

Despre: Antibioerezistență în medicina veterinară

About: Antibioeresistance in veterinary medicine

Romeo Teodor Cristina

Facultatea de Medicina Veterinara Timisoara

romeocristina@usvt.ro

Cuvinte cheie: antibioerezistenta, elemente esentiale, SNEC - medici veterinari

Keywords: antibioeresistance, essentials, LLL – veterinary surgeons

Rezumat

Principalele obiective ale uzului de antiinfecțioase la animalele de rentă sunt: protecția sănătății animalelor și a celei publice; utilizarea responsabilă și optimizarea eficacității fiecărui antibiotic / boli relevante, acum și în viitor; Instruirea permanentă a părților interesate: profesioniștii domeniului, fermieri, etc. In acest rezumar al prezentarii din cadrul programului SNEC - 2023, se definește fenomenul rezistenței și se prezintă principalele aspecte de interes pentru medicii veterinari practicieni prin folosirea unor exemple sugestive legate de topicul instalării rezistenței la structurile antiinfecțioase.

Abstract

The main objectives of the use of anti-infectives in farm animals are: the protection of animal and public health; responsible use and optimization of the effectiveness of each antibiotic / relevant diseases, now and in the future; Permanent training of interested parties: professionals in the field, farmers, etc. In this resume of the presentation from the SNEC - 2023 program, the phenomenon of resistance is defined and the main aspects of interest for practicing veterinarians are presented by using some suggestive examples related to the topic of installing resistance to anti-infective structures.

Introducere

Deci, în continuare, antiinfecțioasele a.u.v. constituie mijloace importante în prevenirea și tratamentul afecțiunilor bacteriene, virale, fungice și parazitare și sunt esențiale pentru păstrarea sănătății și bunăstării animalelor! Răspândirea și transmiterea genelor rezistenței este încrucișată și a fost demonstrată ca fiind posibilă între:

- oameni - animale,
- animale - oameni, și între
- animale - mediu.

Un tratament antimicrobian veterinar durabil trebuie să fie legat de problemele de sănătate publică și nu de cele de sănătate animală. Bacteriile colonizează la fel oamenii și animalele!

- Fiecare purtăm aproximativ 10 trilioane de celule bacteriene! Adică un raport de 10 bacterii pt. fiecare dintre celulele noastre!
- Numai pe piele există 20 de nișe ecologice diferite, fiecare având propriul său set de bacterii comensale.

Bacteriile tractului digestiv la om sunt similare cu cele găsite la mamifere omnivore,

constituind aproximativ 35.000 până la 45.000 de specii bacteriene. Rezistența la antibiotice începe cu amplificarea selectivă a unui număr mic de mutanți rezistenți în urma administrării de agenți care permit mutații, și uneori, chiar antibioticele stimulează crearea de mutanți.

Tipuri de acțiuni ce pot să încetinească aceste procese

- încurajarea consumatorilor și a personalului medical să utilizeze antibioticele numai atunci când este necesar,
- reducerea utilizării antibioticelor în creșterea animalelor.
- îmbunătățirea eliminării deșeurilor pentru a opri contaminarea mediului și crearea genelor rezistenței.
- de a face regimurile de dozare mai stricte, astfel încât sub-populațiile mutante de agenți patogeni să nu se amplifice selectiv.

Mulți dintre locuitorii intestinului sunt uciși prin tratamentele cu antibiotice cu spectru larg, dar aceștia tind să se recolonizeze rapid.

Aceasta sugerează că, corpul uman/animal exercită control asupra bacteriilor colonizatoare!

Apariția rezistenței este influențată de doi factori majori:

- cantitatea de antibiotic și
- cum folosim antibioticul.

Utilizarea necorespunzătoare, mai ales la animalele de rentă dar și mediul contaminare, în mod clar ne fac să folosim greșit antibioticele!

Modul în care folosim antibioticele (designul regimurilor de dozare) azi este determinat de eficacitate (vindecare) și siguranță și nu de un protocol care limitează creșterea patogenilor rezistenți !

Atunci când sunt puse sub stress, bacteriile pot să își crească ratele de mutație.

Unul dintre mecanisme este Răspunsul SOS. În acest sistem, expresia a peste 30 de gene este controlată de proteina LexA, la care se leagă genele SOS și astfel vor bloca ARN-m, prin stoparea formării proteinelor codificate de către gene. În consecință, repararea dependentă de SOS este considerată o reparație predispusă erorilor!

După ce stresul este îndepărtat, semnalul care a dus la degradarea LexA se disipează, și proteina LexA va fi refăcută din nou. Aceasta se va lega în amonte de genele SOS, și astfel, expresia acestora va fi redusă la tăcere.

Noile idei de dozare pentru a limita apariția rezistenței sunt încadrate în “teoria ferestrei de selecție” a mutațiilor, care conduce la concluzia că de multe ori folosim prea puțin antibiotic atunci când tratăm! În prezent folosim antibiotice când nu ar trebui și astfel le utilizăm în exces, iar atunci când avem nevoie reală de ele, avem tendința de a folosi mai puțin = sub-dozarea.

Pentru a opri creșterea mutațiilor și pt. a conserva eficacitatea antibioticelor sunt necesare doze mai mari!

Fereastra de selecție a mutațiilor

Fereastra de selecție a mutațiilor poate da o imagine asupra potentialului de stimulare a rezistenței a antiinfecțioase identificându-se trei situații posibile:

- a) Curba situată deasupra ferestrei pt. mare parte din timpul de tratament = restrânge amplificarea subpopulațiilor microbiene rezistente!
- b) Curba cade în interiorul ferestrei mare parte din perioada de dozare = permite amplificarea mutațiilor!
- c) Curba este mai jos fereastra și exercită = presiune selectivă redusă (Fig. 1).

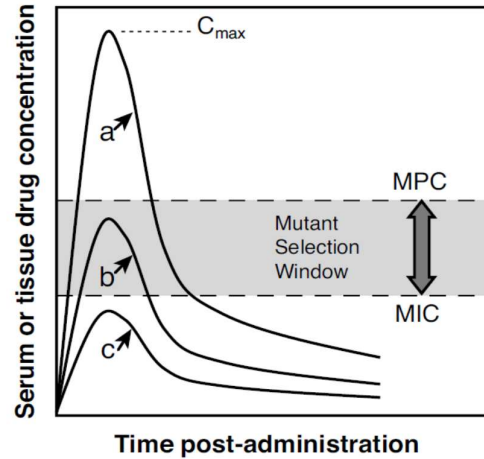


Figura 1. Fereastra de selecție a mutațiilor (Sursa: Drlica K, 2003)

Unde:

MIC = Concentrația Minim Inhibantă
MPC = este MIC-ul sub-populației mutante.

MPC-ul poate fi estimat experimental ca și concentrația **ce nu permite creșterea bacteriană**. Un exemplu nedorit: *Clostridium difficile*. Pe măsură ce antibioticele noastre au devenit din ce în ce mai puternice, a apărut enterita asociată cu *C. difficile*! Numai în Statele Unite, între 2000 și 2003, cazurile cu această bacterie s-a dublat, în principal în rândul pacienților cu vârsta peste 65 de ani ! Azi, frecvența colonizării, a ajuns la 10-25% în rândul pacienților internați și la 2-3% din populația generală.

Evoluții

- 2005, *C. difficile* = principala cauză a diareei bacteriene în spitale, provocând mai multe decese decât toate celelalte infecții intestinale la un loc!
- 2006, apare o tulpină de focar rezistentă la fluorochinolone, ce produce niveluri crescute de toxine, și se răspândește în spitale;
- 2007, *C. difficile* este responsabilă pt. creșterea costurilor cu asistența medicală cu 3,5 miliarde de dolari/an, doar în SUA .
- *C. difficile* este un formator de spori: în consecință, antisepticele pe bază de alcool moderne nu sunt foarte eficiente. (sporii nu sunt ușor uciși de alcool), deci o parte din răspândirea *C. difficile* a fost legată de utilizarea pe scară largă a dezinfectanților pentru mâini pe bază de alcool, care au înlocuit săpunul și apa.

Fapt: Consumul de medicamente a.u.v îl depășește pe cel din medicina umană și este recunoscut faptul că medicina veterinară contribuie major la apariția și răspândirea

rezistențelor la oameni. Fermierii folosesc de aproximativ zece ori mai mult tonaj de antibiotice decât cel folosit în medicina umană !

În Franța, Spania și România de exemplu, prevalența rezistenței la penicilină a fost stabilită la 25-50%! Mecanismele bacteriene ale rezistenței (**Fig. 2**) acceptate la aceasta ora sunt:

- Transformarea
- Transductia si
- Conjugarea

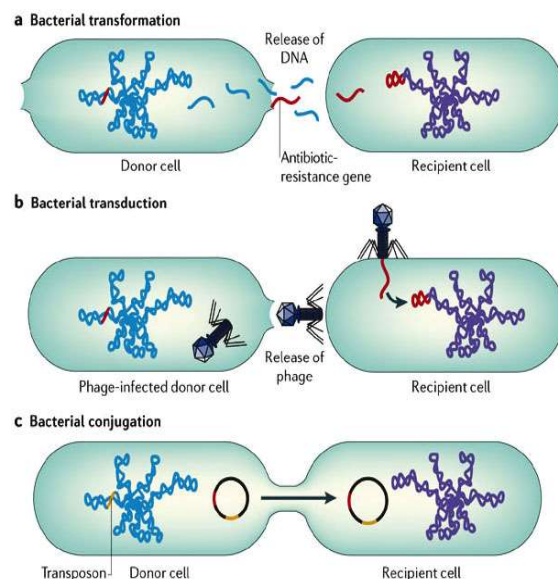
Situsurile / modurile de actiune (**Fig. 3**) ale bacteriilor asupra medicamentelor fiind:

- Inactivarea
- Amplificarea
- Alterarea
- Scaderea vs. cresterea influxului.

Dintre acestea un interes deosebit il reprezinta pompele de efflux si mecanismele proprii de inactivare a antiinfecioaselor.

Actualmente s-au descoperit cinci tipuri de pompe de efflux la bacterii:

- *superfamilia de casete de legare ATP (ABC)*,
- *superfamilia de facilitatori majori (MFS)*,
- *familia de extrudare cu mai multe medicamente și compusi toxici (MATE)*,
- *familia de rezistență la multi-drog (SMR)* și
- *familia diviziei de nodulare (RND)*.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Figura 2. Transferul orizontal al genelor rezistenței bacteriene (Sursa: Furuya, si Lowy, 2006)

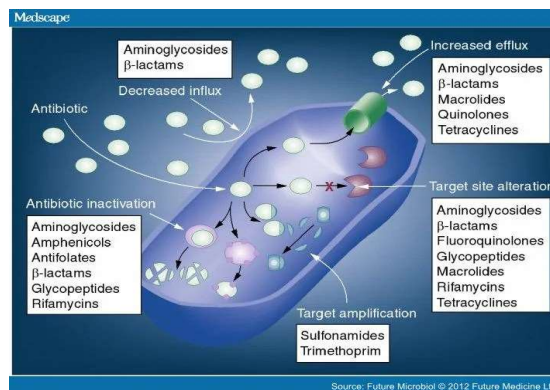


Figura 3. Mecanismele rezistenței la antibiotice la bacterii.

Clasele de antibiotice afectate de fiecare dintre mecanisme sunt enumerate în casete (Sursa: Schmieder si Edwards, 2012).

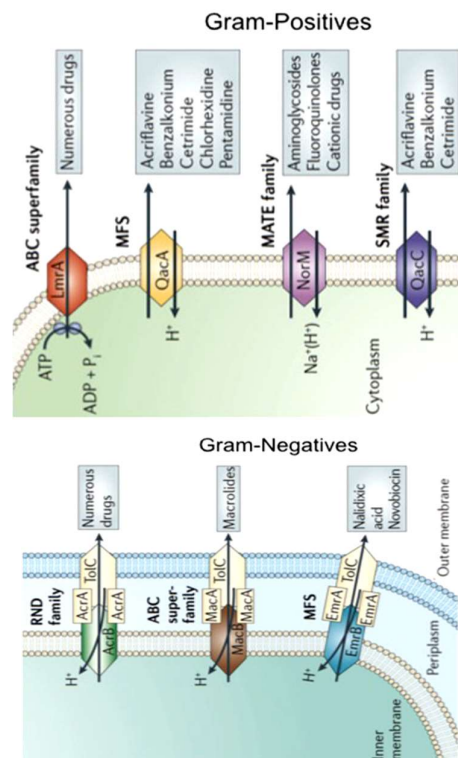


Figura 5. Pompe de efflux specific bacteriilor.

(Sursa: Munita si Arias modif. dupa Piddock 2006, modif. Munita si Arias, 2016)

Un mechanism interesant este controlul transcriptei genei *ermC* in mecanismele instalarii rezistenței (**Fig. 6**).

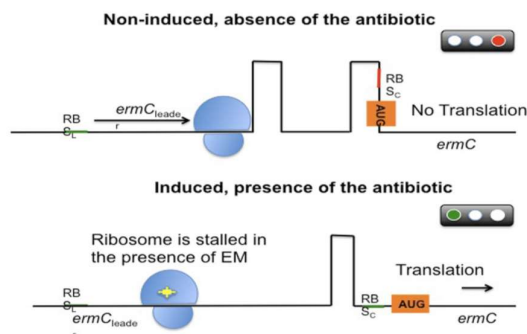


Figura 6. Controlul transcriptei genei *ermC* în mecanismele instalării rezistenței (Sursa: Munita și Arias, 2016)

Unde:

RBSL = loc de legare ribozomal al liderului;

RBS_C = loc de legare ribozomal al *ermC*;

AUG = codonul de inițiere

În condiții neinductoare, peptida lider *ErmC* este produsă și ARNm *ermC* formează două ace de păr, împiedicând ribozomul să recunoască locul de legare ribozomal (RBS) al *ermC* = traducerea este inhibată. După expunerea la eritromicină (EM), antibioticul interacționează cu ribozomul și se leagă strâns de peptida lider, blocând progresia translației. Acest fenomen eliberează *ermC* RBS și va permite traducerea.

Impactul utilizării imprudente a antiinfecțioaselor

...considerabil și greu de calculat!

Cele 5 elemente care au stimulat RAM

1. Cererea crescută pentru produse alimentare.
2. Modificările sistemelor de producție animală.
3. Schimbarea tendințelor în comerțul cu animale.
4. Creșterea circulației animalelor și produselor specifice.
5. "Specificitatea" creșterii animalelor = Lipsa coerenței la nivel mondial.

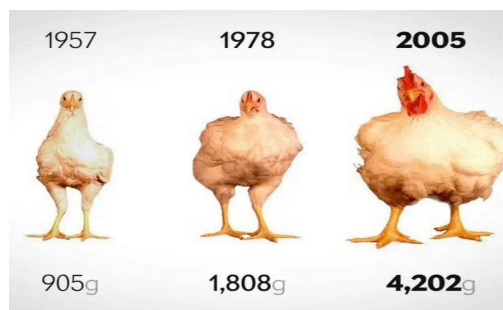
50 mg / kgc...

Într-un studiu U.E.: JIACRA (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis), se arată că, în ultima decadă, consumul mediu total estimat de antimicrobiene exprimat în mg. s.a/ kgc, a fost de:

- **124 mg/kgc** la om cu media de 118 mg/kgc. (cu variații între 50-182 mg/kgc) și de
- **152 mg/kgc** la animalele de rentă cu media 67 mg/kg (cu variații între 3-419 mg/kgc).

Fapt: Atât dovezile moleculare cât și cele epidemiologice indică faptul că prevalența

rezistenței la antibiotice la oameni a fost declanșată prin introducerea enrofloxacinii în furajarea păsărilor, fapt care a determinat FDA în 2011 să interzică utilizarea acestui medicament la păsări.



În plus se pot pierde toate efectele favorabile asupra:

Din nefericire

Aproape oricine poate cumpăra și administra antiinfecțioase fără consult și fără rețetă!

Datorită RAM se va pierde avantajul câștigat asupra:

Bolilor infecțioase	Cancerului	Procedurilor chirurgicale,
• pneumonia • tuberculoza • HIV • malaria.	Antibioticele sunt cruciale pt. a ajuta chimioterapia și implicit împotriva infecțiilor asociate	• transplantul de organe • operația de cezariană, • protezările • abdomenul acut • operațiile pe tendoane

Unul dintre cele mai nedorite efecte a fost apariția tot mai galopantă a rezistenței la fluoroquinolone (**Fig. 7**), după infecțiile banale cu *Campylobacter* și *E. coli* la om este clar urmarea utilizării acestora în furajele animalelor cu transmisia bacteriilor rezistente prin intermediul cărnii & produselor animale contaminate.

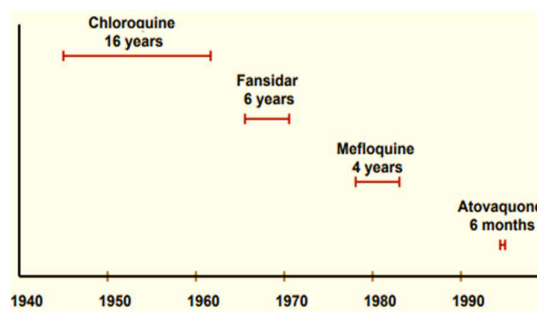


Figura 7. Evoluția apariției galopante a rezistenței la structurile quinolonice (Sursa: <http://www.bio.umass.edu/micro/klingsbeil/590s/Lectures/12590Lect23.pdf>).

Legătura AT / RAM a fost deja demonstrată statistic ($p < 0,01$) pentru:

Antibiotic	Specia bacteriana
Fluorochinolone	Escherichia coli la om și animale
Cefalosporine generația 3&4	E. coli la oameni
Tetraciline și polimixine	E. coli la animale
Carbapeneme și polimixine	Klebsiella pneumoniae la om
Macrolide	La animale sunt asociate cu rezistența încrucișată la animale și oameni pt. Campylobacter spp.
Cefalosporine din generația 3&4	Rezistentă încrucișată la fluorochinolone / E. coli la om
Fluorochinolone	Salmonella spp. și Campylobacter spp. la om a fost legat de AT cu fluorochinolone la animale

Prescrierea excesivă a antibioticelor nu este singura sursă de antibiotice care poluează mediul! (Fig.8).

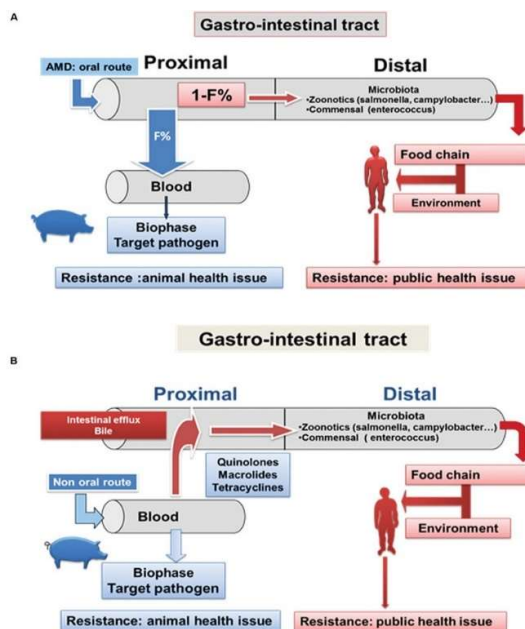


Figura 8. Impactul administrării antibioticelor
(Sursa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>)

Încă din anii 70, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcilor și păsărilor, aceleași antibiotice fiind identificate mai apoi în sistemele de apă municipale / freatice sau în sol, cu urmări dramatice pentru următoarea decadă!

- Deși schimbul de gene între microbi are loc rar, chiar și evenimentele rare pot fi semnificative atunci când sunt implicați un număr astronomic de microbi.
- Multe antibiotice nu sunt distruse atunci când "scapă" în mediul inconjurator.

- În consecință, pot apărea rezervoare de antibiotice rezistente în soluri, râuri și lacuri.
- În 2006, U.E. a retras aprobarea pt. utilizarea antibioticelor ca promotori de creștere.

Antibioticele administrate animalelor **nu sunt complet** absorbite de către acestea!

În funcție de antibiotic, **între 30 și 90%** din antibiotic poate fi excretat prin urină sau fecale în stare **bioactivă**, chiar **intacte** sau sub formă de metaboliți antibiotici, care-și **pot păstra** mai departe activitatea antimicrobiană.

Antibioticele administrate animalelor ajung adesea în **sol** și **apă** prin deșeurile medicale și medicamentele eliminate necorespunzător sau prin praful provenit din unitățile de creștere industriale.

Fapt: Prin selecție genomul bacterian a devenit de aprox. 1.000 de ori mai mic decât genomul animal / uman!

Acest fapt este datorat „**raționalizării genomului**”! Între bacterii există **concurență** pt. resurse. Pentru a se menține și reproduce genomul, bacterian are nevoie de: **energie + resurse**. Un genom mare, va necesita mai **multă energie** pt. a fi păstrat în funcțiune și duplicare.

Concluzii

Sănătatea animalelor este rezultatul unei palete de factori grupați în:

1. Factori legați de animal
2. Sistemul de creștere
3. Management

În România (ca și în Europa...)

Principalele cauze care favorizează apariția fenomenelor de rezistență la medicamente sunt: sub-dozarea sau dozarea inadecvată a s.a., tratamentul bolilor virale la animale cu antibiotice, administrarea la orice tratament a antibioticelor cu spectru larg, în timp ce antibioticele cu spectru îngust ar fi suficiente.

Prevenția este „cheia” și se realizează prin:

- Biosecuritate
- Întreținerea corectă a animalelor
- Igienă
- Observația zilnică
- Campaniile de vaccinare
- Identificarea corectă a animalele tratate
- Evidența corectă în registrul de consultații

Medicul veterinar va utiliza antibiotice în tratarea animalelor doar atunci când este absolut necesar! Administrarea antibioticelor trebuie să fie complementară cu bunele practici de management, multe stări de boală putând fi

evitate prin: utilizarea practicilor de management care reduc expunerea la bacteriile generatoare de boli; optimizarea mediului pentru animal, inclusiv o bună igienă, nutriție echilibrată și programe de vaccinare coerente.

Scrieți și respectați prescripțiile! Notati-vă întotdeauna!

1. Dozajul calculat și / sau creșterea dozelor și / sau schimbarea frecvenței
2. Calea și / sau schimbarea căii de administrare
3. Durata și / sau schimbarea duratei tratamentului / țintei
4. Specia și / sau schimbarea speciei de animal tratată
5. Perioada de așteptare / data terminării PA

Bibliografie

1. **Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F.** 2001. Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 45(7):2054-2059.
2. **American Veterinary Medical Association.** 2005. Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials.
3. **Chopra I, Roberts M.** 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 65(2):232-260
4. **Commission Guidelines** for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine / (2015/C 299/04)
5. **Cristina RT, Teusdea V.** 2008. Ghid de farmacie și terapeutică veterinară, Editura Brumar, Timisoara.
6. **Dixon B.** 2006. Sulfa's true Significance. *Microbe* 1(11): 500-501.
7. **Drlica K.** The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Jul;52(1):11-7.
8. **Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS.** 1998. Bailey And Scott's Diagnostic Microbiology, 10th ed. Mosby, US.
9. **Furuya, E., Lowy, F.** 2006. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nat Rev Microbiol* 4, 36–45
10. **Ghidul EPRUMA,** 2015, 2018 - <http://epruma.com>
11. **Giguère S.** 2006. Antimicrobial Drug Action and Interaction: An Introduction. *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine* 4th edn , S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
12. **Gootz TD.** 1990. Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev* 3(1)13-31.
13. **Guardabassi L, Courvalin P.** 2006. Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. FM Aarestrup, eds. ASM Press, Washington DC, USA.
14. <http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HUMAN-HEALTH-IMPACT>
15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>
16. **Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA)** Report European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA) Approved: 28 June 2017 EFSA Journal 2017;15(7):4872
17. **Keyes K, Lee MD, Maurer JJ.** 2003. Antibiotics: Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Transfer. *Microbial Food Safety in Animal Agriculture Current Topics*. ME Torrence and RE Isaacson, eds. Iowa State Press, Ames, Iowa, USA.
18. **Levy SB.** 2002. The Antibiotic Paradox, 2nd edn. Perseus Publishing, USA.
19. **Munita JM, Arias CA.** 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
20. **Piddock LJV.** 2006. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat Rev Microbiol*. 4(8):629-636.
21. **Lista O.I.E** a agentilor antimicrobieni importanti în medicina veterinară
22. **Sales** of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Trends from 2010 to 2015. **Seventh ESVAC** report 30 October 2017. EMA/184855/2017 - Veterinary Medicines Division
23. **Selzer PM.** 2009. Antiparasitic and Antibacterial Drug Discovery - From Molecular Targets to Drug Candidates. Wiley-Blackwell-VCH, DE. ISBN: 978-3-527-32327-2
24. **Schmieder R, Edwards R.** 2012. Insights into Antibiotic Resistance Through Metagenomic Approaches. *Future Microbiology*. 7(1):73-89.
25. **Weese JS.** 2006. Prudent Use of Antimicrobials. *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine* 4th eds, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.