acestora a favorizat dezvoltarea și răspândirea rezistenței microbiene, aceasta devenind o importantă problemă de sănătate publică la nivel global. Producția animală modernă utilizează o cantitate semnificativă de substanțe antimicrobiene, atât în scop curativ, cât și profilactic sau pentru promovarea creșterii. Consecutiv, un număr considerabil de animale sunt expuse frecvent și în mod uzual la antibiotice, fiind astfel asigurate condițiile favorabile pentru emergența, dezvoltarea, răspândirea și persistența unor bacterii rezistente, cauzatoare de infecții umane sau animale. Bacteriile rezistente zoonotice prezintă capacitatea de a se răspândi și de a coloniza omul, în mod special prin intermediul alimentelor de origine animală. De asemenea, gene codificatoare ale unor determinanți de rezistență, regăsite la nivelul unor astfel de bacterii, pot fi transferate altor bacterii comensale sau patogene umane. Prin urmare, rezistența microbială constituie astăzi și o problemă importantă de siguranță alimentară.

În România nu există până în momentul de față un sistem national integrat de supraveghere a rezistenței la antimicrobiene adecvat. De asemenea, există puține date referitoare la prevalența bacteriilor rezistente zoonotice, precum și referitoare la tiparele de rezistență asociate. De asemenea, datele referitoare la mecanismele de dezvoltare a rezistenței precum și la rolul potențial al alimentelor de origine animală în diseminarea tulpinilor bacteriene multirezistente și implicit a determinațiilor de rezistență, sunt considerate insuficiente. În acest context, obiectivul principal al acestei cercetări a fost determinarea prevalenței tulpinilor bacteriene rezistente cu potențial zoonotic, precum și evaluarea posibilei transferabilități a bacteriilor rezistente identificate, de la animal la om, prin intermediul alimentelor de origine animală.

Antibioticele au fost concepute pentru a ucide sau a împiedica dezvoltarea agenților patogeni bacterieni la om și animale, dar acestea cu siguranță pot fi periculoase atunci când nu sunt utilizate cu prudență. În majoritatea țărilor europene dezvoltate vânzările de antibiotice pentru uzul uman și cel veterinar precum și toate semnalările rezistenței la om, animale de rentă și produsele de origine animală sunt monitorizate tot timpul anului și limitate. Ca răspuns la această problemă, agențiile de profil internaționale monitorizează utilizarea de antimicrobiene și ratele AMR la animale, produse alimentare și la om.

În ultimii ani, fenomenul de antibierezistență, la unul sau mai multe antibiotice (rezistența multiplă) s-a extins, în permanență, la mai multe specii bacteriene, care produc boli condiționate, în creșterea intensivă, de unde tulpinile bacteriene patogene pot ajunge la oameni. Unele specii bacteriene (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*) sunt responsabile de producerea unor infecții nosocomiale întâlnite frecvent la oameni.

## Ancheta transversala privind rezistenta bacteriana la animale

---

### 1.1. *Escherichia coli*

Tulpina de *E.coli* reprezintă, în mod uzual, o bacterie comensală, care colonizează tractul gastro intestinal, uman sau animal deopotrivă (Van T.T.H., 2008)). Variantele patogene sunt cauzatoare a numeroase infecții intestinale și extraintestinale. De asemenea, *E.coli* reprezintă o specie bacteriană caracterizată de un grad foarte înalt de diversitate genetică și fenotipică și una dintre cele mai prevalente bacterii umane și animale, fiind considerate a fi și un important agent zoonotic (Costa D., 2008). Carnea și produsele din carne pot fi în mod facil contaminate cu *E.coli*, în timpul procesului de eviscerare după abatorizare, prin contactul direct cu apă infestată sau în timpul procesării (Alvarez S., 2013). Utilizarea pe scară largă a substanțelor cu acțiune antimicrobiană, atât în medicina umană, cât și în producția animală, a determinat apariția a numeroase tulpini rezistente. Alimentele contaminate cu bacterii rezistente ar putea reprezenta o amenințare serioasă la adresa sănătății publice, dat fiind faptul că există posibilitatea ca, gene de rezistență regăsite la nivelul acestor bacterii și transportate cu ajutorul elementelor genetice mobile, să fie transferate altor bacterii cu semnificație clinică umană (Van T.T.H, 2008), bacteria *E.coli* reprezentând un vehicul important într-un astfel de transfer.

Luând în considerare problematica serioasă reprezentată de transferul bacteriilor MDR de la animal la om, prin intermediul alimentelor de origine animală, o mai strictă supraveghere a utilizării substanțelor antimicrobiene în medicina veterinară, este în mod special recomandată.

*E.coli* reprezintă una dintre cele mai prevalente bacterii umane și animale, precum și un important agent zoonotic (Costa D., 2008)). Tulpinile producătoare de Shiga toxină (Stx) sunt capabile de producerea unor toxine similar celor produse de *Shigella dysenteriae*, fiind descrise două tipuri de astfel de toxine: Stx1 și Stx2 (Gordon D.M., 2013). Infecții umane cu *E.coli* rezistente, având origine alimentară, au fost raportate anterior, iar incidența tulpinilor umane de *E.coli*, rezistente la acțiunea a numeroase substanțe antimicrobiene, este în continuă creștere, limitând opțiunile terapeutice disponibile (Hammerum A.M., 2009).

Printre substanțele antimicrobiene mai frecvent utilizate în terapia infecțiilor cu *E.coli*, se numără sulfamidele (sulfametoxazol trimetoprim), floroquinolonele (FQ), precum și cefalosporinele, rezistența față de aceste substanțe reprezentând astăzi o importantă cauză de îngrijorare la nivel mondial. S-a observat că un procent semnificativ din totalitatea izolatelor testate că sunt rezistente față de cefalosporine de generația a treia și a patra și de asemenea rezistente față de FQ. Conform OMS cefalosporinele de generația a treia și a patra, precum și FQ și aminoglicozidele sunt considerate a fi substanțe antimicrobiene cu importanță critică în terapia infecțiilor umane cu *E.coli*, totuși este foarte importantă utilizarea prudentă a unor astfel de agenți terapeutici.

## Ancheta transversala privind rezistenta bacteriana la animale

---

### 1.2. *Staphylococcus aureus*

Chiar dacă procentul de *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină (MRSA) din izolatele de *Staphylococcus aureus* pare să se stabilizeze sau chiar să scadă în câteva state europene, MRSA rămâne o prioritate a sănătății publice, deoarece proporția de MRSA este încă mai mare de 25% în mai mult de o treime din țările raportoare. Toxiinfecția alimentară – este una dintre cele mai comune gastroenterite, fiind mai mult o intoxicație decât o infecție deoarece este determinată de ingestia unor alimente contaminate cu enterotoxina stafilococică. Fierberea alimentelor contaminate distruge bacteriile, dar nu inactivează enterotoxinele (acestea fiind termorezistente). Stafilococii sunt natural sensibili la aproape toate familiile de antibiotice și natural rezistenți la polimixine (colistin), chinolone de generația întâi (acid nalidixic).

Majoritatea tulpinilor izolate din produsele patologice au dobândit rezistență la una sau mai multe clase de antibiotice. Aproximativ 90% din tulpinile de *S. aureus* au devenit rezistente la penicilină. O importanță deosebită o prezintă tulpinile meticilino-rezistente (MRSA – *S. aureus* meticilino-rezistent), care prezintă rezistență încrucișată la ansamblul de betalactamine.

Rezistența se extinde frecvent și a alte clase de antibiotice. Antibioticele indicate pentru tratamentul infecțiilor cu stafilococ Meti-R: glicopeptidele (vancomicina, teicoplanina), fosfomicina, rifampicina, acidul fusidic, oxazolidinonele (linezolid). Antibioticul de elecție pentru tulpinile meticilino-rezistente rămâne vancomicina. Rezistența deosebită a tulpinilor de *S. aureus* în mediul extern presupune măsuri stricte de antisepsie, aseptie și igienă individuală în special în „secțiile cu risc”, precum și respectarea măsurilor de dezinfecție și sterilizare (Humphreys 2009, Stryjewski 2014, Garau 2009).

### 1.3. Antibio rezistența

Antibio rezistența are impact nu numai asupra sănătății publice ci și la nivel economic prin costurile generate de tratamente, costurile sociale, scăderea productivității și a competitivității (COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Progress report on the Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2015).

În prezent, rezistența la antimicrobiene (RAM) reprezintă o prioritate pentru autoritățile sanitare veterinare din România. În anul 2016, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor a elaborat o strategie națională de combatere a rezistenței la antimicrobiene în medicina veterinară, pe termen de trei ani, deoarece antibio rezistența trebuie considerată o problemă de securitate a sănătății publice, pentru care trebuie luate angajamente la nivel național și internațional. Până la jumătatea anului 2017, toate statele membre trebuie să întocmească strategii naționale interinstituționale (A.N.S.V.S.A., M.S., M.A.D.R. și M.M.A.P.) pentru combaterea antibio rezistenței (Documentul COM - The next steps under a One Health approach to combat antimicrobial resistance – Council conclusions, 2016).

Toate părțile implicate trebuie să ajungă la un consens, astfel încât lupta pentru combaterea

## Ancheta transversala privind rezistenta bacteriana la animale

---

RAM să fie eficientă, prin:

- măsuri pentru evitarea utilizării preventive a substanțelor antimicrobiene, acțiuni sanitar veterinare pentru a restricționa administrarea la animale de antimicrobiene care sunt de o importanță critică pentru sănătatea umană inclusiv îmbunătățirea practicilor de prescriere și utilizare prudentă a substanțelor antimicrobiene, (de exemplu, administrarea să se efectueze numai pe baza testării sensibilității la antimicrobiene);

În concluzie, antibiorezistența reprezintă o adevărată problemă majoră a medicinei veterinare, cu aplicații largi în medicina umană, fiind astfel considerată un fenomen cu risc zoonotic major.

### 1.4. Bibliografie

- Álvarez S., Fernández E., Cancelo A., Díaz Vega C., Capita R., Alonso Calleja C. Antimicrobial resistance in E. coli isolates from conventionally and organically reared poultry: A comparison of agar disc diffusion and Sensi Test Gram negative methods. *Food Control*. 2013;30(1):227–34
- Costa D., Poeta P., Sáenz Y., Coelho A.C., Matos M., Vinué L. et al. Prevalence of antimicrobial resistance and resistance genes in faecal Escherichia coli isolates recovered from healthy pets. *Vet Microbiol*. 2008;127(12):97–105
- COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Progress report on the Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance - Brussels, 11.3.2015 SWD(2015) 59 final;
- Documentul COM - The next steps under a One Health approach to combat antimicrobial resistance – Council conclusions (17 June 2016);
- Garau J., Bouza E., Chastre J., Gudiol F. and Harbarth S - Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections - *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 125–136
- Gordon D.M., Escherichia Coli. Second Edi. Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis. Elsevier; 2013.3–20 p
- Hammerum A.M., Heuer O.E. Human health hazards from antimicrobial resistant Escherichia coli of animal origin. *Clin Infect Dis*. 2009;48(7):916–21
- Humphreys, H. Grundmann, R. Skov, J.-C. Lucet and R. Cauda - Prevention and control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus – *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 120–124
- Kozoderović G., Velhner M., Jelesić Z., Golić N., Lozo J., Kehrenberg C. Prevalence of quinolone resistance and mutations in the topoisomerase genes in Salmonella enterica serotype Enteritidis isolates from Serbia. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(5):455–7

## Ancheta transversala privind rezistenta bacteriana la animale

- Ruiz J., Pons M.J., Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(3):196–203.
- Stryjewski M.E., Corey G.R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clin Infect Dis* 2014; 58: S10–9
- Van T.T.H., Chin J., Chapman T., Tran L.T., Coloe P.J. Safety of raw meat and shellfish in Vietnam: an analysis of *Escherichia coli* isolations for antibiotic resistance and virulence genes. *Int J Food Microbiol*. 2008;124(3):217–23
- Wasyl D., Hoszowski A., Zajac M. Prevalence and characterization of quinolone resistance mechanisms in *Salmonella* spp. *Vet Microbiol*. 2014;171(3S4):307–14