

ANTIBIOTICELE SI REZISTENȚA BACTERIANĂ ÎN SECOLUL 21: O PRIVIRE GENERALĂ

ANTIBIOTICS AND BACTERIAL RESISTANCE IN THE 21ST CENTURY: AN OVERVIEW

Șef lucr. dr. *Laura Larisa Dracea*¹,

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: Laura Larisa Dracea:dracea.laura@yahoo.com

Abstract:

Bacterial resistance is a serious health problem all over the world and a major topic to be discussed, therefor should be a focus for all those who are engaged in the battle against infections.

Over the last few decades, there are strong signals coming from medical research and international organizations, that there are observed new, dangerous and antibiotic resistant bacteria.

Profiles of bacterial species that are particularly concerning and factors that are contributing to emergence of resistance are discussed in this review.

Strategies in fighting against this phenomenon and prescription optimisation based on knowledge about resistance acquiring mechanisms and therapeutic approaches in specific fields have to be developed and implemented in current practice.

Key-words: *bacterial resistance, antibiotics, mechanisms*

1. Introducere

În ultimele decade, au apărut semnale puternice legate de emergența speciilor bacteriene noi, rezistente la antibiotice.

Fenomenul de rezistență bacteriană a fost semnalat deja de la apariția antibioterapiei, însă speciile bacteriene periculoase au început să își facă apariția abia în ultimii 20 de ani [8].

Acest lucru implică pe de-o parte schimbarea spectrului medical al patologiei curente, atât la adult cât și la copil, cât și folosirea nejudicioasă și în exces a antibioticelor.

O serie de factori pot fi incriminați în acest proces complex ce a dus la creșterea rezistenței bacteriene: factori intrinseci legați de evoluția speciilor bacteriene, morbiditatea și mortalitatea rezultată din patologia cu impact majoritar, evoluția infecțiilor, factori economici și nu în ultimul rând dinamica industriei farmaceutice.

Dacă în era preantibiotică mortalitatea majoritară de cauză infecțioasă se datora tuberculozei, pneumoniilor și infecțiilor digestive, în secolul 21, previziunile destul de negative pot estima cam același lucru.

2. Factori care au influențat apariția rezistenței bacteriene

Fenomenul apariției rezistenței bacteriene este complex și ține de o serie de factori legați de dinamica economică și a industriei farmaceutice, de supraaprecierea nevoii de antibiotice, de creșterea ratelor de supraviețuire în anumite afecțiuni, dar și de mecanismele intrinseci, la nivel molecular al evoluției speciilor bacteriene.

Costurile pe care societatea trebuie să le suporte datorită emergenței rezistenței bacteriene sunt de 1.6 miliarde EUR în Uniunea Europeană, iar în SUA depășesc 20 miliarde USD [7]. Investițiile industriei farmaceutice în domeniul dezvoltării antibioticelor noi au scăzut considerabil în ultimii 10 ani, iar piața a avut de rezistat la competiția creată de existența numeroaselor generice. Procentele din bugetele alocate în industria farmaceutică pentru dezvoltarea de noi antibiotice sunt neașteptat de mici (30% în SUA), fapt explicat prin avantajele dezvoltării mult mai rapide și mai avantajoase din punct de vedere economic al substanțelor cu uz în bolile cronice.

Cercetarea și dezvoltarea antibioticelor reprezintă un proces îndelungat, riscant și

consumator de timp pe care companiile farmaceutice nu și-l mai asumă cu ușurință. Astfel, dezvoltarea unui nou antibiotic înseamnă un proces derulat pe o perioadă de 10 ani cu costuri cuprinse între 800-1,6 miliarde de USD pentru a putea fi adus pe piață [3]. De asemenea aprobarea în urma studiilor clinice a punerii pe piață a antibioticelor noi este mult mai încheată decât în cazul altor substanțe, astfel încât investiția în dezvoltarea de noi antibiotice a devenit un proces cu risc crescut pentru majoritatea companiilor farmaceutice [15].

Supraprescripția antibioticelor este un fenomen larg răspândit atât în medicina adultului cât și a copilului, ducând la costuri de prescriere în exces, foarte mari (1,1 miliarde USD în SUA).

Accesul destul de nerestricționat la prescripția de antibiotice în medicina ambulatorie a dus la creșterea rezistenței *Streptococcus pyogenes* la macrolide și *Streptococcus pneumoniae* la peniciline [9]. Lipsa de cunoștințe generale în populație a fost și este un factor important contribuitor la creșterea rezistenței bacteriene, ilustrat de numeroasele survey-uri care au demonstrat folosirea pe scara largă a antibioticelor în infecții de tip influență, în condițiile în care nu se cunoaște faptul că virusurile nu sunt distruse de antibiotice.

Acest fenomen a fost semnalat mai ales în țările în care accesul la antibiotice este nerestricționat de obținerea unei prescripții [13]. Supraprescripția în pediatrie se datorează de multe ori aspectului fulminant, abrupt al debutului bolilor și uneori datorită lipsei de protocoale terapeutice unitare în ciuda politicilor de limitare a prescripției adoptate de forurile internaționale (CDC, ECDC).

Un aspect important al emergenței rezistenței bacteriene este legat neîndoielnic de factorul uman și de dobândirea genelor de rezistență. Genele de rezistență pot să fie transferate în grupuri [16]. Mecanismele de rezistență bacteriană, prin achiziția de gene de rezistență, pot să modifice structura chimică a antibioticelor, să inactiveze antibioticul prin îndepărtarea fizică de pe suprafața celulei sau să modifice site-ul țintă astfel încât nu va mai fi recunoscut de către antibiotic [5].

Majoritatea bacteriilor găsite în sol prezintă forme de rezistență bacteriană chiar și

la antibiotice pe care nu le produc în mod natural [6], ceea ce explică, în parte faptul că mecanismele de dobândire a rezistenței bacteriene la antibiotice reprezintă un proces natural.

3. Date generale legate de amenințarea rezistenței bacteriene

Statisticile actuale [8] relevă următoarele:

- 20% din populația generală este purtătoare persistentă de *Staphylococcus aureus*, 60% purtătoare intermitentă
- 40% din tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* sunt rezistente la Penicilină
- 30% din tulpinile de Enterobacterii sunt rezistente la quinolone
- există șanse de 50% de achiziționarea unei infecții cu *Clostridium difficile* în timpul unei spitalizări de 4 săptămâni în spital
- numărul de decese datorate infecției cu MRSA a crescut (19 000/anual în SUA)

Există numeroase bacterii gram pozitive și gram negative cu un potențial amenințător de rezistență bacteriană. Dintre aceste se vor lua în discuție cele mai importante, întâlnite cu frecvență din ce în ce mai mare în practica curentă.

Acestea sunt grupate sub denumirea ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacteriacee), scoțând în evidență capacitatea lor de a evada de la tratamentele uzuale cu antibiotice [3].

Staphylococcus aureus, tradițional oportunist, condiționat anaerob, a dezvoltat tulpini din ce în ce mai agresive datorită dezvoltării unui arsenal de proteine și factori de rezistență aparent neasociați cu rezistența bacteriană (hemolizine, proteaze, hialuronidaze, collagenaze, enterotoxine). Infecția poate fi cronică prin apariția biofilmelor, forme de organizare care constituie o cauză a rezistenței bacteriene. Este de asemenea prima cauză de infecție rezultată în urma implantării de aparatură medicală [3]. Rezistența la metilina este în creștere în toate țările, iar glicopeptidele

(Vancomicina, Teicoplanina) nu mai sunt eficiente în totalitate.

Streptococcus pneumoniae, gram-pozitiv, anaerob, oportunist este cauza principală a pneumoniei bacteriene, dar poate duce și la meningite, otite medii și sinuzite – îmbolnăviri frecvente în populația generală. Prezența capsulei polizaharidice de suprafață conferă rezistența la fagocitoză. Din păcate, aproximativ 40% din tulpini nu mai sunt susceptibile la Penicilina, iar rezistența la aceasta, generează rezistență la alte antibiotice din clasele macrolidelor, sulfamidelor, cefalosporinelor [11].

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, gram-pozitivi, facultativ anaerobi și oportuniști sunt germeni care sunt foarte rezistenți în mediu la diferite temperaturi și pH și produc îmbolnăviri diverse (intestinale, cutanate). Rezistența lor la antibiotice este crescută între 30-50% mai ales la aminoglicozide și streptomycină. Amenințătoare este rezistența la vancomicină a *E faecium* care în aceste situații devine foarte dificil de tratat. Unele tulpini prezintă proteine de suprafață care le permit dezvoltarea de biofilme prin care antibioticele nu pot penetra.

Clostridium difficile, gram-pozitiv, anaerob, oportunist prin formarea de spori care sunt foarte rezistenți în mediu la diferite temperaturi, schimbări de pH, alcool, poate fi achiziționat din mediu de spital, cu o rată crescută, mai ales în condiții de spitalizare prelungită. Enterotoxinele A și B care sunt produse cel mai frecvent în condiții de diaree secundară în caz de administrare prelungită de antibiotice, pot determina simptome prelungite de colită și complicații amenințătoare de viață. Acest patogen apare rar în condițiile în care nu se folosesc antibiotice, ceea ce face mai mult importantă folosirea judicioasă a acestora.

Escherichia coli, gram-negativ, comensal, are tulpini patogene care pot produce toxine letale ca cea enterohemoragică, cauzatoarea sindromului hemolitic uremic și insuficienței renale. Datorită transferului orizontal de gene de rezistență, au apărut recent tulpini foarte rezistente la cefalosporine, floroquinolone și gentamicină (tulpini ESBL).

Pseudomonas aeruginosa, gram-negativ, facultativ anaerob, oportunist, este cel mai frecvent cauza infecției cronice endobronșice

din fibroza chistică. Tulpinile întâlnite la acești pacienți pot dezvolta biofilme care vor crește rezistența la antibiotice de la 100 până la de 1000 ori [14].

Klebsiella pneumoniae, gram-negativ, facultativ anaerob, oportunist, poate determina infecții nosocomiale sau dobândite din comunitate. Cel mai frecvent produce pneumonii, în ultima perioada incidența acesteia crescând la aproximativ 5%. Capsula groasă polizaharidică îi conferă proprietăți antifagocitare, din ea izolându-se prima genele de rezistență față de qinolone [12].

Toate aceste bacterii pot produce diverse îmbolnăviri în funcție de proprietățile gazdei, însă cele mai de temut sunt cele dobândite în spital (90% în lumea industrializată). Se estimează că în Europa rata acestor infecții ajunge la 7,1%, iar în țările în curs de dezvoltare la aproximativ 15,5% [1]. Ratele de mortalitate sunt mai crescute în mod evident la pacienții imunocompromiși care sunt ținta acestor infecții. Aceasta se datorează de multe ori mai mult expunerii prelungite la bacterii sau tratamentului neadecvat, decât virulenței agentului patogen în sine.

4. Concluzii

Crearea de noi antibiotice capabile să facă față la creșterea rezistenței bacteriene rămâne un scop al tuturor forurilor internaționale, al oamenilor de știință și cercetătorilor. Astfel IDSA (Infectious Diseases Society of America), semnaleză că numai un singur antibiotic nou a fost raportat din 2010 până în prezent și că sunt foarte puține molecule noi în curs de dezvoltare. Inițiativa „10 x 20” propusă de acest for, vizează dezvoltarea a 10 molecule noi de antibiotic până în anul 2020 [10].

În acest sens, în document se precizează că există o nevoie specială de antibiotice eficiente împotriva infecțiilor gram-negative care sumează de fapt amenințările actuale, lucru care din păcate nu poate fi realizat de substanțele recent dezvoltate, care nu sunt active față de aceste microorganisme.

De asemenea, forurile europene și americane (ECDC, CDC) au lansat apeluri pentru supravegherea atentă a infecțiilor, educația continuă a profesioniștilor și lucrătorilor în sănătate pentru folosirea cu prudență a antibioticelor.

Va rămâne de văzut dacă aceste apeluri internaționale, puse față în față cu realitatea dură a creșterii rezistenței bacteriene vor duce la schimbarea politicilor companiilor farmaceutice internaționale în sensul urgentării cercetării și inovării în domeniul producerii de substanțe noi care să reușească să facă față la amenințarea unei ere post-antibiotice aproape la fel de sumbră ca și cea pre-antibiotică.

Bibliografie:

- [1] Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C. et al. - Burden of Endemic Health-care-associated Infection in Developing Countries: Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377 (9761): 228–41.
- [2] Bassetti M., Merelli M., Temperoni C. et al. - New antibiotics for bad bugs: where are we?, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Aug 28;12:22. doi: 10.1186/1476-0711-12-22.
- [3] Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! an update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48(1):1–12.
- [4] Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. - Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999; 284(5418): 1318–22.
- [5] Davies J. - Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 1994, 264; (5157): 375-82
- [6] D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W., Wright G.D. - Sampling the Antibiotic Resistome. *Science*. 2006; 311 (5759): 374–7
- [7] European Medicine Agency. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf.
- [8] Fair R., Thor Y. - Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect Medicin Chem*. 2014; 6: 25–64
- [9] Goossens H., Ferech M., Vander S.R., Elseviers M. - Outpatient Antibiotic use in Europe and Association with Resistance: A Cross-national Database Study. *Lancet*. 2005; 365 (9459): 579–87.
- [10] Infectious Diseases Society of America: America, The 10 × '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010, 50(8):1081–1083.
- [11] Karchmer A.W. - Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens:
- [12] Martinez-Martinez L., Pascual A., Jacoby G.A. - Quinolone Resistance from a Transferable Plasmid. *Lancet*. 1998; 351(9105): 797–9
- [13] Kunin C.M. - Resistance to Antimicrobial Drugs: A Worldwide Calamity. *Ann Intern Med*. 1993; 118(7): 557–61
- [14] Nikaido H. - Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003; 67(4): 593–656
- [15] Projan S.J. - Why is Big Pharma Getting out of Antibacterial Drug Discovery? *Curr Opin Microbiol*. 2003; 6(5): 427–30.
- [16] Schaack S., Gilbert C., Feschotte C. - Promiscuous DNA: Horizontal Transfer of Transposable Elements and why it Matters for Eukaryotic Evolution. *Trends Ecol Evol*. 2010;25(9):537–46.
- [17]