

ROLUL IMUNIZĂRII ÎN PREVENIREA ANTIBIOTICOREZISTENȚEI BACTERIENE (SINTEZA LITERATURII)

Rezumat

Problema antibioticorezistenței și a mortalității asociate rezistenței bacteriene nu este nouă. Cu toate acestea, antibioticorezistența a crescut într-un ritm alarmant, odată cu apariția bolilor cauzate de bacterii ce prezintă rezistență nu doar la un antibiotic, ci la mai multe clase de antibiotice. Rezistența antimicrobiană este considerată acum o amenințare majoră pentru sănătatea globală, ducând la creșterea mortalității și la sporirea costurilor de asistență medicală. În timp ce dezvoltarea antibioticelor este în scădere, tehnologia vaccinului este în creștere. Vaccinurile sunt mai puțin susceptibile de a induce rezistență. Acest articol prezintă principalele mecanisme prin care vaccinurile (în mod direct sau indirect) pot scădea antibioticorezistența prin prevenirea infecțiilor bacteriene și a celor virale, prin reducerea utilizării sau a utilizării greșite a antibioticelor și prin prevenirea infecțiilor rezistente la antibiotice.

Cuvinte-cheie: antibioticorezistență, vaccin, infecții bacteriene, infecții virale, antibiotice

Summary

The role of immunization in preventing antimicrobial resistance (literature review)

The problem of antimicrobial resistance and the associated morbidity and mortality due to antibiotic resistant bacterial pathogens is not new. However, antimicrobial resistance has been increasing at an alarming rate with appearances of diseases caused by bacteria exhibiting resistance to not just one but multiple classes of antibiotics. Antimicrobial resistance is now considered a key threat to global health, leading to more mortality and increased healthcare costs threatening future conduct of routine medical procedures. While antibiotic development is declining, vaccine technology is growing. Vaccines are less likely to induce resistance. This review shows how vaccines (direct and indirect) can decrease antimicrobial resistance by preventing bacterial and viral infections, thereby reducing the use/misuse of antibiotics, and by preventing antibiotic-resistant infections.

Keywords: antimicrobial resistance, vaccines, bacterial infections, viral infections, antibiotics

Резюме

Роль иммунизации в профилактике антимикробной резистентности (обзор литературы)

Проблема устойчивости к антибиотикам и смертности, связанной с устойчивостью бактерий, не является новой. Тем не менее, устойчивость к противомикробным препаратам растет с угрожающей скоростью с появлением заболеваний, вызванных бактериями,

проявляющими устойчивость не только к одному, но к нескольким классам антибиотиков. Устойчивость к противомикробным препаратам в настоящее время считается главной угрозой для здоровья во всем мире, которая приводит к увеличению смертности и росту расходов на здравоохранение, угрожая будущему. В то время как разработка антибиотиков снижается, технология вакцин развивается. Вакцины с меньшей вероятностью вызывают резистентность. В этом обзоре показано, как вакцины могут снизить устойчивость к антибиотикам, предотвращая бактериальные и вирусные инфекции, тем самым сокращая использование или злоупотребление антибиотиками и предотвращая устойчивые к антибиотикам инфекции.

Ключевые слова: устойчивость к антибиотикам, вакцины, бактериальные инфекции, вирусные инфекции, антибиотики

Introducere

Problema rezistenței antimicrobiene, morbidității și mortalității asociate cauzate de agenții patogeni rezistenți la antibiotice nu este nouă. Cu toate acestea, antibioticorezistența germenilor a crescut într-un ritm alarmant odată cu apariția bolilor provocate de bacterii ce prezintă rezistență nu doar la una, ci la mai multe clase de antibiotice (multidrog-rezistente). Antibioticorezistența este considerată actualmente un pericol major pentru sănătatea globală prin creșterea mortalității și a costurilor medicale, amenințând viitoarele proceduri medicale de rutină. În timp ce dezvoltarea antibioticelor este în scădere, tehnologia vaccinurilor este în creștere. Vaccinurile sunt mai puțin susceptibile de a induce rezistență și aceasta este o direcție nouă în medicină [7, 8].

Scopul studiului realizat este de a prezenta principalele mecanisme prin care vaccinurile (în mod direct sau indirect) pot scădea antibioticorezistența prin prevenirea infecțiilor bacteriene și a celor virale, prin reducerea utilizării sau a utilizării greșite a antibioticelor și prin prevenirea infecțiilor rezistente la antibiotice.

Impactul socioeconomic al fenomenului de antibioticorezistență și al vaccinării

Antibioticorezistența este una dintre cele 10 mari amenințări globale și are un impact socio-economic uriaș (OMS, 2018). Dezvoltarea rezistenței bacteriilor la antibiotice se observă frecvent după

introducerea noilor clase de antibiotice. De exemplu, după introducerea penicilinei în anul 1943 pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, adesea fatale la acel moment, în 1948 s-a observat apariția rezistenței bacteriene la tulpina de *Staphylococcus aureus*. Având în vedere tendința actuală de creștere a antibioticorezistenței, se estimează că până în 2050 anual pot fi pierdute 10 milioane de vieți din cauza acestui fenomen, cifră care depășește 8,2 milioane de vieți pierdute anual în prezent din cauza cancerului.

Actualmente, cel puțin 25.000 oameni la nivel european și, respectiv, 700.000 la nivel global mor de infecții rezistente în fiecare an, ceea ce este mai mult decât decesele provocate de tetanos, holeră și rujeolă luate împreună. Mortalitatea provocată de infecții antibioticorezistente nu este departe de cea cauzată de diaree și de diabetul zaharat. Pe lângă amenințarea semnificativă pentru sănătate, antibioticorezistența constituie și o povară economică majoră pentru sistemele de sănătate. În Uniunea Europeană, costurile pentru tratamentul infecțiilor rezistente alcătuiesc anual circa 1,5 miliarde euro, iar în SUA – circa 20 miliarde dolari (de notat că în SUA sunt înregistrate anual aproximativ 2 milioane infecții rezistente la antibioticele de primă linie) [7–10, 12].

Vaccinurile sunt, fără îndoială, una dintre cele mai bune investiții în sănătate. Programele de imunizare au contribuit enorm la reducerea sarcinii bolilor infecțioase și la scăderea ratelor de morbiditate și mortalitate la nivel global. Organizația Mondială a Sănătății estimează că programele de vaccinare salvează anual 2-3 milioane de vieți pe glob. Pe lângă protecția individuală, programele de vaccinare se bazează, de asemenea, pe populația sau pe imunitatea „efectivului”: imunizarea unor porțiuni mari din populație pentru a proteja persoanele nevaccinate, imunocompromise, și imunologic – prin reducerea numărului de gazde sensibile la un nivel sub pragul necesar pentru transmitere.

În decembrie 2010, liderii în sănătate la nivel mondial s-au angajat să facă următorii 10 ani *Decada vaccinurilor*, pentru a asigura descoperirea, dezvoltarea și livrarea vaccinurilor cu scopul de salvare a vieții la nivel global, în special în cele mai sărace țări. Abordarea inovativă a vaccinurilor este în curs de dezvoltare și este prioritizată pentru a ținti unele dintre cele mai mari amenințări – antibioticorezistența bacteriană. Pentru a reduce impactul bolilor care pot fi prevenite prin vaccin, au fost elaborate mai multe planuri de acțiune, printre care: *Planul canadian de acțiune privind cercetarea, inovarea și dezvoltarea vac-*

cinului; Planul global de acțiune pentru vaccin; Planul european de acțiune împotriva rezistenței antimicrobiene și multe alte eforturi internaționale.

Printre vaccinurile cu prioritate ridicată de cercetare și dezvoltare sunt mai mulți agenți patogeni antibioticorezistenți, printre care: *C. difficile*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *N. gonorrhoeae*, HIV și gripa. Trendul actual global este *declinul erei antibioticelor și ascensiunea imunizării prin vaccinuri* (figura 1) [7, 8, 11, 12].

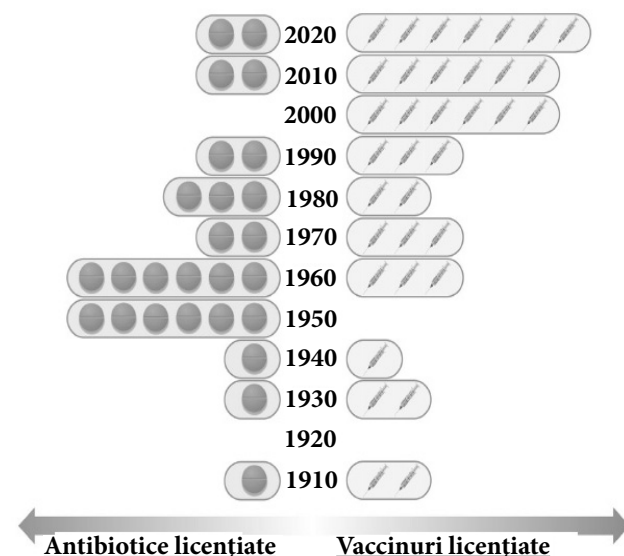


Figura 1. Declinul dezvoltării antibioticelor comparativ cu dezvoltarea în ascensiune a vaccinurilor (Bloom et al., 2018)

Exemple de succes privind eficiența vaccinării în antibioticorezistența bacteriană

Există date bazate pe dovezi că vaccinarea reduce prevalența tulpinilor antibioticorezistente. Infecția cu *S. pneumoniae* este una dintre cauzele principale ale mortalității infantile, spitalizării și utilizării antibioticelor și a devenit una dintre tulpinile rezistente la mai multe grupe de antibiotice. În SUA, în anul 2000 a fost introdus de rutină vaccinul conjugat PCV7 (conține șapte cele mai frecvente serotipuri ale pneumococului). În 2007 s-au atestat următoarele rezultate: incidența bolilor pneumococice invazive cauzate de toate serotipurile (așa ca bacteriemia, meningita) a scăzut cu 76% la copii cu vârsta până la 5 ani și cu 37% la persoanele ≥65 de ani (cele mai afectate grupe de vârstă), pe când cele cauzate de serotipurile vaccinului au scăzut cu 100% și, respectiv, 92% la aceleași categorii de vârstă. Anterior introducerii vaccinului Hib, până la 30% din infecțiile cu *Haemophilus influenzae* de tip b (cauză a meningitei la copii de vârstă fragedă) erau rezistente la amoxicilină. De la inițierea imunizării cu Hib, prevalența infecțiilor cu *H. influenzae* de tip

b s-a diminuat cu 96% la copiii sugari și la cei de vârstă fragedă.

S-a demonstrat că vaccinurile nu ajută numai la prevenirea unei infecții vizate, ci pot preveni și infecțiile oportuniste asociate. Efectul imunizării asupra morbidității și mortalității asociate cu infecții oportuniste, multe dintre acestea fiind microbi antibioticorezistenți, are un impact considerabil asupra sănătății publice, de exemplu prevenirea pneumoniei bacteriene în urma infecțiilor cu gripă. Necesitatea redusă de a trata aceste infecții oportuniste are, de asemenea, un impact direct asupra dezvoltării în continuare a microbilor rezistenți la antibiotice și a incidenței crescute a microbilor antibioticorezistenți în comunitățile noastre. [3]

Mecanisme prin care imunizarea reduce antibioticorezența bacteriană

- **Prin prevenirea bolii și a proliferării bacteriene**

Dacă antibioticorezența bacteriană este un efect predictibil după utilizarea antibioticelor, apoi apariția rezistenței la vaccinuri este un fenomen extrem de rar. În acest sens, există mai multe motive posibile. Unul este acela că vaccinurile, de obicei, restricționează capacitatea agentului patogen de a invada celulele gazdei prin conferirea imunității înainte de infecția cu agentul patogen [1, 2, 3]. Concentrându-se pe prevenție, și nu pe tratament, vaccinurile sunt capabile să prevină apariția bolilor imediat după expunerea la agentul patogen, reducând astfel șansa ca unele bacterii să sufere mutații, să devină rezistente, și astfel se reduce și șansa răspândirii genei rezistente altor bacterii. Nivelul ridicat de acoperire cu vaccinare oferă protecție indirect, micșorând riscul de infecție în

comunitate și astfel protejând persoanele vulnerabile care nu pot fi vaccinate, pacienții imunocompromiși, persoanele în vârstă, nou-născuții etc. [1, 10, 11].

Mecanisme de acțiune mai puțin predispozante la inducerea rezistenței

Microbiomul intestinal uman este cunoscut ca un rezervor important de gene antibioticorezistente. Expunerea la antibiotice afectează microbiota intestinală prin reducerea diversității organismelor (inclusiv pierderea organismelor susceptibile ce asigură rezistență naturală prin concurența cu agenții patogeni pentru spațiu și nutrienți), afectează procesele fiziologice, creșterea sensibilității la infecții și sporirea selectivității pentru bacteriile rezistente. Numărul mare și densitatea bacteriilor din intestin asigură un mediu pentru transferul orizontal între bacteriile cu gene rezistente ca urmare a disbiozei intestinale, rezultate în urma administrării antibioticelor. Nu există date ce ar demonstra că vaccinurile influențează microbiomul intestinal uman [1, 9].

- **Prin reducerea utilizării antibioticelor**

Prin prevenirea apariției sau a răspândirii infecțiilor bacteriene în populație, vaccinarea reduce utilizarea de antibiotice care ar fi fost folosite pentru tratarea infecțiilor și, prin urmare, indirect diminuează riscul de dezvoltare a antibioticorezistenței. Un exemplu este infecția cu *S. pneumoniae* – o bacterie cu peste 90 de serotipuri, care în anii 2008-2009 a devenit o bacterie multidrog-rezistentă. După crearea vaccinului PCV7, ulterior PCV13, pentru cele mai frecvente serotipuri ale pneumococului s-a obținut reducerea antibioticorezistenței acestei bacterii și, ca urmare, a cazurilor de boli pneumococice invazive, precum și a mortalității (figura 2) [1, 3, 6, 10, 11].

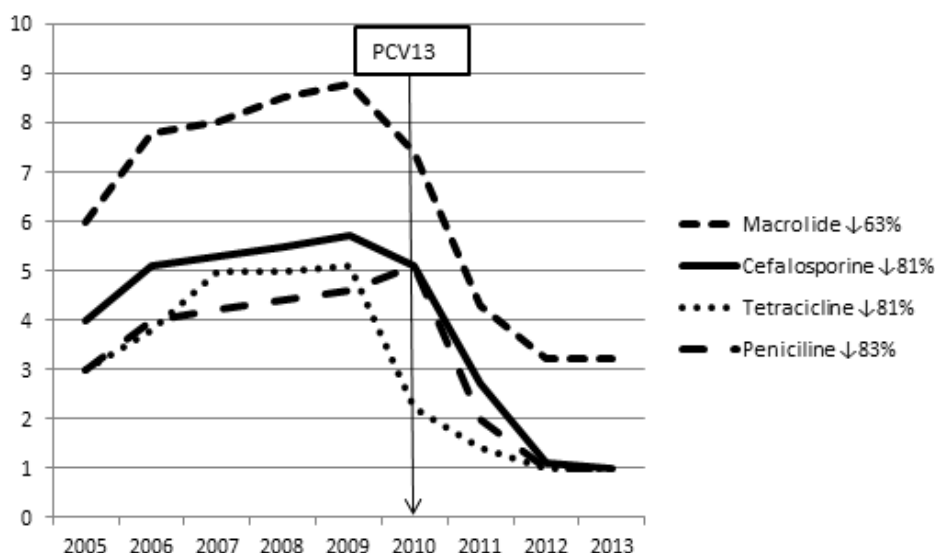


Figura 2. Influența introducerii vaccinului PCV13 asupra ratei infecțiilor cu pneumococ multidrog-rezistent în SUA (Tomczyk et al., 2016)

- **Prin prevenirea apariției și răspândirii tulpinilor rezistente**

Impactul vaccinurilor nu este limitat doar asupra tulpinilor sensibile la antibiotice. Unele tulpini din PCV7 sunt antibioticorezistente. Introducerea PCV7 a dus la reducerea numărului de îmbolnăviri de boli pneumococice invazive penicilino-rezistente cu 64% la copiii cu vârsta până la 5 ani și cu 45% la adulții de la 65 de ani. Odată cu introducerea PCV în Africa de Sud, s-a obținut reducerea numărului de cazuri de infectare cu *S. pneumoniae* rezistente la penicilină, ceftriaxonă și multidrog la copiii cu vârsta de până la 2 ani.

S-a observat că unele tulpini de *S. pneumoniae* se pot adapta prin înlocuirea unui serotip de vaccin cu un serotip fără vaccin prin mecanisme precum comutarea capsulară [1, 3, 5, 6, 7, 10, 11].

- **Prin prevenirea utilizării necorespunzătoare a antibioticelor**

În multe țări din Asia, febra tifoidă, cauzată de serotipul Typhi al *S. enterica*, este endemică. Dacă nu este tratată, poate provoca o rată a mortalității de până la 25%. Se estimează că, în fiecare an, se înregistrează 12-20 milioane de cazuri și peste 150.000 de decese. Sensibilitatea și specificitatea testului de diagnosticare sunt limitate, iar hemocultura adesea nu este disponibilă sau e prea scumpă în multe țări cu venituri mici sau medii. Pentru a evita complicațiile, inclusiv decesele, se practică prescrierea de antibiotice empirice pentru febra tifoidă suspectă, fără confirmare de laborator. În unele regiuni, antibioticele sunt disponibile fără rețetă medicală.

Datele au arătat însă că adevărata incidență a febrei tifoide (confirmată de hemocultură) este semnificativ mai mică, cu un caz adevărat la 3-25 de cazuri suspecte, rezultând peste 50 milioane de prescripții inutile de antibiotice în fiecare an. Totodată, există date ce au arătat că multe cazuri de boli febrile care pot imita unele dintre simptomele febrei tifoide sunt adesea cauzate de virusuri, la care utilizarea antibioticelor este inadecvată. În fine, această folosire excesivă și/sau greșită a antibioticelor exercită presiune selectivă asupra bacteriilor în general, ceea ce facilitează creșterea și transmiterea rezistenței.

Odată cu apariția vaccinului conjugat împotriva febrei tifoide, administrat copiilor de 6 luni, se așteaptă micșorarea numărului de cazuri, dar și

schimbarea obiceiurilor de prescripție. OMS recomandă ca vaccinurile să fie administrate prioritar în țările endemice și unde sunt cele mai mari rate de antibioticorezistență [1, 2, 3, 10, 11, 12].

- **Prin prevenirea bolilor virale predispușe la coinfecții bacteriene sau suprainfecții ce necesită antibiotice**

Există dovezi de coinfecție virală și bacteriană în mai multe boli. De exemplu, în Marea Britanie, la adulții spitalizați cu pneumonii comunitare, testările moleculare au demonstrat prezența infecțiilor mixte virale și bacteriene (de obicei, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*). Aceste infecții secundare pot avea evoluție severă, ceea ce duce la creșterea morbidității și a mortalității, și necesită utilizarea de antibiotice, care ar fi putut fi prevenite de PCV, Hib [1-6].

Concluzii

În acest articol sunt evidențiate câteva dintre istoriile de succes în care programele de vaccinare au contribuit la prevenirea bolilor provocate de infecțiile bacteriene, inclusiv a celor cauzate de agenți patogeni rezistenți la antibiotice.

OMS și Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizări (GAVI) au elaborat câteva metode de prevenire a antibioticorezistenței: îmbunătățirea continuă a igienei; elaborarea de către societățile medicale a ghidurilor specifice de prevenire a bolilor; perfecționarea mecanismelor de finanțare pentru cercetarea și dezvoltarea vaccinurilor întru combaterea fenomenului de antibioticorezistență; desfășurarea programelor de educație continuă pentru medicii care prescriu antibiotice; inițiative la nivel global pentru a reduce/elimina utilizarea de rutină a antibioticelor în agricultură și acvicultură [1, 11].

Vaccinurile și antibioticele sunt considerate două dintre cele mai mari realizări ale medicinei moderne. De fapt, declinul erei antibioticelor stimulează dezvoltarea industriei vaccinurilor – intervenția medicală care a salvat cele mai multe vieți la nivel mondial.

Concentrarea industriei de medicamente, a guvernelor pe cercetarea, dezvoltarea și acordarea licențelor de vaccinuri noi pentru a preveni diverse boli umane și animale, precum și de medicamente contra infecțiilor rezistente, vor asigura succesul luptei împotriva antibioticorezistenței la nivel global.

Bibliografie

1. Buchya P., Ascioglua S., Buissonb Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. In: *International Journal of Infectious Diseases*. 2020, nr. 90, pp. 188–196.
2. Jansen K., Anderson A. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). In: *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018, vol. 14, nr. 9, pp. 2142–2149.
3. Lipsitch M., Siber G. How can vaccines contribute to solving the antimicrobial resistance problem? In: *mBio*. 2016, vol. 7, issue 3. Disponibil pe: doi: 10.1128/mBio.00428-16
4. Mallory M., Lindesmith L., Baric R. Vaccination-Induced Herd Immunity: Successes and Challenges. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018, vol. 142(1), pp. 64–66. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.007
5. Olarte L., Kaplan S.L., Barson W.J., et al. Emergence of multidrug-resistant pneumococcal serotype 35B among children in the United States. In: *J. Clin. Microbiol.* 2017, vol. 55(3), pp. 724–734.
6. Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. In: *Clin. Infect. Dis.* 2016, vol. 62(9), pp. 1119–1125.
7. The World Bank. *Drug-resistant infections: a threat to our economic future*. 2017. Disponibil pe: <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>
8. World Health Organization. *Draft thirteenth general programme of work, 2019–2023*. 2018. Disponibil pe: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_4-en.pdf?ua=1
9. World Health Organization. *Ten threats to global health in 2019*. Disponibil pe: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
10. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. Disponibil pe: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
11. GAVI Vaccine Alliance. *Haemophilus influenzae type b vaccine support*. 2019. Disponibil pe: <https://www.gavi.org/support/nvs/hib/>
12. *Immunization Coverage*. World Health Organization: Media Centre, 7, 2017. Disponibil pe: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>

Olesea Grin, cercetător științific stagiar,
Laboratorul științific *Pediatric*,
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
tel.: 068913637; e-mail: oleseamitco@gmail.com