

Raport/Studiu

Formulare de ipoteze, extrapolare de strategii și metode

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: Prof. dr Gabriela Tanasie, Conf. Dr. Carmen Tatu, As.univ.dr. Csilla Zambori și CSII Marcel Matiuți.

Data finalizării: 04.12.2018

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. Introducere

Descoperirea antibioticelor a fost una dintre cele mai mari realizări ale secolului al XX-lea.

Introducerea ulterioară pe scara largă a sulfonamidelor, penicilinei și streptomicinei, și o gamă largă de chimioterapice bactericide, substanțe chimice sintetice cu spectru îngust specific au transformat tratamentul bolilor bacteriene în medicina clinică. Cu toate acestea, datorită utilizării excesive și inadecvate a antibioticelor a existat o apariție treptată a populațiilor de bacterii antibiotic rezistente, care reprezintă o problemă globală de sănătate publică (Komolafe, 2003). Potrivit OMS, un microb rezistent este acela care nu este distrus de către un agent antimicrobian după o perioadă standard de tratament (OMS, 1998). Rezistența la antibiotice este dobândită printr-un proces de selecție naturală. Folosirea antibioticelor pentru a combate infecția, forțează bacteriile să se adapteze fiecăruia dintre preparatele antimicrobiene indiferent de doza sau durata de timp.

Bacteriile supraviețuitoare poartă gena de rezistență la medicament, care poate fi apoi transferată în alta bacterie sau în alte specii neînrudite (Wise, 1998). Rezistența clinică este un fenomen complex și manifestarea depinde de tipul de bacterie, locul infectării, distribuția antibioticului în organism, concentrația antibioticului la locul infecției și statusul imunitar al pacientului (Ahmed, 2012). Rezistența la antibiotice este o problemă globală. În timp ce mai multe bacterii patogene sunt rezistente la prima linie de antibiotice cu spectru larg, apar noi tulpini rezistente în paralel cu introducerea de noi medicamente (Kunin, 1993). Penicilina rezistentă la pneumococi este izolată în Australia și Papua Noua Guinee dar este acum distribuită în întreaga lume (Hart, 1998). În mod similar, o tulpina de *Salmonella typhi* multirezistentă a fost raportată pentru prima dată în 1987 și a fost izolată apoi și din subcontinentul sub-indian, Asia de sud-est și Africa sub-sahariană. (Mirza, 1996) Komolafe și colaboratorii (2003) au demonstrat o rezistență generală față de spectrul larg de antibiotice la 20% din izolatele bacteriene ale pacienților cu arsuri.

2. Atitudinea Organizației Mondiale a Sănătății

Antibioticele sunt produse terapeutice utilizate pentru prevenirea și mai ales tratarea infecțiilor bacteriene. Rezistența la antibiotic apare atunci când apar modificări ale bacteriilor ca răspuns la folosirea antibioticelor. Deci bacteriile sunt cele care devin rezistente la antibiotic, nu oamenii sau animalele. Iar aceste bacterii pot cauza forme de infecții tot mai dificil de tratat. Este deci necesară o nouă abordare a prescrierii și utilizării antibioticelor. Chiar dacă s-au dezvoltat și sunt în curs de dezvoltare noi tipuri de antibiotice, există acțiuni mai simple care pot contribui la reducerea rezistenței la antibiotic, care includ vaccinarea, spălarea sistematică și corectă a mâinilor și o bună igienă a alimentelor.

2.1. Fapte cheie

- Rezistența la antibiotice reprezintă una dintre cele mai mari amenințări la adresa sănătății globale, și a siguranței alimentare
- Rezistența la antibiotice poate afecta pe oricine, la orice vârstă, în orice țară

Formulare de ipoteze, extrapolare de strategii și metode

- Rezistența la antibiotice se dezvoltă natural, dar utilizarea nepotrivită a antibioticelor la oameni și animale accelerează acest proces
- Un număr crescut de infecții cum ar fi pneumonia, tuberculoza, gonoreea și salmoneloza devin tot mai dificil de tratat atât timp cât antibioticele de elecție în aceste maladii devin tot mai puțin eficiente
- Rezistența la antibiotice duce la prelungirea perioadei de spitalizare, creșterea costurilor medicale și creșterea mortalității

2.2. Scop

Rezistența la antibiotic a crescut la nivele periculoase în întreaga lume. Noile mecanisme de rezistență s-au extins la nivel global amenințând capacitatea noastră de a trata corespunzător bolile infecțioase. O listă tot mai mare de infecții (cum ar fi pneumonia, tuberculoza, gonoreea, șocul toxic-septic) devin tot mai dificil dacă nu imposibil de tratat. Rezistența la antibiotice a devenit o problemă serioasă mai ales în acele zone în care antibioticele pot fi administrate oamenilor sau animalelor fără o prescripție medicală.

Acest fapt este frecvent în țările în care nu există ghiduri și protocoale de tratament și unde, pe de o parte antibioticele sunt supra-prescrise iar pe de altă parte există un exces de autoadministrare de către publicul larg. Fără a se întreprinde măsuri urgente ne îndreptăm cu siguranță spre o eră post-antibiotică în care, din păcate, infecțiile comune și leziunile minore se pot solda cu decese.

2.3. Recomandarea unor măsuri de prevenire și control

Având în vedere faptul că rezistența la antibiotic este agravată de către utilizarea greșită sau abuzul de antibiotic ca și de un slab control și prevenire a infecțiilor, sunt necesare o serie de măsuri care trebuie luate treptat la toate nivelurile societății, după cum urmează:

2.3.1. Pacienții și persoanele sănătoase ar trebui să respecte următoarele:

- Să folosească antibiotice doar atunci când au fost prescrise de către personal medical calificat și să le administreze conform prescrierilor
- Să nu solicite antibiotice atunci când acestea nu sunt recomandate de către cadrele medicale
- Să nu folosească din proprie inițiativă sau să dea altora antibioticele care au rămas neadministrate
- Să contribuie la prevenirea infecțiilor prin spălarea regulată a mâinilor, prepararea igienică a alimentelor, evitarea contactului cu persoanele bolnave, și respectarea calendarului de vaccinare
- Prepararea igienică a hranei trebuie să respecte cele cinci reguli OMS de siguranță alimentară: păstrarea separată a alimentelor neprocesate și a celor procesate, procesarea termică completă, menținerea alimentelor la temperaturi corecte, utilizarea unor surse sigure de apă și alimente
- Să aleagă alimente care au fost produse fără administrarea antibioticelor în scopul accelerării procesului de creștere sau pentru prevenirea infecției animalelor

2.3.2. Factorii politici de decizie ar trebui sa:

- Asigure planuri nationale de actiune valide care sa mentina la nivele reduse rezistenta la antibiotic
- Sa imbunatateasca supravegherea infectiilor rezistente la antibiotic
- Sa intareasca politicile si programele de preventie si control a infectiilor
- Sa promoveze utilizarea unor dispozitive medicale si a unor produse terapeutice de calitate
- Sa puna la dispozitia publicului larg informatiile cu privire la impactul rezistentei la antibiotice

2.3.3. Profesionistii din domeniul medical ar trebui sa:

- Previna infectiile prin mentinerea curate a mainilor, instrumentelor si mediului de lucru
- Prescrie antibiotice doar atunci cand sunt necesare in conformitate cu ghidurile de tratament
- Sa raporteze formele de infectii rezistente la antibiotic catre echipele de supraveghere specifice
- Sa explice pacientilor modul correct de administrare a antibioticelor si despre pericolele utilizarii incorecte a acestora
- Sa explice pacientilor importanta masurilor de prevenire a infectiilor, cum ar fi vaccinarea, dar si spalatul mainilor, etc.

2.3.4. Industria producatoare de medicamente ar trebui sa:

- Investeasca in cercetarea pentru dezvoltarea unor noi antibiotice, vaccinuri, kituri de diagnostic performante

2.3.5. Sectorul productiei agricole ar trebui sa:

- Administreze antibiotice animalelor doar sub supraveghere veterinara
- Sa nu utilizeze antibiotice in scopul accelerarii cresterii sau pentru prevenirea infectiilor
- Sa vaccineze animalele pentru a preveni nevoia de antibiotic
- Sa promoveze si sa aplice bune practici in toate atapele de productie si procesare a alimentelor de origine animal sau vegetala
- Sa imbunatateasca biosecuritatea in fermele de animale sis a contribuie la prevenirea infectiilor prin imbunatatir
- ea igienei si a conditiilor de viata a anumalelor

2.4. Potential impact si eventuale amenintari

Atunci cand infectiile nu mai pot fi tratate cu prima linie de antibiotice este clar ca vor trebui utilizate preparate mai scumpe. De asemenea, o durata mai lunga a starii de boala si prelungirea spitalizarii, genereaza o crestere a costurilor medicale si afecteaza capacitatea economica a familiilor si a societatii in ansamblul ei.

Rezistenta la antibiotic reprezinta un risc major pentru toate realizările medicinei moderne. Transplantul de organe, chimioterapia si interventii chirurgicale de tipul operatiilor cezariene devin periculoase in absenta unor antibiotice eficiente pentru prevenirea si tratarea infectiilor

2.5. Initiative si masuri complementare ale OMS

Rezistenta la antibiotice reprezinta o mare prioritate a OMS. In mai 2015 adunarea generala a OMS a propus un plan global de actiune impotriva rezistentei antimicrobiene care are ca scop prevenirea si tratarea afectiunilor infectioase cu preparate medicamentoase sigure si eficiente. Acest plan are 5 obiective strategice:

- imbunatatirea intelegerii rezistentei antimicrobiene
- intarirea supravegherii si cercetarii in domeniu
- reducerea incidentei infectiilor
- optimizarea utilizarii preparatelor terapeutice antimicrobiene
- asigurarea sustenabilitatii investitiilor impotriva rezistentei antimicrobiene

Declaratia politica adoptata de Adunarea Generala a Natiunilor Unite de la New York din septembrie 2016 semnalizeaza determinarea intregii lumi in a avea o abordare coordonata care se adreseaza principalelor cauze ale rezistentei antimicrobiene in diferite sectoare de activitate, cum ar fi sanatatea umana, sanatatea animala si agricultura. OMS sprijina statele membre sa dezvolte planuri nationale de actiune in acest domeniu.

De asemenea, OMS a avut si are o serie de initiative complementare, cum ar fi:

- saptamana mondiala de avertizare asupra rezistentei la antibiotic, care are loc anual incepand cu luna noiembrie 2015, cu tema: "Antibioticele – sa le utilizam cu atentie"
- sistemul global de supraveghere a rezistentei antimicrobiene (GLASS), un sistem in cadrul caruia OMS sprijina o abordare standardizata a colectarii, analizei si distributiei globale a informatiilor referitoare la rezistenta antimicrobiana in scopul unei cat mai bune informari a factorilor de decizie de la nivel local, national si regional
- parteneriatul global de cercetare si dezvoltare a antibioticelor (GARDP), o initiative comuna a OMS si a Initiativei medicamentelor pentru boli neglijate, incurajeaza cercetarea si dezvoltarea domeniului prin parteneriate de tip public-privat. Pana in anul 2023 acest parteneriat are ca scop generarea si livrarea pe piata a pana la 4 noi produse terapeutice prin imbunatatirea calitatii antibioticelor existente si abordarea in acest fel a noii ere a antibioterapiei
- grupul de coordonare interagentii a rezistentei antimicrobiene, stabilit de catre Secretarul General al Natiunilor Unite pentru o mai buna coordonare a organizatiilor internationale si pentru asigurarea unei actiuni globale eficiente impotriva amenintarilor la adresa sigurantei starii de sanatate

3. Analize si dezbateri la nivel national

In Romania, Institutul National de Sanatate Publica in colaborare cu Institutul National de Boli Infectioase Matei Bals a generat o serie de rapoarte cu privire la consumul de antibiotice, rezistenta microbiana si infectiile nosocomiale in Romania. Primul raport, din anul 2015, analizeaza date epidemiologice din anul 2012, iar ultimul raport, publicat in 2018 analizeaza datele aferente anului 2016. Potrivit autorilor, rapoartele reflectă totodată participarea României atât în activitățile de supraveghere a bolilor transmisibile la nivel european cât și participarea la studii (EARS-Net, ESAC-Net, studiul PPS) privind infecțiile nosocomiale.

Raportul pentru anul 2012 (Popescu, 2015) concluziona ca in Romania consumul de antibiotice era excesiv si era reflectat intr-un nivel extrem de ridicat al rezistentei bacteriene. Potrivit autorilor, au putut fi identificate situații în care nivelul rezistenței bacteriene în România depășește nivelurile din toate celelalte state europene: MRSA; pneumococi rezistenți la macrolide și penicilină; *Ps aeruginosa*, *A baumannii* și *K pneumoniae* rezistente la carbapeneme; *E coli* și *K. pneumoniae* rezistente la chinolone și la cefalosporine de generația a 3-a. De asemenea este semnalata incidenta in crestere a infectiilor cu *Clostridium difficile* multirezistent.

Raportul pentru anul 2013, publicat in acelasi an 2015 (Popescu si Serban, 2015) releva faptul ca situatia semnalata in anul anterior se mentine, continua sa se mentina o incidenta crescuta a infectiilor cu *C. difficile*. Dupa parerea autorilor, principalele cauze sunt: nerecunoașterea problemei determinată în principal de teama de sancțiuni, suprasolicitarea spitalelor, deficitul de personal medical, educare deficitară a personalului medical și aderența scăzută a acestuia la măsurile de prevenire a infecțiilor nosocomiale, neincluderea măsurilor privind vizitatorii în cadrul acestor programe de limitare a infecțiilor nosocomiale.

Raportul aferent anului 2014 va fi publicat in anul 2016 (Popescu, 2016) si nu evidentiaza nici o ameliorare a situatiilor semnalate in anii anteriori. Autorii scot in evidenta necesitatea implementării unei stategii complexe, cu intervenții dedicate fiecărei verigi a procesului de generare și multiplicare a infecțiilor nosocomiale (abordare in echipă multidisciplinară, activități de pregătire și conștientizare a importanței identificării infecțiilor nosocomiale, a unei politici de utilizare a antibioticelor, dezinfectantelor, alocare de bugete dedicate, angajarea de personal, etc.).

In anul 2017 a fost publicat raportul care analizeaza datele din anul 2015 (Popescu, 2017). Colectivul de autori precizeaza ca principalele modificări în raport cu 2014 au fost: creșterea consumului de antibiotice "de salvare", carbapeneme și colistin (al 2-lea nivel al consumului pentru colistin); continuarea creșterilor de consum pentru antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și dismicrobisme: cefuroximă, ceftriaxonă și levofloxacină; creșterea consumului de vancomicină, legat foarte probabil de incidența crescândă a ICD; scăderea consumului unor antibiotice cu spectru îngust: ampicilină, oxacilină, penicilina V și tetraciline. De asemenea tendința de reducere a nivelului de rezistență a *Streptococcus pneumoniae* la antibiotice este una nesemnificativă, valorile înregistrate fiind cele mai ridicate pentru penicilină și pe locul 4 pentru macrolide între statele EAS Net.

Formulare de ipoteze, extrapolare de strategii și metode

Ultimul raport, publicat în 2018 face referire la date colectate în anul 2016 (Popescu, 2018). Principalele modificări față de ani anteriori în ceea ce privește consumul de antibiotice au fost: reducerea consumului total de antibiotice, cu contribuția majoră a componentei de antibiotice orale (diminuarea eliberării fără prescripție în farmaciile cu circuit deschis și campaniile de informare derulate pe parcursul anului au contribuit la această evoluție); scăderea mai accentuată a consumului de antibiotice cu spectru îngust: peniciline și tetracicline, o scădere și a consumului unor antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și dismicrobisme: cefuroximă, ceftriaxonă nu însă și pentru chinolone; creșterea consumului de antibiotice "de salvare", carbapeneme și vancomicină și stabilizarea celui de colistin (a coborât de la al 2-lea la al 7-lea loc între statele europene). Merita de asemenea de menționat faptul că în România se menține un nivel extrem de ridicat al rezistenței bacteriene, pentru mai multe patogene nivelul rezistenței la antibiotice fiind în continuare unul dintre cele mai ridicate din Europa și pentru anumite situații continuă să crească.

1.1. Bibliografie:

- Ahmed M., Antibiotic resistance: an emerging global headache, in Antibiotic Resistant Bacteria – A Continuous Challenge in the New Millennium (ed. Marina Pana), 2012, editura In Tech, Croatia
- Hart, C.A., Kariuki, S. Antimicrobial resistance in developing countries. British Medical Journal; 1998, 317: 647 – 650.
- Komolafe, O.O. Antibiotic resistance in bacteria- an emerging public health problem. Malawi Medical Journal, 2003, 15(2): 63 – 67
- Kunitz, C.M. Resistance to antimicrobial drugs - a worldwide calamity. Annals of Internal Medicine, 1993, 118: 557 – 561
- Mirza, S.H., Beeching, N.J., Hart, C.A. Multi-drug resistant typhoid: a global problem. Journal of Medical Microbiology, 1996, 44: 317 – 319.
- Popescu G.A., Pistol A., Serban R., Consumul de Antibiotice, rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România – 2012 (CARMIN-ROM 2012), București 2015, ISSN 2537-1541
- Popescu G.A., Serban R., Consumul de Antibiotice, rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România – 2013 (CARMIN-ROM 2013), București 2015, , ISSN 2537-1541
- Popescu G.A., Serban R., Pistol A., Consumul de Antibiotice, rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România – 2014 (CARMIN-ROM 2014), București 2016, ISSN 2537-1541
- Popescu G.A., Serban R., Niculcea A., Consumul de Antibiotice, rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România – 2015 (CARMIN-ROM 2015), București 2017, ISSN 2537-1541
- Popescu G.A., Serban R., Niculcea A., Consumul de Antibiotice, rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România – 2016 (CARMIN-ROM 2016), București 2018, ISSN 2537-1541
- Wise, R. Antimicrobial resistance is a major threat to public health (Editorial). British Medical Journal, 1998