



PomoSan- CRSP București

Ziua Europeană a Informării despre Antibiotice ZEIA-2012

2. Analiza de situație

Radu Negoescu, Cristian Bălan, Mirela Bănățeanu, Doina Nițulescu

Sumar:

- 2.1 Preambul
- 2.2 Contextul mondial și european
- 2.3 Date privind România
- 2.4 Perspective
- 2.5 Concluzii
- 2.5 Bibliografie

2.1 Preambul

În grupul UE + Norvegia & Islanda (membre EEA - European Economic Area) – cuprinzând țări dintre cele mai evolute din punct de vedere sanitar - rezistența la antimicrobiene (RAM) continuă să facă 25.000 de victime și antrenează costuri de circa 1,5 miliarde euro anual.

Cauzele identificate includ lipsa unei abordări sistematice integrând toate sectoarele implicate (medical, veterinar, promo/edusan), persistența unor sisteme de sănătate deficiente și reglementări precare în multe țări, angajarea politică și planurile de acțiune insuficiente, slaba conștientizare în rândul personalului medical; lipsa de informare a publicului [1].

Pe acest fond îngrijorător ECDC coordonează a V-a ediție a Zilei Europene a Informării despre Antibiotice (A), având ca temă *Rezistența la antibiotice (RA) – o amenințare redutabilă pentru viața pacientului*, iar drept scop *Actualizare în conștiința profesională și publică a riscurilor pentru viață & sănătate, precum și a costurilor majore impuse sistemelor de sănătate de utilizare abuzivă a antibioticelor*. Sloganul sintetizează cele de mai sus sub forma *Antibioticele: prescriere rațională + public avizat = instrument terapeutic sigur și eficient pentru viitor*, iar mesajele cheie din 2012 urmează linia campaniilor anterioare astfel [2]:

- RA poate ucide prin lipsa de eficacitate a antibioticelor utilizate nepotrivit sau prin rezistența dobândită de unele bacterii în urma abuzului de antibiotice;
- RA împiedică controlul bolilor infecțioase;

- RA crește costurile în sistemele de sănătate;
- RA nu poate fi ușor contracarată prin dezvoltarea de noi antibiotice - un proces lung și costisitor;
- RA amenință securitatea sanitară, comerțul și transportul internațional; subminează economia deja afectată de criza prelungită.

În privința soluțiilor, alocațiunea directorului ECDC cu ocazia decernării premiului UE pentru jurnalism în sănătate (31 ianuarie 2012) reamintește acțiunile cheie [3]:

- administrarea prudentă a antibioticelor - A (când sunt necesare, doza corectă, intervalul optim dintre doze, durata suficientă a tratamentului);
- controlul infecțiilor (igiena mâinii, screening, izolarea infectaților);
- noi antibiotice (alte mecanisme de acțiune).

2.2 Contextul mondial și european

Faptele cheie privind RAM și RA disponibilizate pe site-urile OMS în 2012 arată următoarele [2]:

- Pe glob aproximativ 440 000 de cazuri noi de tuberculoză rezistă la antibiotice multiple, conducând la 150 000 decese anual.
- Din cauza rezistenței la clorochină și sulfodioxină-pirimetamină, malaria devine endemică în multe țări, fiind în mod special afectate persoanele cu ascendenți infectați.
- Un procent ridicat de infecții nozocomiale este cauzat de bacterii rezistente la metilicilină, precum *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Pe fondul amenințării globale, țările în curs de dezvoltare se găsesc în situația cea mai defavorizată, evidentă prin:

- Lipsa de capacități incluzând laboratoarele, diagnoza, asigurarea calității, reglementările, monitorizarea și evidențele în privința obținerii și utilizării antimicrobienelelor.
- Abundența pe piață a antibioticelor sub-standard sau contrafăcute;
- Monopolul industriei farmaceutice ca principală sursă de informare a medicilor în privința prescrierii A.
- Ignorarea bunelor practici de sănătate publică în condițiile sărăciei severe; în prezența unor resurse limitate medicii vor prefera întotdeauna să trateze cât mai mulți pacienți cu puțință în loc să investească în dezvoltarea de teste diagnostice.

În aceste condiții, riposta globală OMS privind RAM prevede [2]:

- Orientarea politicilor sanitare naționale precum și sprijin pentru monitorizare, asistența tehnică, generarea de cunoștințe și parteneriate.
- Furnizarea de antimicrobiene esențiale la standarde optime de calitate pentru țările cele mai sărace însoțită de know-how-ul necesar utilizării raționale.
- Informații și statistici privind prevenirea și controlul infecțiilor.
- Încurajarea politicilor naționale privind siguranța pacientului.
- Coordonarea laboratoarelor de referință privind calitatea medicamentului.

Armonizate cu aceste prevederi, obiectivele ZEIA 2012, desprinse din mesajul

Dr. Margaret Chan adresat la Conferința “**Combating antimicrobial resistance: time for action**” organizată de președenția daneză în martie 2012 la Copenhaga, se referă la reflecție și planuri de acțiune în direcțiile următoare [4]:

- Prioritate sporită pentru prevenirea infecțiilor, fie prin vaccinuri, fie prin igiena îmbunătățită incluzând animalele de producție.
- Dezvoltarea unor metode/tehnologii inovatoare de diagnostic ca frână în prescrierea abuzivă de A și stimulent pentru utilizarea lor prudentă.
- Necesitatea implicării decidenților politici la nivelul cel mai înalt, în condițiile în care atenția acordată RAM/RA este sporadică într-o lume care se confruntă cu crize majore.

O notă specifică anilor 2011 - 2012 în privința combaterii RA se referă la **intervenția A în lanțul trofic al/terapia animalelor de producție** în care bacteriile par a se „antrena” prin mutații genetice către rezistența la A, transmisă apoi la oameni. În acest sens recomandările Euro–OMS 2011 privind prevenirea și limitarea RA în legătură cu siguranța alimentară sugerează ca autoritățile naționale sanitar-veterinare, farmaceutice și din domeniul agricol să aibă în vedere [5]:

- stabilirea unui cadru de reglementare privind autorizarea și controlul medicamentelor de uz veterinar, inclusiv A;
- introducerea unei evaluări de pre-autorizare privind A destinate animalelor, cu luarea în considerare a potențialului de dezvoltare a RA în medicina umană;
- eliminarea utilizării A ca promotori de creștere;
- impunerea ca A să fie administrate animalelor numai atunci când sunt prescrise de un medic veterinar;
- impunerea ca A deosebit de importante în medicina umană - în special fluorochinolone și a treia/patra generație de cefalosporine – să poată fi folosite în hrana animalelor numai în cazuri strict justificate.

Prioritățile de monitorizare asociate recomandărilor de mai sus sunt următoarele:

1. În cazul în care resursele sunt limitate, prima prioritate este de a monitoriza izolații umane (provenind în special din reziduurile “infecț” din spitale și clinici). Se sugerează să fie incluși toți izolații disponibili de:

- Salmonella din sânge și scaun
- Campylobacter din sânge și scaun
- Escherichia coli din sânge și infecții ale tractului urinar

2. Contaminanții bacterieni au mai multe puncte de penetrare în lanțul trofic. Pentru țările care au demarat programe de supraveghere, carnea din magazinele alimentare reprezintă a doua prioritate pentru monitorizare, deoarece aceasta constituie calea principală pentru expunerea umană. Eșantioanele supuse monitorizării trebuie să corespundă obiceiurilor de consum regionale. Monitorizarea trebuie să includă bacterii precum Salmonella, E. coli și Campylobacter.

3. Izolații propuși pentru monitorizare la animale includ Salmonella, E. coli și Campylobacter. În cazul în care prelevarea de probe în gospodării/ferme nu este posibilă, atunci bacteriile prelevate la sacrificarea animalelor sănătoase pot fi folosite în estimări-surogat privind RA la bacteriile prezente în toată populația animalieră de producție.

*

Cele 25.000 decese/an în cadrul EEA cauzate de RA antrenează pierderi anuale de 1,5 miliarde euro defalcate după cum urmează: extra-costuri în spitale - 927,8 milioane €; extra-costuri în ambulator - 10 mil. € pierderi de productivitate prin absenteism de boală - 150,4 mil. € pierderi de productivitate în urma deceselor - 445,9 mil. €[3]. Se observă că extra-costurile în spitale, o presiune enormă pe sistemele de sănătate publică, sunt urmate la nivelul

de ½ de costurile sociale provenind din pierderile de productivitate prin decesele adulților tineri și maturi (încadrați în muncă) cărora RA le răpește șansa vindecării.

Pe un fond de mari variații inter-țări în gama 10,19 – 38,64 DDD (Defined Daily Doses)/1000 locuitori/an, ultimele date publicate de ECDC (2008 - 2010) pentru țările EEA sugerează că statele din sudul și estul Europei raportează în general un consum mai ridicat de A (de ex. Grecia) față de țările nordice și Germania [6].

În 2008 ponderea izolațiilor Staphylococcus aureus metilicilin-rezistent (MRSA) în țările EEA se încadra între < 1% (Scandinavia&Islanda) și > 50% (Malta) din toți izolații [1].

În privința dinamicii MRSA între 2009-2010 Marea Britanie evoluează, Portugalia și Olanda involuează; în ansamblu tendința de creștere înregistrată înainte de 2009 se estompează [3]. Problematika MRSA este deosebit de acută în spitale (este un participant de prim rang la infecțiile nozocomiale), penitenciare, școli, azile și cămine. Pacienții cu răni deschise și/sau dispozitive medicale invazive precum și cei cu sistemul imunitar slăbit sunt expuși unui risc mai ridicat de infectare.

Dinamica ponderii izolațiilor Klebsiella pneumoniae rezistenți la carbapeneme între 2009 - 2010 arată că Italia, Ungaria și Portugalia se deplasează spre procente mai mari; de remarcat că alternativa la carbapeneme este formată din câteva A vechi/depășite cu toxicitate secundară notabilă [3]. Infecțiile sunt observate mai ales la persoanele cu sistem imunitar slăbit, cel mai adesea bărbații de vârstă mijlocie sau în vârstă cu boli debilitante. Printre aceștia se găsesc adesea pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), diabet zaharat, tumori maligne, boli de ficat, sub terapie cu glucocorticoizi, insuficiență renală, precum și subiecți cu anumite expuneri profesionale (cum ar fi muncitorii din fabricile de hârtie). Klebsiella pneumoniae participă de asemenea la infecțiile nozocomiale.

Proporția izolațiilor Enterococcus faecalis rezistenți la ampicilină în țările participante la Sistemul european de supraveghere (TESSy) la 20 septembrie 2012 (datele se actualizează orar) se încadrează între circa 1% (Finlanda, Danemarca, Germania) și 17 % (Portugalia), cu referire la țările care au luat în studiu loturi de izolați suficient de numeroase (între 85 Bulgaria și 996 Spania). Ponderile extrem de mici raportate de unele țări (România, Malta și Islanda) sunt relativizate de numărul infim de izolați luați în studiu (< 20) [7]. Enterococcus faecalis se găsește la originea majorității cazurilor de endocardită infecțioasă la pacienții cu defecte valvulare. Enterococcus faecalis este specia cea mai frecvent izolată în probe din intestinul uman (80 - 90%) unde Enterococcus faecium reprezintă 5 - 10% dintre izolați. Enterococii (faecalis mai frecvent la om iar faecium la animale) pot provoca infecții ale tractului urinar și ale țesuturilor moi. Ajung la om colportări de vite și animale de companie.

*

Ținând seama de aceste desfășurări, Comisia Europeană a elaborat în prefațarea ZEIA 2011 (pe 15.11.2011), un plan de acțiune prevăzând măsuri pentru [8]:

- Atenuarea riscului RAM privind atât oamenii cât și animalele prin raționalizarea utilizării antimicrobiene, promovarea diagnosticului microbiologic ca metodă de selecție a agentului antimicrobian optim, reducerea în măsura posibilului a prescrierii de antimicrobiene.
- Prevenirea eficientă a infecțiilor și a răspândirii acestora.
- Dezvoltarea unor antimicrobiene eficiente și a unor alternative de tratament al infecțiilor.
- Parteneriat internațional în vederea reducerii riscurilor de răspândire a RAM legate de schimburile comerciale și transportul internațional.
- Încurajarea cercetării privind metodele inovatoare de combatere RAM.

2.3 Date privind România

Consumul de A raportat de România în 2009 se afla, împreună cu cel din Scandinavia și Germania, la nivelul minim de 10,19 - 15,88 pe o scară cu maximul de 32,95 - 38,64 (Grecia) în unități DDD/1000 loc./an [6].

În ciuda consumului redus de A, în 2008 - 2010 România menține nivelul doi cel mai defavorabil în privința proporției **MRSA** cu 25,1-50% din totalul izolațiilor *Staphylococcus aureus* pe o scară cu maximul > 50% (Malta - 2008, Portugalia - 2010) [1].

Dinamica 2009 - 2010 a izolațiilor **Klebsiella pneumoniae** rezistenți la carbapeneme arăta pentru România o pondere stabilă < 1% (nivelul minimal) pe o scară cu maximul 25-50% (Grecia) [3].

În privința **Enterococcus faecalis**, TESSy indica pentru România în septembrie 2012 un nivel neglijabil de rezistență la ampicilină, care trebuie însă interpretat cu prudență dat fiind numărul foarte mic de izolați luați în studiu [7].

Institutul Cantacuzino - Laboratorul de Infecții Nozocomiale și Rezistența la Antibiotice – a susținut în anii relativi recent Programul Santinelă de Supraveghere a Infecțiilor Nozocomiale; unele rezultate privind RA la *S.aureus* și *Micrococcus*, precum și raportările României din 2010 către ECDC privind RA aferentă **Staphylococcus aureus**, **Streptococcus pneumonia**, **Enterococcus faecium**, **Klebsiella pneumoniae**, **Pseudomonas aeruginosa** se găsesc în Contextul celebrării 2011 [9].

Insfârșit mortalitatea postchirurgicală, la care participă notabil RAM, plasează din păcate România în 2012 pe locul trei cel mai defavorabil într-un grup UE (fără Malta) + Norvegia & Islanda, cu o rată (adjusted odds ratio) de 6,8 % față de media de 4%; România înregistrează de asemenea și cel mai mare procent de pacienți transferați postchirurgical la terapie intensivă – 16,1%. (cf. Pearse, Moreno, Bauer et al, EuSOS Study, Lancet, 2012 Sept. 22 , 380 (9847), cit. Călin M. [10]).

2.4 Perspective

Planul strategic Euro-OMS 2011-2016 lansat pe 12-15 septembrie 2011 la Baku – Azerbaidjan prevede următoarele obiective pan-europene [11]:

- Reducerea morbidității, mortalității și a costurilor directe/indirecte asociate cu RA.
- Implementarea unor planuri de acțiune naționale folosind expertiza intersectorială pentru a preveni, controla și limita RA.
- Promovarea folosirii prudente A în paralel cu implementarea unor măsuri eficiente de prevenire/tratament a/al infecțiilor bacteriene în spitale.
- Studiarea conexiunilor între om și animale în privința rezistenței bacteriene la A, incluzând lanțurile alimentare.
- Perfecționarea instruirii în privința utilizării prudente A în facultățile de medicină umană și veterinară.
- Conștientizarea crescută privind apariția și răspândirea RA ce atrage pierderea eficienței unor A consacrate împotriva unor infecții redutabile.
- Identificarea unor mecanisme inovatoare de finanțare și marketing în scopul dezvoltării unor noi agenți antimicrobieni.
- Promovarea implicării asociațiilor de pacienți și altor parteneri în acțiuni la toate nivelele în scopul prevenirii infecțiilor și reducerii nevoii de prescriere A.

2.5 Concluzii

- Consumul de A în EEA 2009 atinge cote superioare în zona sud-mediteraneană față de zonele central-nordice.
- Dinamica europeană 2009 - 2010 a ponderii MRSA (un actor principal în infecțiile nozocomiale) indica o stagnare salutară a creșterii înregistrate între 2008 și 2009; în contrast, dinamica Klebsiella pneumoniae carbapenem-rezistentă apare îngrijorătoare; în privința Enterococcus faecalis ampicilin-rezistent, cu pondere semnificativ mai mică, sistemul european de monitorizare TESSy, oferă date actualizate oră de oră ce pot fundamenta contramăsuri rapide.
- România se găsește într-o poziție euro-favorabilă privind consumul de antibiotice și proporția Klebsiella pneumoniae carbapenem-rezistentă, dar înregistrează nivelul doi cel mai defavorabil în privința MRSA în 2008 - 2010.
- RAM, incluzând RA, s-a plasat în perioada noiembrie 2011 – martie 2012 în prim planul interesului public legat de problematica sănătății în Europa. Acest lucru a fost subliniat în cadrul Conferinței tematice organizată de președinția daneză a UE în martie 2012, care a revigorat aplicarea Planului strategic Euro-OMS 2011 - 2016 lansat la Baku în septembrie 2011.

2.5 Bibliografie

- [1]. European strategic action plan on antibiotic resistance 2011–2016:
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/148988/RC61_Pres_Rodier_antibiotic_resistance.pdf
- [2]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- [3]. EU action on Antimicrobial Resistance – EAAD 2012. ECDC Director’s presentation to UE health prize for journalists 21012:
http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/1201_Director_speech_EU_health_prize_journalists.pdf
- [4]. http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/
- [5]. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf
- [6]. EAAD launched and latest data, ECDC Stockholm, 17 November 2011:
http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/111117_Marc_Sprenger_EAAD-2011_long.pdf
- [7]. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/database/Pages/graph_reports.aspx
- [8]. http://ec.europa.eu/enlargement/pdf/key_documents/2011/package/strategy_paper_2011_ro.pdf
- [9]. CRSP București. Pachetul suport ZEIA 2011, 1. Contextul celebrării.
- [10] Călin M., Mortalitatea post-chirurgicală, mai mare decât se credea. Viața medicală, nr. 39 (1185), 28 sept. 2012, p 1.
- [11]. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/148988/RC61_Pres_Rodier_antibiotic_resistance.pdf