

FENOMENUL DE REZISTENȚA
LA ANTIBIOTICE, CONSECINȚA A
RELATIEI DINTRE PRACTICELE
DE ANTIBIOTERAPIE ȘI
EVOLUTIA IAAM

PROF.UNIV.DR.HABIL. CARMEN MANCIUC

UMF IASI

INTRODUCERE

- Apariția rapidă a bacteriilor rezistente la antibiotice este prezentă în întreaga lume, punând în pericol eficacitatea acestora.
- Criza rezistenței la antibiotice a fost atribuită utilizării excesive și inadecvate a acestora, precum și dezvoltării de noi molecule care să treacă toate testele de punere pe piață.

CAUZE ALE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

FOLOSIREA EXCESIVĂ

- O analiză a bazei de date IMS HEALTH MIDAS estimează consumul de antibiotice pe baza volumului de antibiotice vândute în farmacii și către spitale;
- În unele țări numărul de cure de tratament prescrise cu antibiotice depășește numărul de locuitori.

PRESCRIEREA INADECVATĂ

- Antibioticele prescrise incorect au beneficii terapeutice discutabile și expun pacienții la eventuale complicații.
- Studiile au arătat că alegerea antibioticului sau durata de administrare sunt incorect alese **între 30-50%**.
- **Subdozarea** antibioticelor promovează dezvoltarea rezistenței prin susținerea modificărilor genetice

CAUZE ALE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

UTILIZAREA AGRICOLĂ EXCESIVĂ

- Se estimează ca 80% din antibioticele vândute în SUA sunt folosite la animale pentru a accelera creșterea și a preveni infecțiile;
- Până la 90% dintre antibioticele administrate animalelor sunt eliminate prin urină și scaun apoi dispersate în mediu;
- Tetraciclina și streptomicina sunt utilizate ca pesticide

CAUZE ALE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

ANTIBIOTICE NOI

- Cercetarea antibioticelor efectuată în mediul academic a fost redusă ca urmare a lipsei de finanțare din cauza crizei economice;
- O analiză cost-beneficiu realizată de Office of Health Economics (Londra) a calculat ca valoarea actuală netă a unui nou antibiotic este de 50 de miliarde de dolari comparativ cu 1 miliard de dolari pentru medicamente utilizate în patologiile cronice;
- Din cauza acestor factori, multe companii farmaceutice se tem de o potențială lipsă de rentabilitate a investiției pentru dezvoltarea unui nou antibiotic.

REZISTENȚA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE

AGENȚI PATOGENI GRAM-POZITIVI

- O pandemie globală a speciilor de *S.aureus* și *Enterococcus* reprezintă în prezent cea mai mare amenințare;
- Răspândirea globală a rezistenței la antibiotice printre agenții patogeni comuni, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae* și *Mycobacterium tuberculosis* este epidemică;

AGENȚII GRAM-NEGATIVI

- Reprezintă o reală îngrijorare în sistemul medical deoarece devin rezistenți la antibioticele disponibile;
- Apariția BGN-MDR a afectat fiecare domeniu al medicinei, cele mai grave infecții sunt cauzate de *Enterobacteriaceae* (*K.pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter*.

REZISTENȚA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE

FACTORII DE RISC PENTRU REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE

- Impactul clinic
- Impactul economic
- Incidența și proiecția pe 10 ani a incidenței
- Transmisibilitatea
- Disponibilitatea antibioticelor eficiente
- Bariere în calea prevenirii

REZISTENȚA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE

STAPHILOCOCCUS AUREUS REZISTENT LA METICILINĂ

- MRSA a demonstrat de-a lungul timpului o versatilitate remarcabilă în apariția și răspândirea în diferite medii (spitale, comunitate și animale);
- Acest lucru agravează epidemiologia infecțiilor și creează o provocare pentru sistemele de control al infecțiilor;
- Rezistența la agenții anti-MRSA apare de obicei prin mutație bacteriană, existând rapoarte privind transferul rezistenței la antibiotice precum Linezolid și Glicopeptide.

REZISTENȚA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE

ENTEROCOCI REZISTENȚI LA VANCOMICINĂ

- Enterococii cauzează o gamă largă de boli, mai ales în rândul pacienților spitalizați, imunodeprimați;
- Proporția infecțiilor care sunt rezistente la vancomicină depinde de specie, 30% dintre infecțiile enterococice dobândite în spital într-un an sunt rezistente la vancomicină, ducând la 1300 decese/an;
- VRE rămâne o amenințare majoră, în consecință există necesitatea dezvoltării de noi medicamente.

REZISTENȚA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS REZISTENT LA TUBERCULOSTATICE

- Factorii de risc care determină rezistența la tuberculostatice sunt: tratamentul incomplet, incorect și lipsa de noi molecule;
- Tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente poate fi complex, necesitând perioade lungi de tratament și medicamente scumpe, cu multiple efecte adverse;

REZISTENȚA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE

ENTEROBACTERIACEAE REZISTENTE LA CARBAPENEME

- O enzimă numită metalo-beta-lactamaza este prezentă la unele enterobacteriaceae, ceea ce le face rezistente la aproape toate beta-lactamicele, inclusiv carbapeneme.

BACILI GRAM NEGATIVI MDR

- Mai mult de 15% din totalul infecțiilor cu *Pseudomonas aeruginosa* asociate asistenței medicale din SUA sunt MDR;
- Unele tulpini de *P. aeruginosa*-MDR s-au dovedit a fi rezistente la aproape toate antibioticele;

MECANISMELE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

REZISTENȚA INTRINSECĂ

- Bacteriile ar putea supraviețui unui antibiotic datorită rezistenței intrinseci prin structurii și componentelor;

REZISTENȚA DOBÂNDITĂ

- Bacteriile pot dobândi rezistență printr-o nouă mutație genetică care ajută bacteria să supraviețuiască;

SCHIMBARE GENETICĂ

- ADN-ul bacteriei se poate schimba și poate modifica producția de proteine, ducând diferite componente și receptori bacterieni care fac bacteriile nerecunoscute de antibiotice;

TRANSFERUL DE ADN

- Bacteriile pot difuza componente genetice cu alte bacterii și pot transfera ADN-ul rezistent prin transfer genic orizontal.

CONCLUZII

Pentru a combate utilizarea excesivă a antibioticelor, profesioniștii din domeniul medical și cel al sănătății publice trebuie să colaboreze pentru a reduce utilizarea inadecvată a antibioticelor;

O discuție didactică educațională cu pacientul este necesară pentru a elimina fenomenul de supraprescriere;

Infecțiile rezistente la antibiotice sunt o povara substanțială pentru sistemul medical și enonomic;

Sunt necesare eforturi susținute pentru implementarea de noi politici, reînnoirea metodologiilor de cercetare și adoptarea de noi măsuri pentru gestionarea crizei;



UPDATE IN INFECȚIA CU *ACINETOBACTER SPP*

- *A. baumannii* este cea mai frecventă specie întâlnită la om și este asociată la nivel global cu infecții nosocomiale, alte specii *A. junni* au fost implicate doar ocazional în focare de infecții nosocomiale.

A. baumannii este un patogen oportunist în special la pacienții imunocompromiși și este responsabil de infecții de:

- tract urinar
- cutanate
- de părți moi
- sistemice

UPDATE IN INFECȚIA CU *ACINETOBACTER SPP*

Multe rapoarte au demonstrat prin izolate multidrog rezistente faptul ca *A. baumannii* dezvolta rapid rezistenta la agenții antimicrobieni.

Acest patogen face parte din grupul ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*).

A. baumannii rezistent la carbapeneme este unul dintre agenții patogeni prioritari critici din lista de priorități a OMS pentru dezvoltarea eficienta de medicamente .

UPDATE IN INFECȚIA CU *ACINETOBACTER SPP*

In 2009 un raport privind in retrospectiva datele la peste 100 de centre medicale din întreaga lume a demonstrat rezistente crescute:

61% la Ceftazidima de la 34%

67% la Ciprofloxacina de la 40%

54% la Carbapeneme de la 10%

Rezistenta globala medie la Meropenem de 67% (cu cele mai mari rezistente - 83% in Africa si Orientul mijlociu iar cele mai mici rezistente – 36% in America de Nord).

Variații similare au fost identificate si la Levofloxacina si Amikacina cu rezistenta globala medie de 71% respectiv 57%.

America de nord a fost singura regiune cu rezistente <50% la Meropenem (36%), Levofloxacina (45%) respectiv Amikacina (22%). Rezistenta globala la Colistin a fost sub 7% la nivel global.

FACTORI DE RISC

Colonizări in
antecedente cu
MRSA;

Utilizarea beta
lactamicelor in
special a
carbapenemelor;

Utilizarea
anterioara a
fluroquinolonelor;

Pacienții imobilizați
la pat;

Admisie anterioara
pe secțiile de
terapie intensive;

Prezenta
cateterelor venoase
centrale;

Intervenții
chirurgicale
recente;

Pacienții
Hemodializati;

Pacienții ventilați
mecanic;

Terapia cu
glucocorticoizi.

REZISTENTA LA ANTIBIOTICE

MECANISME:

AmpC beta-lactamazele- astfel de beta lactamaze au un nivel scăzut de expresie care nu provoacă rezistența apreciabilă clinic, însă adăugarea unui promotor ISAb1 lângă gena AmpC crește considerabil producerea de beta lactamaze provocând rezistența crescută la cefalosporine

Canalele porinice la *A. baumannii* sunt slab caracterizate; expresia redusă și mutațiile acestor proteine împiedică pasajul antibioticului în spațiul periplasmatic;

Supraexpresia pompelor de eflux scade concentrația antibioticelor în spațiul intracelular

SEVERITATEA INFECȚIILOR

Infecțiile ușoare:

- ITU
- infecțiile cutanate și de părți moi cu controlul sursei
- pneumoniile ușoare fără simptome sistemice

Antibiotice de prima linie:

- Beta lactamicele
- Carbapenemele
- Fluoroquinolonele

În cazul ITU monoterapia cu Aminoglicozide sau Sulfamide (Cotrimoxazol) s-a dovedit a fi eficientă

SEVERITATEA INFECȚIILOR

Infecțiile moderate spre sever – sepsis sau infecții fără controlul sursei

Terapia combinata este recomandata in infecțiile severe pe baza antibiogramei

Izolate susceptibile la unul sau mai multe antibiotice de prima linie – se recomanda combinație de 2 ATB de prima linie

Izolate rezistente la toate atb de prima linie – se recomanda terapia combinata de 2 atb de linia doi (Polimixine sau derivate de Tetraciline)

Daca izolatul este susceptibil doar la un antibiotic de linia doi sau doar la un aminoglicozid – este favorabila terapia tripla care include agentul activ si doi agenți la care izolatul este rezistent

Daca izolatul este rezistent la toate clasele de antibiotice: datele limitate. S-a tentat tripla terapie in doze mari cu Ampi-sulbactam + Meropenem + Polimixine/Tetraciline fără rezultate favorabile.

OPȚIUNI DE TRATAMENT

BETA-LACTAMINELE

Ceftazidima , Cefepim si Piperacilina-Tazobactam- puține date clinice care sa susțină utilizarea lor, dar sunt utilizate pe scara larga cu succes pentru infecțiile cu isolate sensibile.

Ampicilina-sulbactam este o combinație excelenta datorita componentei bactericide a Sulbactamului care își păstrează activitatea chiar si atunci când Acinetobacter este rezistent la beta lactamice si carbapeneme

OPȚIUNI DE TRATAMENT

CARBAPENEMELE

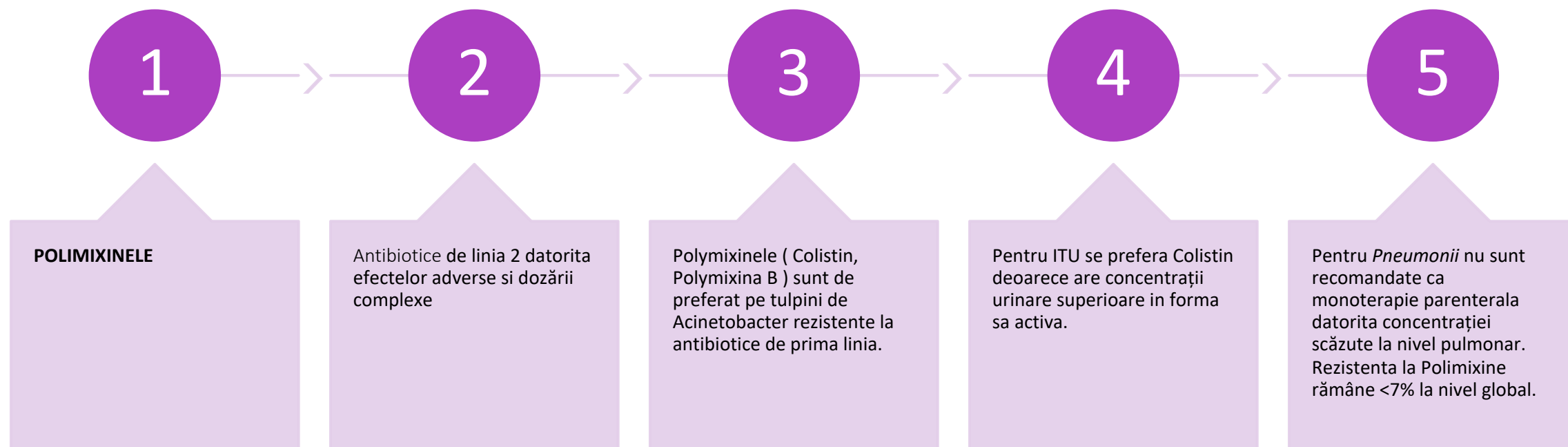
Meropenem, Imipenem- potențial bactericid superior pe anumite tulpini de Acinetobacter.

Ertapenem are activitate bactericida scăzută pe Acinetobacter și nu trebuie administrat!

Ratele de vindecare clinică cu Imipenem pentru pneumonia cu Acinetobacter asociată ventilației mecanice variază între 57-83%.

Dozele variază în funcție de localizarea infecției

OPȚIUNI DE TRATAMENT



OPȚIUNI DE TRATAMENT

AMINOGLICOZIDELE

agenți de prima linie numai în ITU fără bacteriemie asociată deoarece au concentrație crescută în tractul urinar. În infecții moderate spre severe aminoglicozidele se folosesc numai în terapie combinată.

PNEUMONIA CU *ACINETOBACTER SPP*

In cazuri selecționate, administrarea de Colistin prin nebulizare poate fi benefica in combinație cu antibiotic sistemic.

Din 3 studii care au evaluat folosirea Colistinului inhalator ca terapie adjuvanta antibioterapiei i.v.,rata de răspuns acumulata a fost 80%.

Principalul efect advers a fost bronhoconstrictia.

Durata terapiei este similara cu cea a pneumoniilor de alte cauze.

MENINGITA CU *ACINETOBACTER SPP*

ATB de prima linie Ceftazidima, Cefepim si Carbapenemele pătrund in LCR chiar si in inflamație meningeala minima

In izolatele rezistente la Carbapeneme, Polimixinele au fost folosite cu succes prin administrare intratecala de Colistin

Răspunsul terapiei trebuie evaluat clinic si cu culturi repetate de LCR

INFECȚIILE DE TRACT URINAR CU *ACINETOBACTER SPP*

- Acinetobacter colonizează tractul urinar în special în prezența unui cateter urinar implantat, tratamentul infecției trebuie inițiat doar dacă culturile pozitive asociază piurie cu semne și simptome sistemice în absența altor surse de infecție

PROGNOSTIC

Mortalitatea generala in infectia cu Acinetobacter este mai mare decât mortalitatea asociată cu majoritatea infecțiilor cauzate de bacili gram negativ.

Intr-o revizuire sistematica a peste 2500 de pacienți infectați cu Acinetobacter, rata mortalității a fost 33%.

PREVENȚIE SI CONTROL

Obiectivele pentru controlul infecției cu Acinetobacter sunt:

- recunoașterea timpurie
- controlul agresiv al sursei
- prevenirea apariției tulpinilor endemice rezistente

In ceea ce privește mentinerea mediului sanogen, dezinfecția este deosebit de importanta.

Folosirea *peroxidul de hidrogen* este una din cele mai efective metode pentru decontaminare.

CONCLUZII

Acinetobacter spp.- agenți patogeni nosocomiali importanți capabili să se adapteze rapid în mediul spitalicesc;

La nivel global, tulpinile rezistente au devenit din ce în ce mai frecvente;

Colonizările cu *Acinetobacter* sunt frecvente și trebuie tratate doar atunci când sunt semne clinice de infecție activă, în schimb culturile din zone sterile trebuie întotdeauna tratate ca infecții adevărate;

Regimul terapeutic depinde în primul rând de severitatea infecției și sensibilitatea izolatului;

Împartim antibioticele potențial active în agenți de prima linie și agenți de linia doi;

CONCLUZII

Pentru Infecțiile ușoare recomandam monoterapie cu agenți de prima linie;

Pentru infecțiile moderate spre severe recomandam terapie combinata bazata pe susceptibilitatea izolatului;

In funcție de locul infecției, anumite antibiotice trebuie evitate sau adăugate ca terapie combinata (nebulizare in pneumonie, administrare intratecala in meningita);

Datorita posibilității de apariție a rezistenței in timpul tratamentul antibiotic, pacienții care nu răspund favorabil la terapie ar trebui sa aibă culturi repetate pentru evaluarea rezistenței izolatului.

VA MULTUMESC!

