

Institutul Național de Sănătate Publică

CARMIN-ROM 2017

(Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și
Infecții asociate asistenței medicale (Nosocomiale)
în România – 2017)

Anul 2019

CARMIN-ROM 2017

(Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții asociate asistenței medicale (Nosocomiale) în România - 2017)

INTRODUCERE

Autori

Gabriel Adrian Popescu

Roxana Șerban

Andreea Niculcea

Următoarele persoane/instituții au fost implicate în colectarea de date

IQVIA România a pus la dispoziție datele privind consumul de antibiotice în România (vânzări), iar CNAS datele privind rambursarea de antibiotice în spitale și în farmacii cu circuit deschis.

Personalul din laboratoarele participante la colectarea de date privind rezistența bacteriană la antibiotice în cadrul rețelei EARS-Net.

Personalul serviciilor de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale din spitalele participante la supravegherea infecțiilor asociate asistenței medicale în sistem sentinelă Colegii de la INSP-CNSISP care au colectat datele privind infecțiile asociate asistenței medicale.

Rezultatele înregistrate la nivel european au fost obținute din următoarele surse

- European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018. ESAC-Net surveillance data November 2018
- ESAC-Net Interactive Database. Accesat la adresa de internet: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/database.aspx>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Exploring opportunities for support in healthcare-associated infections – Romania, 4–7 July 2016. Stockholm: ECDC; 2017.
- ECDC Mission Report. ECDC country visit to Romania to discuss antimicrobial resistance issues, 6-10 March 2017. Stockholm: ECDC; June 2018.

Conținutul acestui raport poate fi utilizat în diverse publicații doar cu citarea integrală a sursei.

Cuprins

Autori.....	4
Următoarele persoane/instituții au fost implicate în colectarea de date	4
Rezultatele înregistrate la nivel european au fost obținute din următoarele surse.....	4
Cuprins.....	5
Cuprins figuri.....	6
IMPORTANȚA PROBLEMEI	8
REZUMAT.....	9
REZULTATE	11
1. Consumul de antibiotice.....	11
A. Consumul total de antibiotice	11
B. Consumul diferitelor clase de antibiotice	12
2. Rezistența bacteriană la antibiotice	30
Discuții	51
3. Infecțiile asociate asistenței medicale.....	52
A. Sistemul național de supraveghere al infecției asociate asistenței medicale.....	52
B. Sistemul național de supraveghere al infecției cu <i>Clostridium difficile</i> (ICD).....	54
C. Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a IAAM.....	62
CONCLUZII.....	66

Cuprins figuri

Figura 1. Consumul total AB în România exprimat în DDD/1000 loc/zi.....	12
Figura 2. Consumul AB (J01) în România și în UE/EEA.....	12
Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România.....	13
Figura 4. Dinamica utilizării ciclinelor în România	14
Figura 5. Dinamica utilizării penicilinelor în România	15
Figura 6. Penicilinele utilizate în România în 2017.....	15
Figura 7. Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2017	16
Figura 8. Dinamica utilizării cefalosporinelor în România.....	17
Figura 9. Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2017).....	18
Figura 10. Evoluția consumului de carbapeneme în România vs UE/EEA (2011-2017).....	19
Figura 11. Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2017).....	19
Figura 12. Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România.....	20
Figura 13. Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor	21
Figura 14. Evoluția consumului unor macrolide și lincosamide (2011-2017)	22
Figura 15. Dinamica utilizării de chinolone în România	23
Figura 16. Evoluția consumului unor chinolone în funcție de tipul de generație (2011-2017).....	24
Figura 17. Consumul de antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții cu coci Gram pozitivi (2011-2017)	26
Figura 18. Consumul de colistin în România și în Europa (2011-2017)	27
Figura 19. Consumul de antibiotice sistemice în România – ponderea formelor de administrare (2011-2017)	28
Figura 20. Evoluția rezistenței <i>Enterococcus faecalis</i> 2012-2017.....	31
Figura 21. Evoluția rezistenței <i>Enterococcus faecium</i> 2012-2017.....	32
Figura 22. Rezistența <i>Enterococcus faecium</i> la vancomicină: România - comparativ cu UE/EEA.....	33
Figura 23. Evoluția rezistenței <i>Streptococcus pneumoniae</i> 2012-2017	34
Figura 24. Evoluția rezistenței <i>Staphylococcus aureus</i> în perioada 2012-2017.....	37
Figura 25. MRSA: România - comparativ cu UE/EEA	38
Figura 26. Distribuția regională a rezistenței <i>Staphylococcus aureus</i> (2017)	39
Figura 27. Evoluția rezistenței <i>Escherichia coli</i> 2012-2017.....	41
Figura 28. Distribuția regională a rezistenței <i>Escherichia coli</i> (2017)	42
Figura 29. Evoluția rezistenței <i>Klebsiella pneumoniae</i> 2012-2017.....	44
Figura 30. Rezistența <i>Klebsiella pneumoniae</i> : România comparativ cu media estimată pentru statele europene participante la EARS Net.....	45
Figura 31. Distribuția regională a rezistenței <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2017)	46
Figura 32. Evoluția rezistenței <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2012-2017	49
Figura 33. Evoluția rezistenței <i>Acinetobacter baumannii</i> 2012-2017.....	51
Figura 34. Distribuția geografică a incidenței infecțiilor asociate asistenței medicale raportate de către spitale din România în anul 2017.....	52
Figura 35. Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale raportate de către spitalele din România în perioada 1995-2017	53
Figura 36. Incidența la 100 de externări a cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România, în perioada 2015-2017	55

Figura 37. Distribuția geografică a incidenței ICD raportate de către spitale în anii 2016-2017.....	56
Figura 38. Distribuția cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România în funcție de originea infecției in anul 2017	57
Figura 39. Distribuția numărului de cazuri de infecții asociate asistenței medicale raportate în secțiile ATI sentinelă, România, 2017	62
Figura 40. Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinela, 2017.....	64
Figura 41. Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-sentină, 2017	65

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Acesta este al șaselea raport anual CARMIN. Activitatea de culegere a datelor a fost în cea mai mare parte susținută de către Ministerul Sănătății prin intermediul Programului Național de Supraveghere și Control al infecțiilor asociate îngrijirilor medicale și Monitorizare a utilizării antibioticelor și Antibiotico-Rezistenței. Realizarea raportului a fost coordonată de către INSP/CRSP București.

Deși aparent distincte, cele trei probleme abordate în cadrul acestui raport sunt strâns interconectate:

- Consumul de antibiotice este principalul determinant al apariției de noi mecanisme de rezistență microbiană, inclusiv al multirezistenței, dar și un factor declanșator al unor infecții precum cele determinate de *Clostridium difficile*, adesea cu origine nosocomială
- Rezistența bacteriană reduce alternativele terapeutice ale infecțiilor, în primul rând în cazul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale (IAAM), ceea ce face tratamentul lor mai dificil și cu un risc de evoluție nefavorabilă mai ridicat
- IAAM reprezintă zona cea mai vizibilă a manifestării rezistenței microbiene la antibiotice; ele sunt de multe ori determinate de germeni cu rezistență la antibiotice, tot mai frecvent multirezistenți sau cu rezistență extinsă, inclusiv la antibiotice de rezervă sau de salvare, iar evoluția pacienților este în general mai severă față de situația infecțiilor comunitare. Uneori IAAM sunt generate de consumul de antibiotice, așa cum este cazul infecțiilor cu *Clostridium difficile* (ICD)
- tratamentul pacienților cu IAAM presupune utilizarea mai frecventă a unor antibiotice de rezervă; se amplifică astfel nivelul rezistenței microbiene față de acestea.

Dacă datele anului 2016 au arătat că se pot obține progrese cu ajutorul campaniilor de informare și al dezbaterilor mult mai frecvente despre antibiotice, despre rezistența bacteriană și despre IAAM în mediul medical și în cadrul publicului nespécialist, datele înregistrate pentru anul 2017 au rolul de a evalua durabilitatea acestor efecte favorabile. Tragicul accident de la Colectiv, scandalul Hexipharma și ceea ce a urmat a generat interes pentru o temă până acum adesea trecută sub tăcere și ar trebui să constituie un imbold major pentru o atitudine mult mai judicioasă în această privință.

REZUMAT

Raportul CARMIN 2017 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și IAAM în România. Alături de prezentarea datelor pentru anul 2017, raportul identifică și tendințe evolutive așa cum rezultă din compararea acestor rezultate cu cele obținute în perioada 2011-2016.

Consumul de antibiotice. Consumul total de antibiotice din anul 2017 a fost de 30,33 DDD/1000 loc/zi, cu 0,4% mai redus față de anul 2016, menținându-se o scădere semnificativă, cu 11,6%, față de 2015, anul cu cel mai ridicat consum din perioada pentru care avem date (2011-2017); la nivel european această valoare a consumului ne coboară pe locul al 5-lea, în urma Greciei, Ciprului, Spaniei și Franței. Primele trei grupe de antibiotice utilizate au rămas penicilinele, 52%, cefalosporinele, 16,2% și chinolonele, 10,7%. Indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a atins valoarea de 17,87, cu tendință certă de creștere pe intervalul 2011-2017, $R^2=0,98$. Consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridium difficile* (ICD) rămâne la un nivel ridicat, 8,20 DDD/1000loc/zi, înregistrând o scădere de doar 0,05 DDD/1000loc/zi față de anul precedent; exprimat prin ponderea în consumul total de antibiotice se menține un trend crescător pentru perioada 2011-2017: de la 22,2% în 2011 la 27% în 2017, $R^2=0,68$. Principalele modificări în raport cu anii anteriori au fost: consolidarea scăderii consumului total de antibiotice inițiată în 2016 (diminuarea eliberării fără prescripție în farmaciile cu circuit deschis și efectul campaniilor de informare derulate către finele anului 2016 au contribuit la această evoluție); scăderea accentuată a consumului de antibiotice cu spectru îngust: peniciline și tetracicline, o scădere discretă a consumului unor antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și dismicrobisme: cefuroximă, ceftriaxonă, chinolone; creșterea consumului de antibiotice "de salvare", carbapeneme și vancomicină și stabilizarea celui de colistin.

Rezistența bacteriană la antibiotice. Rezultatele au fost obținute prin analiza tulpinilor izolate de la pacienți cu infecții invazive (hemoculturi și culturi LCR), îngrijiți în 14 spitale din România. S-au înregistrat modificări, în special reducerea rezistenței bacteriilor implicate mai frecvent în infecții comunitare (*E coli*, *S pneumoniae*, *S aureus*), parțial explicabile prin reducerea consumului de antibiotice în 2016. Dintre problemele existente: a) MRSA este pentru al șaselea an consecutiv la cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net, deși în scădere, la 44,4% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; este un nivel de 2,63 ori mai ridicat față de media ponderată estimată pentru statele participante. Pe fondul tendinței generale de scădere a ponderii MRSA în Europa și România a coborât în 2017 pentru prima dată începând din 2012 sub 50%. b) O problemă emergentă privind rezistența la antibiotice a cocilor Gram pozitivi este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în intervalul 2012-2017, aceasta a crescut semnificativ, de la 2,9% la 35,4%, $R^2=0,86$. c) Pentru bacilii Gram-negativi frecvent implicați în infecții asociate îngrijirilor medicale, rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne extrem de frecventă: *Pseudomonas aeruginosa* 64,1%

rezistență la carbapeneme și 59,1% multirezistență bacteriană (cele mai ridicate niveluri raportate de statele EARS Net), *A baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 87,9% iar multirezistența 84,6% (al 4-lea, respectiv primul loc între statele EARS Net), iar izolatele de *K pneumoniae* cu sensibilitate diminuată la carbapeneme se mențin la peste 30% (al 3-lea loc între statele EARS Net). Una dintre foarte puținele alternative active pentru aceste specii bacteriene rămâne colistinul; față de acesta s-a înregistrat 55,8% rezistență pentru izolatele de *Klebsiella pneumoniae* rezistente la carbapeneme. d) Multirezistența la antibiotice a principalelor *Enterobacteriaceae* a evoluat divergent: s-a menținut la nivel ridicat pentru *Klebsiella pneumoniae*, 55,6%, al 2-lea nivel între statele EARS Net și a scăzut pentru *Escherichia coli*, 8,8%, al 8-lea nivel între statele EARS Net. În ceea ce privește evoluțiile favorabile: a) reducere rezistenței MRSA, stabilizarea rezistenței *E coli* la antibioticele analizate și regresia rezistenței *S pneumoniae* la penicilină și macrolide; b) Diferențele regionale ale MRSA, ale rezistenței *K pneumoniae* și *E coli* indică probabil utilizarea preferențială a altor antibiotice în diferite regiuni, cât și o diferență de structură regională a eșantioanelor de spitale participante. Există o rezistență semnificativ mai scăzută a izolatelor de *K pneumoniae* din spitalele de boli infecțioase, reflectând procentul mai redus de infecții asociate asistenței medicale din totalul infecțiilor îngrijite în aceste spitale.

Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) rămân și în 2017 o patologie mult subestimată în România, cu o incidență medie calculată de 0,53% din totalul pacienților externi, pe baza raportărilor statistice a majorității spitalelor din România. Începând cu august 2014 a fost implementat un sistem național de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridium difficile* (ICD) care a determinat și o creștere a numărului de infecții asociate asistenței medicale comunicate. Subraportarea IAAM este demonstrată și de numărul mai mic de IAAM digestive față de cel al ICD asociate asistenței medicale. În anul 2017 au fost raportate 10080 cazuri de ICD îngrijite în spitale, cu 8% mai mult față de anul 2016. Totuși subraportarea există și în cadrul acestui sistem de supraveghere, având în vedere nivelul mult prea redus al recidivelor (7%).

Concluzii: Consumul de antibiotice se menține la un nivel apropiat de cel din anul 2016, în scădere semnificativă față de anul 2015, pe seama celor de administrare orală; nu s-a constatat o reducere a ponderii reprezentate de antibiotice cu risc sporit de inducere a ICD și a celor de salvare. Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice au crescut pentru germenii cu circulație majoritar spitalicească și au scăzut sau au rămas relativ constante pentru germenii cu circulație importantă comunitară. Nivelul MRSA a scăzut, dar rămâne cel mai ridicat din statele Uniunii Europene. Există o tendință de creștere a raportării ICD și IAAM la nivel național, dar progresele sunt încă limitate. Există diferențe semnificative privind rezistența bacteriilor izolate în spitale monodisciplinare/de boli infecțioase și în spitale generale, legate de îngrijirea mai ales a unor infecții comunitare, respectiv IAAM. Aceste fenomene se regăsesc în diverse regiuni ale țării.

REZULTATE

1. Consumul de antibiotice

Datele de consum total de antibiotice utilizate pentru acest raport au fost obținute de către IQVIA, societate privată de cercetare de piață; au fost disponibile și date privind rambursarea antibioticelor furnizate de CNAS. În paralel, datele de consum din alte state europene au fost disponibile pentru anii 2011-2016, așa cum figurează în bazele de date ale ESAC-Net (1)

Am preferat să menținem și pentru anul 2017 tratarea consumului de antibiotice fără diferențierea dintre consumul atribuit farmaciilor de spital și cel atribuit farmaciilor cu circuit deschis, întrucât persistă incertitudinile în privința identificării corecte a cantităților de antibiotice utilizate în spitale și a celor utilizate în ambulatoriu. Pentru încadrarea consumului de antibiotice drept ambulatoriu, respectiv spitalicesc, principalul factor de eroare identificat este **eliberarea de antibiotice pentru uz spitalicesc prin farmaciile cu circuit deschis**. Din cauza acestei situații, analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai păstra diferențierea ambulatoriu versus spitalicesc; raportarea către ESAC Net a datelor 2011-2017 s-a efectuat cu date cumulate.

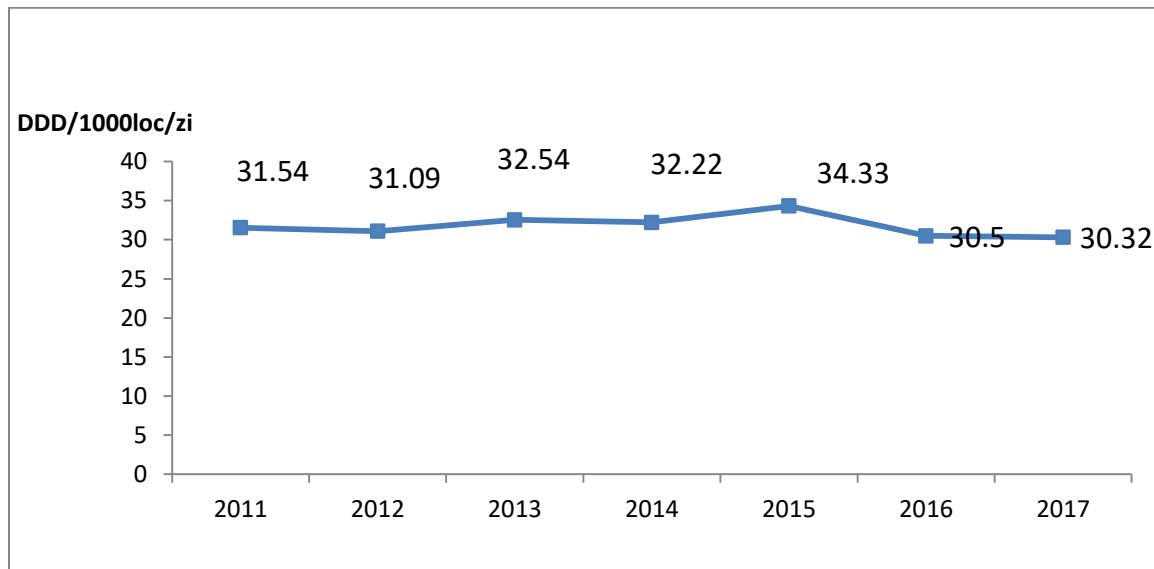
Preliminarii tehnice:

- cantitatea de antibiotice utilizată a fost exprimată în DDD (defined daily dose)/1000 loc/zi; pentru fiecare antibiotic a fost folosită valoarea DDD-ului din versiunea 2017 a ATC/DDD
- analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai ține seama de diferențierea spital versus ambulatoriu (vezi mai sus)
- în mod corect consumul de antibiotic compensat trebuie să fie inferior celui rambursat; acolo unde au existat date de rambursare mai ridicate decât datele de vânzare a fost utilizată valoarea de rambursare; explicația acestei situații este existența probabilă a unor deficiențe de colectare pentru datele de vânzare
- au fost incluse între antibacteriene și câteva medicamente care nu sunt încadrate în categoria J a clasificării ATC, dar sunt folosite majoritar/exclusiv în scop antibacterian, respectiv: rifaximina, fidaxomicina, nifuroxazid și metronidazolul de administrare orală
- calculele au fost efectuate considerând populația României de 19,64 milioane de locuitori la 1 iulie 2017, conform Eurostat
- 27 de state au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice pentru anul 2017: statele membre UE (mai puțin Cehia, Slovacia și Grecia), Norvegia și Islanda.

A. Consumul total de antibiotice

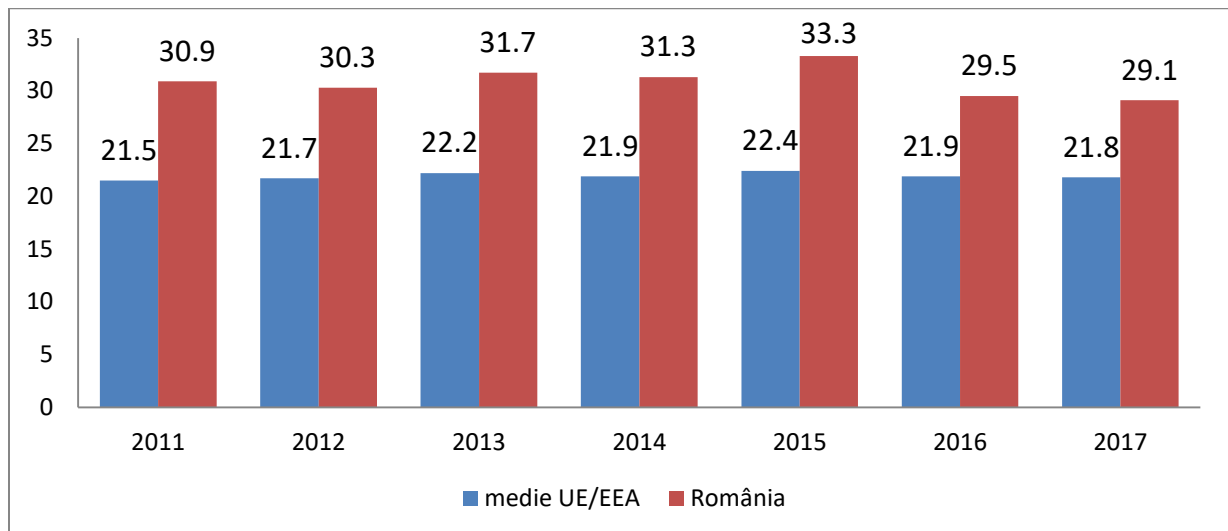
Pentru anul 2017, consumul total de antibiotice a fost de 30,32 DDD/1000 loc/zi, în scădere cu 0,6% față de anul precedent. Tendința crescătoare a acestui indicator pentru perioada 2011-2015 a fost anulată de scăderea consumului din anii 2016 și 2017 (figura 1).

Figura 1. Consumul total AB în România exprimat in DDD/1000 loc/zi



Datele ESAC Net indică faptul că nivelul consumului din România a fost al cincilea ca mărime între statele participante. În anul 2016, consumul antibioticelor din categoria J01 în România depășea cu 33,8% media europeană (figura 2), iar dintre toate statele care au raportat date, doar Spania, Cipru și Franța au înregistrat consumuri mai mari (foarte probabil și Grecia – care nu a comunicat date pentru a fi incluse în raportul anual ESAC Net).

Figura 2. Consumul AB (J01) în România și în UE/EEA



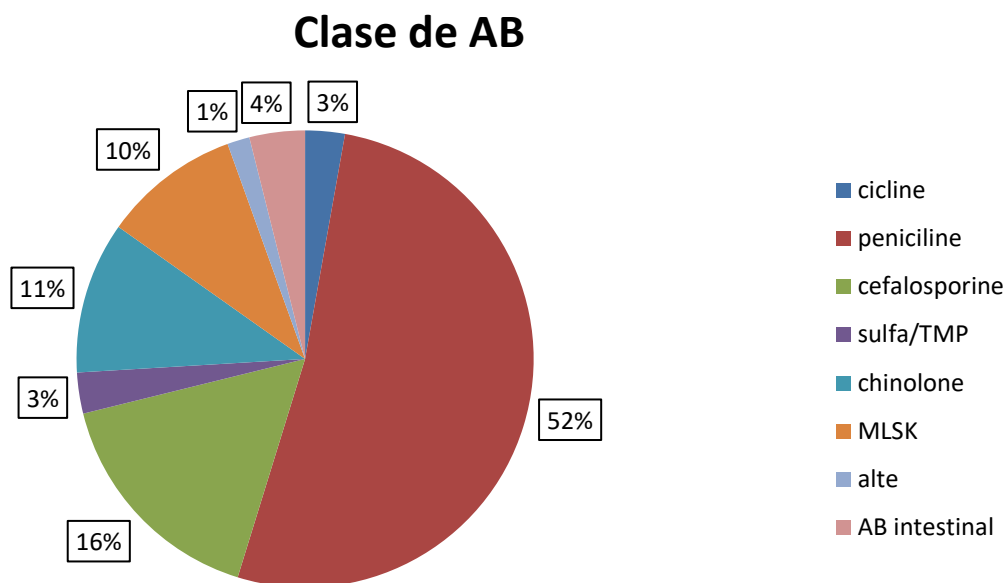
B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

Pentru subcategoriile de antibiotice definite de ESAC-Net, consumurile din România au fost următoarele (figura 3):

- Tetracicline (J01A) – 0,85 DDD/1000loc/zi

- Peniciline (J01C) – 15,76 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 4,97 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,88 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) – 2,94 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,26 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,26 DDD/1000loc/zi;
- Antibiotice rar folosite (fenicoli, aminoglicozide) – 0,22 DDD/1000loc/zi
- Antibiotice neresorbabile sau cu indicație pentru infecții digestive (din A07, metronidazol oral) – 1,19 DDD/1000 loc/zi

Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Tetraciline (J01A)

În perioada 2011-2017 se constată o scădere continuă a ponderii ciclinelor din totalul antibioticelor utilizate, de la 4,26% în 2011 la 2,80% în 2017. Valoarea consumului de cicline raportat la numărul de locuitori a scăzut cu 36,6% în perioada 2011-2017, de la 1,34 DDD/1000 loc/zi la 0,85DDDD/1000loc/zi, cu o tendință descrescătoare constantă, $R^2=0,96$ (figura 4).

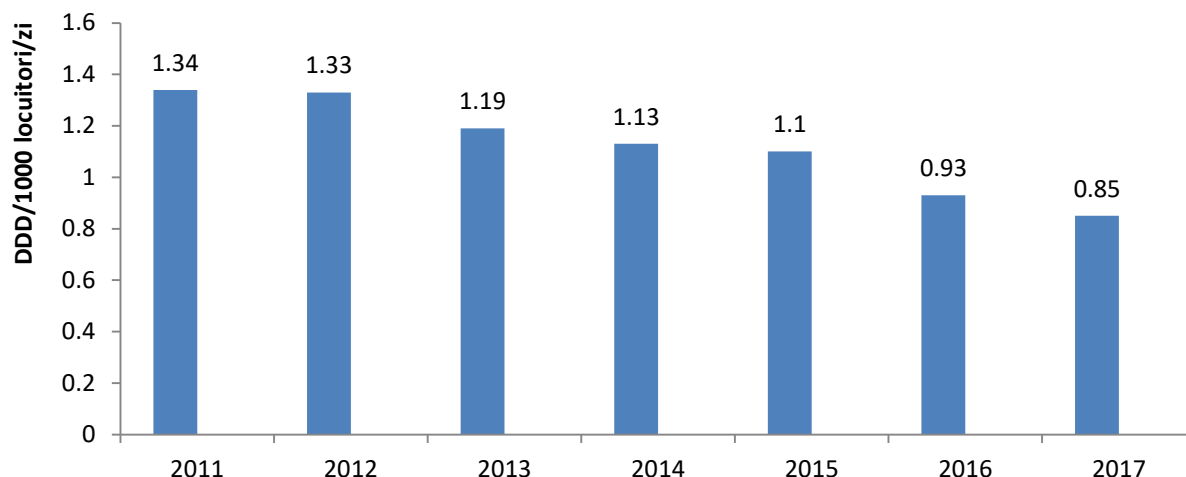
Pentru anul 2017, nivelul consumului de cicline este al 23-lea dintre cele 27 state care au raportat consum de tetraciline în cadrul sistemului de supraveghere ESAC Net.

Această situație este una nedorită, deoarece ciclinele sunt antibiotice cu capacitate redusă de a induce ICD, ceea ce a determinat o creștere a interesului pentru ele. În plus, riscul

rezistenței bacteriilor atipice la teraciline este mult mai redus față de macrolide. În România un asemenea consum redus este consecința dezinteresului pentru ciclone (lipsa de promovare și costurile reduse pentru tetraciclină și doxiciclină), cât și subdozării.

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclina, cu 77,6% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. În România, la această dominație contribuie și absența aproape totală a consumului de minociclină.

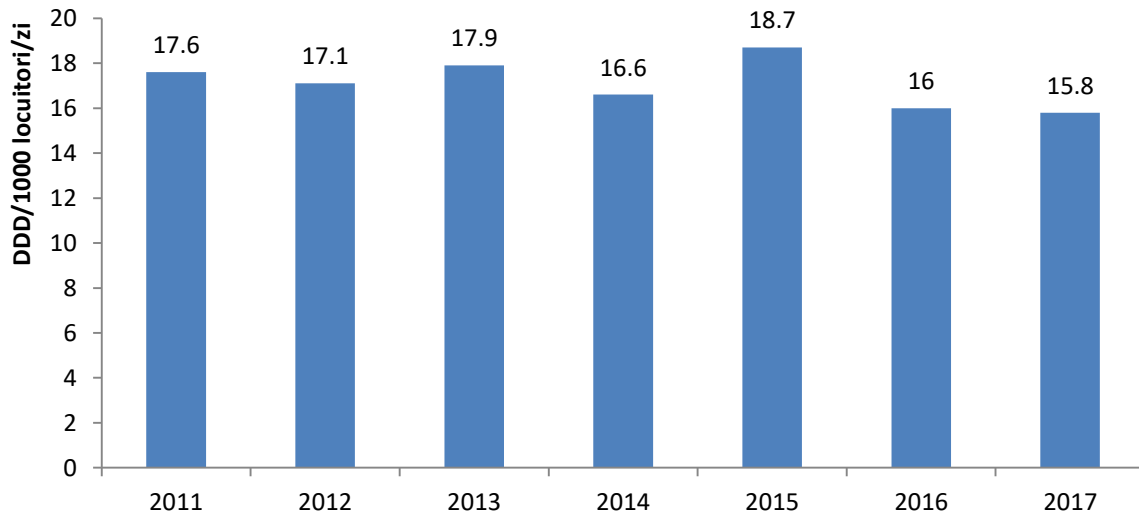
Figura 4. Dinamica utilizării ciclinelor în România



a. Peniciline (J01C)

Consumul total de peniciline în anul 2017 a fost de 15,76 DDD/1000loc/zi, cu 0,23 DDD/1000 loc/zi mai puțin față de anul anterior. Totuși, consumul de peniciline reprezintă în continuare mai mult de jumătate din consumul total de antibiotice din România (52%). Cu acest nivel, consumul de peniciline raportat la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană, fiind al treilea cel mai ridicat dintre cele raportate pentru anul 2017, în urma Spaniei și Franței (Grecia nefiind inclusă în analiză). De altfel, în perioada 2011-2017 România s-a situat în mod constant printre primele patru state cu cele mai mari consumuri de peniciline.

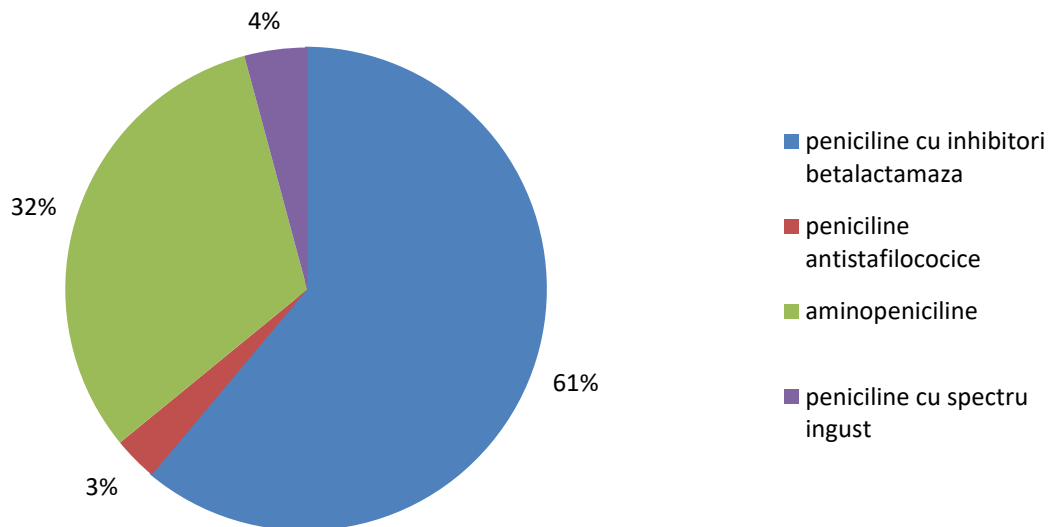
Figura 5. Dinamica utilizării penicinelor în România



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 6.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 9,63 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 5 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,66 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,47DDD/1000 loc/zi

Figura 6. Penicilinele utilizate în România în 2017



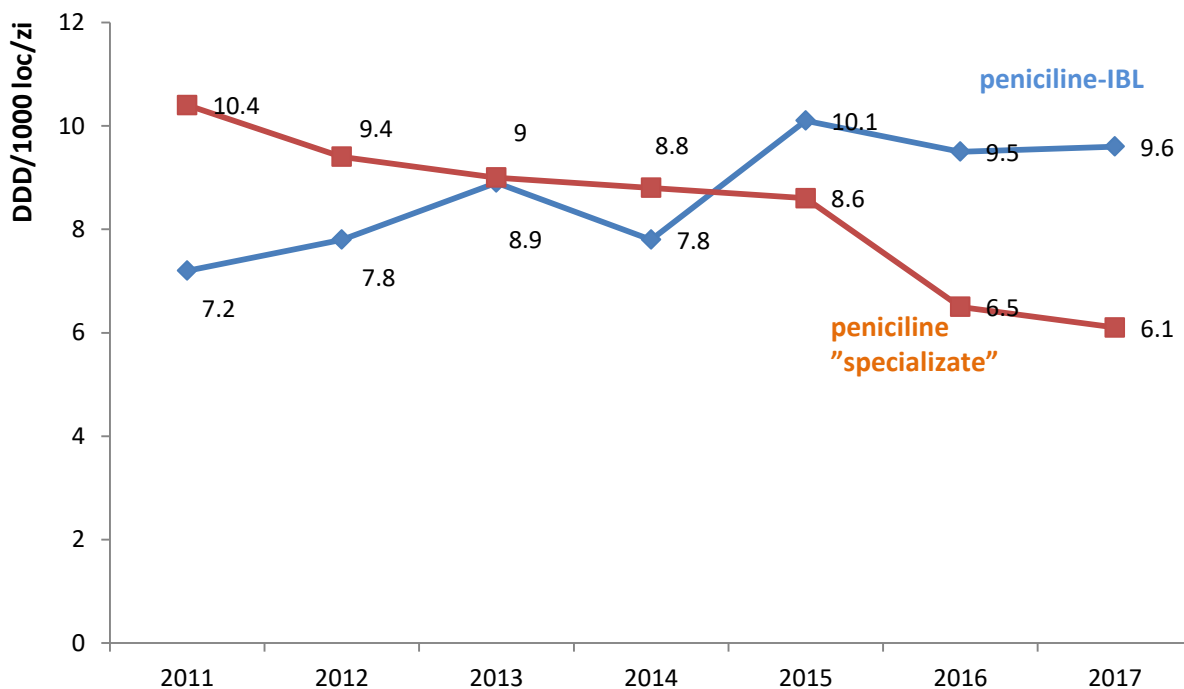
Dintre toate penicilinele utilizate cele mai multe sunt peniciline cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze (mai ales amoxicilină-acid clavulanic), cu spectru mai larg față de celelalte peniciline. Scăderea înregistrată în 2016 a fost parțial anulată în 2017, când consumul lor a crescut cu 0,10 DDD/1000loc/zi față de anul precedent, iar ponderea din totalul consumului de peniciline a fost de 61%. Evoluția din perioada 2011-2017 a fost crescătoare: de la 40,9% (2011) la 61% (2017) din totalul penicinelor, respectiv de la 7,22 DDD/1000loc/zi (2011) la 9,63 DDD/1000loc/zi (2017), cu un maxim atins în anul 2015, $R^2=0,70$. În schimb, celelalte peniciline (cele sensibile la penicilinază și cele antistafilococice) au cunoscut o scădere constantă a volumului consumului lor, de la 10,4 DDD/1000loc/zi la 6,13 DDD/1000loc/zi, $R^2=0,90$.

Aceste evoluții sunt dificil de explicat din punct de vedere medical, având în vedere că penicilinele cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze:

- nu aduc un plus față de aminopeniciline sau față de oxacilină în infecții cu coci Gram-pozitivi (streptococice, pneumococice, enterococice, respectiv stafilococice)
- exercită presiune de selecție a multirezistenței asupra *Enterobacteriaceaelor* atât de frecvent implicate în infecții comunitare (urinare, digestive).

În schimb o explicație ar putea-o constitui prejudecata conform căreia penicilina, oxacilina și ampicilina sunt antibiotice desuete.

Figura 7. Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2017



c. Alte beta-lactamine (J01D)

Celelalte beta-lactamine (cefalosporine și carbapeneme) au însumat 4,97DDD/1000loc/zi, reprezentând 16,4% din totalul consumului de antibiotice din România în 2016, ceea ce le menține drept a doua categorie cea mai folosită de antibiotice la noi. Deși s-a înregistrat o ușoară scădere față de 2014-2015, se menține tendința de creștere a utilizării cefalosporinelor pe intervalul 2011-2017 (figura 8).

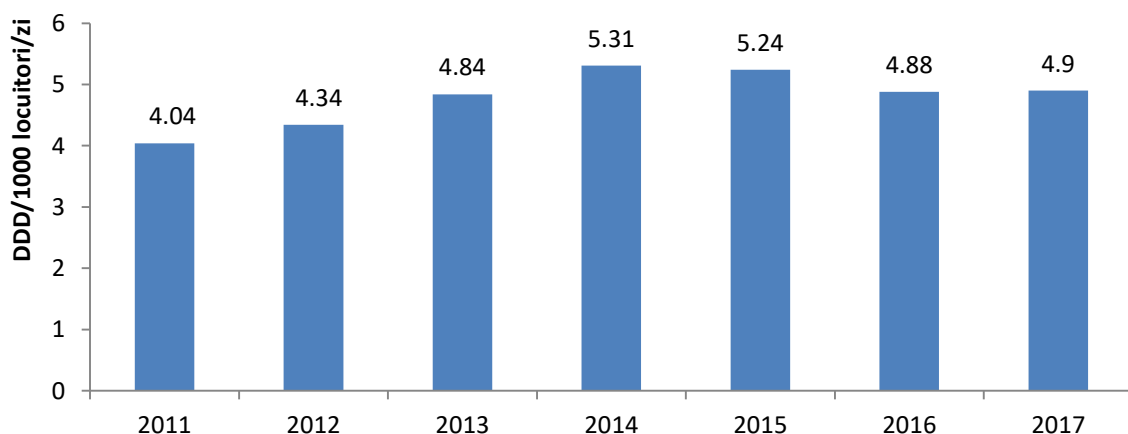
Distribuția pe categorii a cefalosporinelor utilizate în anul 2017 a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,21 DDD/1000 loc/zi (4,2% din total)
- cefalosporine de generația a 2-a: 3,41 DDD/1000 loc/zi (69,6% din total)
- cefalosporine de generația a 3-a: 1,25 DDD/1000locuitori/zi (25,5% din total)
- cefalosporine cuplate cu inhibitori de beta-lactamază (cefoperazona-sulbactam): 0,021 DDD/1000 loc/zi (0,4% din total).

În plus, a fost înregistrat un minim consum de cefalosporine de generația a 4-a, ceftarolină și ceftolozan-tazobactam, în total 7212 DDD (0,001 DDD/1000loc/zi).

Asemenea penicinelor, și în cadrul categoriei cefalosporinelor are loc un proces nedorit de trecere de la utilizarea de antibiotice cu spectru îngust la unele cu spectru mai larg (figura 9). Consumul total de cefalosporine a crescut în perioada 2011-2017, chiar dacă în ultimii doi ani ai intervalului s-au înregistrat valori mai scăzute față de 2014-2015; creșterea s-a produs pe seama utilizării cefuroximei și a ceftriaxonei, chiar dacă în anul 2017 a continuat să scadă consumul ambelor antibiotice, cu 0,49DDD/1000loc/zi, respectiv cu 0,04DDD/1000loc/zi mai mic față de maximele atinse în 2014, respectiv în 2015. Această situație contribuie la selectarea de germeni cu probleme serioase de rezistență la antibiotice (de ex *Enterobacteriaceae* producătoare de ESBL).

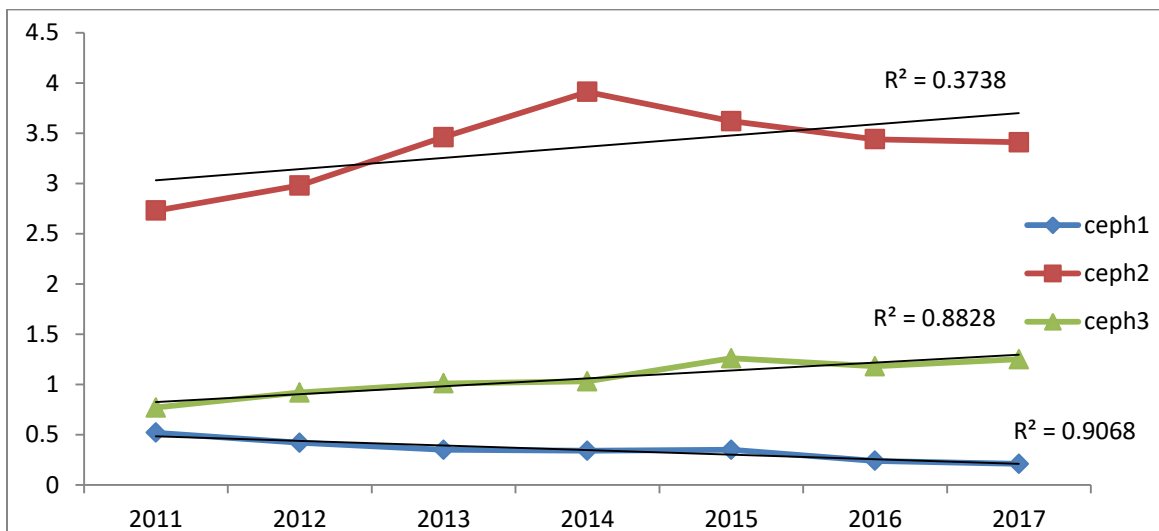
Figura 8. Dinamica utilizării cefalosporinelor în România



Dacă în 2016 se constata pentru prima dată o scădere a consumului de cefoperazonă-sulbactam, un antibiotic care nu este folosit în marea majoritate a statelor UE/EEA și care produce probleme serioase legate de selecția de germeni rezistenți, fără a aduce în schimb un

beneficiu clinic sporit față de antibiotice cu spectru de activitate mai îngust, în 2017 consumul acestuia a cunoscut un nou maxim pentru perioada analizată.

Figura 9. Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2017)



Carbapenemele sunt antibiotice de salvare pentru infecțiile severe cu bacili Gram-negativi. De aceea, utilizarea lor este urmărită cu atenție la nivel mondial, astfel încât să se poată interveni pentru limitarea erodării eficienței lor. În anul 2016, ECDC a publicat un *policy briefing* privind emergența rezistenței bacteriene la antibiotice de salvare și necesitatea de a interveni pentru a stopa această evoluție; carbapenemele și colistinul sunt antibioticele la care face referire acest document (2). În România consumul de carbapeneme a fost în 2017 de 0,069 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 17% față de anul anterior și de 3 ori față de anul 2011 (figura 10), tendința crescătoare fiind stabilă și semnificativă, $R^2=0,97$; este al doilea an în care nivelul consumului în România depășește media UE/EEA și ne plasează pe locul 9-12 între statele ESAC Net. Tendință crescătoare semnificativă pe intervalul 2011-2017 au înregistrat-o meropenemul, cu $R^2=0,93$ și imipenemul, cu $R^2=0,95$; pentru ertapenem tendința crescătoare este mai puțin evidentă (figura 11). Evoluția consumului fiecărei carbapeneme reflectă în bună măsură modificările de preț și modul de promovare al acestora: imipenemul a fost primul care a pierdut protecția produsului original și pentru care au apărut generice, mai recent și pentru meropenem există generice, ceea ce a redus costul terapiei zilnice; în schimb, întrucât până în 2018 este disponibil doar produsul original pentru ertapenem, o explicație de analizat pentru creșterile consumului acestuia este eficiența promovării sale.

Figura 10. Evoluția consumului de carbapeneme în România vs UE/EEA (2011-2017)

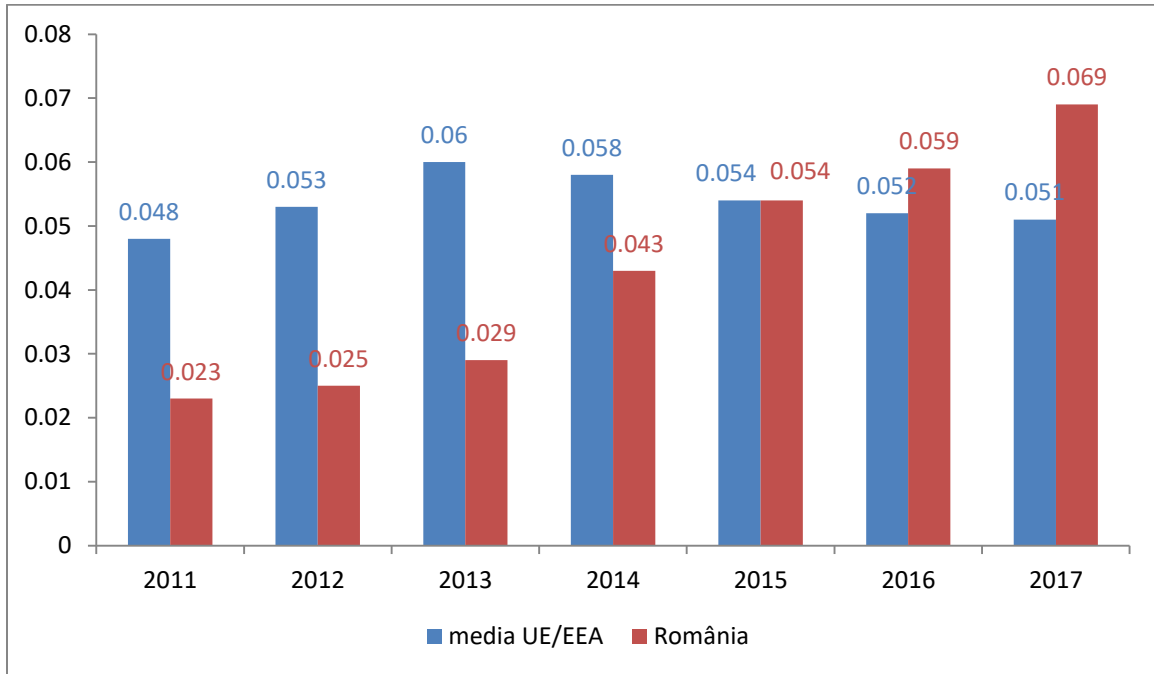
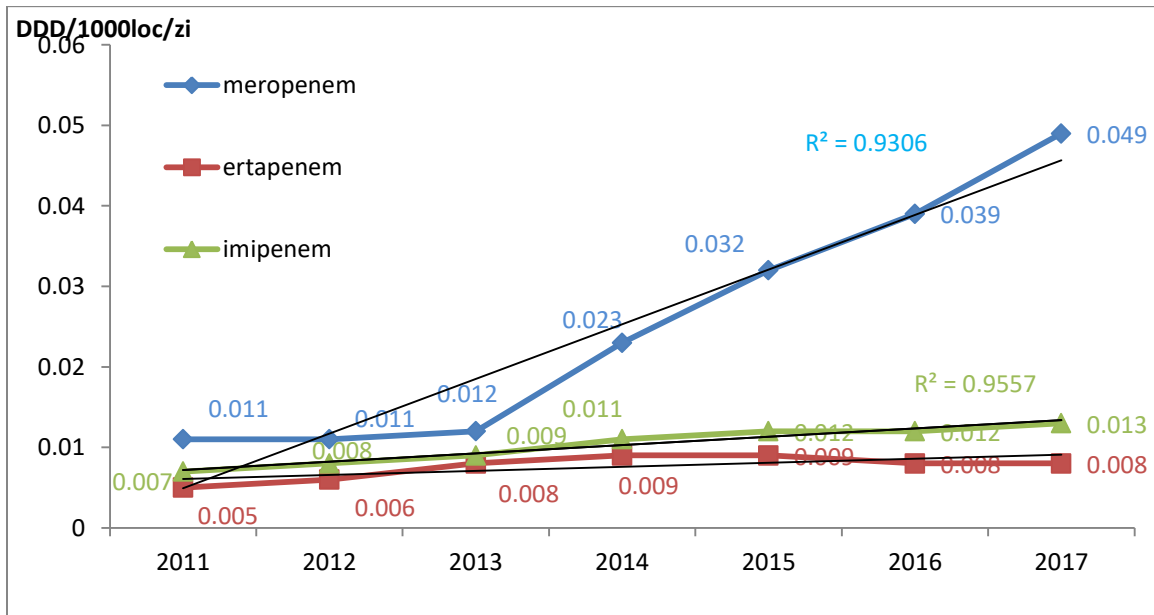


Figura 11. Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2017)



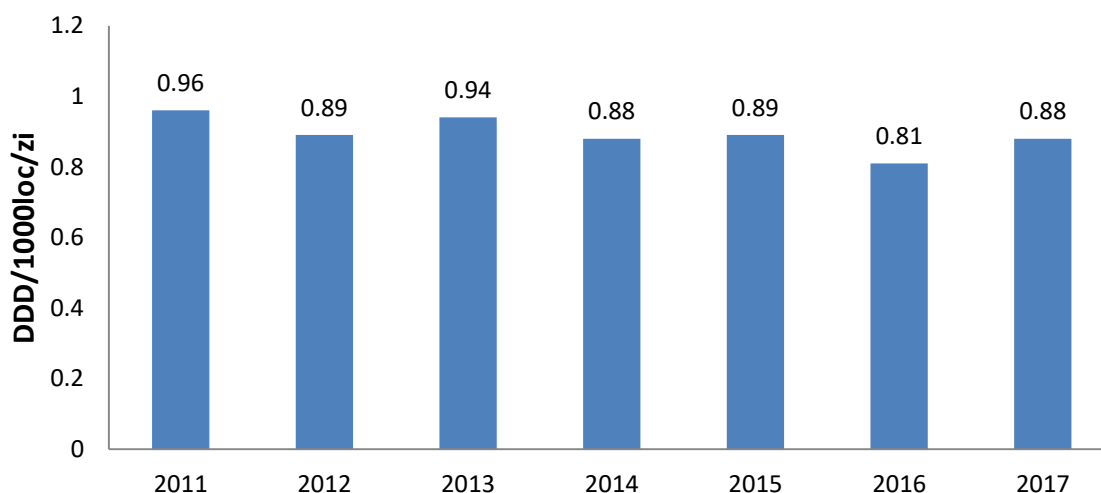
Anul 2015 a fost primul în care consumul de carbapeneme în România a egalat media statelor europene; de aceea, nu numai nivelul consumului de carbapeneme pare să fi fost cauza procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze, ci și precaritatea

măsurilor luate pentru împiedicarea transmiterii interumane a acestor bacterii (în special în secția de Boli Infecțioase și ATI).

d. Sulfamide și trimetoprim (J01E)

Consumul de sulfamide asociate sau nu cu trimetoprim a cunoscut un declin ușor în perioada 2011-2017 (figura 12). În anul 2017 România avea al 4-lea consum la 1000 locuitori între statele care au raportat date la ESAC Net. Aproape întreg consumul din categoria J01E este reprezentat de cotrimoxazol (99,3%).

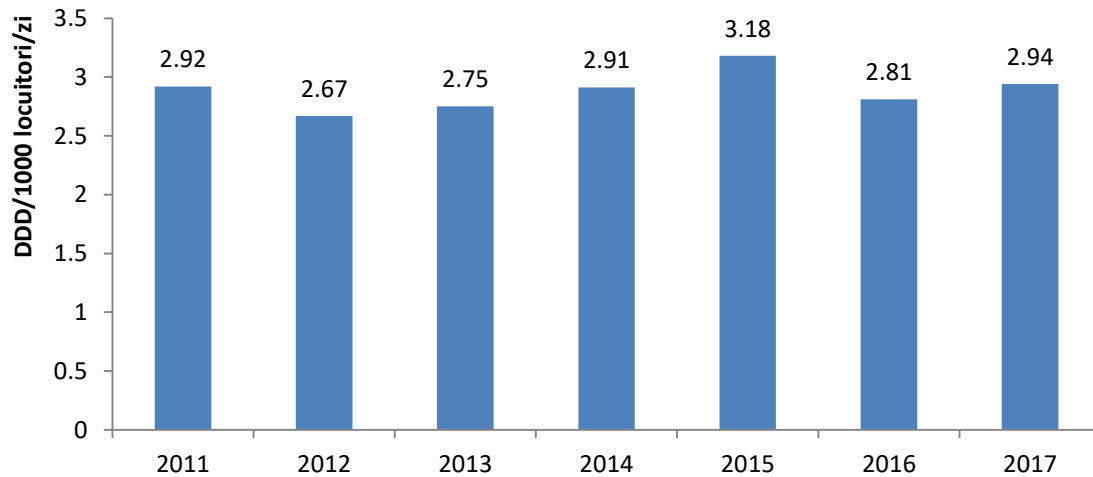
Figura 12. Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România



e. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 9,70% din consumul de antibiotice. Această pondere le plasează pe a 4-a poziție între grupele de antibiotice analizate (după peniciline, cefalosporine și chinolone), în timp ce în majoritatea statelor europene ele sunt pe al doilea loc, după una dintre categoriile de beta-lactamine (fie peniciline, fie cefalosporine). Perioada 2011-2015 a cunoscut o creștere lentă a consumului acestor antibiotice, tendință inversată în 2016 și reluată în 2017, chiar dacă nu a fost atins nivelul din 2015. Această situație este corelată cu diminuarea utilizării produselor de administrare orală, posibil prin eliminarea parțială a utilizărilor nejustificate în infecții respiratorii și ORL. De altfel, consumul de macrolide și lincosamide din România s-a aflat sub media europeană pentru anii 2011-2016, iar în anul 2017 înregistra al 12-lea consum dintre cele 27 de state care au comunicat date către ESAC Net.

Figura 13. Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor



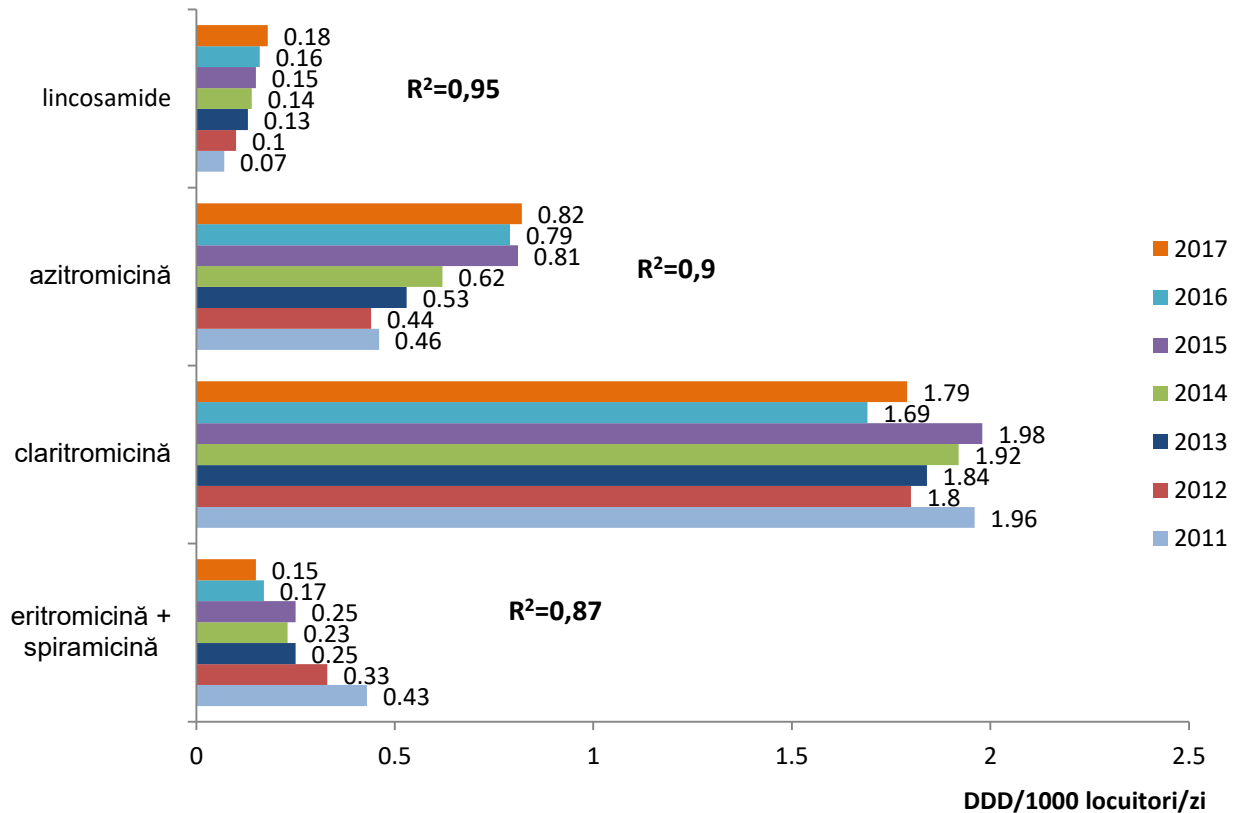
Distribuția pe categorii este (figura 14):

- macrolide: 2,76 DDD/1000 loc/zi (93,9% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,18DDD/1000 loc/zi (6,1% din totalul categoriei).

Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, rovamicină): 0,15 DDD/1000 loc/zi, 5,4% din totalul macrolidelor; tendința de scădere este constantă, fiind considerate antibiotice învechite
- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,79DDD/1000 loc/zi (64,9% din totalul macrolidelor); utilizarea claritromicinei este mai redusă față de anii 2011-2015, din cauza înlocuirii sale cu azitromicină sau, mai puțin, cu clindamicină, fluorochinolone antipneumococice sau doxiciclină în infecțiile în care se estimează un risc de rezistență bacteriană la macrolide
- macrolide cu durată prelungită de acțiune (azitromicină): 0,82 DDD/1000 loc/zi, 29,7% din totalul macrolidelor, menținându-se o tendință de creștere pe întreaga perioadă 2011-2017, $R^2=0,90$.

Figura 14. Evoluția consumului unor macrolide și lincosamide (2011-2017)



Datele existente indică încă o utilizare preferențială a claritromicinei, ceea ce reprezintă un risc suplimentar de inducere a rezistenței la întreg grupul de antibiotice macrolide-lincosamide-streptogramine-ketolide. În schimb, utilizarea macrolidelor cu durată scurtă de acțiune este tot mai redusă, din cauza necesității administrării de mai multe prize zilnice și consecință a promovării mult mai intense a celorlalte tipuri de macrolide (figura 13).

Consumul de clindamicină este în continuare redus, chiar dacă într-o creștere ușoară, reflectând reticențele care au persistat în România în legătură cu utilitatea acestui antibiotic apărut târziu pe piața românească (din anul 2002) și despre care se cunoștea mai ales implicarea în apariția de diaree postantibiotică și mai puțin eficiența sa în infecții osteoarticulare, în faringite recidivante sau ca alternativă la pacientul alergic la peniciline în infecții de severitate ușoară-medie. În plus, la limitarea utilizării sale se adaugă în prezent și erodarea eficienței în urma utilizării extensive a claritromicinei, inclusiv constatarea unei ponderi foarte ridicate a tulpinilor de coci Gram-pozitivi aparent sensibile, dar care au rezistență inductibilă față de aceasta.

f. Chinolone (J01M)

Chinolonele cu 3,26 DDD/1000loc/zi au reprezentat 10,75% din totalul consumului de antibiotice în 2017, ceea ce le situează drept a treia cea mai folosită categorie; față de anul

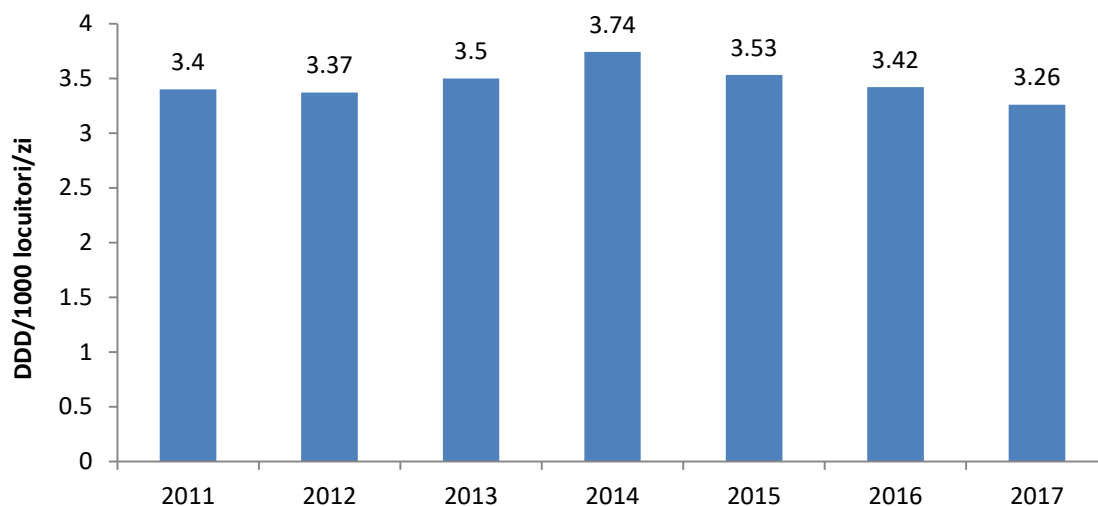
precedent s-a înregistrat o scădere ușoară, de 0,16DDD/1000loc/zi (figura 15). Nivelul consumului este unul dintre cele mai ridicate din Europa: al 3-lea nivel de consum în anii 2011-2013 și în 2015-2016, respectiv al doilea în 2014 și în 2017.

Dintre diversele chinolone au fost utilizate (figura 16):

- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacină): 0,70 DDD/1000 locuitori/zi (21,5%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacină, ofloxacină, levofloxacină): 2,51 DDD/1000loc/zi (76,8%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacină): 0,05DDD/1000loc/zi (1,7%).

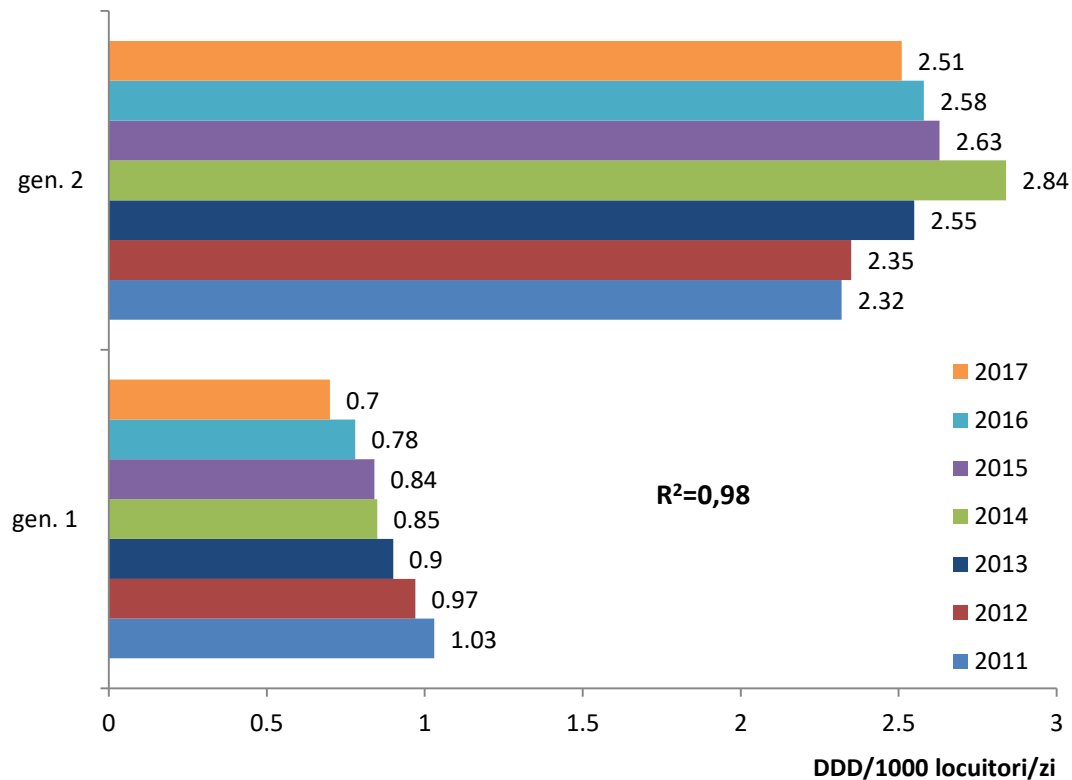
O încadrare perfectă a chinolonelor în generații este imposibil de realizat. Am adoptat pentru acest an clasificarea chinolonelor folosită de ESAC Net, care include levofloxacină în generația a 2-a și nu în cea de a 3-a; argumentele în favoarea acestei modificări sunt: posibilitatea utilizării levofloxacină în infecții urinare (și nu doar în infecții respiratorii și în sfera ORL) ceea ce se reflectă în tendința de înlocuire în prescripții a ciprofloxacină cu levofloxacină (după apariția genericilor de levofloxacină) și efectul mai redus antipneumococic al levofloxacină în raport cu chinolonele antipneumococice.

Figura 15. Dinamica utilizării de chinolone în România



Se menține o tendință de scădere continuă a consumului de chinolone de prima generație, $R^2=0,98$; în schimb consumul chinolonelor din generația a 2-a nu și-a menținut tendința crescătoare, scăzând în special pe seama chinolonelor de administrare orală. Dintre toate chinolonele în uz, ciprofloxacină a rămas cea mai utilizată: 1,36 DDD/1000loc/zi (41,7% din totalul clasei), în scădere față de anii precedenți, $R^2= 0,58$. În paralel se constată creșterea constantă a utilizării levofloxacină: de la 0,24 DDD/1000 loc/zi (2011) la 0,95 DDD/1000 loc/zi (2017), $R^2= 0,96$.

Figura 16. Evoluția consumului unor chinolone în funcție de tipul de generație (2011-2017)



g. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2016 a fost de 0,21 DDD/1000 loc/zi (0,70% din totalul consumului de antibiotice). A continuat scăderea utilizării acestor antibiotice. Pentru întreaga perioadă 2011-2016 s-a înregistrat o scădere cu 54,9% a consumului acestor antibiotice. Dintre aminoglicozide, gentamicina a fost cea mai utilizată (85,6%).

- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,13 DDD/1000 loc/zi în 2017, ceea ce reprezintă 0,42% din totalul consumului de antibiotice. Ele sunt principalele opțiuni de tratament pentru episoadele izolate de cistită acută și pentru bacteriuriile asimptomatice cu indicație de tratament, întrucât concentrează foarte bine urinar fără a difuza semnificativ în restul organismului. Din păcate sunt mult prea puțin prescrise în România față de nivelul real al indicațiilor lor. În schimb, alte antibiotice, cu risc ridicat de a genera dismicrobisme în diverse zone ale organismului și de a selecta germeni rezistenți sunt utilizate în exces în cistite (chinolone, cefalosporine, aminopeniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamaze). În perioada 2011-2017 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,13 DDD/1000 loc/zi, $R^2=0.97$; cu toată această creștere, volumul consumului indică o rată de conformare extrem de redusă la recomandările de tratament ale infecțiilor urinare.

- Antibiotice „intestinale” (rifaximin, fidaxomicină, nifuroxazid, metronidazol) au reprezentat 3,91% din consumul total de antibiotice (1,19 DDD/1000 loc/zi). Având indicații multiple, nu toată cantitatea de metronidazol a fost utilizată pentru tratamentul unor infecții cu *Clostridium difficile*; este imposibil de a estima în ce proporție a fost folosit metronidazolul în această indicație, însă în mod cert în perioada actuală reprezintă principala sa utilizare. În perioada 2011-2017 a existat o creștere cu 83% a consumului acestor antibiotice, în principal prin creșterea utilizării rifaximinei; tendința crescătoare a fost semnificativă pentru cei șase ani, $R^2=0,99$.

h. Antibiotice de salvare

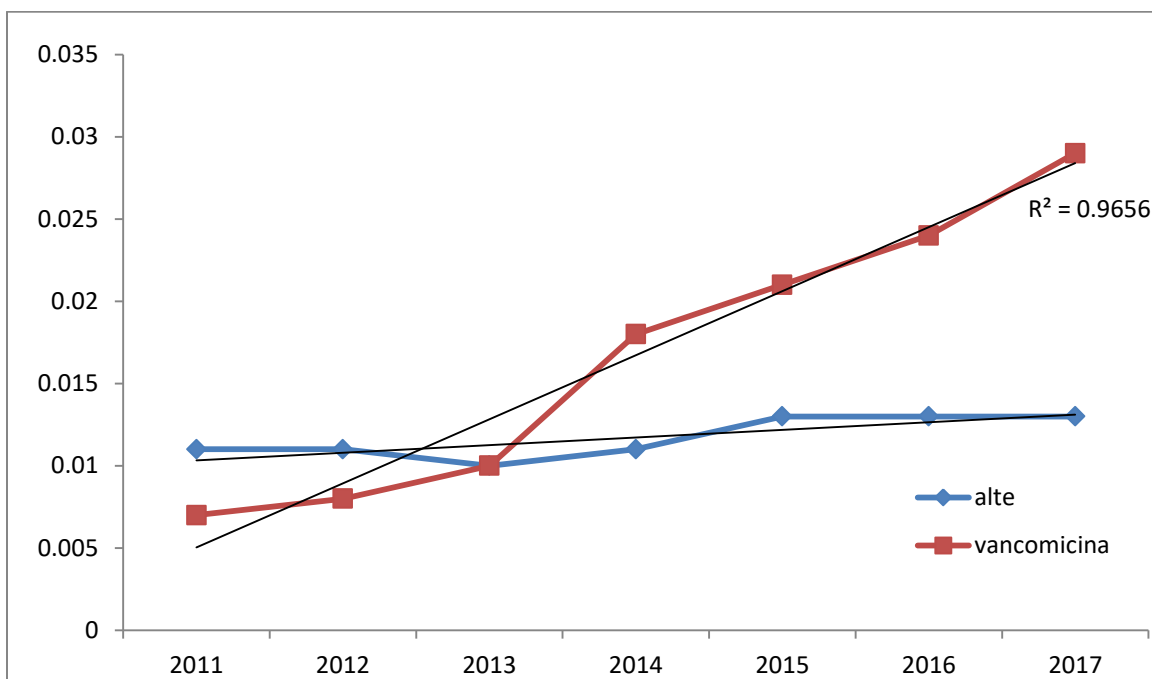
Emergența germenilor MDR ca etiologie a infecțiilor a determinat o preocupare majoră pentru salvarea antibioticelor de rezervă/de salvare. Între acestea se află antibiotice cu diferite încadrări ATC, care pot fi grupate în raport cu activitatea lor antimicrobiană

- Antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții determinate de coci Gram pozitivi multirezistenți: glicopeptide, oxazolidinone, daptomicină, ceftarolină, TMP/SMX, rifampicină
- Antibiotice de rezervă/de salvare pentru infecții determinate de bacili Gram negativi multirezistenți: carbapeneme, piperacilină-tazobactam, cefalosporine de generația 3-4 (cu sau fără IBL), colistin, tigeciclină, TMP/SMX, fosfomicină.

Antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții determinate de coci Gram pozitivi cu probleme importante de rezistență la antibiotice MDR (MRSA, ARE, *S pneumoniae* MDR)

În această categorie vor fi analizate glicopeptidele, linezolidul, tedizolidul, daptomicina, dalbavancina și ceftarolina; consumul lor total în anul 2016 a însumat 0,042 DDD/1000loc/zi, continuând o tendință de creștere evidentă pentru perioada 2011-2016, $R^2=0,96$. Deși există și alte antibiotice care sunt utilizate în infecții determinate de astfel de germeni (rifampicină, cotrimoxazol, aminoglicozide), faptul că ele au și alte indicații generează o incertitudine privind consumul de antibiotice pentru infecții generate de coci Gram pozitivi MDR. Totuși este plauzibil că datele prezentate sunt supraevaluate, deoarece vancomicina este tot mai frecvent folosită drept tratament al ICD, iar în perioada 2011-2017 creșterea de consum în acest grup a fost determinată de vancomicină (figura 17).

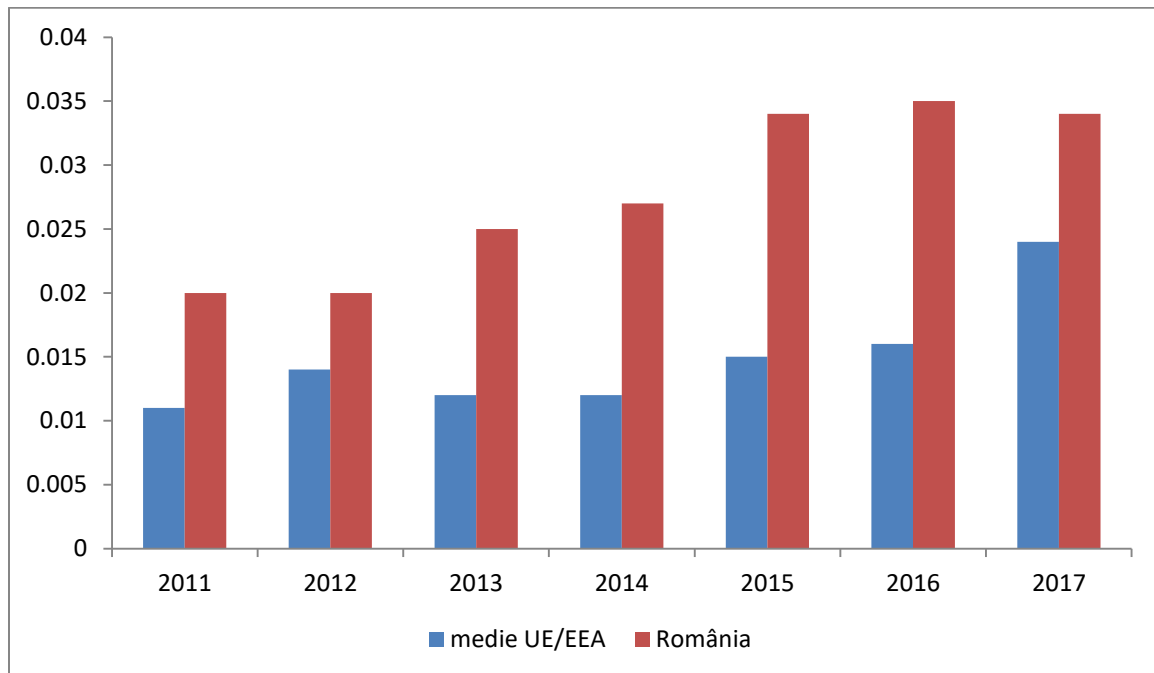
Figura 17. Consumul de antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții cu coci Gram pozitivi (2011-2017)



Antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții determinate de bacili Gram negativi MDR

Pentru această categorie ECDC subliniază importanța păstrării eficienței în perioada actuală, în special pentru carbapeneme și colistin. În ceea ce privește consumul de colistin, acesta a înregistrat o creștere cu 70% în perioada 2011-2016, de la 0,020 DDD/1000loc/zi (2011) la 0,035 DDD/1000loc/zi, dar în anul 2017 nivelul consumului a fost aproape similar celui din 2016, cu 0,034 DDD/1000loc/zi; în perioada 2015-2017 creșterea consumului de colistin a fost mai rapidă în alte state europene confruntate cu creșterea rezistenței BGN la carbapeneme așa încât începând din 2016 România nu s-a mai situat între primele trei locuri în statele ESAC Net; am avut al 7-lea consum de colistin în 2016, iar în 2017 ne-am situat pe poziția a 3-a (dar două state mari consumatoare de colistin, Grecia și Slovacia nu au comunicat valorile consumului lor). Această plafonare a consumului a făcut să ne apropiem de media europeană, pe care o depășeam de 2,2 ori în 2016, dar numai de 1,4 ori în 2017 (figura 18). Explicația acestui consum este legată de emergența infecțiilor cu germeni Gram-negativi rezistenți la carbapeneme (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), dar și de excese de utilizare în cazul evidențierii de colonizări cu astfel de germeni.

Figura 18. Consumul de colistin în România și în Europa (2011-2017)

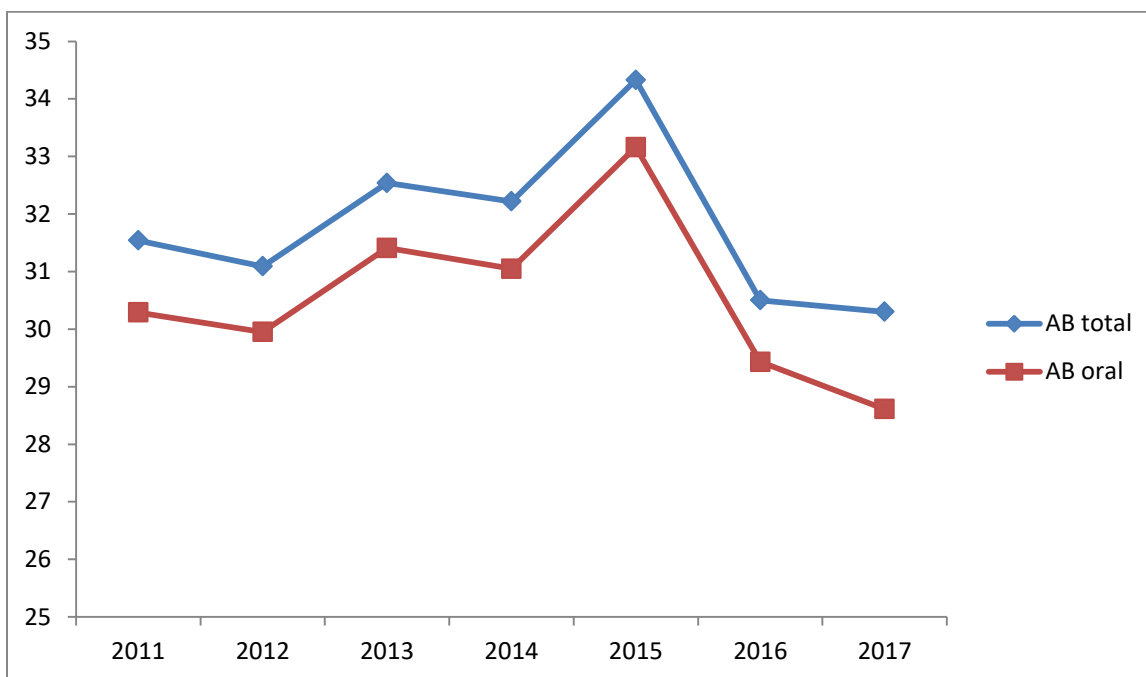


i. Utilizarea antibioticelor sistemice în funcție de calea de administrare

Consumul de antibiotice de administrare orală a reprezentat în perioada 2011-2016 o cotă aproape constantă de 96% (2011) – 94,3% (2017) din totalul consumului de antibiotice sistemice. De aceea, scăderea consumului de antibiotice în anii 2016-2017 s-a realizat în cea mai mare parte prin scăderea consumului de antibiotice de administrare orală (figura 19). Este probabil ca la această evoluție să fi contribuit mai mulți factori:

- Limitarea eliberării de antibiotice fără prescripție medicală în farmaciile cu circuit deschis, de la o estimare de 21% (2010) și 20% (2013) la doar 16% (2016) din totalul antibioticelor utilizate în România, conform datelor publicate în Eurobarometrele "Antimicrobial resistance" (ceea ce ne-a făcut să cedăm Greciei primul loc între statele Uniunii Europene în această privință)
- Campaniile de informare ale publicului și ale prescriptorilor, inclusiv "Nu antibiotice la-nțâmplare", derulată cu girul Ministerului Sănătății, care au generat o mai bună conștientizare a riscurilor legate de utilizarea antibioticelor

Figura 19. Consumul de antibiotice sistemice în România – ponderea formelor de administrare (2011-2017)



Indicatori de calitate

1) indicatori de calitate ai consumului de antibiotice în comunitate validați de ESAC

Dintre cei 12 indicatori de calitate ai utilizării antibioticelor în comunitate, au putut fi calculați doar primii 10; pentru variația sezonală a consumului total de antibiotice și a celui de chinolone nu am avut date care să ne permită evaluarea lor. Există un factor de eroare legat de faptul că am utilizat datele consumului total de antibiotice, dar dimensiunile erorii sunt limitate, ponderea componentei spitalicești nedepășind 7-9% din totalul consumului în statele UE/EEA.

Indicatorii reflectă :

a. valori ale consumului la 1000 locuitori (5 indicatori): cu excepția consumului de macrolide unde ne-am situat în anul 2017 în a doua quartilă a ierarhiei europene (locurile 10-12), în rest consumul din România a fost în unul dintre primele cinci locuri pentru consumul total de antibiotice, consumul de peniciline, de cefalosporine și chinolone (la ultimele două pe locul 2), ceea ce traduce o prescriere excesivă de antibiotice și în special a celor cu risc major de selecție a rezistenței bacteriene

b. consumuri relative ale grupelor de antibiotice (4 indicatori)

- peniciline cu spectru îngust (singurul indicator pentru care o valoare mai ridicată indică un risc mai redus de efecte colaterale): reprezintă 2,3% din totalul consumului de antibiotice, o pondere similară celei din 2016. Pentru anul 2017 această valoare ne plasează pe locurile 14-15 între statele UE/EEA

- peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, cefalosporine de generația 3-4, fluorochinolone: în anul 2017 ne-am situat cu fiecare dintre aceste categorii de antibiotice în jumătatea nefavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (chiar în ultimul sfert pentru cefalosporine – locul 2 și chinolone – locul 6)

Această situație reflectă o dispersie a prescrierii excesive a antibioticelor cu spectru larg (fără o dominanță la nivel național a uneia sau alteia dintre categorii).

c. ponderea antibioticelor cu spectru larg (1 indicator)

Calculat ca raport între antibioticele cu spectru larg (cefalosporine de generații 3-4, peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, macrolide cu spectru extins) și cele cu spectru îngust (cefalosporine de generația 1, eritromicină, penicilina V și similare), a avut în 2017 o valoare de 17,9, în creștere față de 16,6 (2016), 13,2 (2015), 11,9 (2014), de 11,1 (2013), de 8,4 (2012) și de 6,4 (2011). Raportul nu are o valoare și mai mare datorită dispersiei mari a antibioticelor utilizate, incluzând folosirea celor cu spectru îngust (mai ieftine și deci mai accesibile persoanelor cu venituri mici din România), dar tendința către utilizarea preferențială a antibioticelor cu spectru larg este tot mai evidentă, $R^2=0,98$.

2) utilizarea antibioticelor cu risc major de a induce infecții cu *Clostridium difficile*

Începând cu anul 2011 în România s-a constatat emergența ICD. Antibioticele cu cel mai mare risc de a declanșa această infecție sunt fluorochinolonele, cefalosporinele de generații 2-4, carbapenemele și clindamicina; de aceea, reducerea consumului lor este de dorit pentru a limita incidența acestor infecții. În mod contrar acestui principiu de intervenție pentru limitarea numărului de ICD, în anii 2011-2014 a crescut consumul acestor antibiotice cu 26,4%, de la 7,01 DDD/1000 loc/zi (2011) la 7,42 DDD/1000 loc/zi (2012), 8,13 DDD/1000 loc/zi (2013) și 8,89 DDD/1000loc/zi în 2014; în ultimii trei ani analizați, 2015-2017 s-a înregistrat o ușoară scădere, la 8,62DDD/1000loc/zi, 8,25 DDD/1000loc/zi și 8,20 DDD/1000loc/zi. Exprimată prin ponderea în consumul total de antibiotice (pentru a elimina impactul fluctuației consumului total și a evalua preferința pentru antibiotice cu risc maxim de a declanșa ICD) se observă însă menținerea unui trend crescător pentru perioada 2011-2016: de la 22,2% în 2011 la 27% în 2017, $R^2=0,68$.

2. Rezistența bacteriană la antibiotice

În continuare, pentru rezistența bacteriană, și în anul 2017 putem furniza date doar despre tulpini implicate în infecții invazive, izolate prin hemoculturi sau culturi LCR, pentru speciile raportate în cadrul sistemului de supraveghere EARS-Net. Datele au fost colectate de către Institutul Național de Sănătate Publică de la 14 spitale din țară:

- București (5 spitale): Spitalul de Urgență Elias, Spitalul CC Iliescu, Spitalul Colțea, Institutul Național de Boli Infecțioase Matei Balș, Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș
- Moldova (4 spitale): Spitalul Județean de Urgență Iași, Institutul Parhon Iași, Spitalul Județean de Urgență Bacău și Spitalul de Boli Infecțioase Sf Parascheva din Iași
- Transilvania și Banat (5 spitale): Spitalul Județean de Urgență din Cluj, Spitalul Județean de Urgență Târgu Mureș, Spitalul Județean Târgu Mureș, Spitalul de Boli Infecțioase din Cluj și Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș din Timișoara

Aceste spitale (toate unități publice) reprezintă aproximativ 4% din totalul spitalelor publice și aproape 3% din totalul spitalelor publice și private; totuși, faptul că între aceste spitale se află 5 spitale de boli infecțioase și alte spitale cu volum de servicii medicale extrem de ridicat constituie un argument că de fapt este analizată o proporție mult mai mare de din totalul tulpinilor izolate din infecții invazive la nivel național. În plus s-a urmărit includerea de laboratoare ce pot furniza date microbiologice valide, așa încât baza de selecție a fost mult redusă. De menționat că nu au fost luate în considerare date de la alte spitale care au furnizat mai puțin de 10 izolate.

Au fost analizate în mod global datele privind rezistența bacteriană și modalitățile de testare ale acesteia; pentru speciile bacteriene din care au fost analizate cel puțin 200 de izolate s-au efectuat analize comparative privind nivelurile de rezistență în diverse regiuni ale țării.

Variațiile nivelurilor de rezistență față de anii precedenți pot fi în oarecare măsură explicate și de modificarea bazei de selecție a datelor (neparticiparea a trei spitale care au furnizat date în anul 2015 și două spitale nou incluse).

Coci Gram-pozitivi

a. Enterococi

Enterococii fac parte dintre comensalii florei intestinale și sunt considerați germeni cu o virulență redusă. Totuși, în condiții de afectare a mecanismelor de apărare locale intestinale (inflamații cronice, intervenții chirurgicale, neoplazii intestinale) acești germeni pot cauza infecții invazive, mai ales la vârstnici: endocardite, septicemii, supurații intraabdominale. Infecțiile enterococice invazive sunt determinate aproape exclusiv de două specii, *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*. În ultimele trei decenii s-a constatat o creștere constantă a incidenței acestor infecții, fenomen cauzat de creșterea populației ce prezintă factorii de risc amintiți. Enterococii au o rezistență intrinsecă la diverse categorii de antibiotice, cum ar fi cefalosporinele și aminoglicozidele (la doze utilizate clinic); în plus, ei pot dobândi relativ facil, mecanisme de rezistență față de peniciline, glicopeptide și aminoglicozide. Rezistența față de

peniciline este cauzată cel mai adesea de modificarea proteinelor țintă (în special PBP5) și extrem de rar de producția de beta-lactamaze, ceea ce se transpune clinic în lipsa unui beneficiu evident al asocierilor de penicilină cu inhibitori de beta-lactamaze (ampicilină-sulbactam, amoxicilină-clavulanat) față de aminopeniciline.

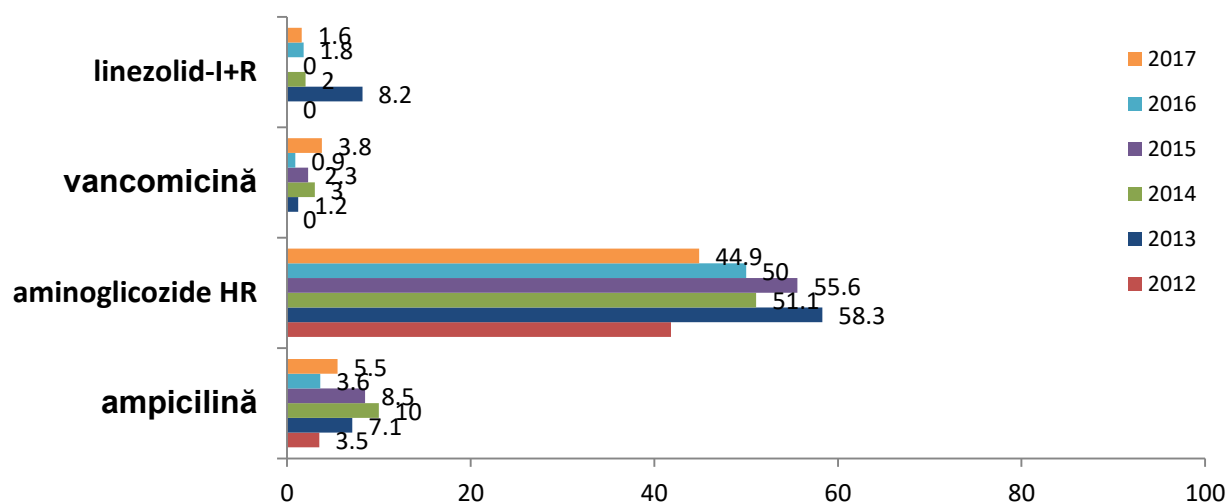
Enterococcus faecalis

În anul 2016, toate cele 14 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat *Enterococcus faecalis*, un total de 131 izolate. Este astfel reluată tendința crescătoare a numărului de izolate pentru perioada 2012-2017, $R^2=0,82$.

- Nivelul sensibilității la ampicilină se menține ridicat: 94,5%, CI95% (89,1%; 97,3%)
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, un procent de 44,9% dintre cele 89 tulpini testate, CI95% (34%; 56%). Este al treilea cel mai ridicat nivel înregistrat în statele participante la EARS Net, după Italia și Letonia
- au fost comunicate două izolate cu sensibilitate diminuată la linezolid, câte unul la Cluj, respectiv Iași
- Au fost identificate patru izolate rezistente la vancomicină și teicoplanină: la trei pacienți îngrijiți la București și unul la Cluj, respectiv un izolat cu rezistență izolată la vancomicină, la un pacient îngrijit la Bacău.

Discuții: Deși activitatea *in vitro* a ampicilinei este în continuare foarte bună (peste 90% din tulpini), clinicienii au reticențe în a prescrie acest antibiotic util, necostisitor și slab inductor de rezistență bacteriană, preferând în antibiotice de rezervă, ceea ce continuă să mențină presiunea de selectare a rezistenței bacteriene față de acestea (glicopeptide, linezolid).

Figura 20. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecalis* 2012-2017

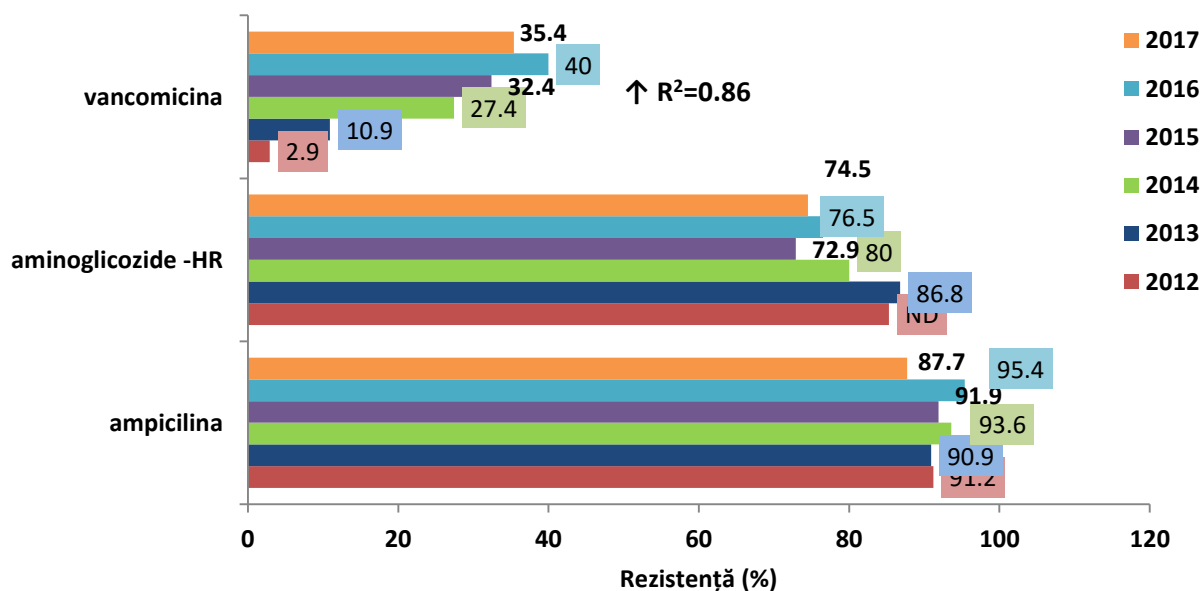


Enterococcus faecium

Rezistența față de glicopeptide a *Enterococcus faecium* fost descrisă de mai bine de trei decenii, dar frecvența ei la izolatele din Europa a fost extrem de redusă până în ultimii ani. Din păcate, prezența de tulpini rezistente la vancomicină a crescut semnificativ în perioada 2012-2017. Este astfel confirmat ritmul rapid de extensie a rezistenței la glicopeptide și dificultăți majore în a controla focarele de infecții intraspitalicești determinate de tulpini de *Enterococcus faecium* rezistente la vancomicină în absența unor măsuri susținute de limitare a transmiterii de germeni în mediu spitalicesc. În anul 2017, 13 dintre cele 14 laboratoare de spital participante la colectarea de date au identificat 65 de tulpini de *Enterococcus faecium*; este primul an în care se constată o scădere a numărului de izolate după o creștere continuă în perioada 2012-2016.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide este frecventă: 74,5% CI95% (61,1%; 84,5%)
- rezistența față de ampicilină este și ea aproape constantă: 87,7%
- a scăzut nesemnificativ proporția izolatelor rezistente la vancomicină: 35,4% CI95% (24,9%; 47,6%), $R^2=0,86$ pentru tendința crescătoare în perioada 2012-2017 (figura 21). Pentru al cincilea an consecutiv acest nivel depășește de mai mult de 2 ori media europeană, fiind al patrulea cel mai ridicat nivel dintre statele care comunică date la EARS Net, în urma Ciprului, Irlandei și Lituaniei (figura 22). Creșterea înregistrată în România este mult mai rapidă față de cea la nivel european
- au fost semnalate două tulpini cu rezistență la linezolid, câte una în Cluj și respectiv București

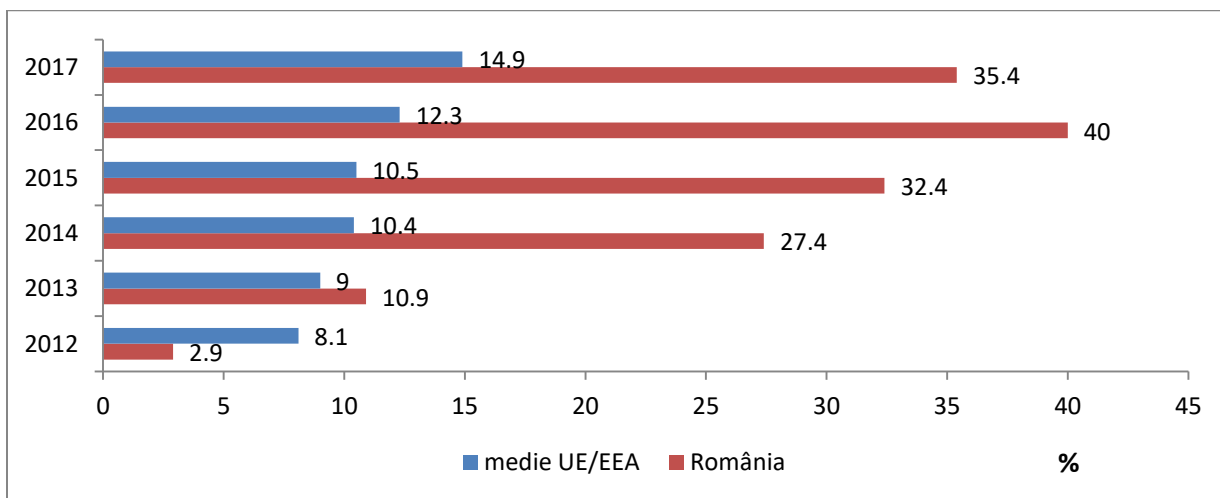
Figura 21. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2012-2017



Dintre cele 23 de izolate rezistente la vancomicină, 17 erau rezistente și la teicoplanină (van A). Distribuția geografică a izolațiilor rezistente la vancomicină a fost: București (9), Cluj (8), Mureș (5), Iași (1).

Discuții: Menținerea nivelurilor ridicate de rezistență la glicopeptide a *E faecium* impune adoptarea de măsuri care să limiteze transmiterea interumană a germenilor și utilizarea judicioasă a glicopeptidelor.

Figura 22. Rezistența *Enterococcus faecium* la vancomicină: România - comparativ cu UE/EEA



b. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae este o bacterie care colonizează arborele respirator superior, dar care poate determina și infecții invazive, meningite sau septicemii, mai frecvent la persoane imunodeprimite și la grupele de vârstă extreme. Gravitatea infecțiilor este variată, de la îmbolnăviri ușoare, rapid autolimitante, până la forme severe ce pot determina decesul pacientului. Vaccinarea împotriva infecțiilor invazive pneumococice a redus semnificativ numărul de forme severe de boală acolo unde s-a efectuat sistematic, cu deplasarea ponderii îmbolnăvirilor către serotipuri care nu sunt cuprinse în vaccin.

Principalele antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor pneumococice sunt:

- beta-lactaminele,
- macrolidele (în infecțiile cu severitate redusă la pacienți alergici la beta-lactamine),
- glicopeptidele (infecțiile severe produse de pneumococi rezistenți la beta-lactamine),
- fluorochinolonele "antipneumococice" (în cazul infecțiilor pneumococice în sfera ORL sau respiratorie având severitate moderată-mare).

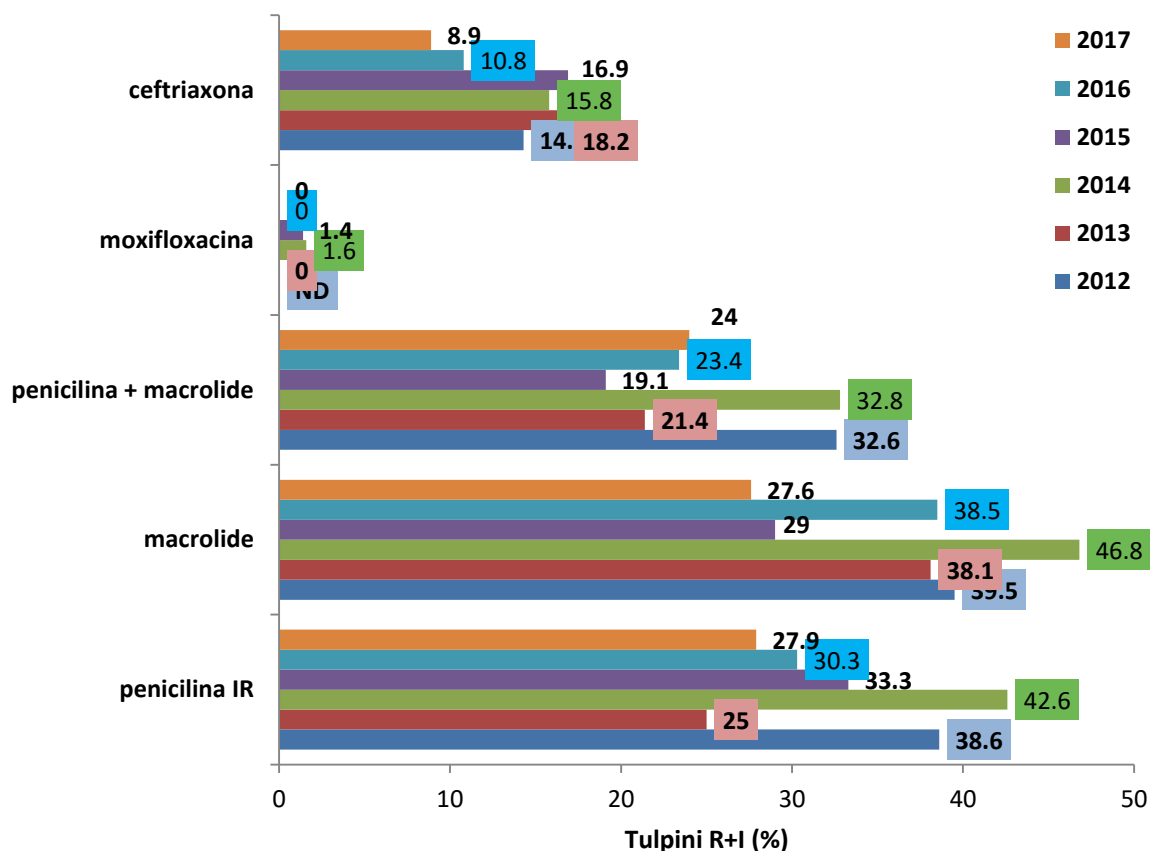
În anul 2017, 11 dintre cele 14 laboratoare participante au izolat 81 tulpini de *S pneumoniae* dintre care 30 de tulpini din LCR și alte 51 tulpini din hemoculturi. A fost cel mai mare număr de

izolate din perioada analizată, menținându-se tendința generală de creștere pentru intervalul 2012-2017, $R^2=0,83$.

Beta-lactamine

Dintre cele 79 de izolate testate la penicilină, un număr de 22 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 27,9% CI95% (19,2%; 38,6%). Dintre aceste 22 de izolate, 7 au avut sensibilitate doză dependentă; niciun izolat nu a avut CMI peste 4 mg/L. Nu se poate defini o tendință certă de evoluție a acestei rezistențe pentru intervalul 2012-2017, chiar dacă s-a înregistrat o ușoară scădere față de anul precedent, probabil că în parte și din cauza fluctuațiilor privind spitalele participante la colectarea de date. Procentul de nonsusceptibilitate (R +I) este pe locul 3 dintre cele comunicate de statele EARS Net, după Malta și Cipru, mai bine față de locul 2 din anul anterior.

Figura 23. Evoluția rezistenței Streptococcus pneumoniae 2012-2017



S-a menținut diferența constatată și în 2016, privind implicarea de izolate nonsusceptibile la penicilină semnificativ mai frecventă printre tulpinile izolate din LCR: 44,8% versus 18%, $p=0,001$.

Tulpinile de *S pneumoniae* sensibile la penicilină sunt considerate sensibile și la ceftriaxonă; aplicând această regulă și adăugând rezultatele directe ale testărilor la ceftriaxonă sau cefotaximă a rezultat o rată de nonsusceptibilitate (R+) față de cefalosporinele din acest grup de 8,9%, CI95% (4,4%; 17,2%), estimată pe baza rezultatelor pentru 79 de izolate. Dintre tulpinile cu sensibilitate diminuată la ceftriaxonă 2 proveneau din hemoculturi, iar alte 5 din LCR.

Macrolide

Au fost testate 76 de izolate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 27,6% CI95% (18,8%; 38,6%) au fost rezistente. Procentul de nonsusceptibilitate (R +I) este pe locul al 4-lea dintre cele comunicate de statele EARS Net, în urma Maltei, Croației și Slovaciei, după ce în 2016 ne situasem pe primul loc.

Rezistență duală (penicilină și macrolide)

Au fost testate pentru evaluarea sensibilității atât la penicilină cât și la macrolide 75 dintre cele 81 de izolate de *S pneumoniae*. A fost demonstrată nonsusceptibilitatea la ambele tipuri de antibiotice la 18 izolate, 24%, al treilea nivel dintre cele comunicate de statele EARS Net.

Fluorochinolone

Au fost testate 80 din cele 81 izolate pentru evaluarea sensibilității la fluorochinolone antipneumococice (screening cu norfloxacină, testare levo- sau moxifloxacină). Nu a fost comunicată nicio tulpină rezistentă.

Discuții

Numărul de izolate de *S pneumoniae* analizate, deși în ușoară creștere, rămâne încă redus pentru a permite concluzii ferme. Din păcate, recoltarea hemoculturilor în cazul pacienților spitalizați cu pneumonii comunitare este departe de a constitui o regulă și de aceea categoria cea mai mare de bacteriemii pneumococice, cele care însoțesc pneumoniile, este subreprezentată. Totuși se poate constata:

- Există un nivel ridicat de nonsusceptibilitate la peniciline și la macrolide, chiar dacă pentru ambele se constată o scădere lentă a acestui nivel; această evoluție se poate corela cu reducerea utilizării de antibiotice orale, în special de beta-lactamine, dar și de macrolide, în anii 2016-2017.
- Fluorochinolonele antipneumococice s-au dovedit constant active împotriva *S pneumoniae*; aceasta ar putea reprezenta un argument în favoarea utilizării lor preferențiale în infecțiile pneumococice invazive (fără afectare meningiană) în raport cu asocierile de beta-lactamine și macrolide, dar trebuie ținut cont și de riscurile legate de administrarea de chinolone.
- Nivelul rezistenței la ceftriaxonă rămâne suficient de ridicat pentru a considera obligatorie utilizarea vancomicinei în asociere cu ceftriaxonă în meningita purulentă cu etiologie nedemonstrată (posibil pneumococică) în țara noastră.

c. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus este unul dintre principalii colonizatori ai organismului uman. În unele situații tulpina colonizatoare poate deveni agent patogen, determinând infecții localizate sau sistemice. Întrucât beta-lactaminele sunt antibioticele cel mai frecvent folosite în practica medicală, cele mai multe studii au investigat capacitatea stafilococilor de a rezista acțiunii acestor antibiotice:

- Primul mecanism de rezistență descris a fost cel al sintezei de beta-lactamaze; acestea inactivează penicilina și ampicilina. În prezent sunt extrem de rare tulpinile de stafilococ auriu care nu inactivează penicilina (mai puțin de 10% din totalul izolatelor clinice).

- Ulterior au fost descrise și tulpini de stafilococ auriu capabile să reziste acțiunii oricăror beta-lactamine, inclusiv penicinelor "antistafilococice"; singura beta-lactamină activă împotriva lor este ceftarolina. Mecanismul implicat este modificarea structurii țintă PBP. Aceste tulpini sunt denumite MRSA (stafilococ auriu meticilino-rezistent).

Dintre celelalte clase de antibiotice sunt de interes clinic pentru infecțiile stafilococice invazive:

- Rifampicina, activă împotriva unui procent important de tulpini MSSA și MRSA; în prezent, este un antibiotic extrem de util în cazul infecțiilor grevate pe un corp străin (proteză valvulară sau articulară, șunt ventricular) și în infecțiile osteoarticulare.

- Fluorochinolonele – introduse în anii "80 ca antibiotice sistemice anti-MRSA și-au pierdut mult din activitatea lor după aproape 3 decenii de utilizare și își au indicațiile limitate de riscurile utilizării lor: toxicitate, selectare de rezistență bacteriană, factor major de declanșare a infecțiilor cu *C difficile*.

- Linezolid, glicopeptide, daptomicină, tigeciclină – rezistența *S aureus* față de acestea este extrem de rară, de aceea în cazul în care testele microbiologice indică o astfel de situație este obligatorie o determinare corectă a CMI-ului pentru confirmarea suspiciunii.

În anul 2017, cele 14 laboratoare de spital participante la colectarea de date au comunicat izolarea de *Staphylococcus aureus*, în total fiind raportate 535 izolate. Numărul acestora este în creștere constantă în perioada 2012-2017: de la 235 tulpini în 2012 la 535 în 2016, $R^2=0,86$.

Pentru tulpinile izolate în 2017 se constată

- un nivel ridicat al meticilinorezistenței: 44,4%. A fost al doilea an consecutiv de scădere a meticilinorezistenței, așa încât tendința generală pentru perioada 2012-2017 este una de scădere, concordantă cu cea europeană, chiar dacă semnificația este încă redusă din punct de vedere statistic, $R^2=0,44$. Totuși această valoare rămâne cea mai ridicată înregistrată în statele europene participante la EARS Net, depășind de 2,63 ori media ponderată a MRSA din acestea (figura 25).

- Tulpinile rezistente la rifampicină au reprezentat 15% din totalul celor 432 testate. Continuă evoluția de scădere lentă a nivelului de rezistență pentru perioada 2012-2017.

- au fost rezistente la fluorochinolone 99 dintre cele 534 tulpini testate, ceea ce reprezintă 18,5%

- au fost identificate patru tulpini rezistente la linezolid din cele 525 testate, toate provenind din același spital din Cluj, din care trei în aceeași lună, posibil în cadrul unui microfocar spitalicesc

Figura 24. Evoluția rezistenței Staphylococcus aureus în perioada 2012-2017

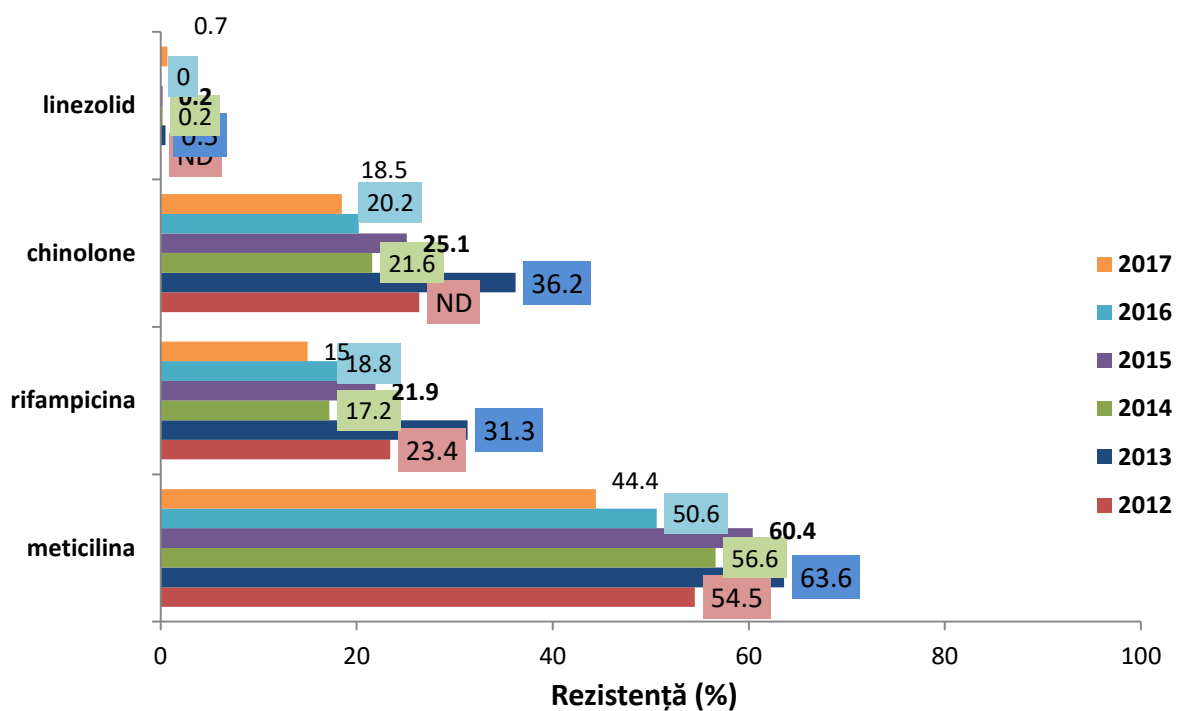
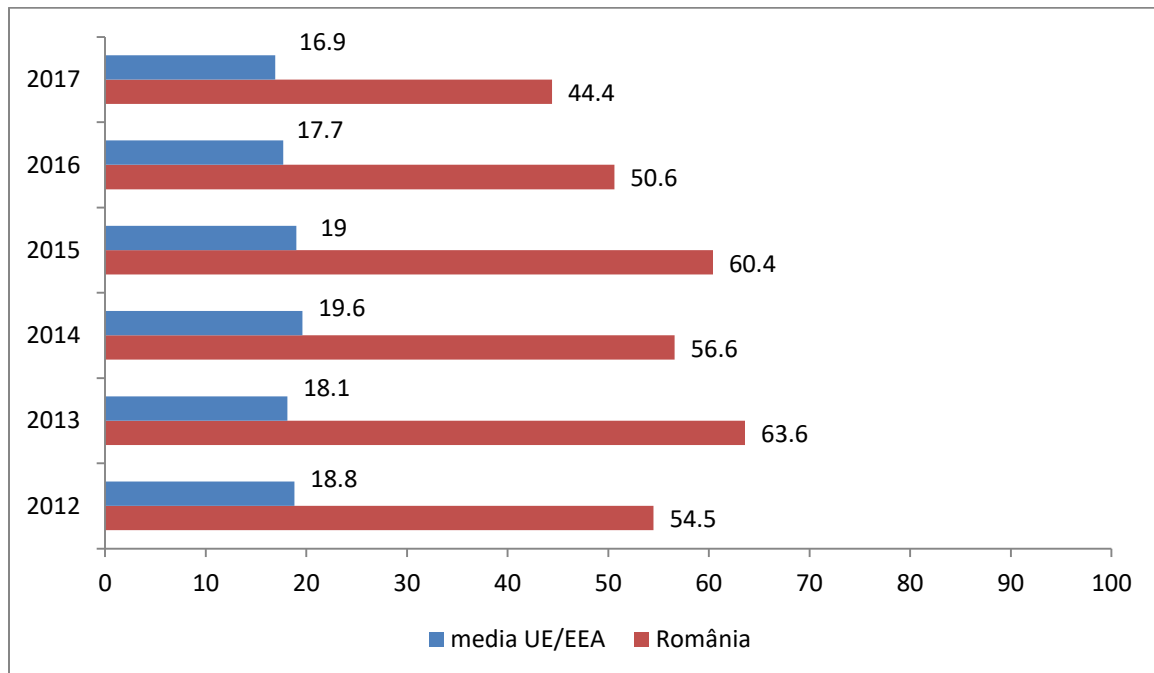


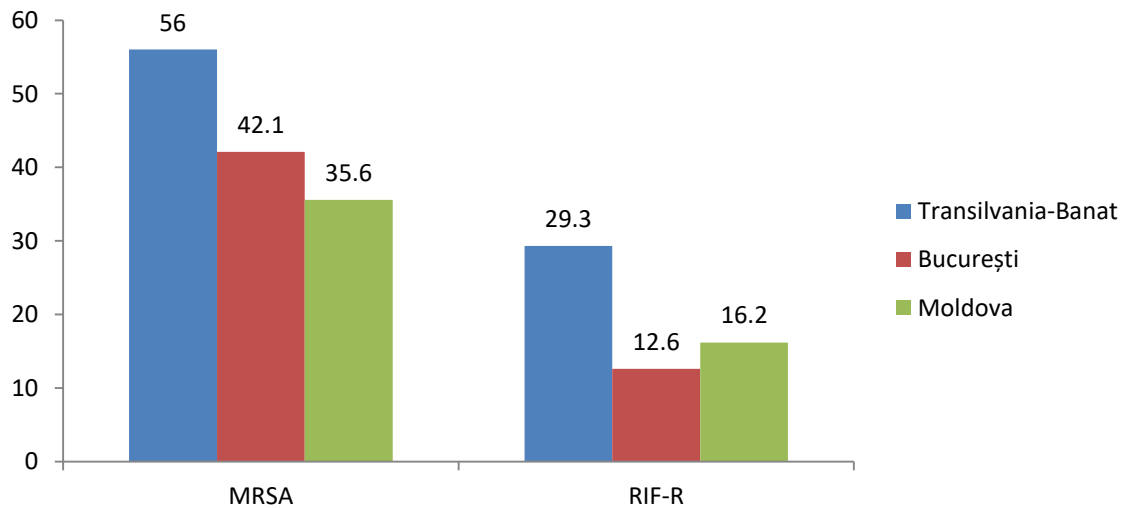
Figura 25. MRSA: România - comparativ cu UE/EEA



Diferențe regionale: au fost comunicate 174 izolate din Transilvania și Banat, 164 izolate din Moldova și 197 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la meticilină și la rifampicină între diverse regiuni geografice (figura 21)

- nivelul MRSA a fost mai ridicat printre izolatele din Transilvania și Banat față de celelalte două regiuni, 56% față de 35,6% pentru Moldova și 42,1% pentru București; există o diferență semnificativ statistică între Transilvania-Banat și Moldova, scor $z = 3,7$ și $p = 0,0002$, respectiv între Transilvania-Banat și București, scor $z = 2,6$ și $p = 0,009$. În schimb, diferența dintre București și Moldova este sub limita semnificației statistice, scor $z = 1,3$, $p = 0,21$. Principala ipoteză explicativă este legată de contribuția diferitelor tipuri de spitale participante (generale, monodisciplinare), cu ponderi diferite în cele trei regiuni.

Figura 26. Distribuția regională a rezistenței *Staphylococcus aureus* (2017)



Analiza efectuată arată că ponderea MRSA diferă semnificativ între spitalele generale – 49,1% (141 din 287 de izolate) și spitalele monodisciplinare – 38,4% (89 din 232 izolate), $p = 0,015$; validitatea acestui argument derivă din diferențe majore în proporția izolatelor de *S aureus* din spitale monodisciplinare: București – 74,1%, Moldova – 37,2%, iar Transilvania-Banat – 23,6%

Discuții:

- În anul 2017, nivelul MRSA în România a rămas cel mai ridicat din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în anii anteriori, 2012-2016; tendința de scădere a acestui nivel este însă prezentă și în România, așa cum se întâmplă la nivel european. Această situație poate fi explicată de diferențele de eficiență a măsurilor de limitare a transmiterii interumane de germeni între spitalele din alte state și cele din România, precum și de consumul mult mai mare de beta-lactamine în România.
- Există o pondere semnificativ mai mare de infecții invazive cu MRSA în cadrul spitalelor multidisciplinare, ceea ce poate crește costurile și severitatea evoluției pacienților îngrijiți pentru astfel de infecții în spitale multidisciplinare.

Bacili Gram-negativi

a. *Escherichia coli*

Escherichia coli este bacilul Gram-negativ cel mai frecvent implicat în infecții sistemice. Agent colonizator al tractului digestiv interior, el poate determina atât infecții localizate: boli diareice, infecții urinare joase sau înalte, infecții biliare, infecții intraabdominale spontane sau postoperatorii, infecții de părți moi (în cazul infecțiilor mixte), cât și infecții sistemice.

Rezultate

În anul 2017, 14 laboratoare au identificat și testat 518 izolate de *E coli* din infecții invazive, continuând tendința de creștere a numărului acestora pentru perioada 2012-2017, $R^2 = 0,97$.

Aminopeniciline

Dintre cele 498 tulpini testate, 342 nu au fost sensibile la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de 68,7% în scădere față de anul 2016 cu 4,6%; de altfel, există o regresie și în ierarhia statelor EARS Net, pe locul al 4-lea, după Bulgaria, Irlanda și Polonia, față de al doilea loc în 2016. Tendința generală pentru intervalul 2012-2017 este în continuare una crescătoare, dar cu o semnificație mai redusă, $R^2=0,52$.

Cefalosporine de generația a 3-a

Au fost testate toate cele 518 tulpini (cel mai frecvent la ceftazidimă – 494), iar 104 au fost încadrate drept R sau I la cefalosporine de generația a 3-a, ceea ce reprezintă 20,1% CI95% (16,9%; 23,7%). Se conturează o tendință de scădere a rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a pentru intervalul 2012-2017, $R^2=0,51$. Cu acest rezultat, ce depășește de 1,35 ori media europeană, România a avut al 7-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, o poziție mai bine față de anul 2016. Dintre cele 104 izolate cu rezistență la cefalosporine de generația a 3-a, 92 au fost testate pentru prezența ESBL; au fost identificate drept producătoare de ESBL un număr de 86 de izolate (93,5%).

Fluorochinolone

Au fost testate toate cele 518 tulpini pentru rezistența la fluorochinolone (cel mai frecvent la ciprofloxacina, 498); 147 au avut sensibilitate diminuată (R + I), reprezentând 28,4% CI95% (24,7%; 33,4%), în scădere cu 2,4% față de anul anterior. Pentru perioada analizată se constată că nivelul de rezistență se menține aproape constant, între 28%-31%. Pentru anul 2016, acesta este al 13-lea cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net, mai bine cu patru locuri față de anul 2016 și cu șase locuri față de 2015.

Aminoglicozide

Dintre cele tulpini testate (cel mai frecvent la gentamicină – 505, urmat de amikacină, tobramicină și netilmicină), 82 au avut sensibilitate diminuată (intermediare sau rezistente), reprezentând 15,9% CI95% (13%; 19,3%). Se constată o păstrare a tendinței de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2012-2017, $R^2=0,56$. Pentru anul 2017 România a avut al 7-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, cu 39% peste media europeană estimată. Au existat 30 de izolate cu diferențe de încadrare S-I-R între aminoglicozidele testate.

Carbapeneme

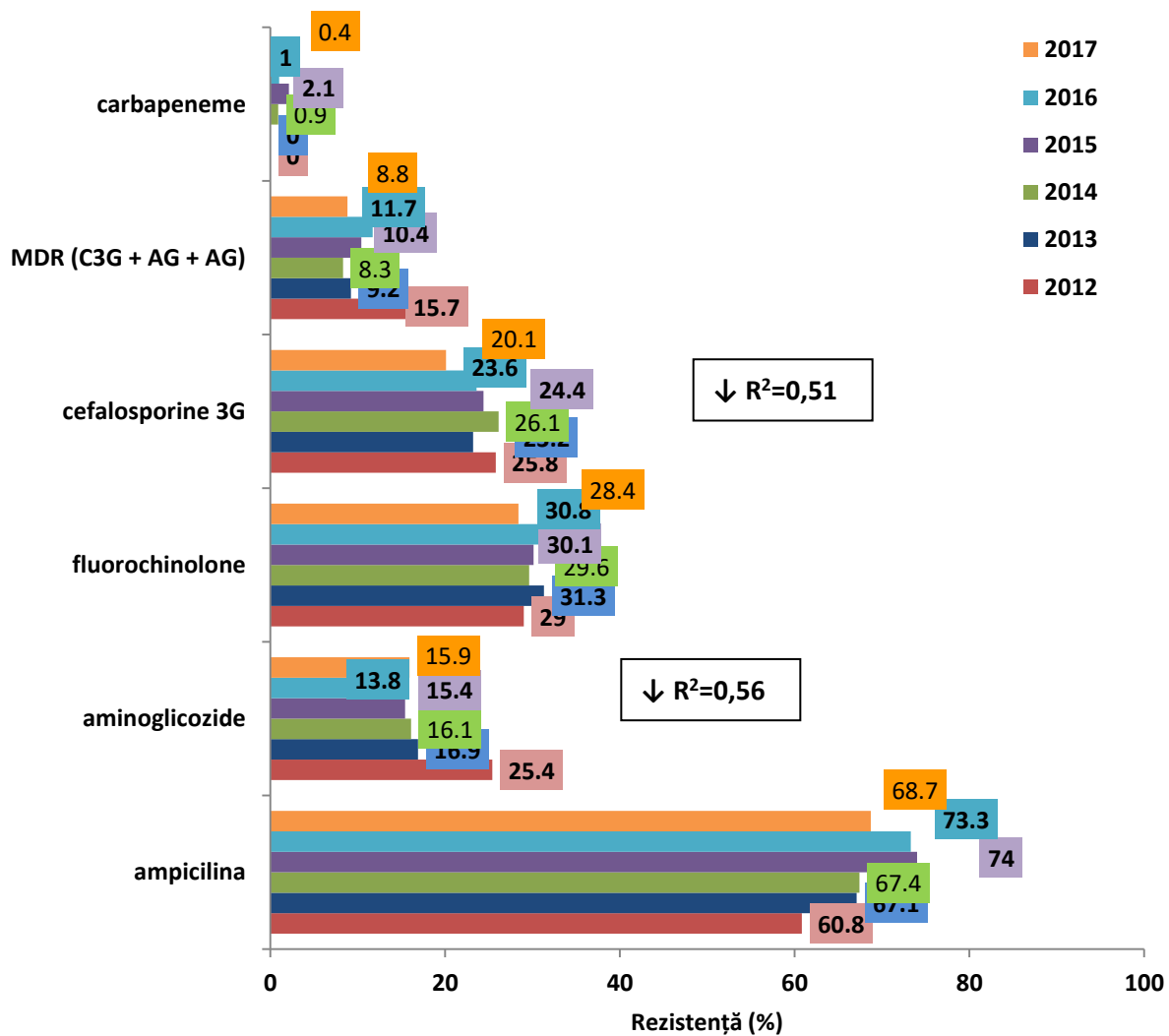
Din cele 511 tulpini testate în anul 2014, două au fost rezistente la carbapeneme, ambele izolate din București. Este al patrulea an în care sunt identificate astfel de tulpini.

Multirezistență (cefalosporine de generația a 3-a, fluorochinolone și aminoglicozide)

Din cele 514 tulpini testate în anul 2017 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 45 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 8,8% CI95% (6,6%; 11,5%). Nivelul înregistrat are a doua cea mai scăzută valoare din intervalul 2012-2017; acesta este al 8-lea nivel din statele EARS Net, cu 5 locuri mai bine față de anul anterior.

Izolatele multirezistente au fost întâlnite mai frecvent în spitalele de Boli Infecțioase față de restul spitalelor: 12,2% vs 5,5%, p=0,005.

Figura 27. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2012-2017



Diferențe regionale (figura 28) :

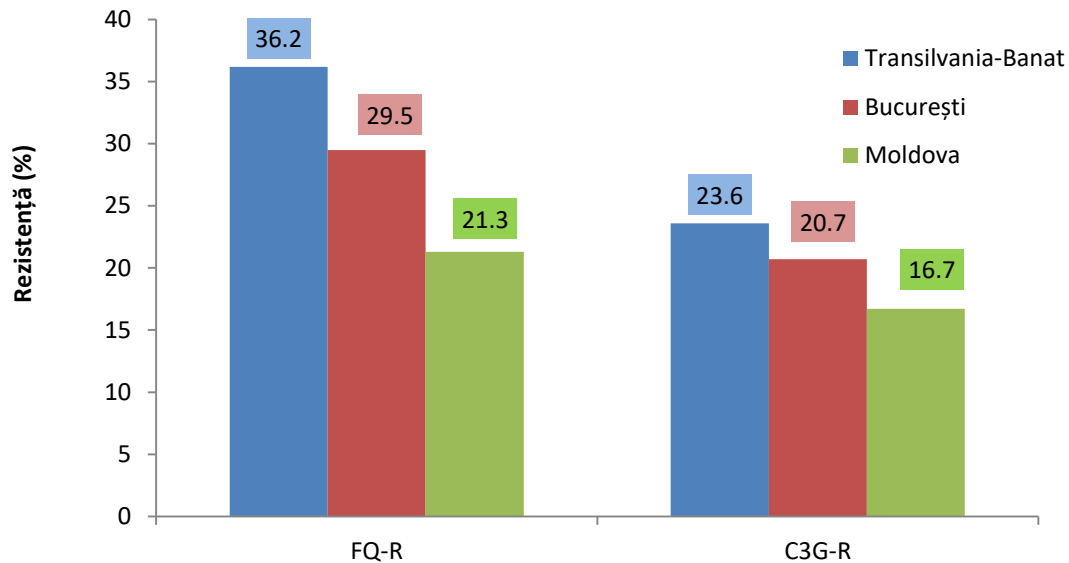
Au fost comunicate 127 izolate din Transilvania și Banat, 174 izolate din Moldova și 217 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluorochinolone și la cefalosporine de generația a 3-a între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost mai mare în Transilvania și Banat, 36,2% față de 29,5% în București și 21,3% în Moldova; diferențele ating pragul semnificației statistice de 95% doar pentru diferența dintre Transilvania-Banat și Moldova, p = 0,04.

- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost aproape identic în cele trei regiuni București, 20,7%, Transilvania și Banat, 23,6% și Moldova 16,7%.

Dispariția diferențelor înregistrate în 2015 poate fi explicată de o mai mare atenție pentru limitarea utilizării nejustificate a chinolonelor și poate o folosire preferențială a altor antibiotice în Moldova și o utilizare mai frecventă a chinolonelor în celelalte două regiuni.

Figura 28. Distribuția regională a rezistenței *Escherichia coli* (2017)



Discuții

Se constată un regres al rezistenței la cefalosporine și fluoroquinolone, ceea ce se poate corela cu reducerea consumului acestor antibiotice în ambulatoriu/forma orală de condiționare. Totuși nivelul crescut al rezistenței *E coli* la fluoroquinolone este îngrijorător întrucât utilizarea acestor antibiotice este încă foarte răspândită în unele regiuni din România, în pofida problemelor cauzate și a eficienței în scădere. În lipsa unor măsuri eficiente de control al utilizării lor (de ex: eliberare doar cu prescripție specială) procesul de creștere a rezistenței *E coli* față de acestea va continua și de asemenea va fi imposibil de controlat evoluția epidemiei de ICD ribotip O27. Nivelul mai ridicat al rezistenței izolatelor din spitalele de boli infecțioase (toate din centre universitare) poate fi explicat prin îngrijirea de pacienți cu infecții comunitare cu *E coli* cu probleme de management generate de multirezistența la antibiotice, transferați din alte spitale de boli infecțioase sau chiar din spitale generale. Utilizarea judicioasă a antibioticelor și măsuri riguroase de control al infecțiilor sunt singurele intervenții majore care ar putea limita răspândirea tulpinilor de *E coli* multirezistente sau producătoare de carbapenemaze.

b. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae colonizează frecvent intestinul uman, dar la pacienții spitalizați poate fi izolat și de pe tegumente, orofaringe sau din arborele respirator superior (unde ajunge de regulă vehiculat de mâinile personalului medical sau de pe obiectele din mediu spitalicesc). Severitatea infecțiilor este variabilă; în cazurile de infecție sistemică, mai ales dacă sunt produse de tulpini multirezistente la antibiotice, letalitatea este ridicată. Acest germene reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, deoarece este "un laborator" de producere a noi carbapenemaze, care ulterior pot fi transmise altor *Enterobacteriaceae*. Prin extinderea circulației tulpinilor rezistente la carbapeneme s-a generat o problemă majoră legată de tratamentul infecțiilor pe care acestea le determină; alternativele terapeutice sunt limitate, pentru infecțiile invazive fiind disponibile în România în 2017 colistinul, tigeciclina, TMP/SMX.

În anul 2017, 14 laboratoare au identificat și testat 339 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive, foarte apropiat de cele 343 izolate din 2016; se menține tendința crescătoare pentru perioada 2012-2017, $R^2=0,86$.

Cefalosporine de generația a 3-a

Toate tulpinile au fost testate la cel puțin o cefalosporină de generația a 3-a; 215 dintre ele au avut sensibilitate diminuată sau rezistență, un procent de 63,4% CI95% (60,7%; 70,7%). Se constată în ultimii doi ani analizați o inversare a tendinței crescătoare din perioada 2012-2015. Pentru anul 2017 locul ocupat este al 6-lea între statele UE/EEA, după Grecia, Bulgaria, Slovacia, Lituania și Polonia, un progres în raport cu poziția a 3-a înregistrată în 2016. Dintre cele 215 izolate cu rezistență la cefalosporine de generația a 3-a, 155 au fost testate pentru prezența ESBL; dintre acestea 137 au fost identificate drept producătoare de ESBL (88,4%).

Aminoglicozide

Au fost testate 338 din cele 339 de izolate, cel mai frecvent la gentamicină, 331 de izolate; a mai fost testată sensibilitatea la tobramicină, amikacină și netilmicină. Dintre tulpinile testate, 198 nu au fost sensibile la aminoglicozide, reprezentând 58,6%; 40 de izolate au avut rezultate discordante între aminoglicozidele testate. Nu se poate defini o tendință a evoluției acestei rezistențe în perioada 2012-2017; nivelul din 2017 este al 3-lea cel mai ridicat în Europa, după Slovacia și Bulgaria, la fel ca în 2015-2016 și depășește de 2,43 ori media estimată europeană.

Fluorochinolone

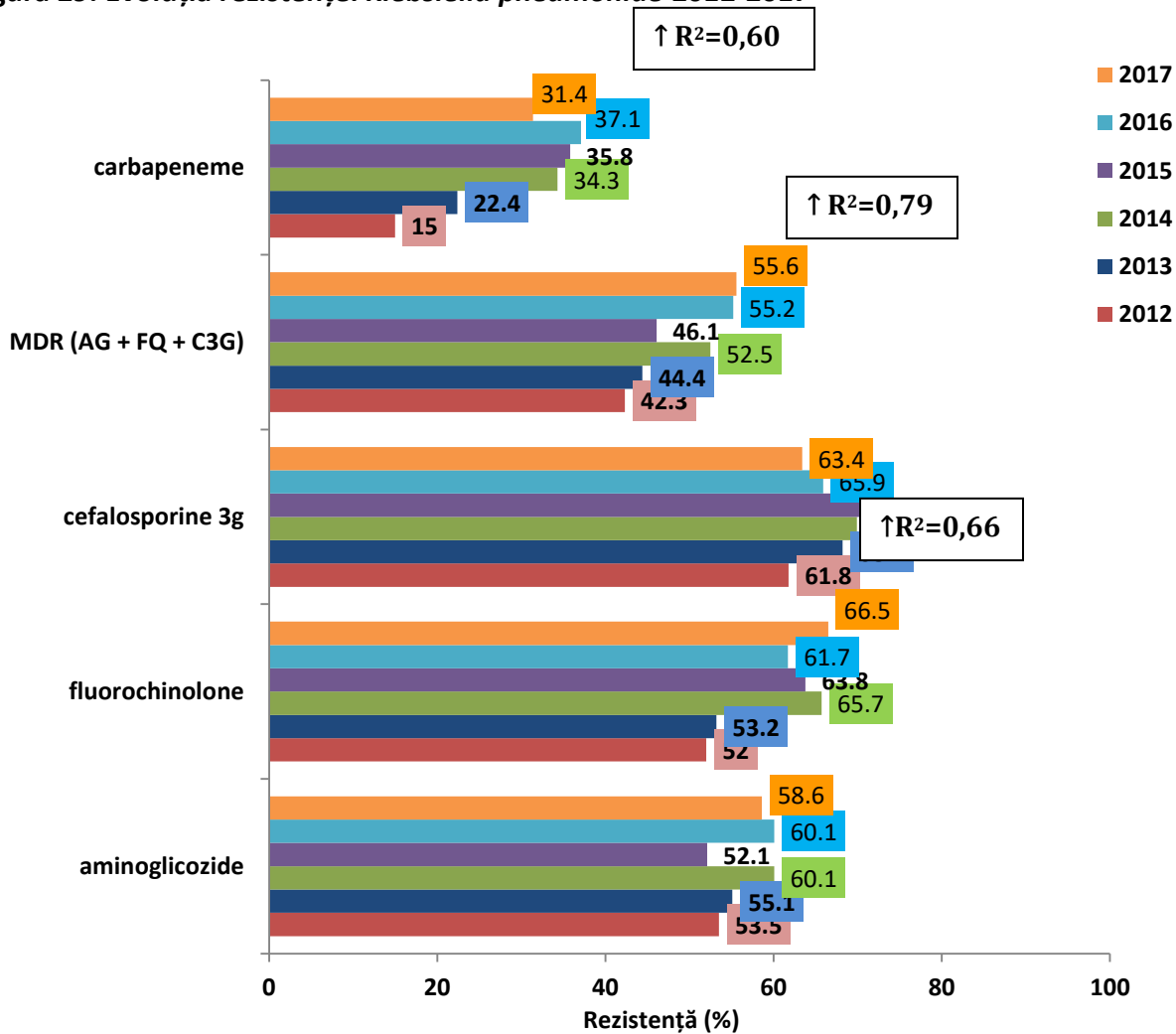
Dintre cele 337 tulpini testate (cel mai frecvent la ciprofloxacină, 331 tulpini), 224 au fost rezistente sau intermediar rezistente la fluorochinolone, reprezentând 66,5% CI95% (61,3%; 71,3%), în creștere cu 4,8% față de anul precedent. Se păstrează o tendință de creștere lentă pentru perioada 2012-2017, $R^2=0,66$. Pentru anul 2017 acesta este al 5-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței, de 2,1 ori mai mult decât media europeană estimată.

Multirezistență (cefalosporine de generația a 3-a, fluorochinolone și aminoglicozide)

Din cele 336 tulpini testate în anul 2017 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 187 nu au fost sensibile la niciunul dintre acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente: 55,6%. Se constată persistența tendinței crescătoare pentru intervalul 2012-2017, cu $R^2=0,79$.

Rezultatul din anul 2017 reprezintă al 2-lea cel mai ridicat nivel din statele UE/EEA, după Slovacia, și depășește de 2,7 media europeană, estimată la 20,5%.

Figura 29. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2012-2017



Carbapeneme

Din cele 334 tulpini testate în anul 2017 – cel mai frecvent la meropenem (326 tulpini), 105 nu au fost sensibile la carbapeneme (intermediare sau rezistente), 31,4%, iar 75 izolate au fost rezistente la carbapeneme, 22,5%. Au existat discordanțe în privința încadrării SIR pentru cele două carbapeneme testate (meropenem și imipenem) pentru 43 de tulpini. Nivelul de afectare a sensibilității la carbapeneme este mai redus cu 6% față de anul 2016, dar tendința generală a perioadei 2012-2017 este una semnificativ crescătoare, $R^2=0,60$. Pentru anul 2017 România a înregistrat al 3-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței în UE/EEA după Grecia și Italia, iar media europeană doar pentru tulpini rezistente a fost depășită de 3,1 ori.

Colistin

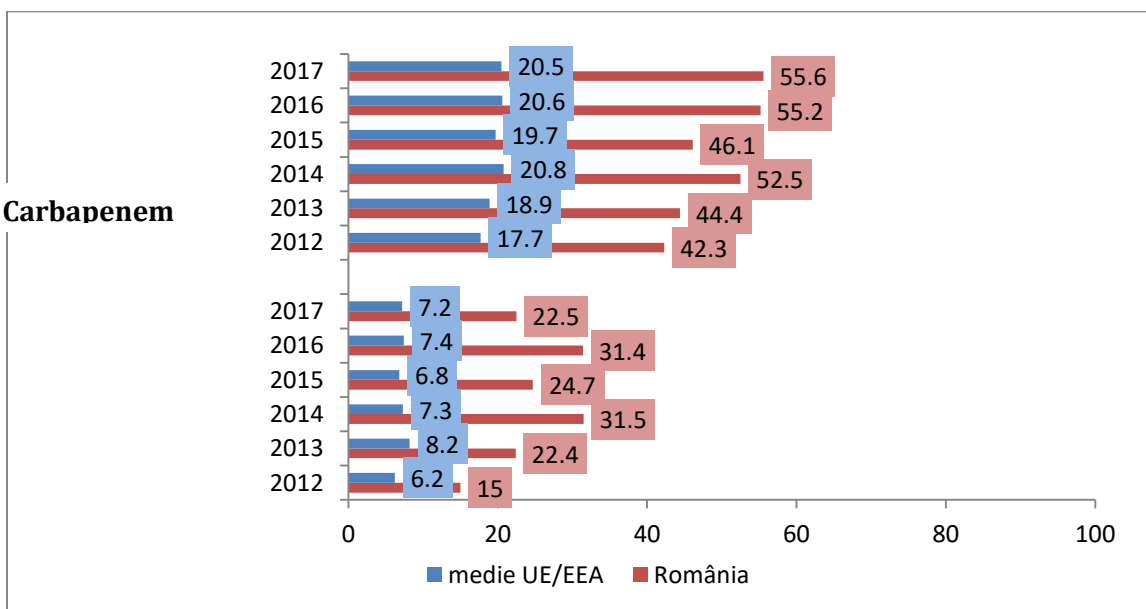
Dintre izolatele cu sensibilitate scăzută la carbapeneme un număr de 77 au fost testate pentru rezistența la colistin; nivelul rezistenței pentru colistin la aceste tulpini a fost de 55,8%. Dintre cele 104 tulpini sensibile la carbapeneme testate, un număr de 5 s-au dovedit rezistente la colistin. Tulpinile rezistente la colistin provin din 8 spitale acoperind cele trei regiuni geografice.

Diferențe regionale (figura 27) :

Au fost comunicate 125 izolate din Transilvania și Banat, 85 izolate din Moldova și 129 izolate din București, diferențele interregionale fiind diminuate față de anul 2016; s-au analizat diferențele dintre ponderile rezistenței la fluorochinolone, la cefalosporine de generația a 3-a, la carbapeneme și al MDR între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost semnificativ mai mare în Transilvania și Banat, 77,4%, atât față de Moldova, 53,6% scor $z=3,6$, $p=0,0003$, cât și față de București 63,6%, scor $z=2,4$, $p=0,016$.

Figura 30. Rezistența *Klebsiella pneumoniae*: România comparativ cu media estimată pe MDR europene participante la EARS Net

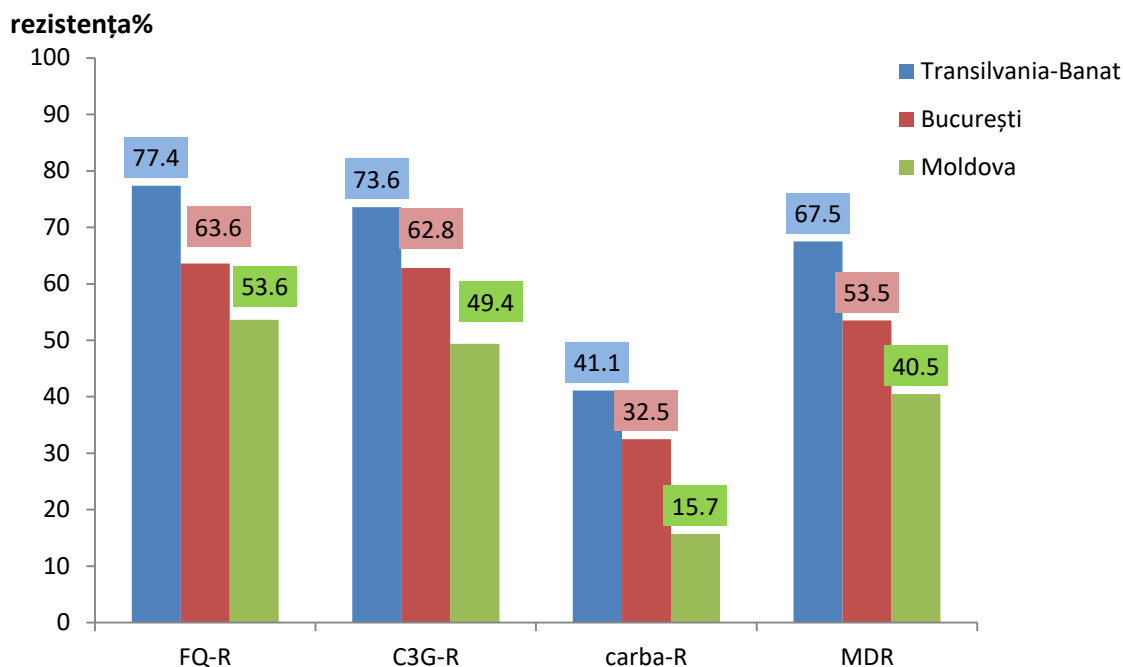


- cel mai ridicat nivel al rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 73,6%, semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 49,4%, cu scor $z = 3,6$ $p=0,0003$; pentru București nivelul rezistenței a fost de 62,8% care nu diferă semnificativ de niciuna dintre celelalte regiuni

- nivelul rezistenței la carbapeneme a fost mai scăzut în Moldova, 15,7% atât față de București, 32,5% scor $z = 2,7$, $p = 0,007$ cât și față de Transilvania-Banat, 41,1% scor $z = 3,9$, $p = 0,0001$

- cel mai ridicat nivel al tulpinilor MDR a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 67,5% semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 40,5%, scor $z = 3,8$, $p = 0,0001$ cât și față de cel din București, 53,5% scor $z = 2,3$, $p = 0,0232$.

Figura 31. Distribuția regională a rezistenței *Klebsiella pneumoniae* (2017)



Analiza situației rezistenței *K pneumoniae* în raport cu tipul de spital arată că există un nivel de rezistență mult mai scăzut pentru izolatele ce provin din spitale de boli infecțioase față de celelalte spitale:

- MDR: 40,8% față de 62,2%, scor $z = 3,6$, $p = 0,0003$.
- Sensibilitate diminuată la carbapeneme: 20,4% față de 36,4%, scor $z = 2,9$, $p = 0,0036$

Discuții

Rezistența *K pneumoniae* la antibiotice (în special multirezistența sau rezistența extinsă, inclusiv la carbapeneme), ca și capacitatea de a transfera elemente genetice către specii înrudite fac din această specie o problemă majoră de sănătate publică. În plus, din punct de vedere clinic, nivelul ridicat al rezistenței la colistin în cazul tulpinilor care sunt rezistente la carbapeneme atrage atenția asupra riscului de a ne confrunța cu infecții cu tulpini panrezistente la antibiotice. Multirezistența și rezistența extinsă a *K pneumoniae* nu mai pot fi considerate probleme localizate la un anumit centru medical; rezultatele obținute indică o dispersie deja importantă a acestor izolate bacteriene. Există o diferență semnificativă legată de circulația de tulpini mai rezistente în spitalele generale, implicate probabil în IAAM, ceea ce

impune un mai bun control al infecțiilor în aceste spitale; în spitalele monodisciplinare rezistența izolatelor este mai redusă, probabil existând într-o proporție mai ridicată a infecțiilor comunitare față de IAAM. Recursul la programe de bună practică a terapiei antibiotice cu eliminarea tratamentelor nejustificate reprezintă o altă măsură importantă. Este necesară întărirea capacității de a testa rezistența bacteriană în mod corect și complet (inclusiv cu testarea CMI la colistin și la carbapeneme și cu detecția prezenței de carbapenemaze dacă este necesar).

c. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa este un bacil Gram-negativ "nonfermentativ" cunoscut ca agent etiologic al infecțiilor nosocomiale la pacienți cu spitalizări prelungite sau cu afectare severă a barierelor de apărare antiinfecțioasă (de exemplu, arsuri severe). El a fost identificat ca una dintre cauzele majore de pneumonie nosocomială, de infecții urinare nosocomiale sau de infecții sistemice. În plus, a mai fost descrisă implicarea sa în infecții de părți moi (în special la pacienți cu arsuri întinse), în otite externe și în acutizările bronșitelor cronice, mai frecvent la pacienți cu fibroză chistică. *P. aeruginosa* are rezistență intrinsecă la majoritatea claselor de antibiotice (datorită membranei externe dificil de traversat); antibioticele cu activitate împotriva *P. aeruginosa* folosite în practica medicală din ultimii 30 de ani sunt: fluorochinolone (ciprofloxacina și levofloxacina), aminoglicozide (gentamicina, tobramicina și amikacina) și beta-lactamine (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, carbapeneme cu excepția ertapenemului). De aceea, fiecare nou mecanism de rezistență dobândit poate limita drastic opțiunile terapeutice existente. În ultimii ani, nivelul acestei rezistențe a depășit 50-60% în marile spitale din România. Au fost identificate și tulpini rezistente la antibioticul ultimei speranțe - colistin, ceea ce aduce în actualitate necesitatea optimizării administrării acestuia pe criterii farmacocinetice, dar și a evaluării eficienței asocierilor de antibiotice.

În anul 2017, toate cele 14 laboratoare participante au izolat *P. aeruginosa*, un total de 132 tulpini. Există o creștere semnificativă față de anul 2016, cu 29,4% a numărului de izolate, iar pentru perioada 2012-2017, tendința de creștere este semnificativă, $R^2=0,79$.

- Rezistența la ceftazidimă: din cele 127 izolate testate, 72 au fost rezistente sau intermediar sensibile la ceftazidimă, 56,7% CI95% (48%; 65%), în creștere față de anul 2016, fără a se putea identifica o tendință evolutivă pentru perioada 2012-2017. În schimb, se menține o supremație nedorită la nivel european, cu o diferență majoră față de următorul stat, Letonia, cu 42,9% tulpini cu sensibilitate diminuată (R + I) și depășind de 3,86 ori media ponderată europeană.

- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 131 izolate testate, 77 au fost rezistente sau cu sensibilitate redusă la piperacilină-tazobactam: 58,8% CI95% (50,2%; 66,8%); se constată o fluctuație redusă a nivelului rezistenței pe perioada 2012-2017, probabil și ca urmare a unei utilizări mai reduse în spitalele participante, față de alte categorii de antibiotice. Această

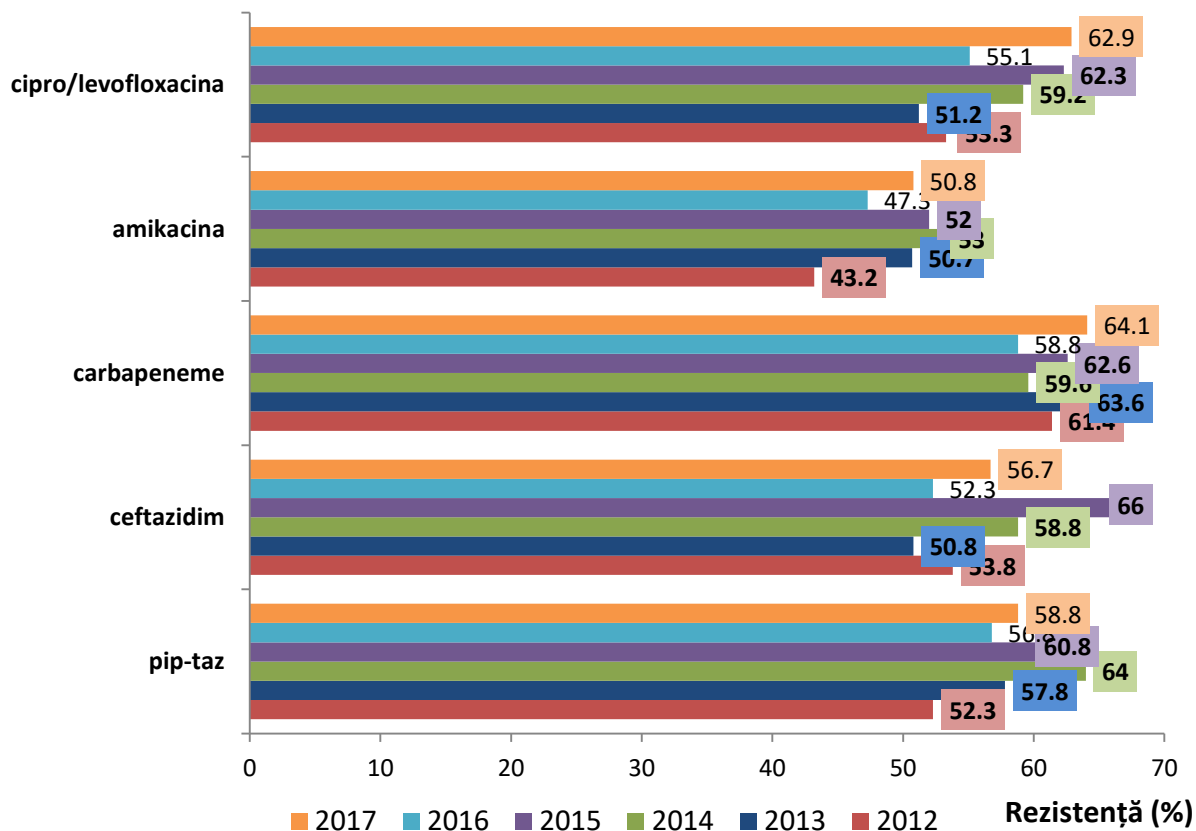
valoarea este, ca și în anii anteriori, cea mai ridicată din UE/EEA și depășește de 2,9 ori media europeană.

- Rezistența la fluorochinolone a fost de 62,9%, cel mai ridicat nivel din perioada 2012-2017. Este al doilea cel mai ridicat dintre statele ce raportează date la EARS Net, după Letonia și depășește de 3,2 ori media europeană.

- Rezistența la aminoglicozide: izolatele au fost testate la amikacină (126 tulpini), gentamicină (128 tulpini) și tobramicină (117 tulpini). Nivelurile de rezistență au fost de 50,8%, 57% și 57,3%. a fost de 47,3%, cu o variație nesemnificativă față de anii 2012-2016. Nivelul de rezistență la aminoglicozide, de 57,6% este cel mai ridicat nivel înregistrat într-un stat participant la EARS Net, depășind de 4,36 ori media ponderată europeană. Pentru 15 dintre izolatele testate s-au constatat rezultate discordante (cel mai frecvent sensibilitate la amikacină și rezistență la gentamicină).

- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost detectată la 84 dintre cele 131 tulpini testate – 64,1%; a fost depășit și în această privință nivelul comunicat de fiecare stat european în anul 2017, la fel ca în anii anteriori. Au fost prezente discrepanțe între rezultatele obținute pentru cele două carbapeneme (sensibil respectiv intermediar sau rezistent) la șapte izolate.

Figura 32. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2017



- multirezistență (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme): toate izolatele au fost testate la minimum trei dintre aceste antibiotice (clase de antibiotice), iar 127 tulpini au fost testate la toate acestea; rezultatele obținute au indicat:

- 58 din cele 127 tulpini testate la toate antibioticele analizate au fost rezistente la fiecare dintre ele, 45,7%, în creștere cu 4,4% față de anul precedent.

- 78 dintre tulpini au fost rezistente la cel puțin trei dintre aceste antibiotice, 59,1%, cel mai ridicat nivel din statele europene, ca în fiecare an din perioada 2012-2017; media ponderată europeană a fost depășită de 4,44 ori.

- Rata testării pentru sensibilitate la colistin a scăzut la 82,6% întrucât au existat situații în care nu s-a putut efectua o evaluare conform standardelor actuale. S-au înregistrat cinci tulpini rezistente, patru în din București, respectiv una din Cluj.

Discuții: Datele obținute confirmă următoarele tendințe evolutive în România:

- Piperacilina-tazobactam, ceftazidimă, carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele au o eficiență asupra *Ps aeruginosa* care nu depășește 40%-50%, ceea ce face riscantă utilizarea lor în terapia inițială a infecțiilor invazive în care se bănuiește implicarea acestei bacterii

- Rezistența multiplă și cea extinsă au devenit situații extrem de frecvente pentru tulpinile de *Ps aeruginosa* izolate în infecții invazive în România, mult mai mult decât în alte state europene; colistinul reprezintă antibioticul de folosit în aceste cazuri, dar și eficiența sa poate fi pierdută (mai ales în condițiile administrării de doze insuficiente)

- Utilizarea judicioasă a antibioticelor și o abordare extrem de eficientă a problemei controlului infecțiilor intraspitalicești ar putea limita riscul agravării situației actuale.

d. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii este un alt bacil Gram-negativ "nonfermentativ" implicat în IAAM la pacienți cu afectare severă a mecanismelor de apărare antiinfecțioasă. Importanța sa epidemiologică a crescut odată cu numărul de pacienți ce supraviețuiesc perioade îndelungate în condiții de disfuncții vitale, cu numeroase manopere invazive (ventilație mecanică, plasare de șunturi ventriculare, intervenții chirurgicale majore). Cele mai frecvente infecții determinate de *A baumannii* sunt pneumonii asociate ventilației mecanice, infecții ale plăgilor postoperatorii, infecții sistemice sau meningite asociate unui șunt ventricular.

În anul 2016 un număr de 12 spitale au comunicat identificări de *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 183 tulpini, în creștere față de anul 2016; se menține o tendință general crescătoare pentru perioada 2012-2017, $R^2 = 0,59$. Datele obținute indică lipsa de eficiență a antibioticelor utilizate până de curând în tratamentul infecțiilor determinate de acest microorganism:

- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost testată pentru 182 din cele 183 de izolate și a fost detectată la 87,9% CI95% (82,4%; 91,9%). Nu a fost decelată nicio discrepanță între rezultatele obținute pentru cele tulpinile testate la ambele carbapeneme. Acest nivel de rezistență ne plasează pe al 4-lea loc între statele ESAC Net, după Lituania, Grecia și Croația și depășește de 2,63 ori media ponderată calculată pentru toate statele participante

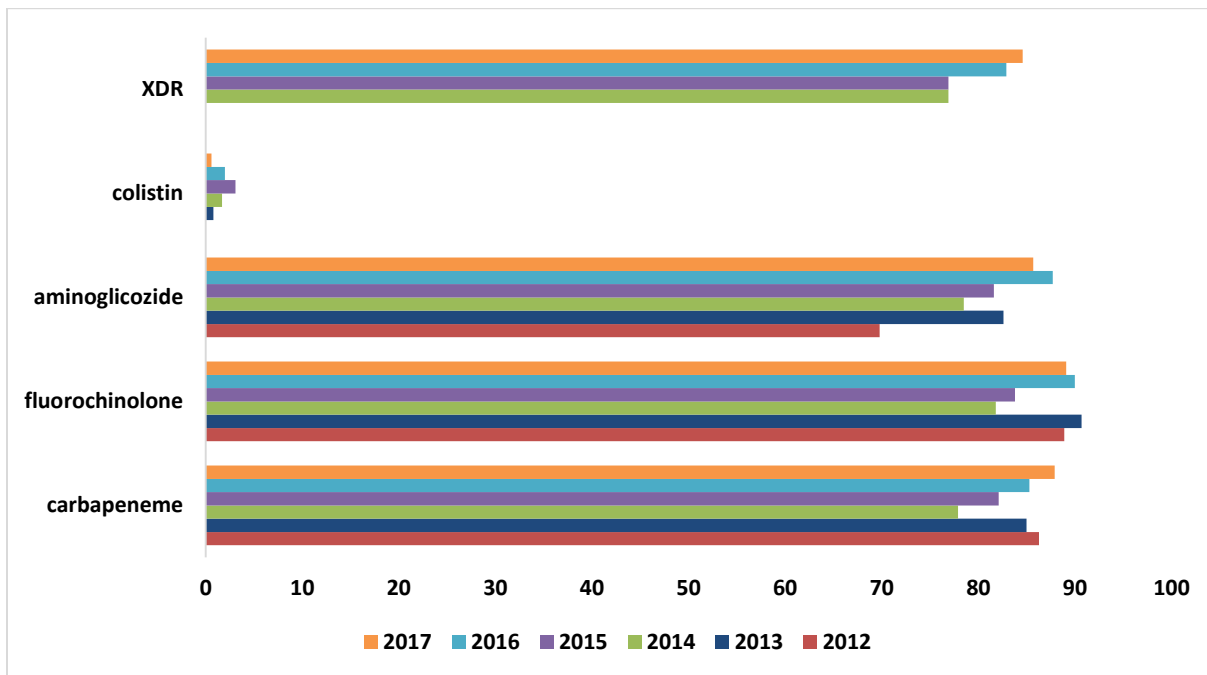
- Toate izolatele au fost testate pentru sensibilitate la cipro/levofloxacină obținându-se un nivel de rezistență de 89,1% CI95% (83,7%; 92,8%). Acest nivel ne plasează pe al 5-lea loc în această privință între statele ESAC Net, depășind de 2,37 ori media ponderată pentru toate statele participante.

- În privința aminoglicozidelor, în anul 2017, au fost testate gentamicina (95,6%), tobramicina (86,3%) și amikacina (74,9%). Pentru gentamicină rezistența a fost de 85,7%, în scădere cu 2% față de anul anterior, dar se menține tendința semnificativă de creștere pe perioada 2012-2017, $R^2 = 0,68$; a fost al doilea cel mai ridicat nivel înregistrat între statele ESAC Net, în urma Bulgariei. Pentru tobramicina, nivelul rezistenței calculat în urma testării a 158 izolate a fost de 60,8%, iar pentru amikacină, testată pe 137 izolate, rezistența a fost de 78,9%.

- În ceea ce privește rezistența concomitentă la carbapeneme, chinolone și aminoglicozide, nivelul acesteia este unul ridicat, 84,6% pentru cele 182 izolate testate la toate cele trei clase de antibiotice; acest nivel este între primele trei dintre statele ESAC Net.

- Colistinul a fost testat pentru 165 tulpini; a fost identificat un izolat rezistent față de acest antibiotic „de salvare”, care provenea din Cluj.

Figura 33. Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2017



Discuții

Datele obținute confirmă tendințele evolutive constatate în ultimii ani în România:

- carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele nu mai sunt utile pentru tratamentul infecțiilor în care se suspicionează implicarea *Acinetobacter spp*
- colistinul reprezintă antibioticul activ în marea majoritate a acestor cazuri
- tobramicina este o posibilă soluție pentru administrare inhalatorie la pacienți cu pneumonie determinată de *Acinetobacter baumannii*

Sunt necesare aceleași testări menționate la *Ps. aeruginosa*, cu diferența că între antibioticele de verificat în cazul *Acinetobacter spp.* se află în plus tigeciclina.

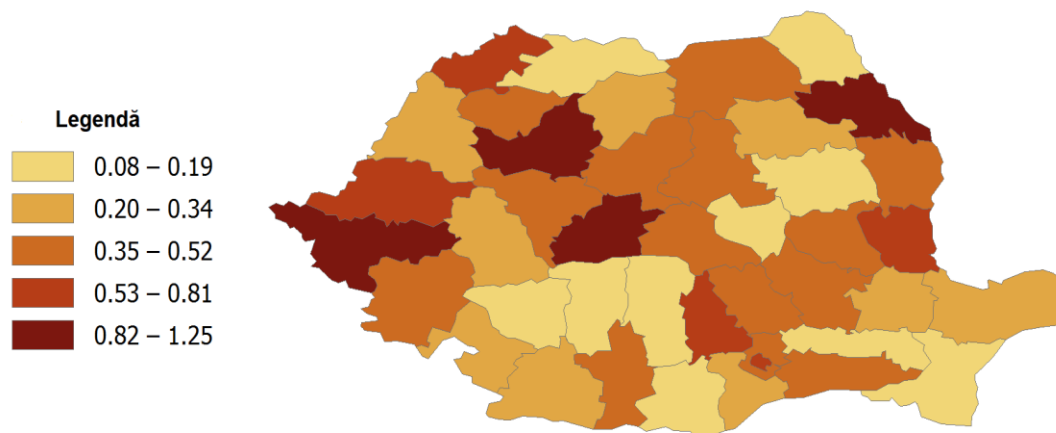
3. Infecțiile asociate asistenței medicale

A. Sistemul național de supraveghere al infecției asociate asistenței medicale

Analiza raportării statistice a infecțiilor asociate asistenței medicale în România se face pe baza datelor comunicate de spitalele publice și private, cu excepția celor aparținând rețelelor speciale de asistență medicală. Incidența calculată pentru anul 2017 la nivel național a fost de 0,53% din totalul pacienților externati; datele comunicate arată diferențe între județe, cu niveluri ceva mai ridicate acolo unde există spitale universitare mari/centre terțiare de îngrijire a pacienților – figura 34.

Figura 34. Distribuția geografică a incidenței infecțiilor asociate asistenței medicale raportate de către spitale din România în anul 2017

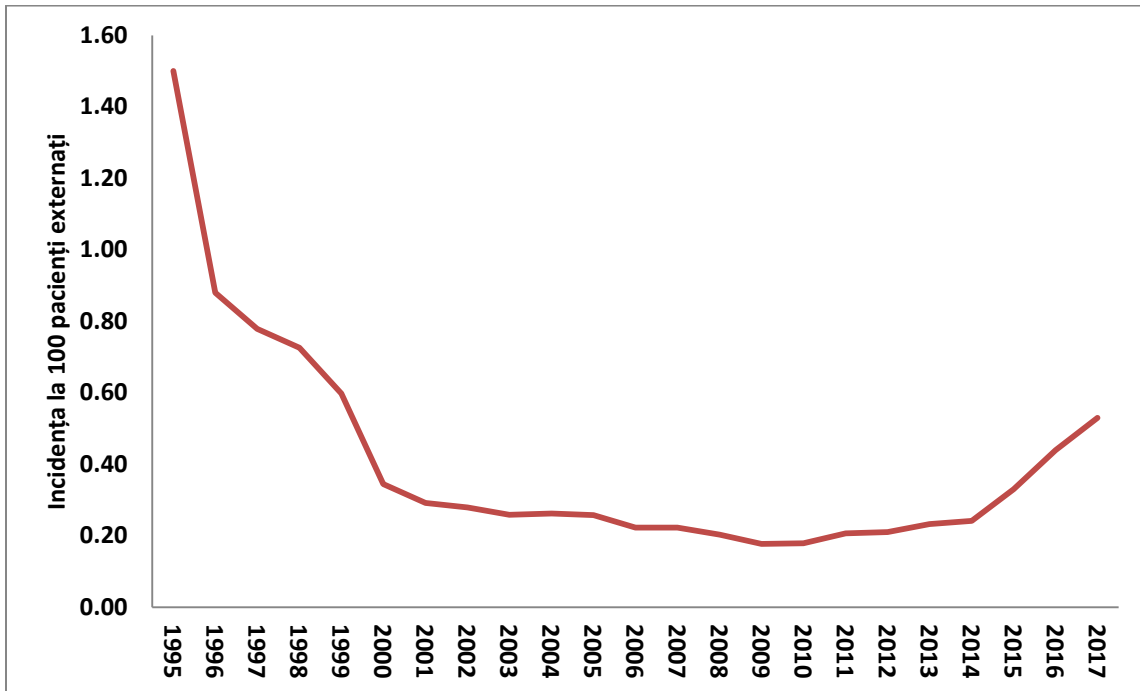
Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale la 100 de externati în România, 2017



Rezultatele înregistrate pentru anii **1995-2017** indică un nivel extrem de scăzut al incidenței IAAM – figura 35; la această situație au contribuit atât subdiagnosticarea, cât și subraportarea IAAM în spitalele din România. Decalajul față de incidența ponderată la nivel european, estimată la 4,1% în cadrul studiului derulat de ECDC în perioada 2016-2017, se menține ridicat; totuși, se poate evidenția o tendință lentă de creștere a numărului de cazuri raportate în perioada 2010-2017 (tabelul 1), tendință care s-a accelerat începând cu anul 2014. La această evoluție a contribuit implementarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor determinate de *Clostridium difficile*, activitate care a condus la creșterea raportării IAAM cu această etiologie; rolul ICD este confirmat de schimbarea ierarhiei diverselor sindroame infecțioase din cadrul IAAM începând din anul 2014, de când infecțiile digestive au devenit cele mai frecvent raportate. Un alt factor explicativ al creșterii numărului de IAAM raportate este atenția sporită acordată acestora după tragedia din octombrie 2015 de la clubul Colectiv și

odată cu modificările legislative privind activitatea de prevenire și comunicare a IAAM cuprinse în ordinul MS 1101/2016.

Figura 35. Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale raportate de către spitalele din România în perioada 1995-2017



Tabelul 1. Distribuția numărului de cazuri de infecție asociată asistenței medicale raportate de către spitalele din România în funcție de localizarea acestora, în perioada 2005-2017

AN	Total infectii	Septicemie	Respiratorii	Digestive	Urinare	Org. Genitale	Plaga Chir.	Cutanate	Alte
2005	10827	246	3963	949	1233	380	1833	783	1440
2006	10662	909	3048	948	1144	404	1797	1017	1395
2007	10019	313	3104	925	1401	372	1712	965	1227
2008	9677	483	2990	836	1491	281	1806	739	1051
2009	8583	492	3025	611	1302	222	1578	632	721
2010	8105	450	2745	619	1404	215	1793	483	661
2011	8463	610	2753	682	1506	173	1679	403	657
2012	8278	502	2744	687	1488	182	1565	320	790
2013	9296	718	2617	1417	1685	223	1636	293	707
2014	10630	752	2457	3022	1769	186	1542	296	606
2015	12316	959	2549	4074	1938	180	1724	268	624
2016	16175	1209	3063	5695	2419	233	2276	455	825
2017	19607	1304	3549	8019	2568	181	2297	834	840

B. Sistemul național de supraveghere al infecției cu *Clostridium difficile* (ICD)

Acesta a fost implementat la nivel național în septembrie 2014, populația țintă fiind reprezentată de toți pacienții internați în unități sanitare publice sau private din România.

Clostridium difficile, un bacil Gram-pozitiv anaerob sporulat, este principalul agent etiologic al sindromului diareic corelat cu administrarea de antibiotice; ICD este cea mai frecventă dintre IAAM digestive, dar poate avea și origine comunitară. Emergența ICD în ultimele două decenii a făcut din această patologie unul dintre cele mai serioase efecte colaterale ale administrării de antibiotice, atât prin incidența cât și prin severitatea bolii produse.

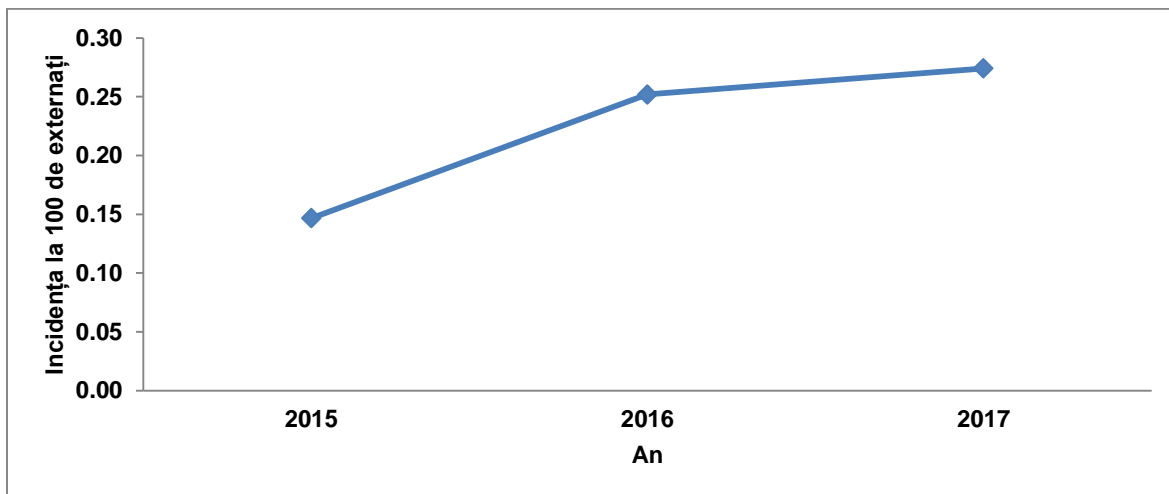
Spectrul manifestărilor clinice ale infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) secretor de enterotoxină A și/sau B este variat de la forme ușoare de boală diareică acută până la colită pseudomembranoasă și megacolon toxic. Evoluția poate fi către vindecare, recidivă sau deces.

Principala sursă de infecție sunt pacienții cu ICD, dar se acumulează tot mai multe argumente privind rolul purtătorilor de *C. difficile*; calea dominantă de transmitere este cea fecal-orală, prin mână murdară contaminată cu spori.

În anul 2017 au fost comunicate către sistemul de supraveghere al ICD un număr de 10080 cazuri confirmate, cu 8% mai multe cazuri decât în anul 2016. Incidența calculată pentru anul 2017 a fost de 0,27 la 100 de pacienți externați, în creștere față de anii precedenți – figura 36.

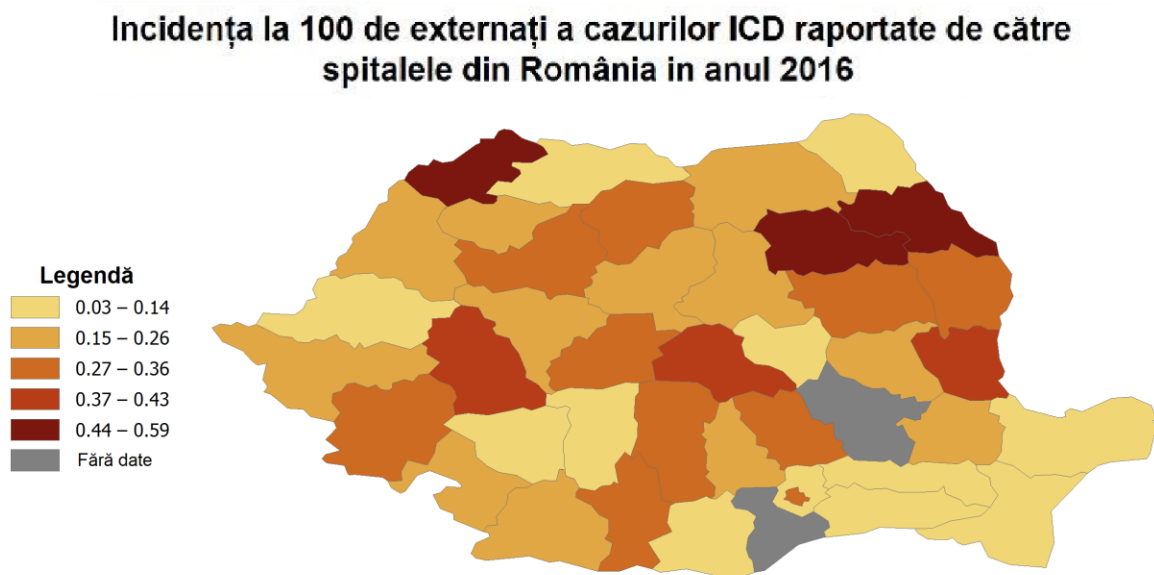
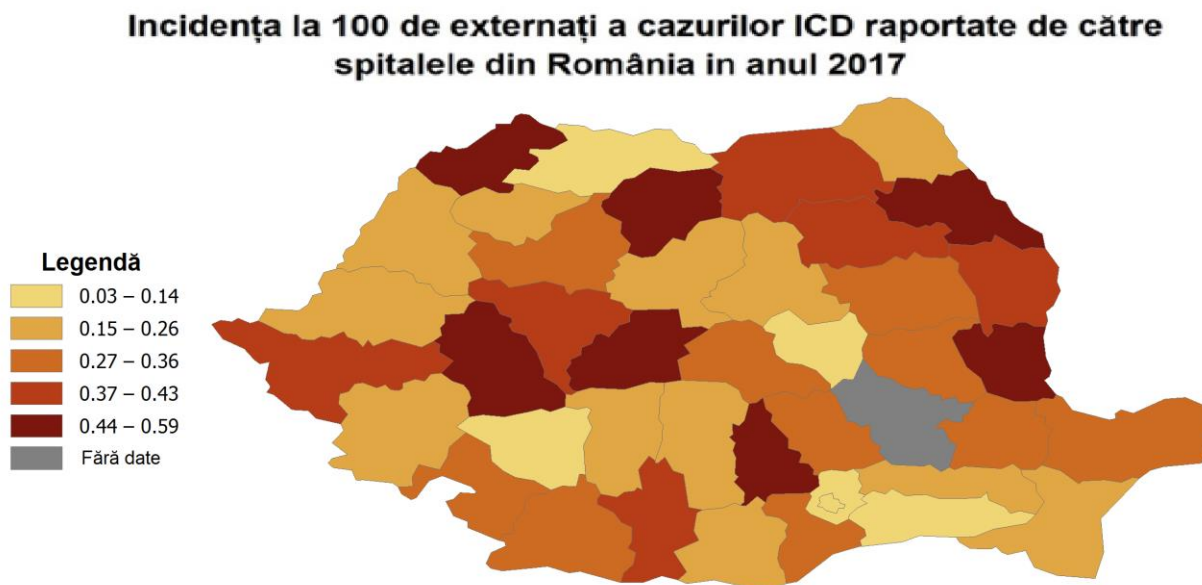
Mediana vârstei cazurilor confirmate a fost de 68 de ani, iar 51% dintre pacienți au fost de sex feminin.

Figura 36. Incidența la 100 de externai a cazurilor de ICD raportate de către spitalele din Romania, în perioada 2015-2017



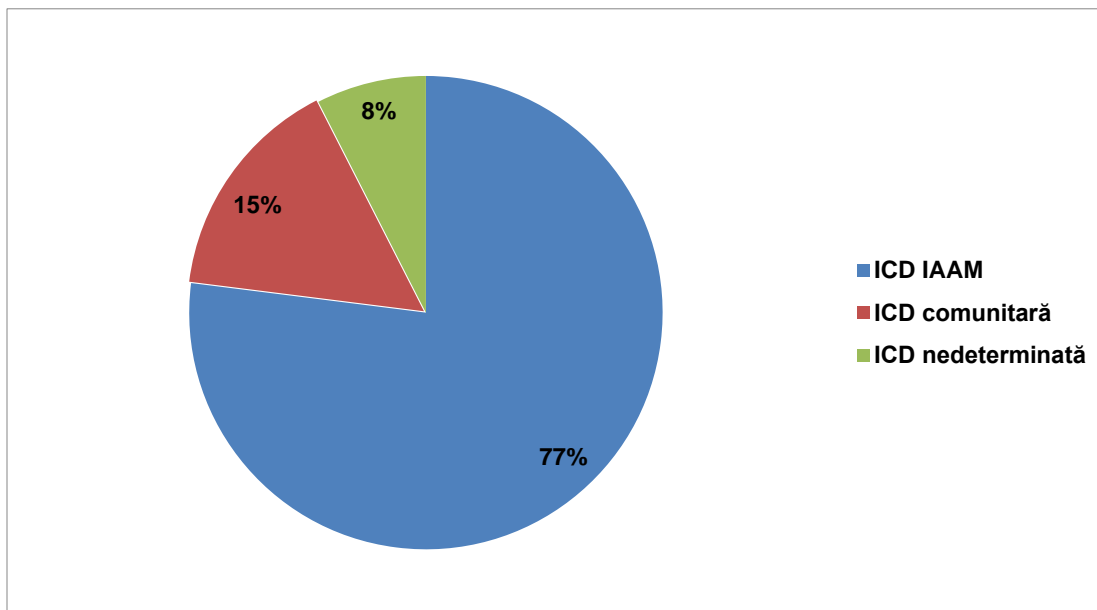
Distribuția incidenței ICD în funcție de județul raportor a evidențiat o creștere în 2017 față de anul precedent în cazul județelor Alba, Bistrița-Nasaud, Botoșani, Brăila, Cluj, Constanța, Dâmbovița, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Ialomița, Mehedinți, Olt, Sibiu, Suceava, Teleorman, Tulcea, Vâlcea și Vrancea, și o scădere în cazul județelor Argeș, București, Brașov, Caras Severin și Neamț (figura 37). Județul Buzău nu a raportat niciun caz de ICD pentru perioada 2016-2017.

Figura 37. Distribuția geografică a incidenței ICD raportate de către spitale în anii 2016-2017



Din totalul de 10080 de cazuri confirmate de ICD, 7761 (77%) au fost clasificate ca fiind infecții asociate asistenței medicale, 1561 (15%) infecții de origine comunitară și 757 (8%) infecții cu origine nedeterminată – figura 38.

Figura 38. Distribuția cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România în funcție de originea infecției în anul 2017



Cel mai important factor de risc pentru declanșarea ICD rămâne administrarea de antibiotice (55%), chiar dacă procentul de pacienți la care este înregistrat este semnificativ mai redus față de anul 2016 (74,1%); este posibilă o subraportare a acestui factor. Alți factori de risc consemnați sunt prezentați în tabelul 2. Astfel:

- Principalii factori de risc asociați ICD au fost internarea în ultimul an (57%), administrarea de antiseptorii gastrice (45%) și imunodepresiile (27%)
- Factorii de risc asociați ICD IAAM au fost internarea în ultimul an (64%), administrarea de antiseptorii gastrice (48%) și statusul de imunodeprimat (29%).
- În cazul ICD comunitare factorii de risc cu ponderea cea mai mare au fost: administrarea de antiseptorii gastrice (35%), internarea în ultimul an (23%) și status de imunodeprimat (18%).

Cele mai folosite antibiotice administrate în cele trei luni care au premers declanșarea ICD au fost cefalosporinele de generația a 3-a (47%) și fluorochinolonele (31%). În cazul infecțiilor cu *Clostridium difficile* asociate asistenței medicale, clasele de antibiotice administrate cel mai frecvent au fost cefalosporinele de generația a 3-a (52%) și fluorochinolonele (32%), în cazul ICD de origine comunitară, pe primul loc s-au aflat aminopenicilinele ± inhibitori de beta-lactamaze (30%), urmate de fluorochinolone (27%) și de cefalosporine de generația a 3-a (23%); pentru fiecare dintre originile ICD există o dominanță a utilizării antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD – tabelul 3.

Tabelul 2. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de factorii de risc asociați și de originea infecției, România, 2017

Factori de risc	Total ICD		ICD-AAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr.cazuri	Procent (%) ***	Nr.cazuri	Procent (%)****
Administrare antibiotice	5495	55	4615	59	550	35	330	44
Antisecretorii gastrice	4539	45	3764	48	547	35	228	30
Administrare citostatice	443	4	369	5	27	2	47	6
Administrare imunosupresoare	420	4	351	5	43	3	26	3
Intervenții chirurgicale în ultimele 14 zile	750	7	712	9	19	1	19	3
Imunodepresii	2745	27	2287	29	276	18	182	24
Internare în ultimul an	5759	57	4992	64	352	23	415	55
Contact cu ICD	252	3	230	3	20	1	2	0

Notă! Unii pacienți cu ICD au avut mai mulți factori de risc asociați; procentele calculate sunt raportate la numărul total de cazuri ICD (*), numărul total de cazuri ICD IAAM (**), numărul total de ICD comunitară(***), respectiv numărul total de ICD cu origine nedeterminată (****).

Tabelul 3. Distribuția antibioticelor administrate anterior declanșării ICD în raport cu originea cazurilor, România, 2017

Clasa de antibiotice	Total ICD, din care		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Fluorochinolone	1715	31	1472	32	153	27	90	27
Cefalosporine generatia 2	476	9	401	9	55	10	20	6
Cefalosporine generatia 3	2604	47	2381	52	129	23	94	28
Carbapeneme	560	10	528	11	10	2	22	7
Antibiotice cu risc major de ICD	5355	53	4782	62	347	22	226	30
Aminopeniciline	911	17	670	15	169	30	72	22
Cefalosporine generatia 1	19	0	17	0	2	0	0	0
Macrolide	287	5	216	5	52	9	19	6
Rifamicine	290	5	249	5	29	5	12	4
Izoxazolilpeniciline	72	1	58	1	8	1	6	2
Antibiotice cu risc mediu de ICD	1579	16	1210	16	260	17	109	14
Tetraciline	28	1	19	0	6	1	3	1
Sulfamide	88	2	71	2	13	2	4	1
Aminoglicozide	478	9	444	10	13	2	21	6
Linezolid	55	1	53	1	1	0	1	0
Colistin	98	2	95	2	0	0	3	1
Antibiotice cu risc scăzut de ICD	747	7	682	9	33	2	32	4

Notă! Intrucât unii pacienți cu ICD au avut administrate în ultimele 3 luni anterioare internării antibiotice din mai multe clase, procentele calculate sunt raportate la numărul de cazuri ICD (*), numărul de cazuri ICD IAAM (**), numărul de ICD comunitară(***), respectiv numărul de ICD cu origine nedeterminată (****) care au primit antibiotice anterior declanșării ICD.

Metodele de diagnostic utilizate au fost:

- detectarea toxinelor A și/sau B: 98%
- detecția genelor care codifică toxinele prin PCR: 1%

Tabelul 4. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de modul de diagnostic, România, 2017

METODA DE DIAGNOSTIC	Numar cazuri	Procent (%)
Detectare de toxine A și/sau B	9835	98
Deteție gene care codifica toxinele prin PCR	80	1
Colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa	8	0
Examen histopatologic cu aspect caracteristic	1	0
Detectare de toxine A și/sau B și deteție gene care codifica toxinele prin PCR	96	1
Detectare de toxine A și/sau B si colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa	39	0
Detectare de toxine A și sau B si examen histopatologic cu aspect caracteristic	14	0
Detectare de toxine A si sau B, colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa si examen histopatologic cu aspect caracteristic	7	0
Total	10080	100

Dintre toți pacienții înregistrați în sistemul de supraveghere, 931 au decedat în timpul internării, reprezentând 9,2% din totalul cazurilor de ICD comunicate; rata deceselor a fost mai ridicată pentru cazurile asociate asistenței medicale, 10,8% (839 decese din 7761 cazuri) față de cazurile cu origine comunitară, 2,9% (45 decese din 1561 cazuri).

În anul 2017 din cele 10080 cazuri ICD raportate, un număr de 701 au fost recidive (7%). În cazul ICD recidivat principalul factor de risc asociat a fost internarea în ultimul an (94%), urmată de administrarea de antisechetorii gastrice (42%) și statusul de imunodeprimat (34%) – tabelul 5.

Tabelul 5. Distribuția cazurilor de ICD recidivate în funcție de factorii de risc asociați și clasificarea cazului, România, 2017

Factori de risc ai cazurilor ICD recidivate	Total ICD, din care		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	N r. cazuri	Procent (%) *	N r. cazuri	Procent (%) **	N r. cazuri	Procent (%) ***	N r. cazuri	Procent (%) ****
Administrare antisecretorii gastrice	294	42	236	44	17	39	41	34
Administrare citostatice	45	6	37	7	4	9	4	3
Administrare imunosupresoare	36	5	33	6	2	5	1	1
Interventii chirurgicale in ultimele 2 saptamani	33	5	31	6	1	2	1	1
Imunodepresii	237	34	182	34	11	25	44	36
Internare în ultimul an	660	94	508	95	34	77	118	97
Contact cu un caz ICD	14	2	9	2	4	9	1	1

Nota! Intrucât unii pacienți confirmați cu ICD recidivat au avut mai multi factorii de risc asociați, procentele calculate sunt raportate la numărul total de cazuri ICD(*), numărul total de cazuri ICD IAAM(**), numărul total de ICD comunitară(***), respectiv numărul total de ICD cu origine nedeterminată(****)

Dintre cele 701 cazuri de ICD recidivate comunicate, 45 s-au soldat cu deces în timpul internării (6,4%); au fost diferențe ne semnificative între rata deceselor în cazurile asociate asistenței medicale - 6,2% și cele comunitare – 6,8%.

Limitările sistemului de supravegherea a ICD au fost:

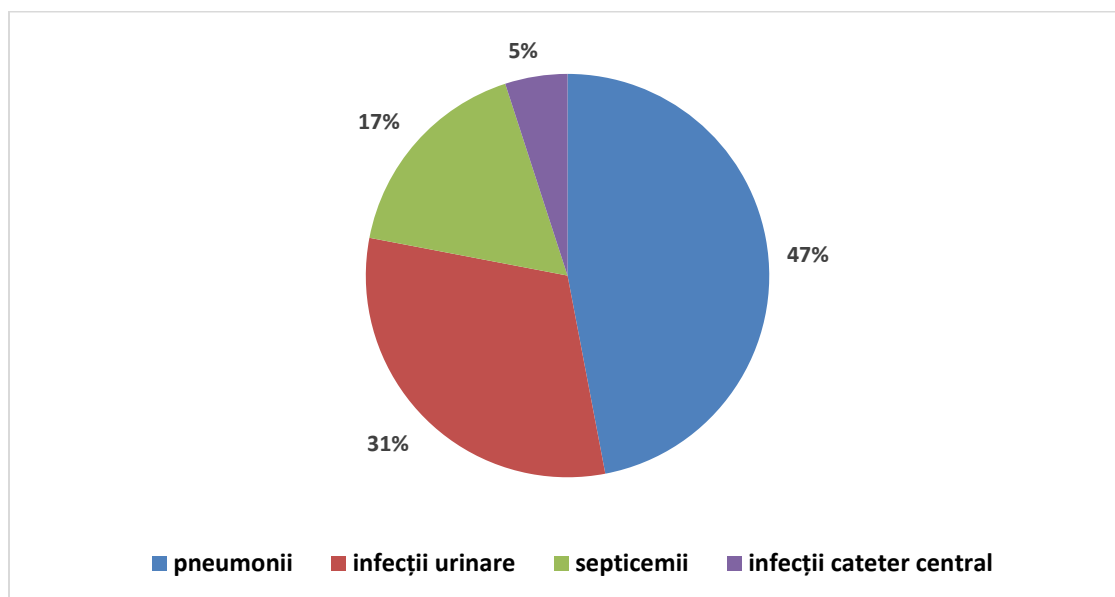
- Subraportarea cazurilor de ICD, în special a recidivelor, a căror pondere din totalul cazurilor este de câteva ori mai mică față de datele statistice existente conform cărora recidivele reprezintă 15-25% din totalul ICD; de asemeni absența completă a cazurilor din unele spitale și chiar județe este extrem de improbabilă având în vedere circulația intensă a *C. difficile* în România.

- perioada lungă între data diagnosticării cazului de ICD și raportarea lui către Direcțiile de Sănătate Publică și întârzierea transmiterii bazelor de date de la acestea către Institutul Național de Sănătate Publică.

C. Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a IAAM

a) În cele 10 secții de terapie intensivă participante la acest sistem de supraveghere au fost îngrijiți 25393 pacienți și s-au comunicat un număr de 3581 cazuri de IAAM, care s-au încadrat în următoarele categorii: septicemii (inclusiv infecții de cateter venos central), pneumonii, infecții urinare, infecții ale plăgii postoperatorii pentru anumite intervenții: colectomii, colecistectomii, laminectomii, operații cezariene, histerectomii și protezări articulare. Cele mai frecvent diagnosticate și comunicate sindroame au fost pneumoniile (47%) și infecțiile urinare (31%) – figura 39.

Figura 39. Distribuția numărului de cazuri de infecții asociate asistenței medicale raportate în secțiile ATI sentinelă, România, 2017



Sursele septicemiilor asociate asistenței medicale sunt prezentate în tabelul 6, cea mai frecventă fiind cea pulmonară; în 33% din cazuri, sursa septicemiei nu este cunoscută.

Tabel 6. Sursa septicemiilor asociate asistenței medicale în secțiile ATI sentinelă, 2017

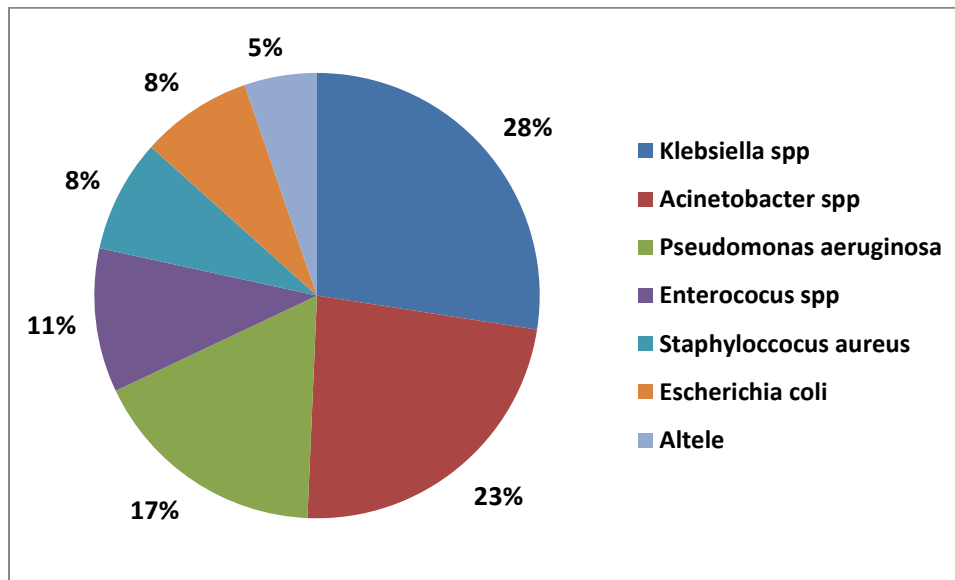
Originea septicemiei secundara		Număr de cazuri	Frecvență (%)
Unei infecții	Pulmonare	174	27
	De plagă chirurgicală	66	10
	Digestive	48	7
	Cutanate	36	6
	Urinare	34	5
	Alte	20	3
	Necunoscute	46	7
Unei infecții de cateter	Venos central	30	5
	Venos periferic	28	4
Necunoscută		166	26
Total		648	100

Pentru pacienții cu IAAM raportați de către secțiile de terapie intensivă s-au înregistrat următoarele caracteristici:

- un procent de 13,9% au avut asociată o a doua IAAM, iar 2,3% au avut câte trei IAAM
- grupa de vârstă cea mai afectată a fost cea de peste 70ani (38% din cazuri)
- mediana duratei dintre data internării și data debutului a fost de 11 zile
- mediana duratei spitalizării a fost de 18 zile
- 85,8% dintre IAAM au apărut la pacienți care fuseseră/erau purtători ai unui dispozitiv medical

Etiologia a fost dominată de bacili Gram–negativi, care au reprezentat 76% dintre germenii izolați – figura 40. Rezistența la antibiotice a germenilor izolați a fost similară cu cea a germenilor care determină infecții invazive, comunicate de România în cadrul sistemului de supraveghere european, EARS-Net.

Figura 40. Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinela, 2017



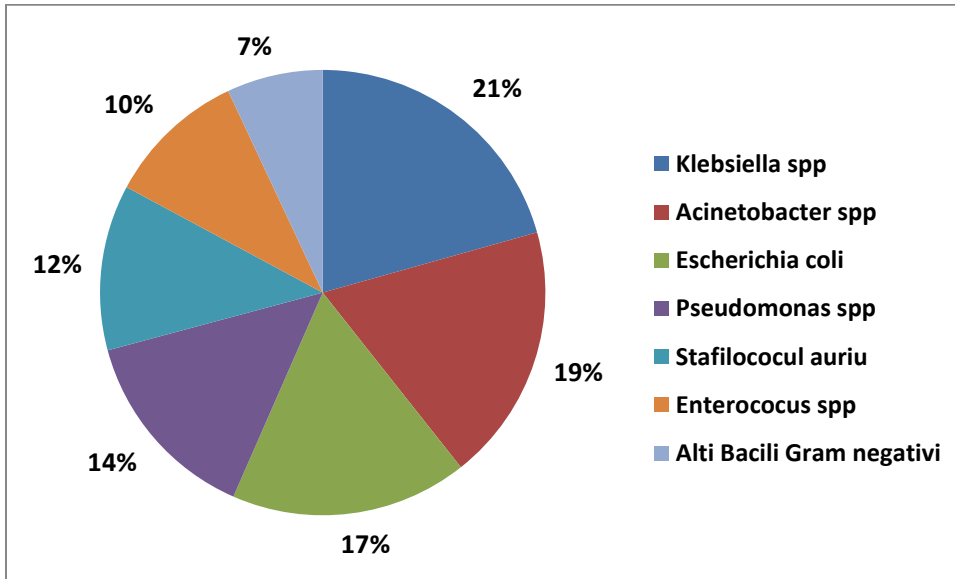
b) cazurile provenind din secțiile de chirurgie : au participat șase secții dinn care s-au comunicat în anul 2017 un număr de 2698 IAAM. Datele înregistrate au fost:

- cea mai afectată grupă de vârstă a fost cea de 60-69 ani
- Intervenția cel mai frecvent asociată cu infecțiile postoperatorii a fost colectomia, în 53,5 % din cazuri.
- cele mai frecvent tip de IAAM comunicat a fost infecția superficială a plăgii, 57.8%.
- Mediana duratei dintre momentul intervenției și debutul IAAM a fost de 9 zile
- Mediana duratei spitalizării a fost de 20 zile

Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate și a fost predominantă de germenii gram negativi , 78% din gemenii izolați, în principal *Klebsiella pneumoniae* (21 %) și *Acinetobacter spp* (20 %) - figura 41 .

Rezistență la antibiotice a germenilor izolați au fost apropiate de cele comunicate în cadrul sistemului de supraveghere european, EARS-Net.

Figura 41. Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-sentină, 2017



CONCLUZII

1. În România nivelul consumului de antibiotice este în continuare ridicat, dar se înregistrează o scădere semnificativă

Consumul de antibiotice este în continuare ridicat, dar pentru al doilea an consecutiv se menține cu mai mult de 10% sub nivelul anului 2015; prin această scădere coborâm în continuare, având al 5-lea cel mai ridicat consum între statele europene. Scăderea a fost înregistrată la antibiotice de administrare orală; între factorii care au contribuit la această evoluție sunt:

- reducerea eliberării de antibiotice fără prescriere medicală
- campanii de informare pentru public și pentru prescriptori

2. În România utilizarea antibioticelor se face în mod eronat pe scară largă.

Deși, de câțiva ani, a fost tras un semnal de alarma în privința îmbolnăvirilor determinate de *Clostridium difficile*, iar infecțiile cu germeni multirezistenți sunt frecvent semnalate, a continuat utilizarea preferențială a categoriilor de antibiotice cu spectru larg și a celor puternic inductoare de ICD în detrimentul celor cu spectru îngust: indicele consumului preferențial de antibiotice cu spectru larg a atins cea mai ridicată valoare din cei șapte ani pentru care a putut fi calculat, scăderea utilizării de cefalosporine și chinolone a fost discretă și există în continuare un nivel foarte redus de utilizare a antibioticelor "urinare".

3. Datele disponibile indică un nivel extrem de ridicat al rezistenței bacteriene.

Pentru mai multe bacterii patogene, nivelul rezistenței la antibiotice în România, așa cum rezultă din datele disponibile, este în continuare unul dintre cele mai ridicate din Europa și pentru anumite situații continuă să crească (ex: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, VRE). S-au înregistrat însă și scăderi ale nivelurilor de rezistență pentru bacterii implicate de regulă în infecții comunitare (*Escherichia coli*) și pentru procentul de MRSA; aceste evoluții pot fi o consecință a reducerii consumului de antibiotice de administrare orală și sunt în concordanță cu scăderea ponderii MRSA în alte state europene. Validitatea datelor de rezistență bacteriană comunicate către EARS-Net, provenind din infecții invazive este susținută de rezultatele raportate de către spitalele participante la sistemul sentinelă de supraveghere a IAAM.

4. Numărul de infecții cu *Clostridium difficile* și IAAM rămâne mult subraportat

Cu toate că s-au înregistrat creșteri ale numărului de infecții raportate, atât în privința ICD, cât și a IAAM, fenomenul subraportării rămâne unul extrem de important. Acesta este demonstrat atât de incidența IAAM mult mai redusă față de media europeană, cât și de existența de județe care nu au comunicat cazuri de ICD.

5. IAAM reprezintă o problemă de sănătate publică în România

Numărul extrem de redus de IAAM comunicate reprezintă o barieră importantă în cunoașterea dimensiunilor și caracteristicilor reale ale acestui fenomen în România. Introducerea sistemului național de supraveghere al infecțiilor cu *Clostridium difficile* și modificările administrative din anul 2016 au determinat o mai bună raportare a IAAM.

Elaborarea și implementarea unei strategii complexe și a unui plan național de acțiune, cu intervenții dedicate fiecărei verigi a procesului de generare și multiplicare a IAAM (abordare în echipă multidisciplinară, activități de pregătire și conștientizare a importanței identificării, a unei politici de utilizare judicioase a antibioticelor, dezinfectantelor, alocare de bugete dedicate, angajarea de personal, formare profesională în domeniu, informarea publicului nespecialist, etc.) rămâne un deziderat.