

Rezistența la antibiotice în contextul geopolitic actual!

Irina Magdalena Dumitru, Roxana Carmen Cernat

Universitatea Ovidius din Constanța, Spitalul Clinic de Boli infectioase, Academia Oamenilor de Știință din România



Riscul AMR la nivel global

- **Conflictele umane au potențialul de a accelera drastic evoluția și răspândirea MDR, conducând **AMR la nivel global.****
 - Deteriorarea infrastructurii care furnizează apă și canalizare
 - Perturbarea asistenței medicale
 - Deteriorarea infrastructurii de laborator
 - Perturbarea programelor de vaccinare



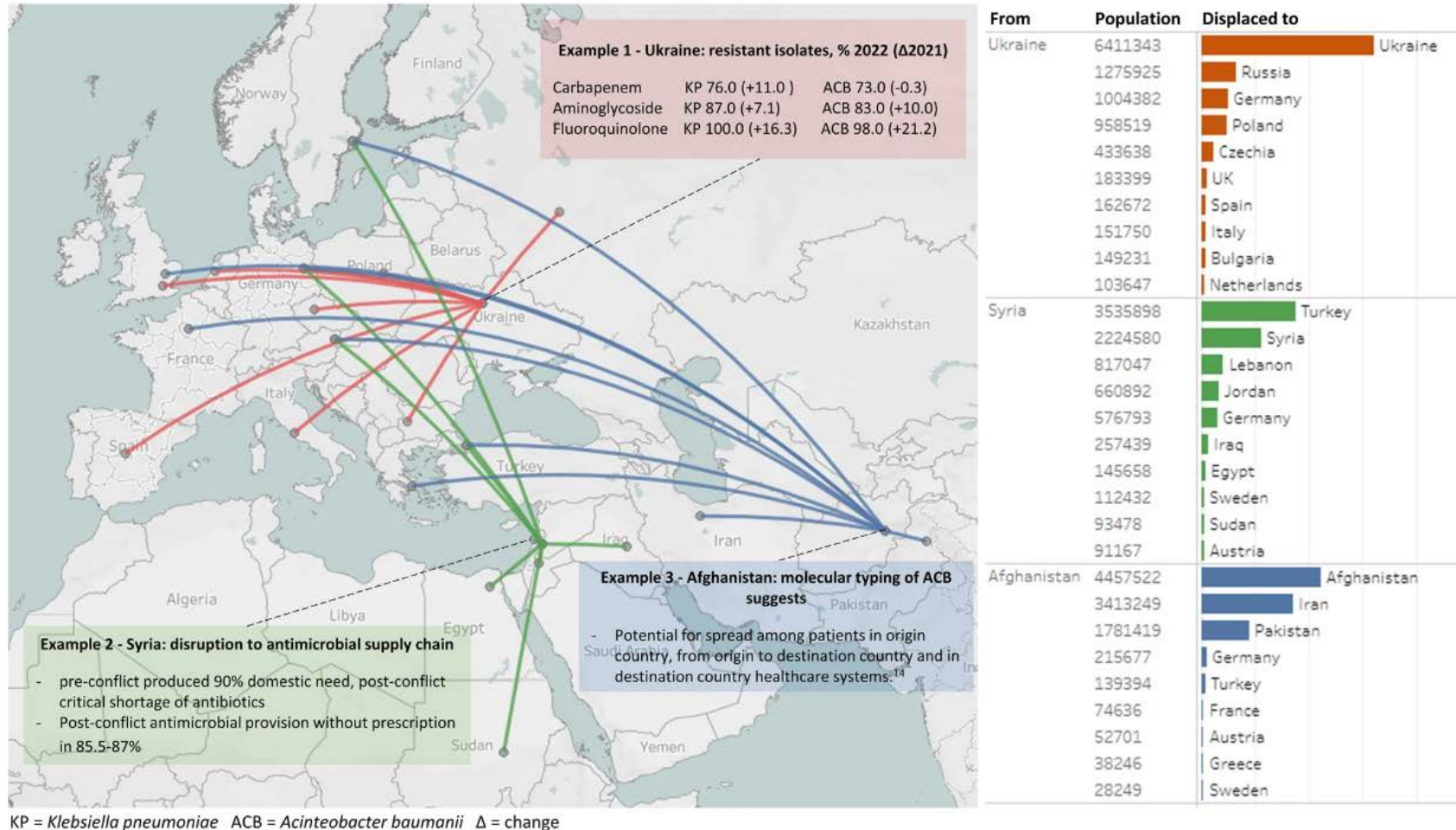
- **Intervenții chirurgicale în unități informale** care nu dispun de controalele obișnuite ale infecțiilor,

- **Utilizarea defensivă de antibiotice** cu spectru larg, poate crește dezvoltarea AMR

- **Contaminarea mediului înconjurător cu metale grele** - un posibil motor pentru apariția unor noi mecanisme de rezistență.



Circulația populațiilor strămutate forțat în timpul conflictelor din Irak, Afghanistan, Siria , Ucraina și Gaza presiunile asociate rezistenței antimicrobiene.



Razboiul din Irak (2003-2011)

- În timpul războiului din Irak, soldații și civilii răniți au fost expuși la diverse infecții bacteriene
- Prevalența globală a organismelor multirezistente (MDR) a fost de **86%**.
 - Acinetobacter baumannii (mai mult de 80% MDR),
 - MRSA (Staphylococcus aureus rezistent la meticilină)
 - gram-negativi producători de ESBL (mai mult de 60% din izolatele de K. pneumoniae au fost MDR).
- Una dintre cele mai notabile bacterii implicate a fost **Acinetobacter baumannii MDR**
 - a fost denumită în mod popular "**Iraqibacter**" din cauza asocierii sale cu infecțiile dobândite de soldați în timpul conflictului.
 - OXA-51-like, OXA-23, ADC și OXA-69-like și OXA-58-like carbapenemaze.



A stretcher is carried to the scene of a suicide bombing outside the offices of the International Red Cross, 2003 in Baghdad. JONAS MEYER/THE NEW YORK TIMES/REUTERS

Iraqibacter and the Pathologies of Intervention

Omar Dewachi

In the wake of the US invasion of Iraq in 2003, US military surgeons began reporting on an "invisible enemy" that they called "*Iraqibacter*." The moniker referred to *Acinetobacter baumannii*, a bacterium which was causing serious infections among wounded US military personnel. Subsequent reports in the US media created a major hype about this bacterium, using the moniker to indicate that it was carried from Iraqi hospitals in Iraq back to the United States along military supply lines.¹ In the United States, *Iraqibacter* was reported to be infecting non-military patients as well.

The popular PBS science show, *NOVA ScienceNOW*, in an entire episode to *Iraqibacter*, entitled *Killer Bacteria*. In various terms, the reporter described the rise of *Iraqibacter* as a pathogen:

There is a killer on the battle-scarred streets of Iraq, but it does not carry a gun. It is mauling injured soldiers... Here is the culprit, it is a bacterium called *Acinetobacter*, referred to in Iraq as *Iraqibacter*. It is named for microbiologist Paul Bauman, who researched it in 1968. But even he couldn't predict what this tiny single-celled organism would one day become. Like most bacteria, it lives in colonies and is constantly reproducing, simply by dividing and dividing again. A single bacterium can give rise to five million trillion in only a day. This bug used to be relatively harmless. Yet somehow it found a way to transform itself into a drug-resistant killer.

The major challenge faced by military doctors and scientists was the bacterium's increasing capacity to develop resistance against the strongest antibiotics while surviving for weeks

Cine a fost afectat

- Soldați răniți în conflictele din Irak
- Personalului militar evacuat în Germania și SUA.
- Personalul medical și pacienții civili din spitalele irakiene și din alte regiuni afectate de conflict

Unde au fost raportate cazurile

- Spitalele militare de campanie din zonele de conflict.
- Spitalele militare din țările unde soldații erau evacuați, Germania și Statele Unite.
- Spitalele civile din Irak și alte țări din Orientul Mijlociu.

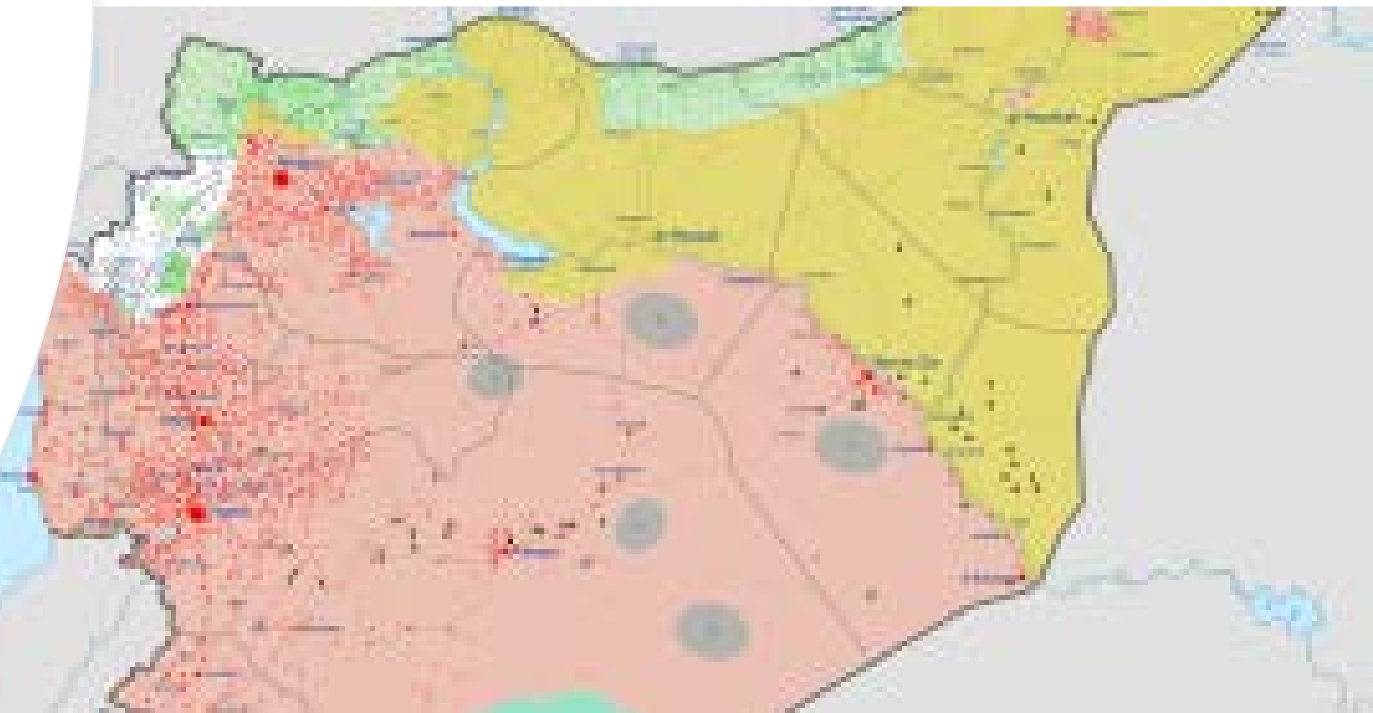
Tipuri de infecții cauzate:

- Infecții ale plăgilor și țesuturilor moi
- Pneumonii asociate ventilatiei
- Bacteriemie
- Infecții ale tractului urinar
- Meningită (rară)

- Un studiu retrospectiv a evaluat incidența izolatelor de *A. baumannii* MDR într-un spital militar irakian.
 - Perioada de studiu a durat 8 ani, timp în care au fost internați **124.205 pacienți civili și militari locali și 3333 răniți în luptă**. Procentul izolatelor de *A. baumannii* MDR a crescut de la 4% la **55%** ($p < 0.009$).
- Într-un studiu de supraveghere a personalului rănit în lupte din Afganistan și Irak, internat în patru spitale militare din SUA și Germania
 - Procentul izolatelor de *A. baumannii* MDR - **29%**

Razboiul civil din Syria (2011 -)

- Războiul din Siria a început în 2011, ca parte a Primăverii Arabe, o serie de proteste și revolte populare împotriva regimurilor autoritare din Orientul Mijlociu



Studiu retrospectiv 457 de civili sirieni care au primit tratament chirurgical pentru leziuni acute legate de conflict în perioada 2014–2016 la un spital din Iordania susținut de Médecins Sans Frontières.

Rata de infectare a răni: Din cei 457 de pacienți, **49 (11%)** au dezvoltat infecții ale răni.

Rata MDR: Dintre pacienții cu infecție, 36 din cei **49 (73%)** au prezentat rezistență la medicamente multiple.

Amputație: Printre pacienții infectați, 11 din cei **49 (22%)** au necesitat amputație, comparativ cu 37 din cei 408 (9%) fără infecție.

Numărul de intervenții chirurgicale: Pacienții infectați au suferit în medie **12 intervenții** chirurgicale, în timp ce pacienții neinfecțați au avut în medie **5 intervenții** chirurgicale. Această diferență a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p < .00001$)

Durata șederii: Durata medie a șederii în spital a fost de **77 de zile** pentru pacienții cu infecție, semnificativ mai lungă decât cele **35 de zile** observate la pacienții fără infecție ($p = .000001$), indicând că pacienții cu infecții au necesitat o durată mai lungă de spitalizare.



- Cele mai comune bacterii au fost
 - Staphylococcus aureus (73% MRSA),
 - Pseudomonas (17% MDR)
 - Klebsiella pneumoniae (82% MDR)
 - Enterobacter (78% MDR)
 - Proteus (63% MDR),
 - E. coli (100% MDR)
 - Acinetobacter (100% MDR)



Antimicrobial Drug–Resistant Bacteria Isolated from Syrian War–Injured Patients, August 2011–March 2013

[Carrie Lee Teicher](#),[✉] [Jean-Baptiste Ronat](#), [Rasheed M. Fakhri](#), [Mohamed Basel](#), [Amy S. Labar](#), [Patrick Herard](#), and [Richard A. Murphy](#)

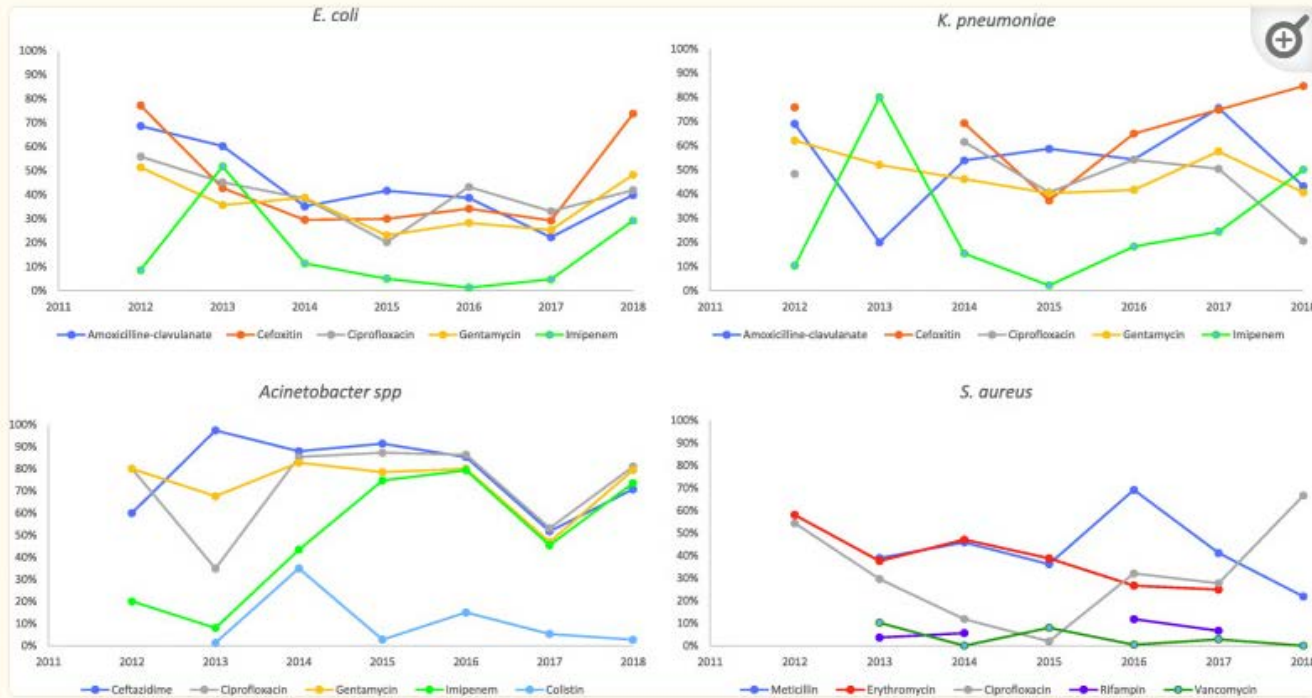
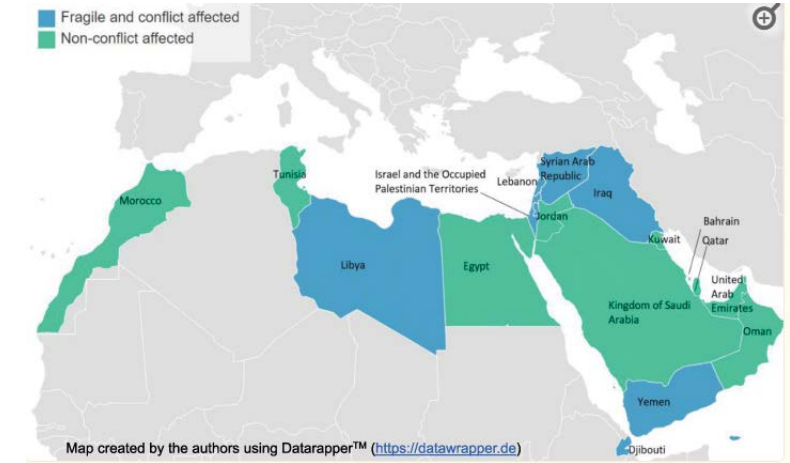
- Between 2014-2016 MDR was detected in 73% of patients with infections
- Alarming rate of AMR in Syria including
 - 20% carbapenem resistant E Coli
 - 64% tygecicline resistant Acinetobacter spp

Antimicrobial drug resistance among frequently isolated bacterial isolates from Syrian patients with war-associated wound infections, August 2011–March 2013*

Antimicrobial drug	No. MDR resistant isolates/no. total (%)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> , N = 19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , N = 10	<i>Escherichia coli</i> , N = 8	<i>Acinetobacter baumannii</i> , N = 6
Amikacin		1/ 11 (9)	1/7 (14)	6/6 (100)
Ampicillin			5/5 (100)	
Amoxicillin/clavulanic acid			6/6 (100)	
Cefotaxime			6/8 (75)	
Ceftriaxone			5/8 (62)	
Ceftazidime		3/9 (33)	5/8 (62)	4/4 (100)
Cefepime			5/8 (62)	5/5 (100)
Cefixime			5/8 (62)	5/5 (100)
Ciprofloxacin	7/17 (41)	5/8 (62)	2/7 (28)	5/5 (100)
Colistin		NA	NA	0/5
Trimethoprim/sulfamethoxazole	3/14 (21)		3/5 (60)	
Gentamicin	10/18 (55)	4/9 (44)	4/8 (50)	6/6 (100)
Piperacillin/tazobactam		2/9 (22)	3/7 (42)	NA
Imipenem		0/9	1/7 (14)	4/5 (80)
Penicillin	9/10 (90)			
Oxacillin	7/17 (41)			
Clindamycin	9/17 (52)			
Rifampin	6/15 (40)			
Fusidic acid	10/15 (66)			

Temporal trends in the proportion of resistance to five classes of antibiotics by year of publication among studies including *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. and *S. aureus*

- amoxicilina- clavulanat
- cefalosporine
- fluorochinolone
- aminoglicozide
- carbapeneme



High proportion of

- Carbapenem resistance *Acinetobacter* spp. (74.2%)
- ESBL – *E. coli* (56.5 vs 42.7%)
- ESBL - *K. pneumoniae* (75.5% vs 22.5%)
- Carbapenem resistant *K. pneumoniae* (24.67% vs 2.03%)
- *S. aureus* MRSA (61.57% vs 25.96%)
- *S. pneumoniae* non-susceptible to penicillin (55.0% vs 10.9%).

Truppa et al Antimicrobial resistance among GLASS pathogens in conflict and non-conflict affected settings in the Middle East: a systematic review. BMC Infect Dis. 2020; 20: 936.

Claudia Truppa ^{1,2} and **Mahmoud N. Abo-Shehadeh**

Summary

Background Rates of antimicrobial resistance (AMR) are rising globally and there is concern that increased migration is contributing to the burden of antibiotic resistance in Europe. However, the effect of migration on the burden of AMR in Europe has not yet been comprehensively examined. Therefore, we did a systematic review and meta-analysis to identify and synthesise data for AMR carriage or infection in migrants to Europe to examine differences in patterns of AMR across migrant groups and in different settings.

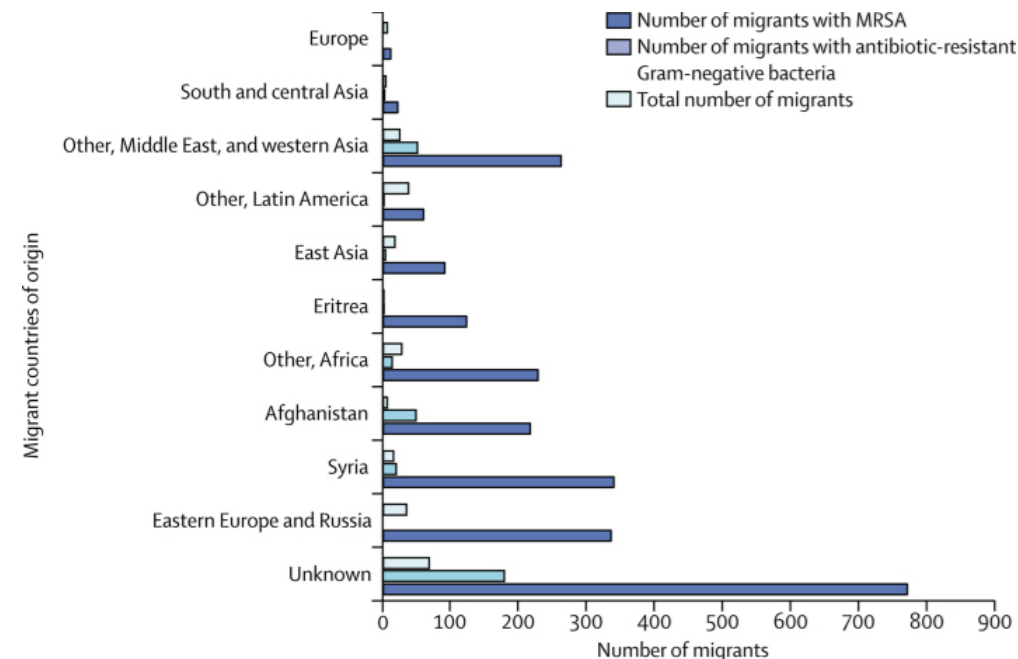
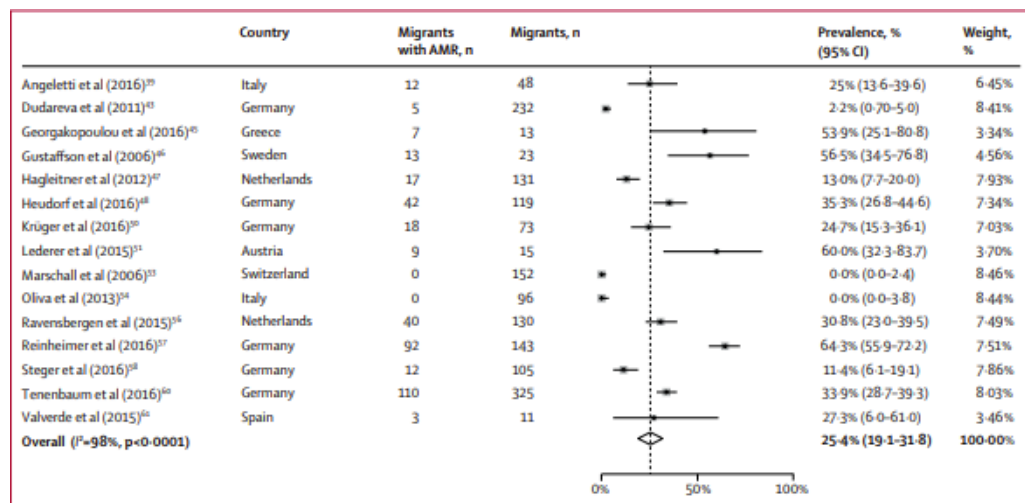


Fig 1. Distribution of antibiotic-resistant organisms among migrants by country of origin MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

	All migrants	Refugees and asylum seekers	Other migrants	High-migrant community setting	Hospital
Any detected antimicrobial resistance carriage or infection	25.4% (19.1-31.8)	33.0% (18.3-47.6)	6.6% (1.8-11.3)	33.1% (11.1-55.1)	24.3% (16.1-32.6)
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	7.8% (4.8-10.7)	8.2% (5.0-11.3)	6.0% (1.3-10.7)	9.8% (0.0-20.3)	7.4% (4.2-10.6)
Drug-resistant Gram-negative bacteria	27.2% (17.6-36.8)	27.2% (17.2-37.1)	27.3% (6.0-61.1)	32.1% (19.9-44.4)	24.9% (10.9-39.0)

Data are pooled prevalence (95% CI).

Table 2: Antibiotic resistance across migrant groups and settings

Razboiul din Ukraina (2022-

- **Impactul umanitar:**
- **Victime:** Zeci de mii de oameni au murit, inclusiv civili și combatanți din ambele tabere.
- **Deplasări de populație:** Milioane de ucraineni au fost forțați să-și părăsească locuințele, mulți dintre ei căutând refugiu în alte părți ale Ucrainei sau în alte țări.
- **Distrugerii:** Infrastructura civilă, inclusiv locuințe, spitale și școli, a fost grav avariata sau distrusă.





Estul Ucrainei a fost implicat într-un conflict din 2014.



Studiile anterioare ale infecțiilor dobândite în spital cu bacterii multirezistente au fost frecvente în Ucraina înainte de invazia din 2022.



Rezistența antimicrobiană la **cefalosporine de generația a treia a fost detectată la 48,4%** pentru Enterobacterales.



Rezistența antimicrobiană la **carbapeneme a fost detectată la 71,3%** la toate bacteriile Gram-negative nefermentative (Acinetobacter spp, Burkholderia spp și Stenotrophomonas maltophilia)

Crestere a MBL

- La analiza profilului fenotipic și studiul mecanismelor moleculare ale bacteriilor rezistente la antibiotice izolate din **rănilor infectate ale soldaților ucraineni**, au fost găsite gene care codifică carbapenemaze din mai multe clase, pentru **A. baumannii, P. aeruginosa și K. pneumoniae**
 - A. baumannii (CR -75,0%)
 - K. pneumoniae (CR- 80,0%)
- Proportia de izolare a **Staphylococcus spp.** rezistent la mai multe medicamente este de **aproximativ 35,0%** atât la adulți, cât și la copii.
 - Identificarea unor tulpini foarte asemanatoare in spitale care sunt geografic îndepărtate.
 - Acest fapt îngrijorător sugerează că astfel de bacterii rezistente la antibiotice se pot răspândi într-un număr mare de spitale (militare si civile)

The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review

[Guido Granata](#)   • [Eskild Petersen](#) • [Alessandro Capone](#) • ... [Maya Gross](#) • [Stefania Cicalini](#) • [Nicola Petrosillo](#) • [Show all authors](#)

Published: March 29, 2024 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.029>

- Studiile au inclus mai mult de **400 de pacienți evacuați** din zonele de război din Ucraina.
- Răspândirea bacteriilor gram-negative multirezistente (MDR) producătoare de carbapenemaze **NDM-1 și OXA-48**,
- Printre izolatele de Enterobacterales și *Pseudomonas aeruginosa*, s-au înregistrat rate ridicate de rezistență la
 - ceftazidim-avibactam (80%)
 - ceftolozan-tazobactam (95%)
 - imipenem-relebactam (84%)
 - meropenem-vaborbactam (80%)
 - cefiderocol (50%).
- **6% din izolatele de *Klebsiella pneumoniae* au fost pan-rezistente** la medicamente.

154 isolates from war wounds tested

89 (58%) were resistant to meropenem

- 76% of *Klebsiella pneumoniae* isolates,
- 73% of *A baumannii* complex
- 57% of *Pseudomonas aeruginosa* isolates,
- 18% of *Enterobacter* spp isolates.

Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022

Oskar Ljungquist • Oleksandr Nazarchuk • Gunnar Kahlmeter • Vigith Andrews • Thalea Koithan • Lisa Wasserstrom • et al. [Show all authors](#)

Published: May 23, 2023 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00291-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00291-8)

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Cefiderocol	Imipenem-relebactam	Meropenem-vaborbactam	Colistin
Enterobacterales (n=45)	80%	100%	78%	89%	84%	22%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=37)	86%	100%	81%	95%	92%	24%
<i>Providencia stuartii</i> (n=1)	100%	100%	0	100%	0	100%
<i>Enterobacter</i> spp (n=7)	57%	100%	71%	57%	57%	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=16)	81%	81%	38%	69%	69%	0
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex (n=46)	NA	NA	24%†	NA	NA	0

Data shown as proportion (%) of resistant isolates. * Enterobacterales screened as positive for carbapenemases with the meropenem disk diffusion test (cutoff <28 mm) and *P aeruginosa*, and *A baumannii* complex interpreted as susceptible or resistant for meropenem were included in the extended antimicrobial susceptibility testing. Broth micro-dilution was used for all agents except for cefiderocol, because EUCAST considers disk diffusion to be more reliable than minimum inhibitory concentration determination. EUCAST-European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *According to EUCAST clinical breakpoint tables. †No clinical breakpoint, interpreted using cut-off corresponding to pharmacokinetic-pharmacodynamic breakpoint.

Table: Extended antimicrobial susceptibility testing

Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022

Mirco Sandfort,^{#1,*} Jörg B Hans,^{#2,*} Martin A Fischer,^{#3,*} Felix Reichert,¹ Martina Cremanns,² Jessica Eisfeld,² Yvonne Pfeifer,³ Annika Heck,¹ Tim Eckmanns,¹ Guido Werner,³ Sören Gatermann,² Sebastian Haller,^{#1,**} and Niels Pfenniawerth^{#2,**}

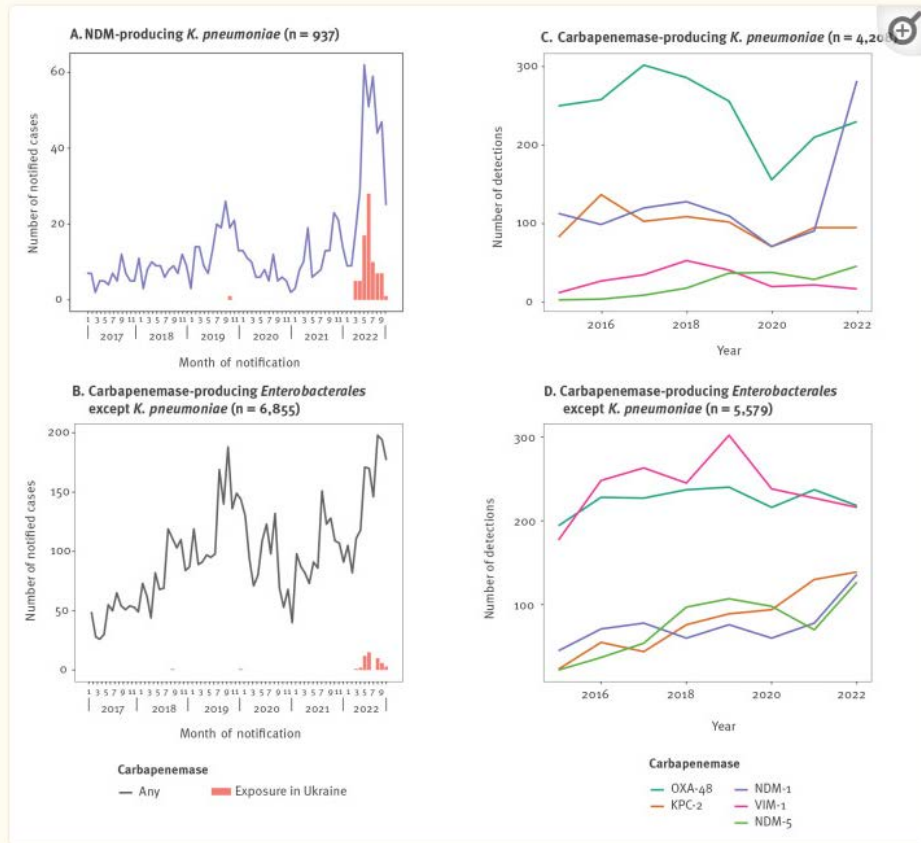


Figure 1

Notifications of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* and other carbapenemase-producing Enterobacteriales and carbapenemase detections for multidrug-resistant Gram-negative bacteria, Germany, 2022

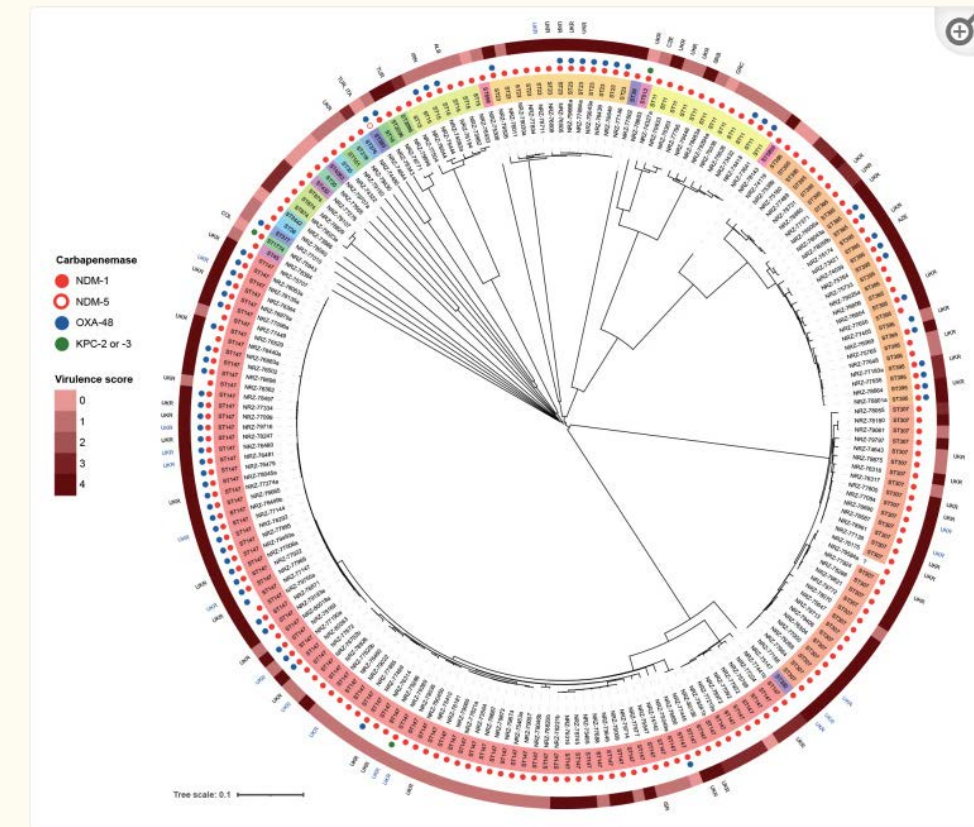


Figure 2

Phylogenetic tree of NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates, Germany, January-September 2022 (n = 200)

Razboiul din Fâșia Gaza (2023-

- Înainte de începerea războiului din 7 octombrie 2023, gestionarea inadecvată a apelor uzate din Gaza a dus la contaminarea bacteriană a 34% din probele de apă din spitale cu rezistență ridicată la antibiotice, în special la carbapeneme și cefalosporine
 - 70% din culturile pozitive - în principal de la pacienți cu osteomielita - au fost multirezistente
 - 65% dintre izolatele de **Staphylococcus aureus** au fost rezistente la meticilină,
 - 35% dintre izolatele de **Pseudomonas aeruginosa** au prezentat rezistență la ceftazidimă și imipenem.
 - Mecanismele de rezistență au inclus
 - 30% ESBL în izolate Gram-negative,
 - 25% rezistente la carbapenem Enterobacteriaceae



Antimicrobial resistance in the ongoing Gaza war: a silent threat

Krystal Moussally¹, Ghassan Abu-Sittah², Fabiola Gordillo Gomez³, Antoine Abou Fayad⁴, Anna Farra³

- Conflictul actual din Gaza prezintă multiple provocări legate de rezistența la antimicrobiene.
 - un flux constant de persoane rănite cu răni puternic contaminate
 - spitale supraaglomerate cu pacienți răniți întinși pe podea
 - lipsă de precauții bazate pe transmitere, exacerbând transmiterea infecțiilor dobândite în spital și răspândirea în comunitate.
- Până la data de 24 ianuarie 2024, se estimează că
 - au fost **ucise 25.700 de persoane** palestiniene - aproximativ 70% dintre acestea fiind femei și copii, **300 de lucrători din domeniul sănătății**
 - cel puțin **68.000 de civili au fost răniți** în Gaza
 - 2 milioane de persoane au fost evacuate



> [BMC Microbiol.](#) 2024 Oct 9;24(1):393. doi: 10.1186/s12866-024-03550-8.

First report of carbapenems encoding multidrug-resistant gram-negative bacteria from a pediatric hospital in Gaza Strip, Palestine

Nabil Abdullah El Aila ^{# 1}, Nahed Ali Al Laham ^{# 2}, Swapnil Prakash Dojjad ^{# 3 4},
Can Imirzalioglu ³, Mobarak Abu Mraheil ⁵

Of the 158 isolates, 93 (58.9%) were positive for ESBL production. The frequency of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, and *Serratia marcescens*

> [Mol Biol Rep.](#) 2024 Jul 27;51(1):855. doi: 10.1007/s11033-024-09721-0.

Prevalence and characterization of quinolone resistance and integrons in clinical Gram-negative isolates from Gaza strip, Palestine

Ghassan Tayh ^{1 2}, Imene Fhoula ³, Mourad Ben Said ^{4 5}, Abdellatif Boudabous ⁶,
Karim Ben Slama ^{6 7}

Affiliations + expand

PMID: 39066817 DOI: [10.1007/s11033-024-09721-0](#)

Out of 146 clinical isolates, 64 (43.8%) were resistant to quinolones,



Conflicts in Gaza and around the world create a perfect storm for infectious disease outbreaks

John E. Kearney, Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, ^{#1,*} Natalie Thiel,

- Rezistență în creștere, o creștere de **300% a rezistenței la anumite antibiotice** observată la izolatele din plagi de la pacienții răniți
- Mai mulți soldați israelieni au murit după ce au contractat infecții rezistente la mai multe medicamente.
 - Asociația Israelică pentru Boli Infecțioase raportează tulpini XDR și PDR de **Klebsiella, Escherichia coli și Aspergillus** la soldații israelieni care se întorc din Gaza.

Concluzii

- Conflictul armat poate avea **consecințe grave asupra sănătății publice** și **poate amplifica riscurile legate de bolile infecțioase.**

1.Riscul crescut de infecții:

- 1.Războaiele și conflictele armate pot duce la distrugerea infrastructurii sanitare, provocând un acces limitat la îngrijirea medicală și la apă curată.
- 2.Acest lucru poate crește riscul de îmbolnăvire și răspândire a bolilor infecțioase.

2.Rezistența la antibiotice:

- 1.În zonele afectate de conflicte, utilizarea extensivă și necorespunzătoare a antibioticelor poate contribui la apariția și răspândirea bacteriilor rezistente la antibiotice.
- 2.Aceasta poate face tratamentul infecțiilor mai dificil și poate crește mortalitatea asociată acestor infecții.

Concluzii



Va multumesc pentru atentie!