



# Antibioticele de ultimă intenție eșuează: opțiuni de contracarare a acestei amenințări imediate la adresa pacienților și a sistemelor de sănătate

## Rezumat

Apariția și răspândirea bacteriilor extrem de rezistente, în special a celor rezistente la acțiunea antibioticelor „de ultimă intenție”, cum sunt carbapenemele și colistina, reprezintă o problemă gravă de sănătate publică și o amenințare pentru siguranța pacienților și a economiilor din Europa și de la nivel mondial. Când antibioticele de ultimă intenție nu mai sunt eficiente înseamnă că nu mai rămâne niciun antibiotic cu care să poată fi tratat pacientul, ceea ce face ca infecțiile de acest tip la copii și la adulți să fie potențial letale. Rezistența la antibioticele de ultimă intenție compromite și eficacitatea intervențiilor medicale de salvare a vieții, cum ar fi tratarea cancerului și transplantul de organe. Prin urmare este imperativ să oprim răspândirea acestor bacterii extrem de rezistente acum, mai ales având în vedere că nu există în curs programe de creare de noi antibiotice, situație care se va menține probabil și în anii următori.

Pacienții infectați cu bacterii rezistente la antibiotice sunt mai expuși la riscul apariției de complicații și până la de trei ori mai predispuși să moară din cauza infecției [1]. Se estimează că numărul global al deceselor ar putea ajunge la 10 milioane pe an până în 2050, în cazul în care nu se iau măsuri<sup>1</sup> [2]. Acest lucru ridică probleme serioase în ceea ce privește funcționarea sistemelor de sănătate și presupune costuri economice mari pentru societate.

Informarea de față are scopul de a atrage atenția factorilor de decizie asupra exemplurilor de măsuri care pot fi luate la nivel național și local pentru a opri răspândirea acestor bacterii extrem de rezistente. Vor fi evidențiate și studii de caz care ilustrează aplicarea cu succes a unor astfel de măsuri, cu rezultate pozitive.

<sup>1</sup> Estimările privind impactul rezistenței din punctul de vedere al morbidității și al mortalității se bazează pe proiecții pentru toți agenții antimicrobieni, nu doar pentru antibiotice.

## Problema

Apariția și răspândirea rapidă la nivel mondial a bacteriilor extrem de rezistente, în special a celor rezistente la acțiunea antibioticelor de ultimă intenție, reprezintă o amenințare gravă la adresa pacienților, a sistemelor de sănătate și a economiei. Antibioticele precum carbapenemele și colistina sunt considerate „de ultimă intenție” deoarece sunt singurele antibiotice care mai pot da rezultate la tratarea infecțiilor cu bacterii rezistente la toate celelalte antibiotice.

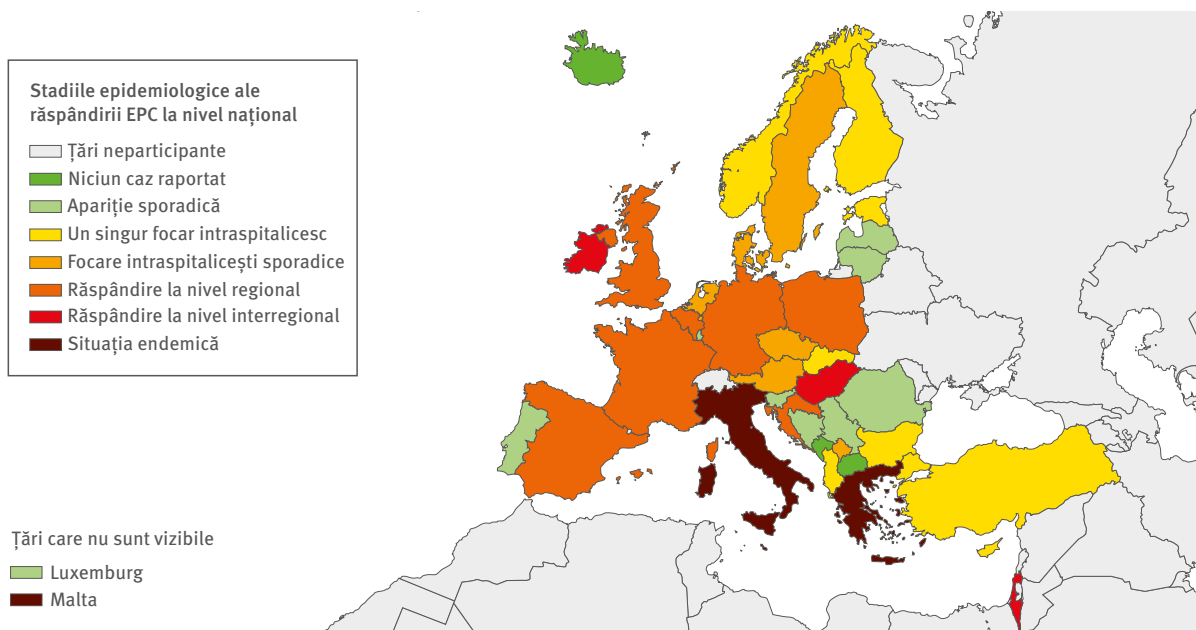
Răspândirea acestor bacterii extrem de rezistente se află în stadii foarte diferite în țările Europei (figurile 1 și 2), mai multe state membre ale UE raportând focare de bacterii rezistente la carbapeneme [3,4]. Colistina este antibioticul folosit atunci când carbapenemele nu își mai fac efectul, iar consumul uman de colistină aproape s-a dublat în Europa în perioada 2010-2014, în special în țările care raportează niveluri mari de rezistență la carbapeneme [6]. În prezent, se observă și o răspândire a rezistenței la colistină.

O soluție pe termen lung poate fi asigurată numai prin măsuri concertate la nivel mondial, incluzând o mai bună prevenire a infecțiilor și un mai bun control în spitale și în alte unități sanitare, precum și o utilizare mai prudentă a antibioticelor.

## Consecințele lipsei de acțiune

Infecțiile cauzate de bacteriile extrem de rezistente sunt asociate cu rezultate terapeutice slabe, cu rate mai ridicate ale morbidității și mortalității, precum și cu o creștere a costurilor și a duratei de hospitalizare. Prin urmare aceste bacterii reprezintă un pericol pentru siguranța pacienților [5].

**Figura 1. Apariția așa-numitelor Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază<sup>2</sup> în 38 de țări europene, folosind o scară epidemiologică ce indică nivelul de răspândire națională, 2013**



Infectarea cu aceste bacterii extrem de rezistente este direct asociată cu rate ridicate ale mortalității, variind de la 26 % la 44 % [6,7]. Într-un studiu efectuat în Israel, s-a constatat că pacienții infectați cu aceste bacterii erau de patru ori mai expuși riscului de deces din cauza infecției decât pacienții infectați cu bacterii nerezistente [8].

Spitalele din Europa și America de Nord cheltuie, în medie, sume suplimentare cuprinse între 10 000 EUR și 40 000 EUR pentru a trata fiecare pacient infectat cu bacterii rezistente. Impactul asociat pierderilor de productivitate din cauza eficienței reduse în muncă, a bolilor de lungă durată și a decesului ar putea să dubleze aceste sume [1].

La nivel mondial, se estimează că aproximativ 700 000 dintre decesele care au loc în fiecare an<sup>3</sup> sunt cauzate de infecții rezistente, printre care se numără nu numai tulpini de infecții bacteriene comune, ci și HIV, tuberculoză și malarie [9]. În cazul în care tendințele actuale privind infectarea și rezistența nu vor fi inversate, se estimează că numărul deceselor la nivel global ar putea ajunge la 10 milioane pe an până în 2050 [2]. Acest lucru ar afecta, de asemenea, economia Europei și ar putea determina o reducere a PIB-ului european cuprinsă între 1 % și 4,5 % până în 2050 [10].

## Ce se poate face?

Este important să se adopte o strategie pe mai multe niveluri pentru a stopa pătrunderea și răspândirea acestor bacterii extrem de rezistente în spitale. Aceste aspecte sunt subliniate în Recomandarea Consiliului Uniunii Europene (UE) privind siguranța pacienților, inclusiv prevenirea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale [5]. Exemple de măsuri de prevenire a răspândirii bacteriilor extrem de rezistente:

1. Crearea unui grup de lucru multidisciplinar național format din experți în domeniu, cu sprijin politic, este esențială. Acest grup de lucru va elabora politica, va culege date și va interveni atunci când va fi necesar la nivel național și spitalicesc.

2. Asigurarea unui raport adecvat între numărul de cadre medicale specializate în controlul infecțiilor (CCI) și numărul de paturi din spitale. Până acum, raportul standard a fost de 1 CCI la 250 de paturi [11]; dovezile mai recente pot justifica un raport de 1 CCI la 100 de paturi [12,13]. La nivel european, acest raport între numărul de CCI și numărul de paturi variază semnificativ [14].

3. Examinarea activă a pacienților „de risc” la internarea în spital este o metodă eficientă prin care se poate detecta dacă aceștia sunt purtători de bacterii extrem de rezistente. Acest lucru este esențial pentru prevenirea răspândirii în spitale [15], deoarece atunci când se constată că un pacient este purtător de bacterii extrem de rezistente, măsurile de prevenire a infecției pot fi puse în aplicare imediat [16,17]. Aceasta se poate face numai împreună cu o raportare promptă a rezultatelor pozitive de către laboratorul microbiologic. Măsura este deosebit de relevantă în statele membre ale UE, având în vedere mobilitatea crescută a pacienților între țări pentru primirea de asistență medicală [18].

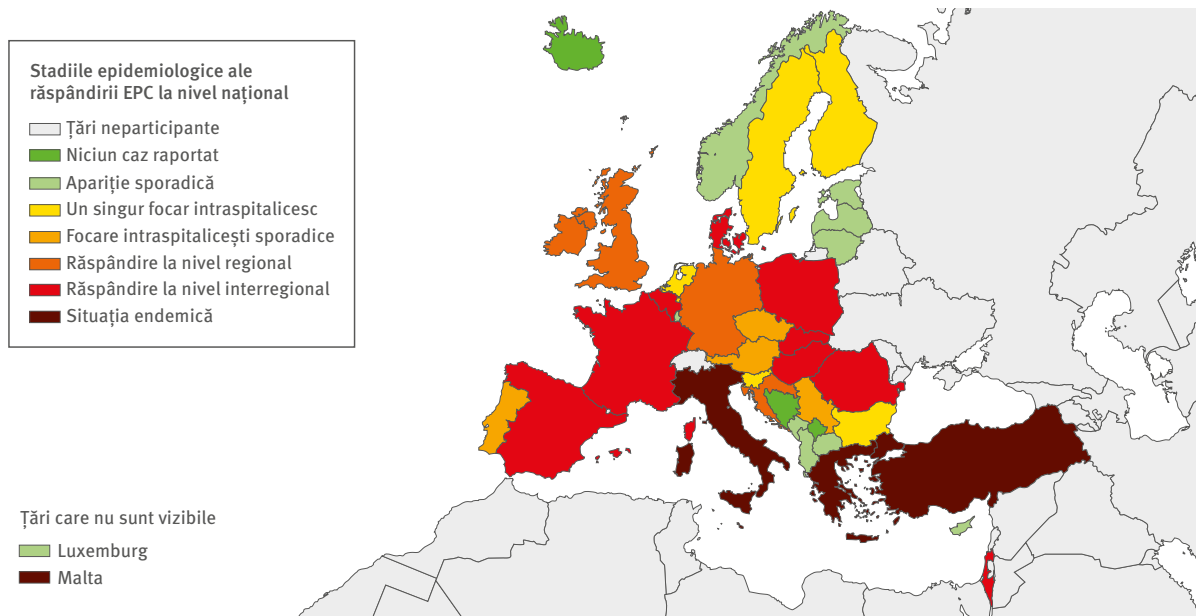
„Ar trebui să fie supuși unei examinări active toți pacienții care prezintă riscul de a fi purtători ai acestor bacterii extrem de rezistente. Controlul rezistenței la antibiotice ar trebui să se concentreze asupra controlului infecțiilor, dar și a gestionării administrării antibioticelor în spitale și în unitățile de îngrijire pe termen lung”, afirmă Andreas Voss, doctor în medicină și profesor specializat în controlul infecțiilor la Centrul Medical al Universității Radboud din Nijmegen, Țările de Jos.

4. Izolarea pacienților care sunt purtători de bacterii extrem de rezistente, în mod ideal în rezerve cu un singur pat sau, alternativ, în zone separate, cum ar fi „secțiile destinate izolării în cohortă”, reprezintă o măsură importantă de stopare a răspândirii acestor bacterii [14,16]. În 2012, procentajul paturilor de spital aflate în rezerve cu un singur pat era în medie de doar 9,9 % în Europa și sub 5 % în opt dintre țările UE/SEE [6].

<sup>2</sup> Așa-numitele Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază sunt bacterii extrem de rezistente la carbapeneme din cauza producerii unei enzime numite „carbapenemază”.

<sup>3</sup> Estimările privind impactul rezistenței din punctul de vedere al morbidității și al mortalității se bazează pe proiecții pentru toți agenții antimicrobieni, nu doar pentru antibiotice.

**Figura 2. Apariția așa-numitelor Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază în 38 de țări europene, folosind o scară epidemiologică ce indică nivelul de răspândire națională, 2015**



5. Igiena mâinilor este „cea mai importantă măsură” de prevenire a transmiterii bacteriilor în spitale, potrivit Organizației Mondiale a Sănătății [19,20]. Costul de promovare a igienei mâinilor este sub 1 % din costul de îngrijire a pacienților cu infecții asociate asistenței medicale [19]. În spitalele din Europa, consumul de soluții de curățare pe bază de alcool pentru igiena mâinilor variază semnificativ [14]. Efectuarea corectă a igienei mâinilor trebuie să fie monitorizată permanent și sprijinită prin programe educative și prin controale.

Recomandarea Consiliului UE privind utilizarea prudentă a agenților antimicrobieni în medicina umană [21] a subliniat faptul că rezistența la antibiotice poate fi ținută sub control numai prin combinarea măsurilor de prevenire a infecției cu măsuri de control, precum și printr-o utilizare prudentă a antibioticelor. O abordare de tip „One Health” (Sănătate pentru toți) este importantă pentru a asigura o cooperare strânsă între medicina umană și medicina veterinară în vederea reducerii gradului de utilizare a antibioticelor de ultimă intenție la animalele de la care se obțin produse alimentare [22] [23].

Resurse ECDC utile:

Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (Evaluare rapidă a riscurilor: Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme) [4]

Rapid risk assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae (Evaluare rapidă a riscurilor: Rezistența la colistină mediată de plasmide în Enterobacteriaceae) [23]

Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of CPE through cross-border transfer of patients [Revizuire sistematică a eficacității măsurilor de control al infecțiilor în vederea prevenirii transmiterii de Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază (EPC) odată cu transferul transfrontalier al pacienților]. Stockholm: ECDC; 2014.

## Studii de caz

### 1. Examinare activă pentru controlul unui focar intraspitalicesc de ampolare în Țările de Jos [24]

Într-un spital din Țările de Jos, un focar de ampolare de bacterii extrem de rezistente care a fost controlat inadecvat timp de doi ani a condus la adoptarea unei strategii de izolare a focarului la nivelul spitalului, care a inclus:

- definirea categoriilor de pacienți care prezentau riscul de a fi purtători de bacterii extrem de rezistente;
- examinarea activă a pacienților de risc;
- izolarea preventivă la internare a pacienților de risc;
- asistență promptă în gestionarea focarului din partea Institutului Național de Sănătate și Mediu și a Departamentului de Microbiologie Medicală al spitalului.

Realizarea în acest spital a examinării active a pacienților de risc pentru depistarea bacteriilor extrem de rezistente a fost principala măsură care a condus la controlul efectiv al acestui focar. În plus, alte unități sanitare din regiune au fost informate și sfătuite să efectueze acest tip de examinare pentru depistarea purtătorilor de bacterii extrem de rezistente din rândul pacienților care fuseseră internați în spitalul afectat pe durata prezenței focarului.

### 2. Măsurile luate pentru controlul unui focar local într-o secție de spital din Grecia [25]

Într-o secție a unui spital din Grecia s-a derulat, timp de trei ani, o intervenție multidimensională de control al infecțiilor menită să țină sub control răspândirea bacteriilor extrem de rezistente.

Acest program a constat în:

- examinarea activă a tuturor pacienților pentru depistarea acestor bacterii extrem de rezistente la momentul internării în secția respectivă;

- examinarea săptămânală a tuturor pacienților ale căror analize au avut rezultate negative la internare;
- plasarea tuturor pacienților identificați drept purtători în rezerve cu un singur pat sau în secții destinate izolării în cohortă;
- personal medical dedicat;
- utilizarea de măsuri de precauție la contactul cu pacienții;
- monitorizarea respectării igienei mâinilor.

Această intervenție a dus la o scădere semnificativă a infecțiilor cauzate de bacterii extrem de rezistente. La optsprezece luni de la punerea în aplicare a intervenției, prevalența pacienților care erau purtători ai acestor bacterii scăzuse de la 12,3 % la 0 %. Succesul acestei intervenții la nivel local arată că se pot obține astfel de rezultate chiar și într-o țară în care nivelul general de rezistență este ridicat.

### 3. O strategie de control al unei epidemii naționale în Israel [26]

În Israel, Ministerul Sănătății a lansat o intervenție multi-dimensională la nivel național pentru a stopa răspândirea bacteriilor extrem de rezistente în spitalele din întreaga țară.

Această intervenție națională a avut trei componente principale:

- raportarea obligatorie a tuturor pacienților purtători de bacterii extrem de rezistente către autoritățile de sănătate publică;
- izolarea obligatorie a purtătorilor internați, fie în rezerve cu un singur pat, fie într-o secție destinată izolării în cohortă;
- crearea unui grup de lucru profesional multidisciplinar care să raporteze direct către Ministerul Sănătății. Acest grup de lucru a fost investit cu competența normativă de a culege date direct de la spitale și de a interveni pentru a ține sub control epidemiile. În acest cadru, toate laboratoarele de microbiologie au avut obligația de a respecta ghidurile, pentru a se asigura standarde uniforme de detectare și raportare.

În spitalele de terapie acută din Israel, incidența lunară a infecțiilor cu bacterii extrem de rezistente a scăzut, într-un singur an, de la 55,5 la 11,7 cazuri la 100 000 de pacienți-zile. În plus, acțiunea în conformitate cu această intervenție a prevenit apariția de cazuri noi.

Angajamentul la cel mai înalt nivel politic, precum și dedicarea și cooperarea factorilor de decizie cu profesioniștii din domeniul sănătății, au făcut din această intervenție un adevărat succes.

## Surse

Prezentul document a fost redactat pe baza următoarelor rapoarte, articole și publicații de specialitate:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016.

- Stockholm: ECDC; 2016.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151, 3.7.2009, p. 1).
  6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.
  7. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
  8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
  9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
  10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
  11. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985 Feb;121(2):182-205.
  12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
  13. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
  14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
  15. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
  16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
  17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLOS ONE. 2013;8(4).
  18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65).
  19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: [http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO\\_literature-review.pdf](http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf)
  20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf)
  21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
  22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
  23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
  24. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
  25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
  26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

Informările de politică ale ECDC sunt documente succinte, care evidențiază o anumită problemă din domeniul sănătății publice și sugerează factorilor de decizie și persoanelor cu influență de la nivel european, național și regional, pe bază de dovezi, posibile măsuri pentru soluționarea acesteia.

Împreună cu fișierele PDF se publică și fișierele de proiectare, astfel încât documentul să poată fi adaptat pentru utilizarea la nivel național, de exemplu prin traducerea textului în alte limbi.

Mod de citare sugerat: Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor. Antibioticele de ultimă intenție eșuează: opțiuni de contracarare a acestei amenințări imediate la adresa pacienților și a sistemelor de sănătate. Stockholm: ECDC; 2016.

Număr de catalog: TQ-06-16-176-RO-N

ISBN: 978-92-9498-018-2

DOI: 10.2900/80467

Imagine copertă: Eric Bridiers, US Mission Geneva. Creative Commons (CC BY 2.0)

© Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, 2016. Reproducerea este autorizată cu condiția menționării sursei.