

Rezistența bacteriană
- tsunami silențios în medicina modernă

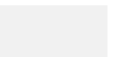
Sef Lucrări Dr. Elena Dumea

Medic primar Boli Infecțioase,

Medic specialist epidemiologie

Spital Clinic de Boli Infecțioase Constanta,

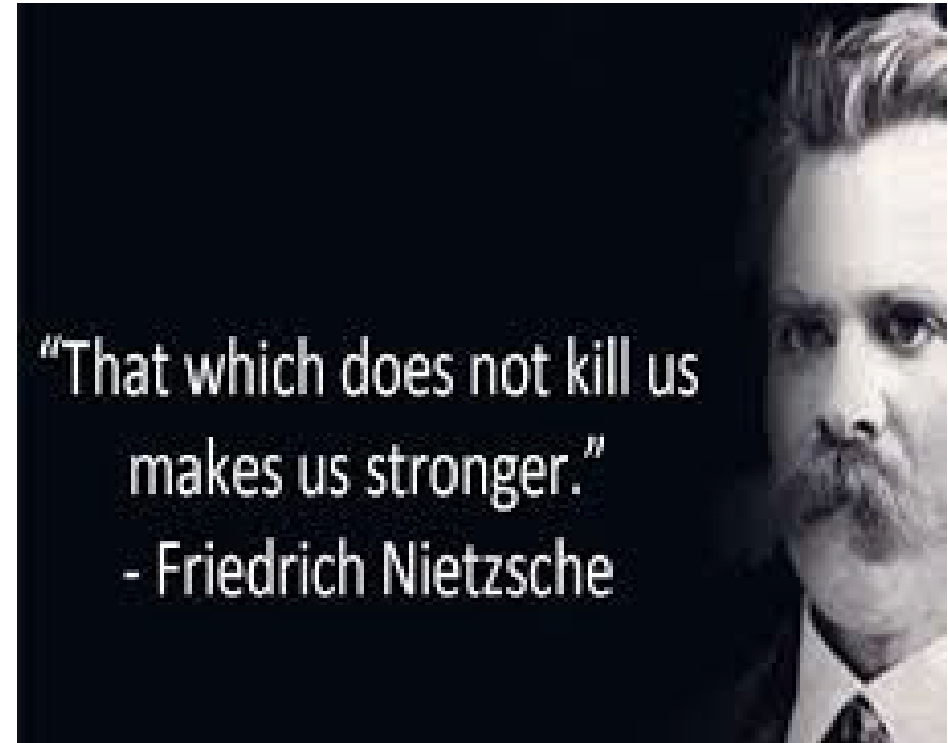
Universitatea "Ovidius" din Constanta



Rezistență bacteriană

- **Deziderat:**
 - **concentrația chimioterapicului**
 - **inhiba dezvoltarea** microorganismelor
 - **< pragul de concentrație toxică** pentru celulele umane.
- **Rezistența bacteriană =** germenii patogeni dezvoltă capacitatea de a inactiva acțiunea antibioticelor → multiplicare

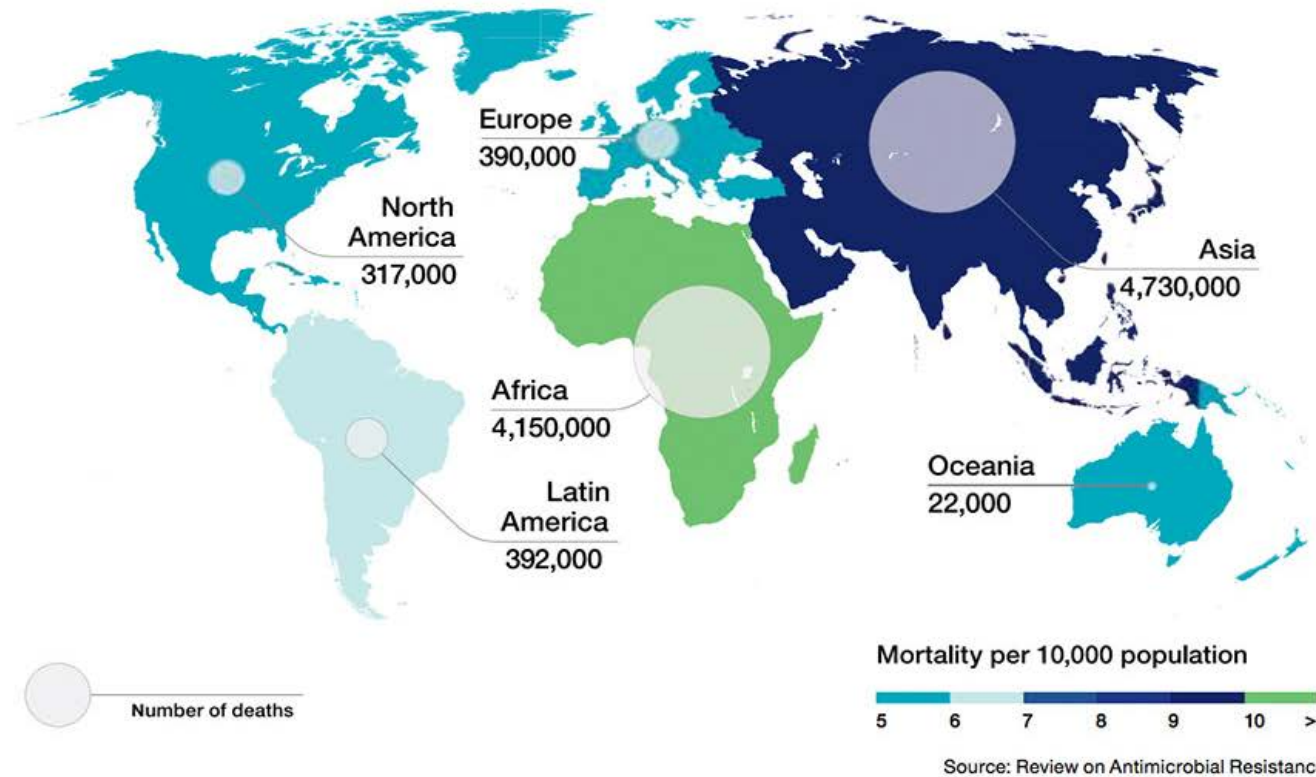
<https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>



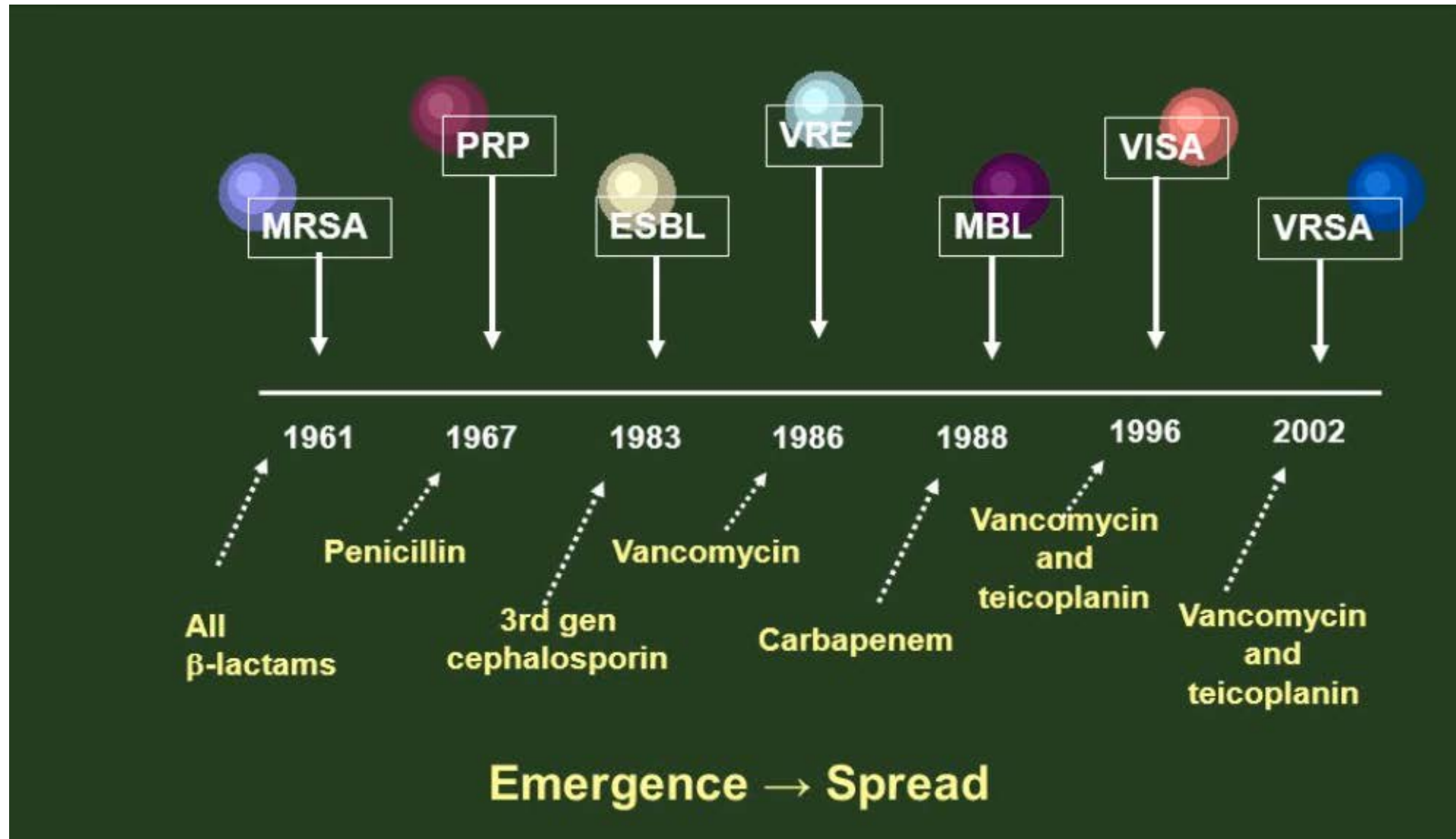
Parafrazând...

Ce nu te ucide, te face mai puternic

Decese atribuite rezistenței microbiene anual, până în 2050



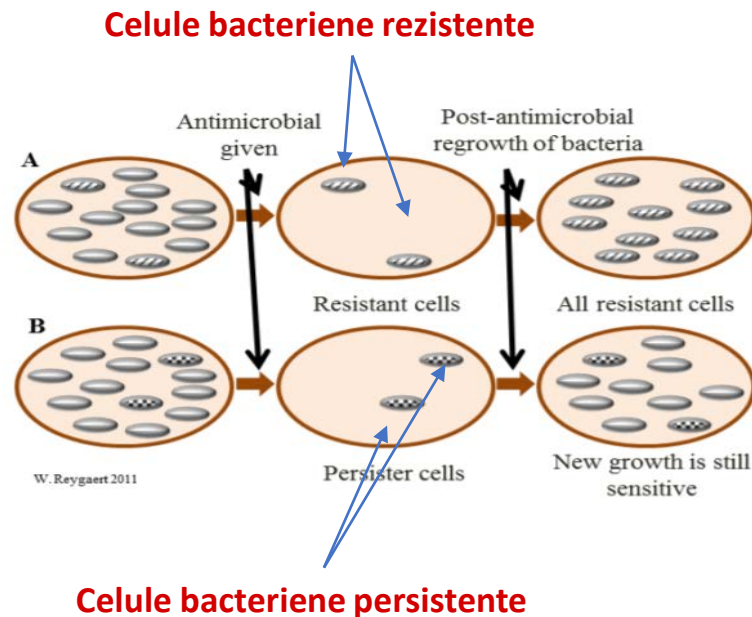
Istoria primelor cazuri de rezistența bacteriană



Rezistența bacteriană

versus

Persistența bacteriană



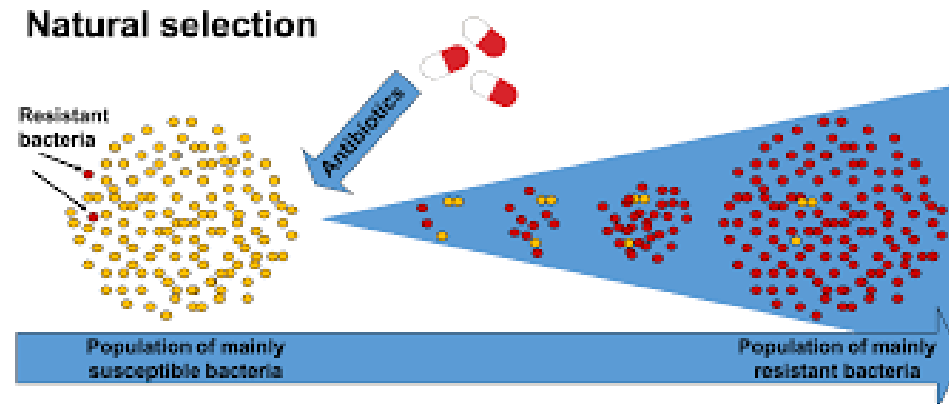
Rezistența bacteriană- celulele bacteriene care se dezvoltă **post-antibiotic** sunt toate **rezistente** la antibiotic.

Persistența bacteriană- celulele bacteriene care se dezvoltă **post-antibiotic** sunt **sensibile** la antibiotic.

Tipuri de rezistență bacteriană

➤ Rezistența naturală

- caracterizează bacteriile din afara spectrului de acțiune a chimioterapicului (ex: mecanism de acțiune inhibarea sintezei peretelui bacterian → inactiv asupra germenilor care nu au perete bacterian)

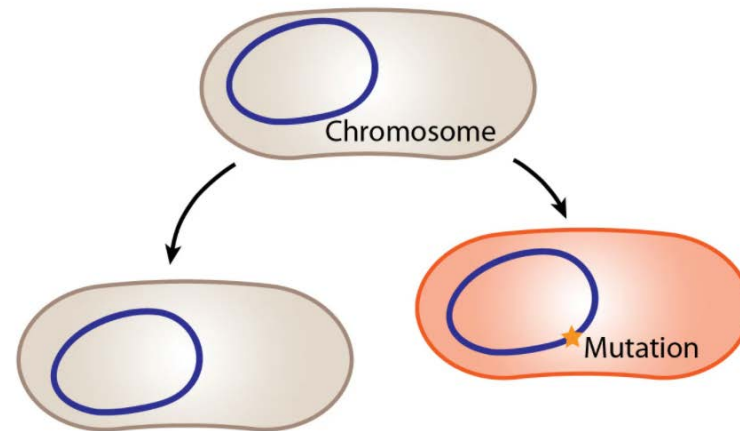


Tipuri de rezistență bacteriană

➤ Rezistența dobândită

- **Rezistența cromozomială:** rezultatul unei mutații spontane

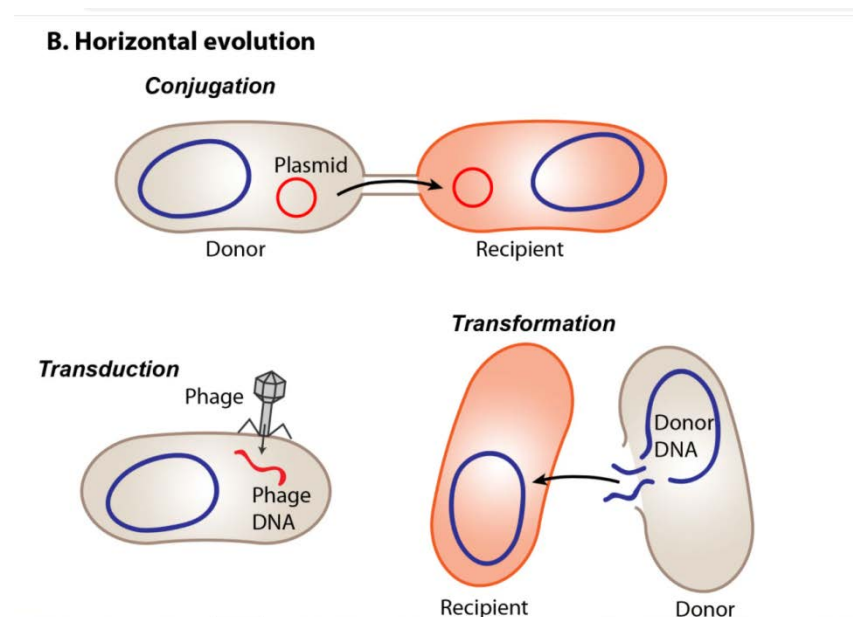
Vertical evolution



Tipuri de rezistență bacteriană

➤ Rezistența dobândită

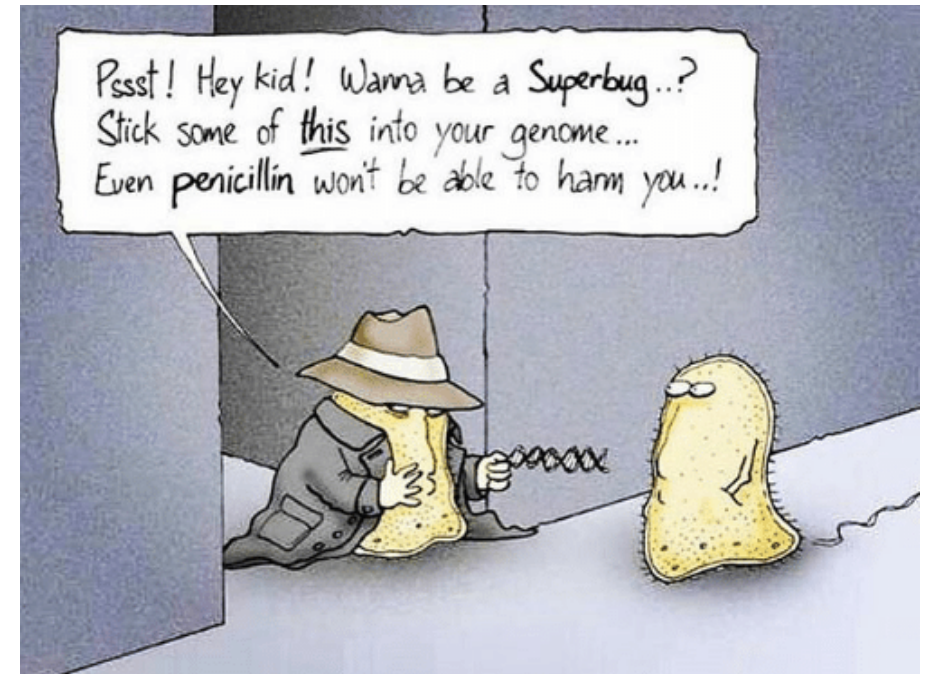
- **Rezistența extracromozomială** - se transmite prin plasmide (molecule de ADN cuprinse în citoplasma bacteriilor)



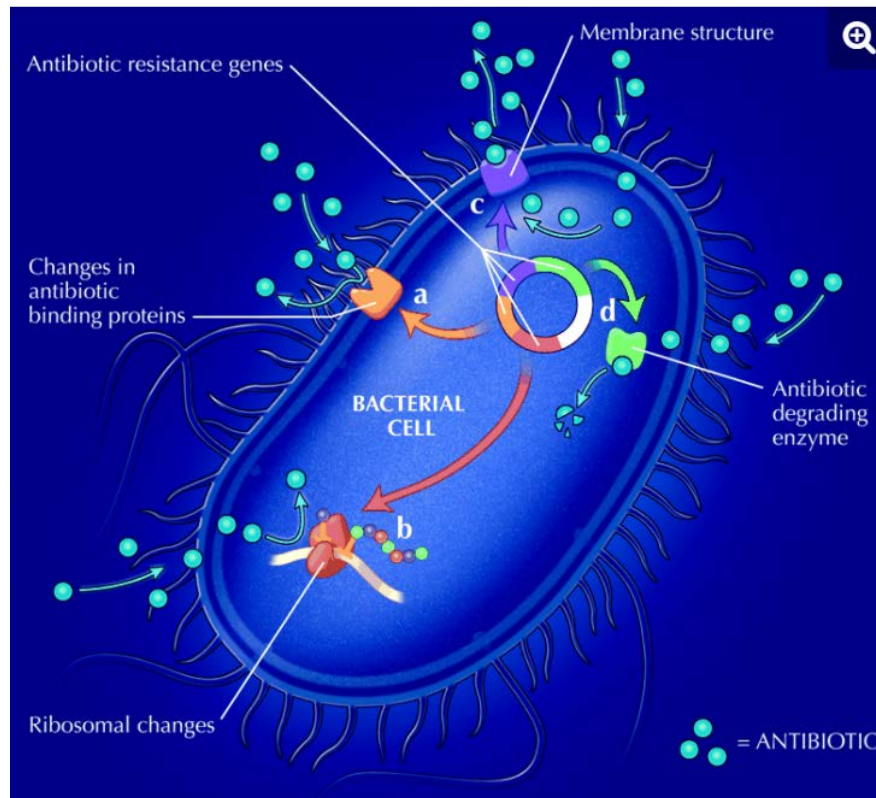
Tipuri de rezistență bacteriană

Rezistența plasmidică poate avea caracter de **rezistență încrucișată** între două chimioterapice înrudite structural (ex.: macrolide), sau neînrudite chimic (ex.: eritromicina-lincomicina).

An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, Wanda C Reygaert* Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA, June 2018



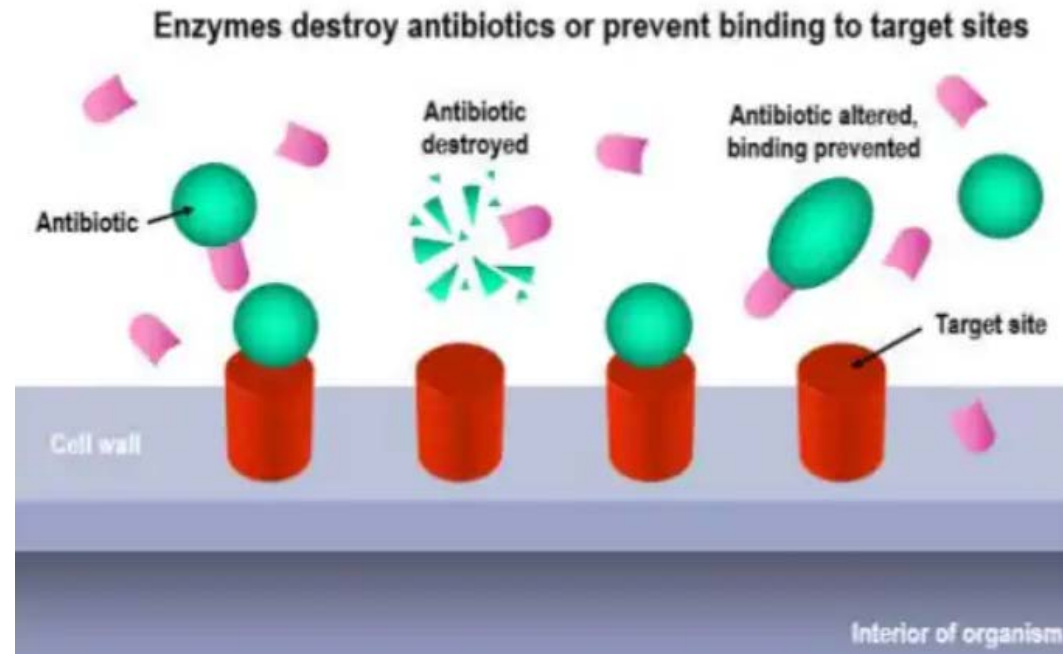
Mecanisme de rezistență bacteriană



1. **Inactivarea antibioticului-** producerea de enzime care distrug substanța activă
2. **Alterarea locului unde acționează antibioticul**
3. **Modificarea permeabilității și a transportului membranal pentru antibioticul respectiv**
4. **Pompa de eflux**

Mecanisme de rezistență bacteriană

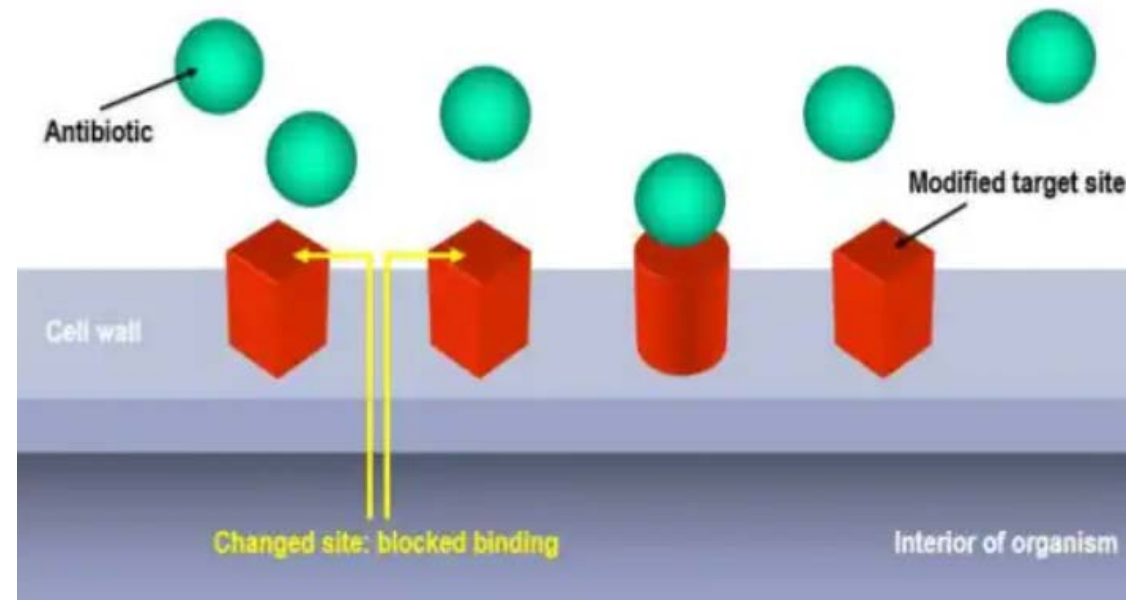
- 1. Inactivarea antibioticului-** producerea de enzime care distrug substanța activă (β -lactamaze, carbapenemaze)



Mecanisme de rezistență bacteriană

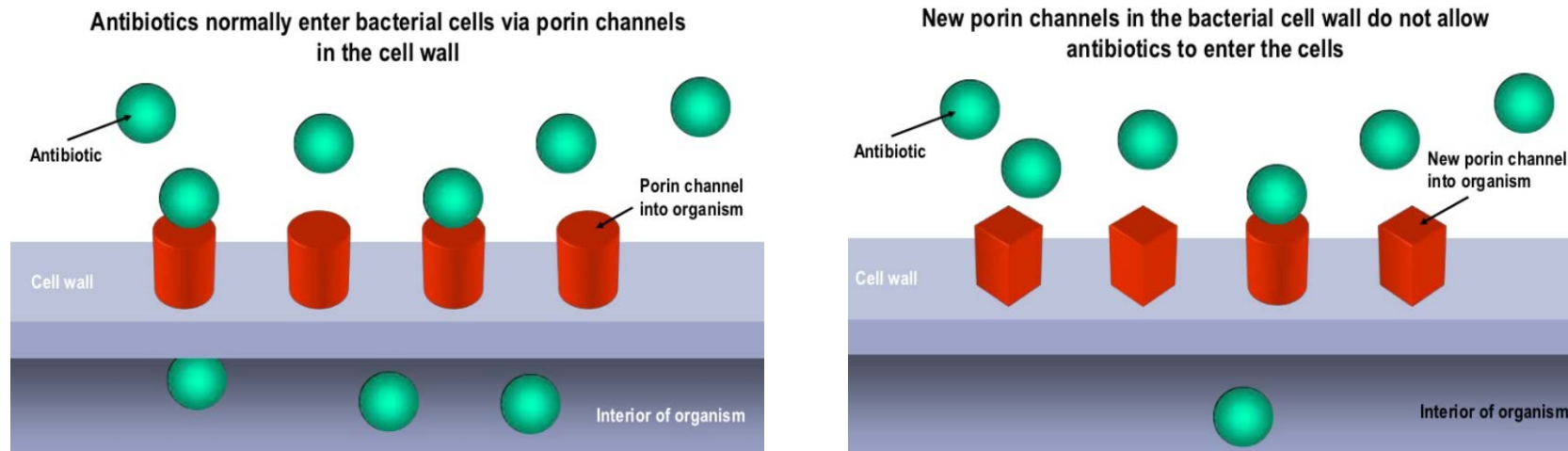
2. Alterarea locului unde acționează antibioticul (alterarea proteinelor specifice de pe subunitățile ribozomale bacteriene 30S sau 50S)

- Poate determina rezistență bacteriană la macrolide, tetraciclină, clindamicină



Mecanisme de rezistență bacteriană

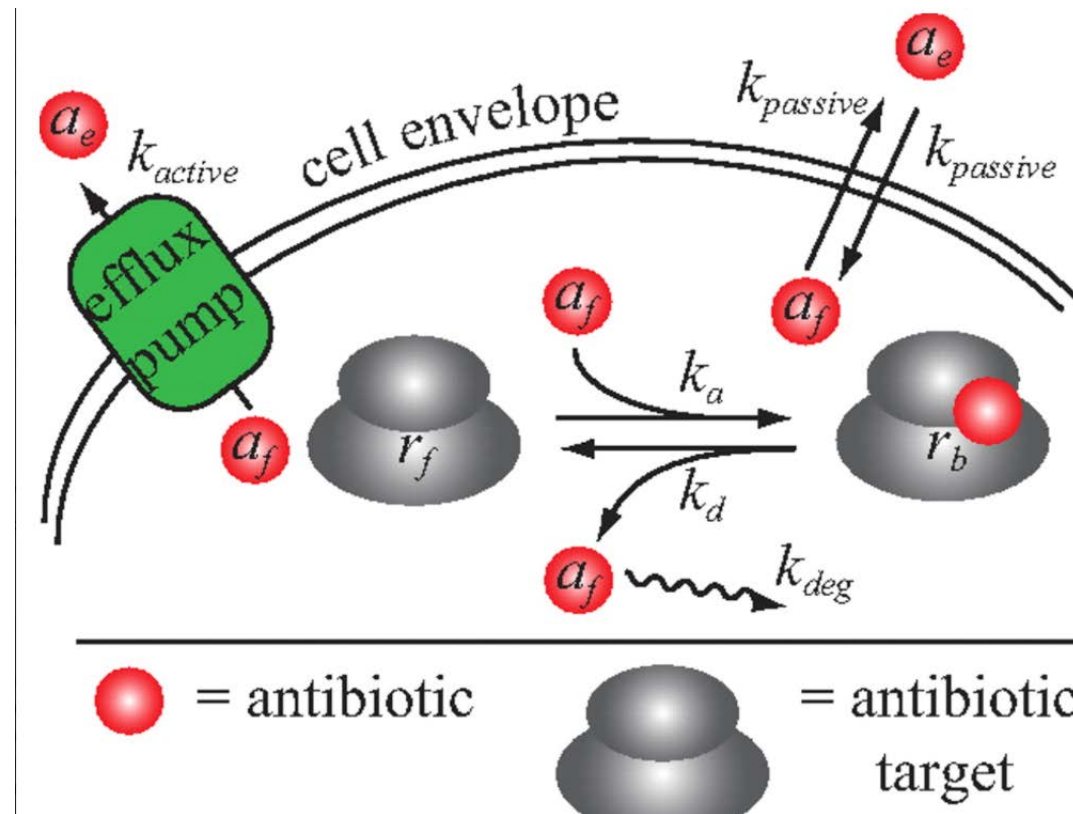
3. Modificarea permeabilității și a transportului membranelor pentru antibioticul respectiv (tetracicline, meticilină, cloramfenicol)



An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria, Wanda C Reygaert* Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA, June 2018

Mecanisme de rezistență bacteriană

4. Pompa de eflux (mecanism major de rezistență la tetracicline)

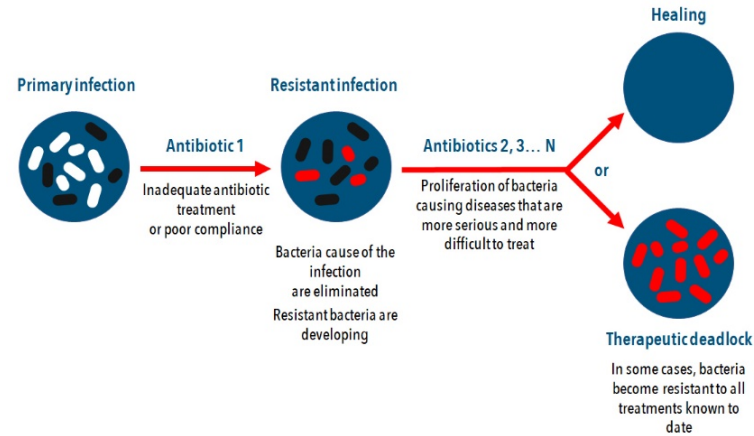


Așadar, afirmațiile...

- *„Antibioticele cauzează apariția rezistenței bacteriene.”*
- *„Bacteriile rezistente la antibiotice sunt mai virulente.”*

...sunt mituri.

Adevărul este că:



- **Utilizarea inadecvată sau incorectă a antibioticelor la scară largă, duce la creșterea presiunii de selecție a tulpinilor bacteriene rezistente.**
- **Bacteriile rezistente la antibiotice sunt considerate mai „virulente” datorită lipsei mijloacelor de eradicare sau de stopare a dezvoltării acestora.**

Măsuri de limitare a rezistenței bacteriene la nivel mondial

2015

- anul în care **rezistența bacteriană** la antibiotice a devenit o **problemă globală** abordată în cadrul Summit-ului G7 al liderilor mondiali
- lansarea Antibiotic Awareness Week

Obiectivele Summit-ului G7 (iunie 2015):

- Stimularea inovației
- Intensificarea dialogului cu:
 - industriile farmaceutice, de biotehnologie și alimentare
 - WHO, OIE-World Organisation for Animal Health, FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations
- Cumularea eforturilor naționale de combatere a rezistenței bacteriene
- Promovarea utilizării judicioase a antibioticelor

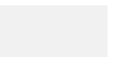


Impactul infecțiilor cu germeni rezistenți asupra sistemului de sănătate

*Internări
prelungite în
spital*

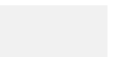
*Vizite ulterioare
de urmărire la
medic*

*Alternative
terapeutice
costisitoare*



Puncte-cheie în infecțiile cu germeni rezistenți

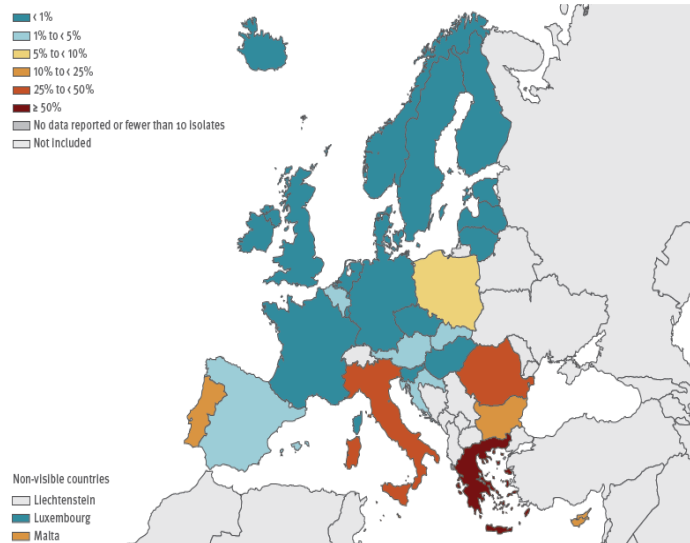
- **Consumul inadecvat de antibiotice, la scară largă**
- **Rezistența bacteriană**
- **IAAM**



Date din Raportul de supraveghere a rezistenței bacteriene în Europa -2018

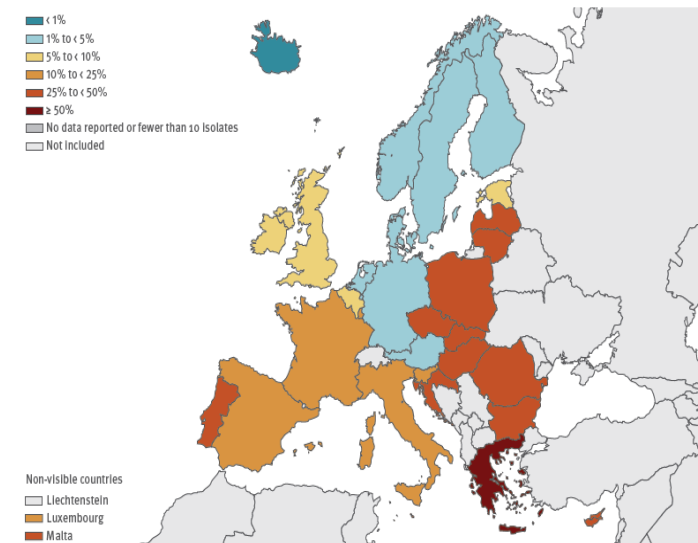
- **Klebsiella pneumoniae** – rezistentă la carbapeneme

Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018



- **Klebsiella pneumoniae** – MDR la FQ, CG3, aminoglicozide

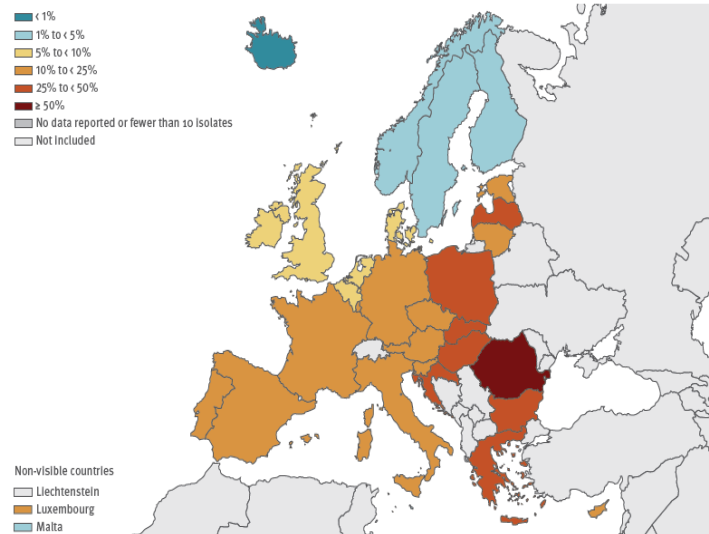
Figure 3.12. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018



Date din Raportul de supraveghere a rezistenței bacteriene în Europa -2018

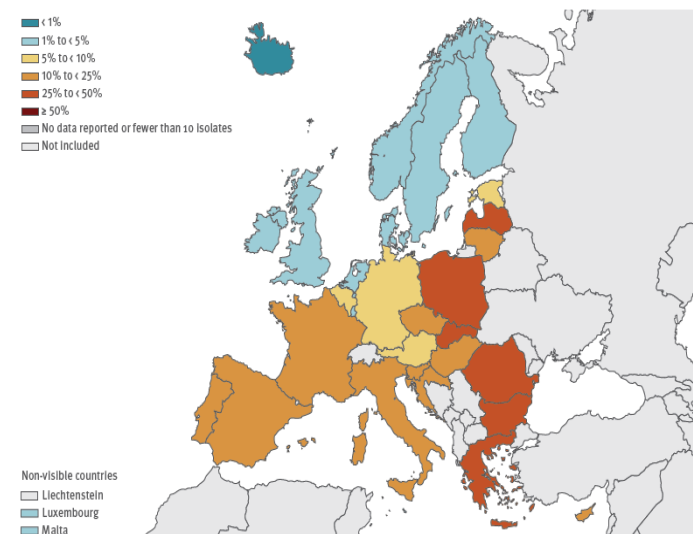
- **Pseudomonas aeruginosa** – rezistența la carbapeneme

Figure 3.17. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018



- **Pseudomonas aeruginosa** – rezistență combinată la Pip/Taz, CTZ, FQ, AG și carbapeneme

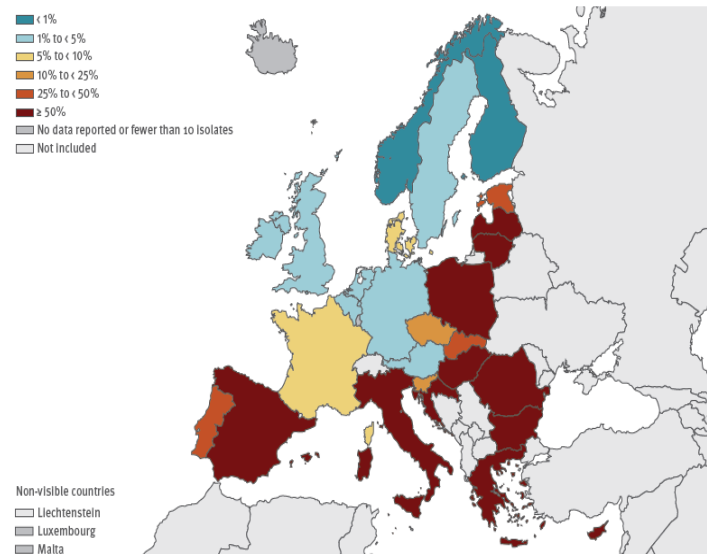
Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2018



Date din Raportul de supraveghere a rezistenței bacteriene în Europa -2018

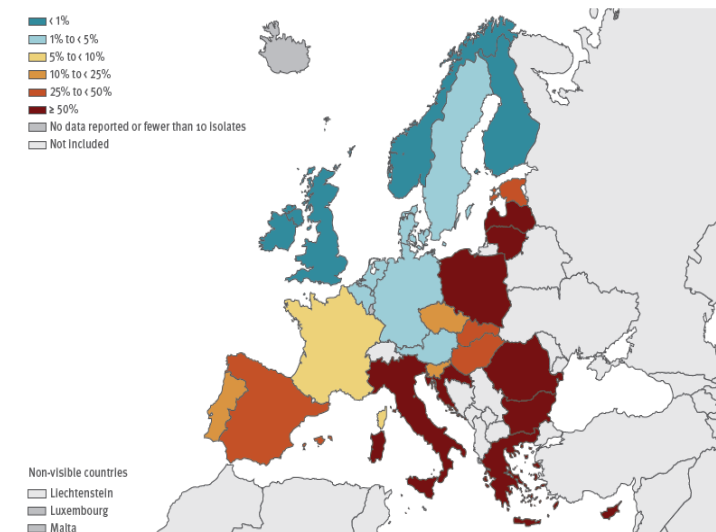
- **Acinetobacter spp**- rezistența la carbapeneme

Figure 3.22. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018

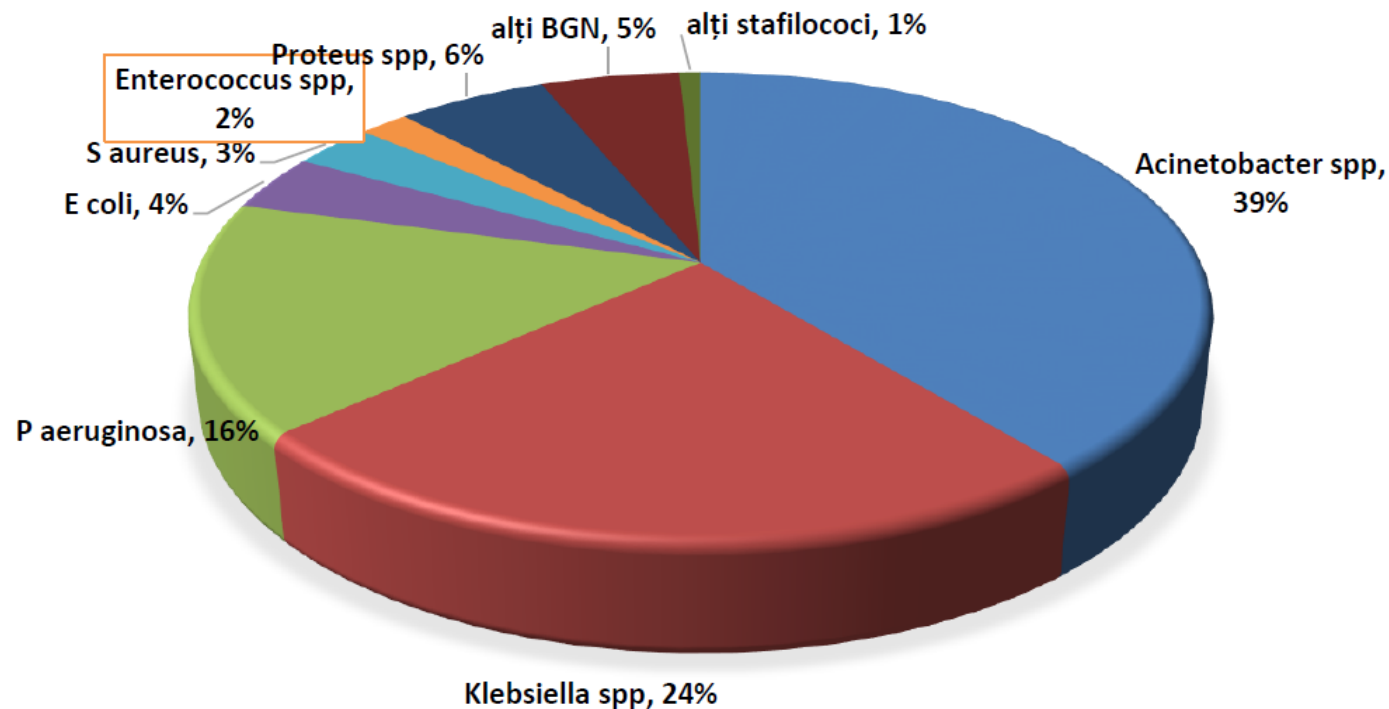


- **Acinetobacter spp**- rezistența cobinată la FQ, AG and carbapenems

Figure 3.23. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018

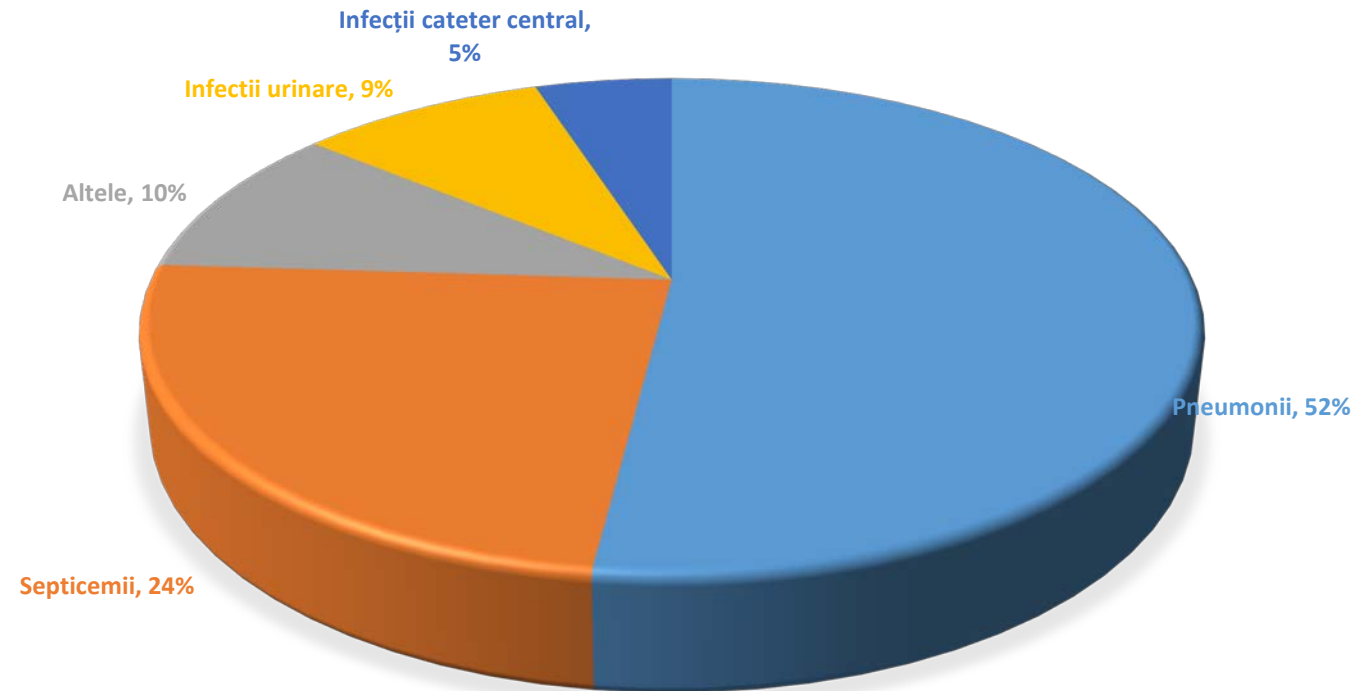


Supravegherea Infecțiilor Asociate Asistenței Medicale (IAAM) 2018



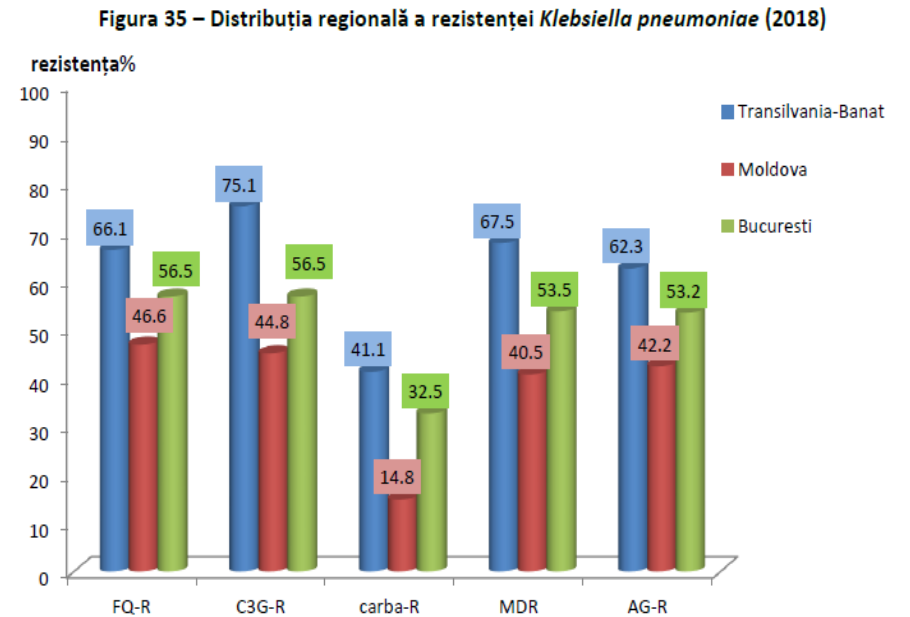
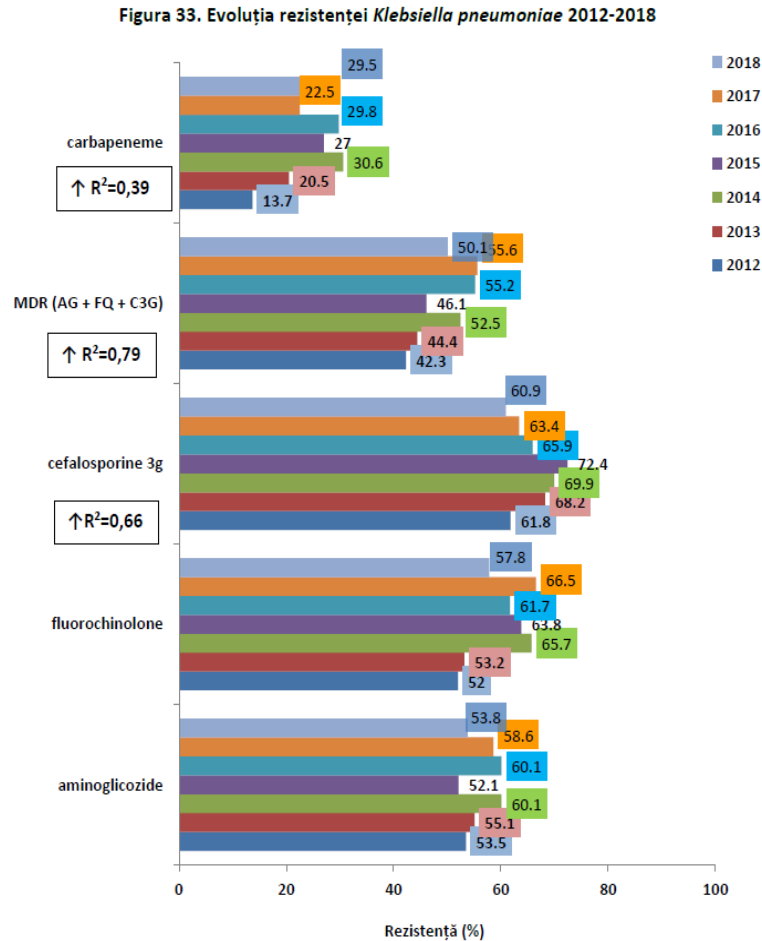
17 spitale santinelă din România

Supravegherea Infecțiilor Asociate Asistenței Medicale (IAAM) 2018



Rezistența la antibiotice

- *Klebsiella pneumoniae*

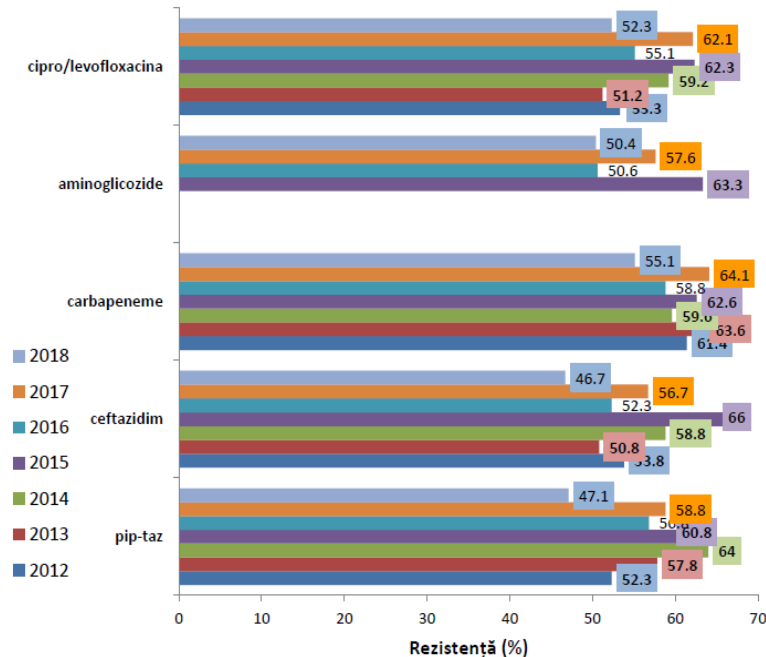


Rezistența *K pneumoniae* la antibiotice (în special multirezistența sau rezistența extinsă), ca și capacitatea de a transfera elemente genetice către specii înrudite fac din această specie o **problemă majoră de sănătate publică**.

Rezistența la antibiotic

– *Pseudomonas aeruginosa*

Figura 36. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2018

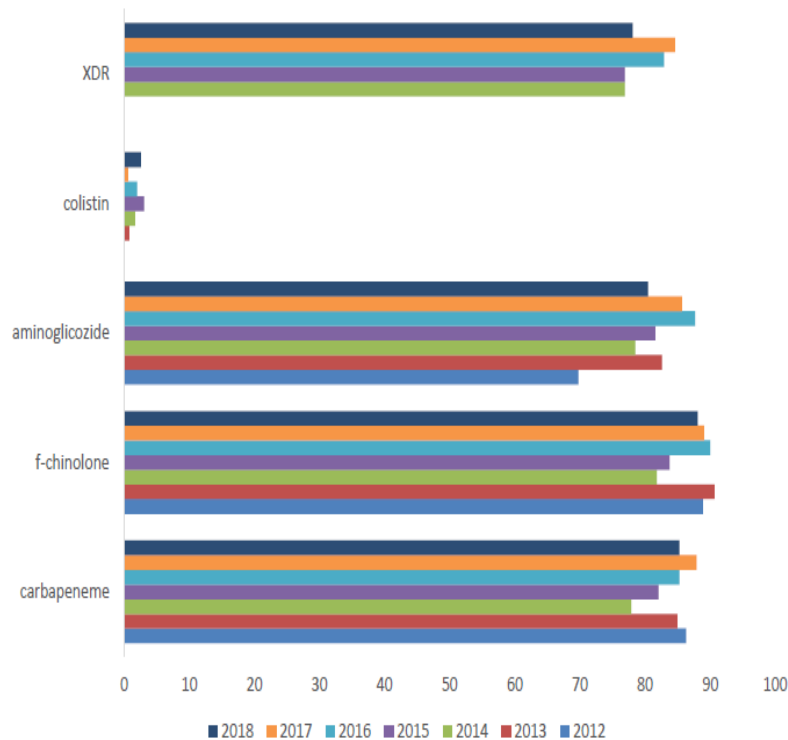


- **Rezistența multiplă** este frecvent întâlnită pentru tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate în infecții invazive în România, mult mai mult decât în alte state europene.
- **Colistinul** reprezintă **antibioticul de rezervă** de folosit în aceste cazuri.
 - **!!!!!! In doze corecte**

Rezistența la antibiotice

– *Acinetobacter baumannii*

Figura 37. Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2018



Datele obținute confirmă tendințele evolutive constatate în ultimii ani în România:

- Carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele nu mai sunt utile pentru tratamentul infecțiilor în care se suspicionează implicarea *Acinetobacter spp*
- **Colistinul** reprezintă antibioticul **activ în marea majoritate a acestor cazuri.**
 - **!!!! In doze corecte**

MDRGN- Opzioni terapeutice

Antibiotic	Loading dose	Daily dose	Observations
Ceftazidime	2 g in 1 h	6 g every 24 h	CI is recommended
Cefepime	2 g in 1 h	6 g every 24 h	CI is recommended
Piperacillin-tazobactam	4.5 g in 1 h	16/2 g every 24 h	CI is recommended
Meropenem	1 g in 1 h	4 g every 24 h*	Extended infusion is recommended: 1 g every 6 h in 6 h
Imipenem	0.5 g or 1 g in 1 h	2-3 g every 24 h	Extended infusion is recommended:
			0.5 g every 6 h or
			1 g every 8 h
			in 2 h
			High doses are associated with seizures
Ertapenem	0.5 g in 1 h	2 g every 24 h	Extended infusion is recommended: 0.5 g every 6 h
Sulbactam	Not required	9-12 g/day (in 3 or 4 doses)	4-h infusion is recommended
Levofloxacin	Not required	750 mg every 24 h	
Ciprofloxacin	Not required	400 mg every 8 h	
Colistin	9 MU in 1 h	4.5 MU every 12 h	High doses are associated with renal toxicity
Tigecycline	200 mg in 1 h	100 mg every 12 h	For other sources including pneumonia and primary bloodstream infection: consider combination with another antimicrobial
Rifampicin	Not required	600 mg/day or 600 mg/12 h	Always in combination therapy
Fosfomicin	Not required	24 g/day (in 4 doses)	Always in combination therapy
Amikacin	Not required	15-20 mg/kg/day every 24 h	High doses are associated with renal toxicity
Gentamicin	Not required	3-5 mg/kg/day every 24 h	High doses are associated with renal toxicity
Ceftolozane-tazobactam	1.5-3 g in 1 h	1.5-3 g every 8 h	Extended infusion is recommended: 1.5-3 g every 8 h in 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 g in 1 h	2.5 g every 8 h	Extended infusion is recommended: 2.5 g every 8 h in 3 h

Cum păstrăm eficiența antibioticelor?

...prin strategii de limitare a rezistenței bacteriene

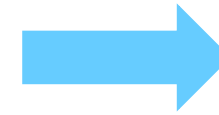
Dezvoltarea de noi antibiotice



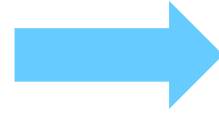
Utilizarea judicioasă a antibioticelor existente



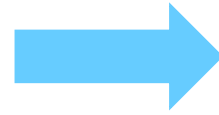
Right patient



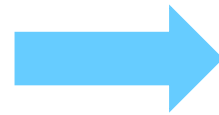
Right drug



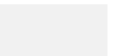
Right dose



Right duration



Right route



Mușumesc!

