



**Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și
Infecții Asociate Asistenței Medicale în România - 2018**

CARMIAAM-ROMÂNIA 2018

Autori

Gabriel Adrian Popescu

Roxana Șerban

Andreea Niculcea

Mihaela Leuștean

Adriana Pistol

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; 2019. ESAC-Net surveillance data November 2019
- 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 2018. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2019.
- 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.

INTRODUCERE

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Acesta este al șaptelea 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.

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 asociate asistenței medicale (IAAM) cum sunt cele determinate de *Clostridioides difficile*
- 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, inclusiv la antibiotice de rezervă sau de salvare. Evoluția pacienților în astfel de cazuri este în general mai severă față de situația infecțiilor comunitare, iar tratamentul pacienților cu IAAM presupune utilizarea mai frecventă a unor antibiotice de rezervă sau de salvare (grupele *watch* și *reserve* din clasificarea OMS), ceea ce amplifică nivelul rezistenței microbiene față de aceste antibiotice.

Dacă datele anilor 2016-2017 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 2018 indică o reluare a creșterii consumului, în special pentru grupele de antibiotice de rezervă și de salvare, cu consecințe la nivelul rezistenței bacteriene în IAAM. Tragicul accident de la Colectiv, scandalul Hexipharma și ceea ce a urmat au generat interes pentru tema IAAM,

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 2018 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și IAAM în România. Alături de prezentarea datelor pentru anul 2018, raportul identifică și tendințe evolutive așa cum rezultă din compararea acestor rezultate cu cele obținute în perioada 2011-2017.

Consumul de antibiotice. Consumul total de antibiotice și-a reluat creșterea în anul 2018, fiind de 26,29 DDD/1000 loc/zi, cu 2,5-3% mai mult față de anii 2016-2017. Acest nivel se menține cu 8,6% sub cel din 2015, anul cu cel mai ridicat consum din perioada pentru care avem date (2011-2018); 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 – 43,2%, cefalosporinele – 19,7% și chinolonele – 12,6%. Indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a atins valoarea de 19,3, cu tendință certă de creștere pe intervalul 2011-2018, $R^2=0,986$. Consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridium difficile* (ICD) rămâne la un nivel ridicat, 8,47 DDD/1000loc/zi, în creștere cu 0,27 DDD/1000loc/zi față de anul precedent; ponderea lor în consumul total de antibiotice are un trend crescător pentru perioada 2011-2017: de la 26,2% în 2011 la 32,2% în 2018, $R^2=0,72$. Principalele modificări nefavorabile în anul 2018 în raport cu anii anteriori au fost: reluarea tendinței de creștere a consumului total de antibiotice, întreruptă în anii 2016-2017 (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 cefalosporine de generația 1; o creștere a consumului unor antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și ICD: cefuroximă, ceftriaxonă, chinolone (chiar dacă fără a se reveni la nivelurile din anii 2014-2015); creșterea consumului de antibiotice "de salvare", carbapeneme și vancomicină. Evoluțiile favorabile au fost reprezentate de creșterea utilizării tetraciclinelor cu 12%, stabilizarea consumului de colistin, creșterea utilizării nitrofurantoinului și fosfomicinei.

Rezistența bacteriană la antibiotice. Rezultatele au fost obținute prin analiza tulpinilor izolate de la pacienți cu infecții invazive (hemoculturi și culturi LCR), testate în 17 spitale din România. S-au menținut scăderile nivelurilor rezistenței unora dintre bacteriile implicate mai frecvent în infecții comunitare (*E coli*, *S aureus*), parțial explicabile prin reducerea consumului de antibiotice în 2016-2017; nu și pentru *S pneumoniae*. Probleme majore sunt: a) MRSA este pentru al șaptelea an consecutiv la cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net, deși în scădere, la 43% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; este un nivel de 2,62 ori mai ridicat față de media ponderată estimată pentru statele participante. Pe fondul

tendinței generale de scădere a ponderii MRSA în Europa și România s-a menținut pentru al doilea an consecutiv la un nivel sub 50%. b) O problemă emergentă privind rezistența la antibiotice a cociilor Gram pozitivi este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în intervalul 2012-2018, aceasta a crescut semnificativ, de la 2,9% la 39,7%, al treilea nivel din statele UE/EEA. c) Pentru bacilii Gram-negativi frecvent implicați în infecții asociate îngrijirilor medicale, rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne extrem de frecventă: *Pseudomonas aeruginosa* 55,1% rezistență la carbapeneme și 48,1% multirezistență bacteriană, dar în scădere cu 7-11% față de anul 2017 (cele mai ridicate niveluri raportate de statele EARS Net), pentru *A baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 85,3% iar multirezistența 78,1% (al 4-lea, respectiv al 5-lea loc între statele EARS Net), iar izolatele de *K pneumoniae* cu sensibilitate diminuată la carbapeneme au atins un maxim al perioadei 2012-2018, de 39,5%, urcând pe al 2-lea loc între statele EARS Net. Unul dintre foarte puținele antibiotice active împotriva acestor specii bacteriene rămâne colistinul; față de acesta s-a înregistrat 47,9% rezistență pentru izolatele de *Klebsiella pneumoniae* rezistente și la carbapeneme. d) Multirezistența la antibiotice a principalelor *Enterobacteriaceae* a evoluat divergent: s-a menținut la nivel ridicat pentru *Klebsiella pneumoniae*, 50,1%, al 3-lea nivel între statele EARS Net și a scăzut pentru *Escherichia coli*, 7,5%, al 9-lea nivel între statele EARS Net. În ceea ce privește evoluțiile favorabile din anul precedent, continuă reducerea metilicilino-rezistenței *S aureus*, a rezistenței la aminoglicozide și a multirezistenței *E coli*, dar nu și a *S pneumoniae* la antibioticele analizate. Diferențele regionale ale MRSA, ale rezistenței *K pneumoniae* și *E coli* cu rezistență mai ridicată a izolatelor din Transilvania și Banat reflectă 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. Impactul spitalelor nou intrate în sistemul de supraveghere este limitat, nefiind semnalate diferențe semnificative între nivelurile de rezistență înregistrate în grupul celor 12 spitale care au furnizat date pentru fiecare an din perioada 2012-2018 și cel al tuturor izolatelor analizate.

Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) rămân și în 2018 o patologie mult subestimată în România, cu o incidență medie de 0,55% din totalul pacienților externați, pe baza raportărilor statistice a majorității spitalelor din România. Implementarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridium difficile* (ICD), alături de un interes sporit pentru această temă și de modificările legislative din anul 2016 au determinat o creștere a numărului de IAAM comunicate. Pe parcursul anilor 2015-2018 acest fenomen s-a accentuat, ajungând ca 40,1% dintre cazurile de IAAM raportate să aibă localizare digestivă, iar numărul de IAAM raportate să crească cu 90,4% față de anul 2014. În anul 2018 au fost raportate 11083 cazuri de ICD îngrijite în spitale, în creștere față de anii anteriori; subraportarea ICD există și un argument important este nivelul mult prea redus al recidivelor comunicate din totalul episoadelor ICD

(5,6%). Rezistența la antibiotice a bacteriilor din IAAM din sistemul sentinelă (10 spitale) este apropiată de cea a izolatelor incluse în raportarea EARS Net, susținând validitatea acestor date.

Concluzii: După doi ani de scădere semnificativă, consumul de antibiotice în 2018 a cunoscut o ușoară creștere; mai mult, s-a constatat o creștere a ponderii reprezentate de antibiotice cu risc sporit de inducere a ICD și a celor de salvare. Acest fenomen pare o consecință a reducerii interesului pentru informarea publicului nespecialist, a unei formări în continuare deficitară a prescriptorilor și a lipsei unei implicări consistente a infecționiștilor și a microbiologilor în sprijinul prescrierii judicioase a antibioticelor. Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice au crescut pentru germenii cu circulație majoritar spitalicească și au rămas relativ constante pentru germenii cu circulație importantă comunitară, consecință a reducerii consumului de antibiotice orale cu 8-9% în perioada 2016-2017 față de anul 2015. Nivelul MRSA a scăzut, dar rămâne cel mai ridicat din statele Uniunii Europene. Exista 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.

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 2011-2018, așa cum figurează în bazele de date ale ESAC-Net (1)

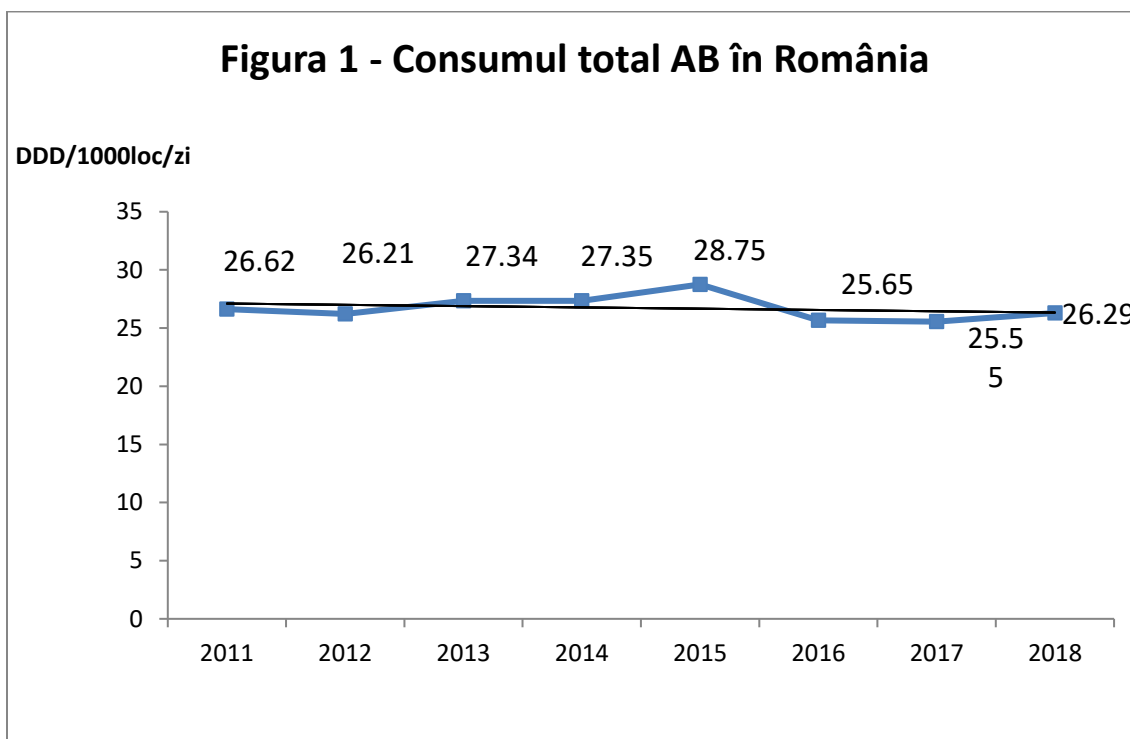
Am preferat să menținem și pentru anul 2018 tratarea consumului de antibiotice fără diferențierea dintre consumul atribuit farmaciilor de spital și cel atribuit farmaciilor cu circuit deschis, întrucât persistă incertitudinile în privința identificării corecte a cantităților de antibiotice utilizate 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 păstra diferențierea ambulatoriu versus spitalicesc; raportarea către ESAC Net a datelor 2011-2018 s-a efectuat cu date cumulate.

Preliminarii tehnice:

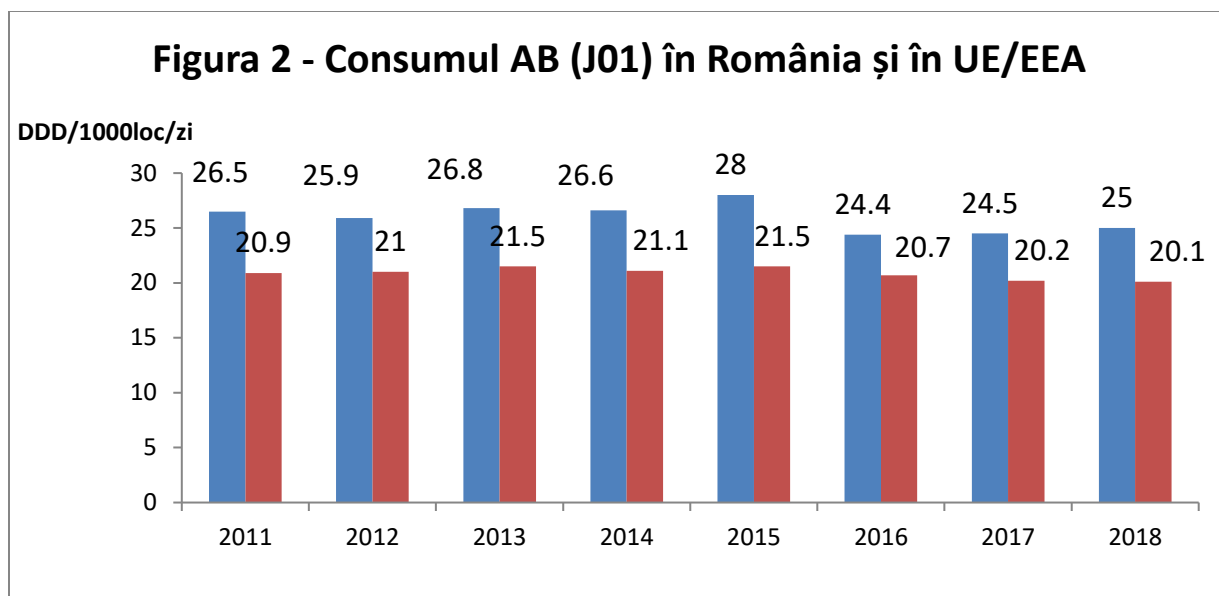
- cantitatea de antibiotice utilizată a fost exprimată în DDD (defined daily dose)/1000 loc/zi; pentru fiecare antibiotic a fost folosită valoarea DDD-ului din versiunea 2019 a ATC/DDD. Pentru a menține comparabilitatea datelor din anii 2011-2018 au fost recalulate consumurile de antibiotice din perioada 2011-2017 folosind DDD-urile actualizate; pentru a crește concordanța dintre DDD și dozele zilnice utilizate în mod curent în prezent au fost modificate DDD-urile a opt antibiotice: ampicilină, amoxicilină, amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, cefepim, meropenem, ciprofloxacina și colistin.
- 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 19,53 milioane de locuitori la 1 iulie 2018, conform Eurostat
- 28 de state au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice pentru anul 2017: statele membre UE (mai puțin Cehia și Cipru), Norvegia și Islanda.

A. Consumul total de antibiotice

Pentru anul 2018, consumul total de antibiotice a fost de 26,29 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 2,9% față de anul precedent. Se constată reluarea tendinței crescătoare a acestui indicator, evidentă pentru perioada 2011-2015, dar întreruptă ulterior prin scăderea consumului din anii 2016 și 2017 - Figura 1.



Datele ESAC Net indică faptul că nivelul consumului din România în anul 2018 a fost al cincilea ca mărime între statele participante și depășea cu 24,4% media europeană (figura 2), iar dintre toate statele care au raportat date, doar Grecia, Spania, Cipru și Franța au înregistrat consumuri mai mari.

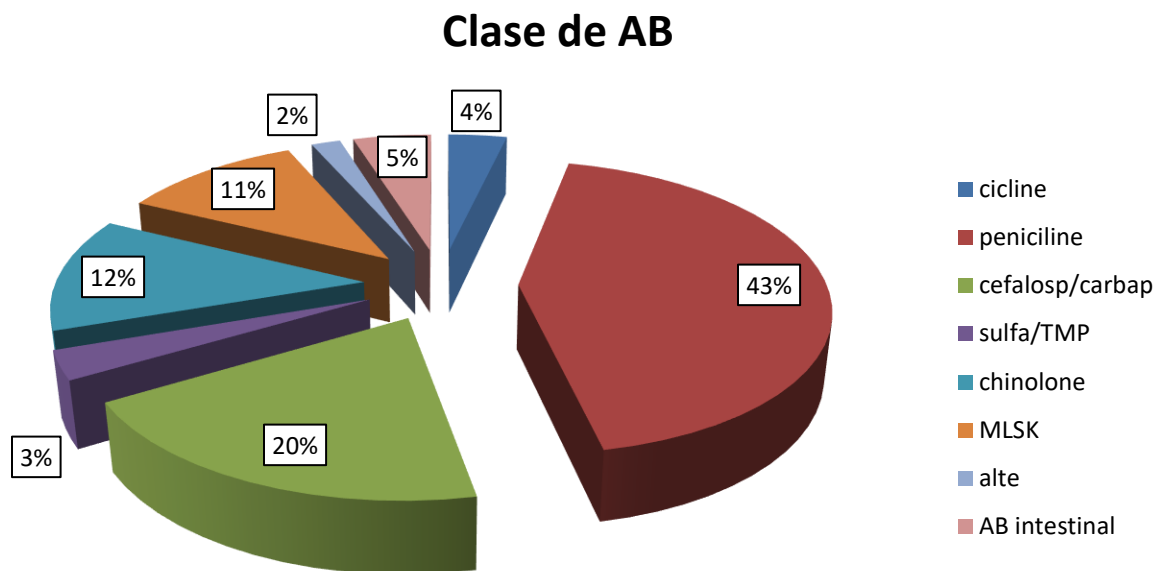


B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

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

- Tetracicline (J01A) – 0,95 DDD/1000loc/zi
- Peniciline (J01C) – 11,36 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 5,18 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,83 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) – 2,92 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,30 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,27 DDD/1000loc/zi;
- Antibiotice rar folosite (fenicoli, aminoglicozide) – 0,20 DDD/1000loc/zi
- Antibiotice neresorbabile sau cu indicație pentru infecții digestive (din A07, metronidazol oral) – 1,27 DDD/1000 loc/zi

Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Tetracicline (J01A): fără modificări de DDD

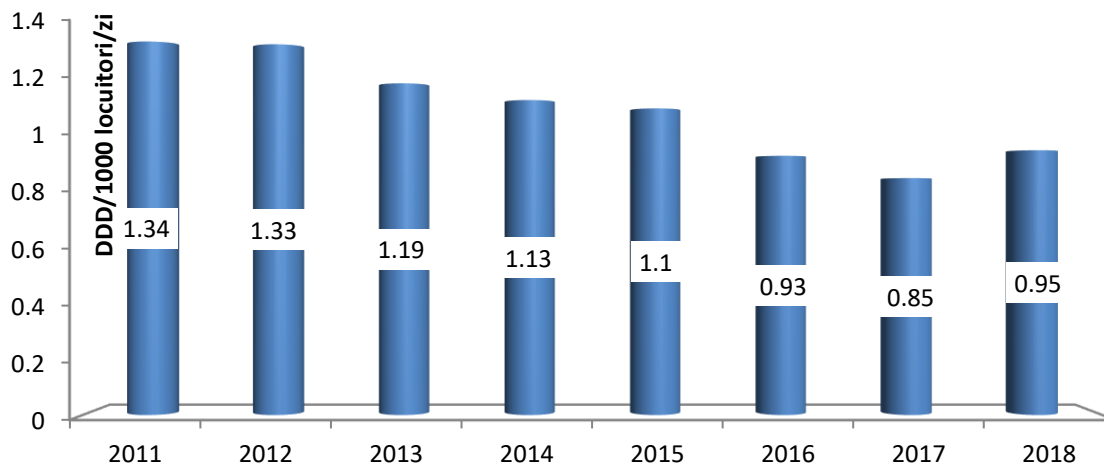
În anul 2018 s-a inversat pentru prima dată tendința de scădere continuă a ponderii tetraciclinelor din totalul antibioticelor utilizate, crescând de la 2,8% în 2017 la 3,6% în 2018. Această evoluție nu a reușit să inverseze tendința semnificativă de scădere a consumului de tetracicline raportat la numărul de locuitori pentru perioada 2011-2018, de la 1,34 DDD/1000 loc/zi în 2011 la 0,95DDD/1000loc/zi în 2018, $R^2=0,9$ (figura 4).

Pentru anul 2018, nivelul consumului de tetracicline ne plasează pe locul 23, dintre cele 29 state care au raportat consum de tetracicline în cadrul sistemului de supraveghere ESAC Net.

Creșterea utilizării tetraciclinelor în anul 2018 este un fenomen îmbucurător, deoarece sunt antibiotice cu capacitate redusă de a induce ICD, ceea ce a determinat o creștere a utilizării lor în majoritatea statelor europene. În plus, riscul rezistenței bacteriilor atipice la tetracicline este mult mai redus față de macrolide. În România, nivel redus al consumului este consecința dezinteresului pentru tetracicline (lipsa de promovare și costuri reduse pentru tetraciclină și doxiciclină), cât și a subdozării, dar creșterea cu 11,8% a consumului raportat la numărul de locuitori în 2018 față de 2017 reprezintă o speranță legată de diseminarea datelor privind importanța tetraciclinelor și aplicarea acestora.

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclina, cu 79,3% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. În România, la această dominație contribuie și absența aproape totală a consumului de minociclina.

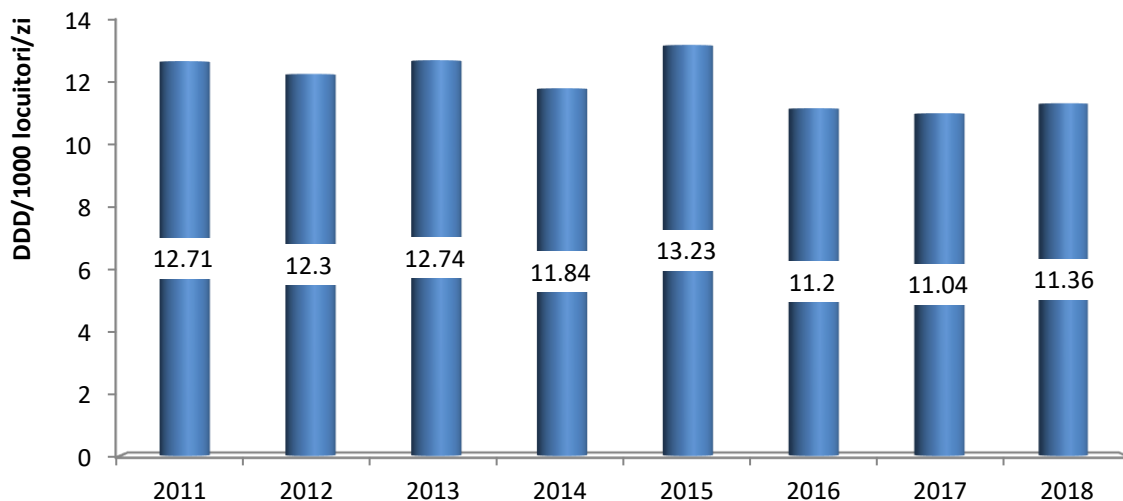
Figura 4 – Dinamica utilizării ciclinelor în România



b. Peniciline (J01C): creșterea DDD pentru amoxicilină, ampicilină și combinațiile lor cu IBL

Consumul total de peniciline în anul 2018 a fost de 11,36 DDD/1000loc/zi, foarte apropiat de consumul din 2016-2017 și reprezintă 43,2% din consumul total de antibiotice din România. Cu acest nivel, consumul de peniciline raportat la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană, fiind al patrulea cel mai ridicat dintre cele raportate pentru anul 2018, în urma Spaniei, Franței și Greciei. De altfel, în perioada 2011-2018 România s-a situat în mod constant printre primele patru state ale UE/EEA cu cele mai mari consumuri de peniciline, dar se înregistrează o tendință de ușoară scădere a consumului de peniciline în această perioadă ($R^2=0,46$).

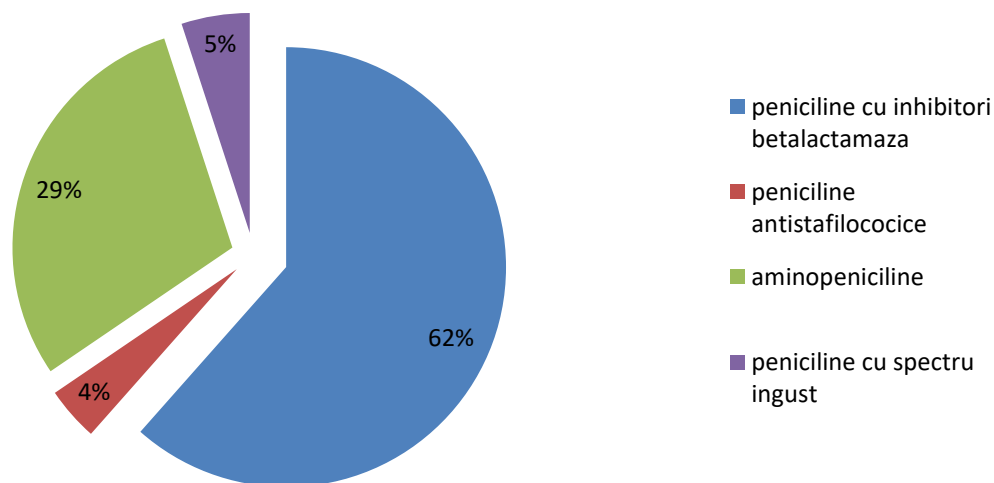
Figura 5 – Dinamica utilizării penicinelor în România



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 6.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 6,99 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 3,35 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,57 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,45DDD/1000 loc/zi

Figura 6 – Penicilinele utilizate în România în 2018



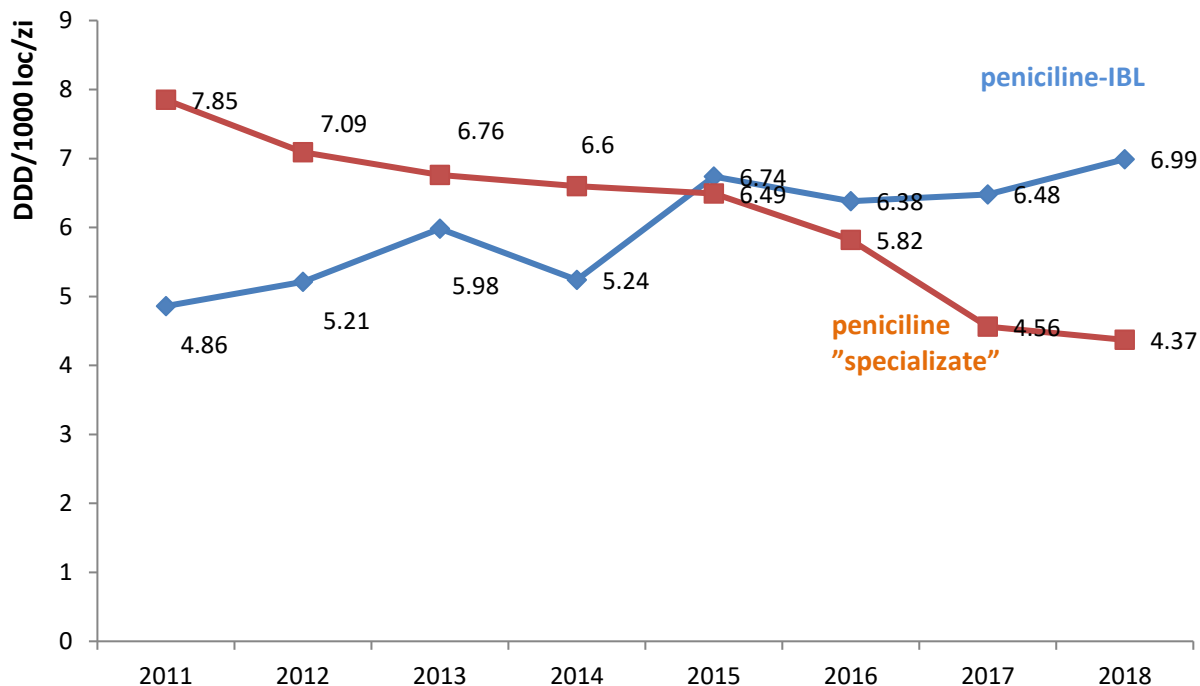
Cele mai utilizate peniciline sunt cele cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze - IBL (mai ales amoxicilină-acid clavulanic), cu spectru mai larg față de celelalte peniciline. Nivelul consumului acestora a fost cel mai ridicat din perioada 2011-2018, ceea ce accentuează tendința crescătoare pe acest interval, $R^2=0,78$. Ponderea din totalul consumului de peniciline a fost de 61,6%. Evoluția din perioada 2011-2018 a fost crescătoare și în privința ponderii din totalul penicinelor utilizate, de la 40,9% (2011) la 61,6% (2018). În schimb, celelalte peniciline (cele sensibile la penicilinază și cele antistafilococice) au cunoscut o scădere constantă a volumului consumului lor, de la 7,85 DDD/1000loc/zi la 4,37 DDD/1000loc/zi, $R^2=0,93$; cea mai mare scădere a fost pentru penicilinele antistafilococice – cu 52,1% față de consumul din 2011.

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).

O explicație ar putea-o totuși constitui prejudecata conform căreia penicilina, oxacilina și ampicilina sunt antibiotice desuete și care favorizează utilizarea de peniciline cuplate cu IBL.

Figura 7 – Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2018



c. Alte beta-lactamine (J01D): creșterea DDD pentru cefepimă și meropenem

Celelalte beta-lactamine (cefalosporine și carbapeneme) au însumat 5,18 DDD/1000loc/zi, reprezentând 19,7% din totalul consumului de antibiotice din România în 2018, ceea ce le menține drept a doua categorie cea mai folosită de antibiotice la noi. Consumul de cefalosporine, 5,11 DDD/1000loc/zi este mai scăzut față de 2014-2015, dar menține tendința de creștere a utilizării cefalosporinelor pe intervalul 2011-2018 (figura 8).

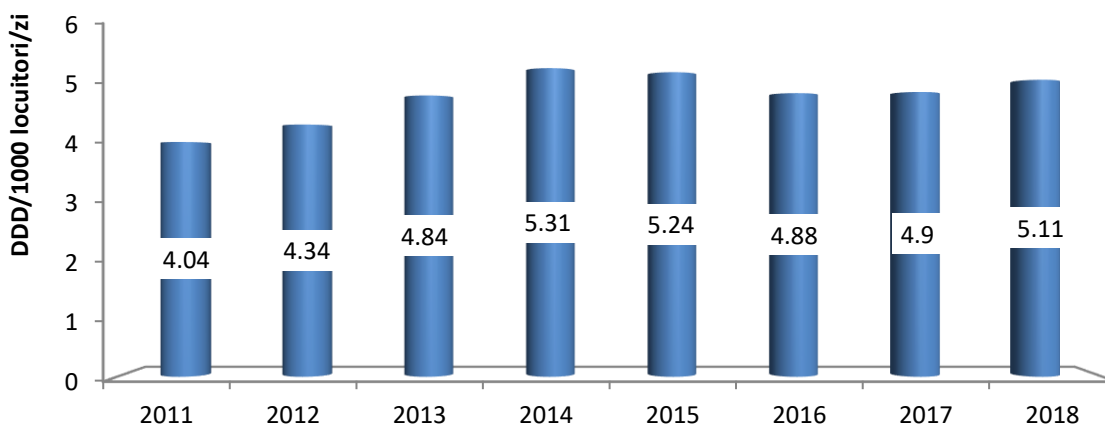
Consumul total de cefalosporine a crescut în perioada 2011-2018, chiar dacă în ultimii doi ani ai intervalului s-au înregistrat valori mai scăzute față de anii 2014-2015; creșterea s-a produs pe seama utilizării cefuroximei și a ceftriaxonei, chiar dacă în anul 2018 a continuat să fie mai redus cu 0,35DDD/1000loc/zi, respectiv cu 0,04DDD/1000loc/zi 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).

Distribuția pe categorii a cefalosporinelor utilizate în anul 2018 a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,19 DDD/1000 loc/zi (3,7% din total), în scădere 65% față de anul 2011, cu o tendință constantă de scădere în perioada 2011-2018, $R^2=0,93$.
- cefalosporine de generația a 2-a: 3,56 DDD/1000 loc/zi (69,7% din total), același procent ca în anul 2017, dar cu o ușoară creștere a valorii absolute
- cefalosporine de generația a 3-a: 1,34 DDD/1000locuitori/zi (26,2% din total), cea mai mare valoare din întreaga perioadă analizată; tendința de creștere este semnificativă pe intervalul de timp 2011-2018, $R^2=0,91$.
- cefalosporine cuplate cu inhibitori de beta-lactamază (cefoperazona-sulbactam, ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam): 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 și ceftarolină, în total 4453 DDD (0,0001 DDD/1000loc/zi).

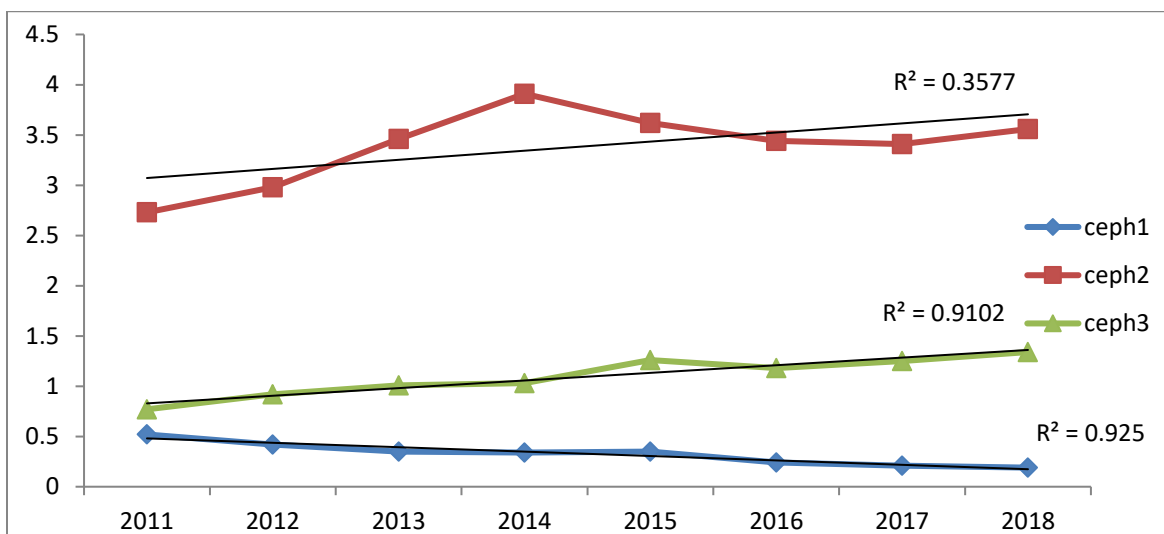
Figura 8 – Dinamica utilizării cefalosporinelor în România



Asemenea penicilinelor, 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).

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 2018 consumul acestuia a cunoscut pentru al doilea an succesiv un maxim al perioadei analizate.

Figura 9 – Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2018)



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 0,062 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 18% față de anul anterior și de 3,3 ori față de anul 2011 (figura 10), tendința crescătoare fiind stabilă și semnificativă, $R^2=0,98$; este al treilea an în care nivelul consumului în România depășește media UE/EEA și ne plasează pe locul 6-8 între statele ESAC Net. Tendință crescătoare semnificativă pe intervalul 2011-2018 au înregistrat-o meropenemul, cu $R^2=0,92$ și imipenemul, cu $R^2=0,97$; pentru ertapenem tendința crescătoare a fost inversată în perioada 2017-2018 - 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 a fost disponibil doar produsul original pentru ertapenem, o explicație de analizat pentru variațiile consumului său sunt costurile mai ridicate, dar și eficiența promovării sale.

Figura 10 – Evoluția consumului de carbapeneme în România vs UE/EEA (2011-2018)

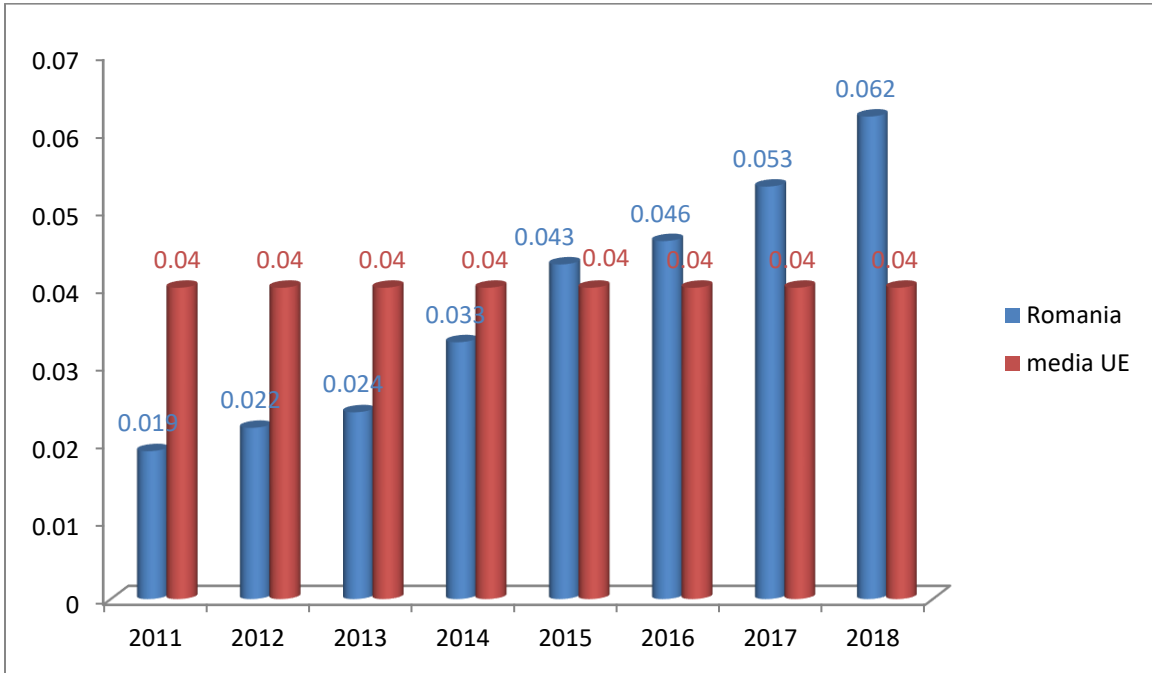
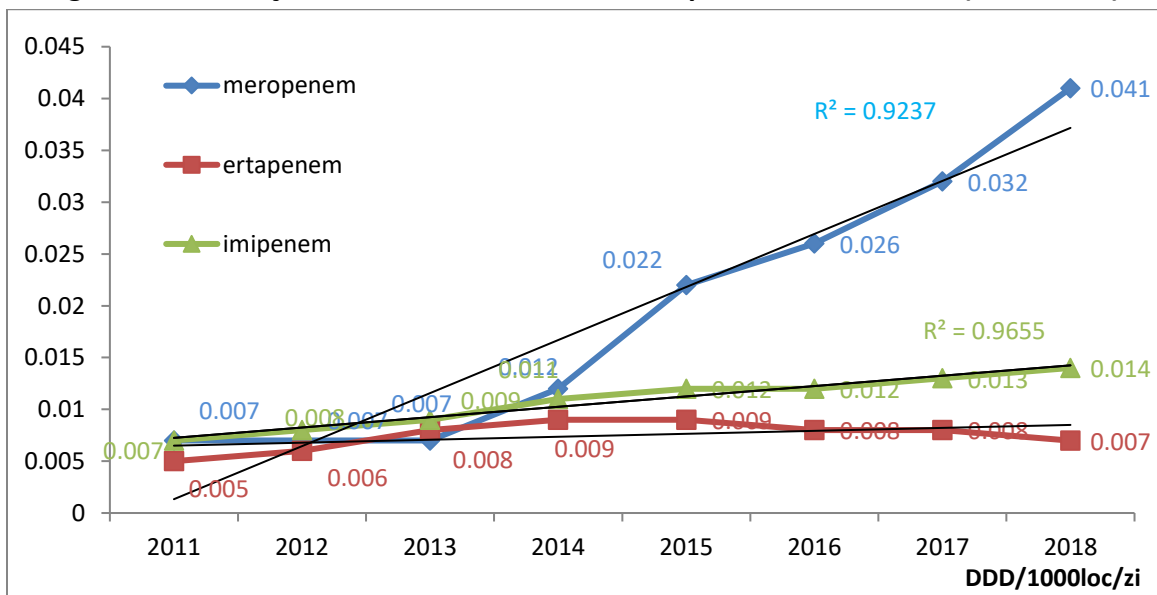


Figura 11 – Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2018)

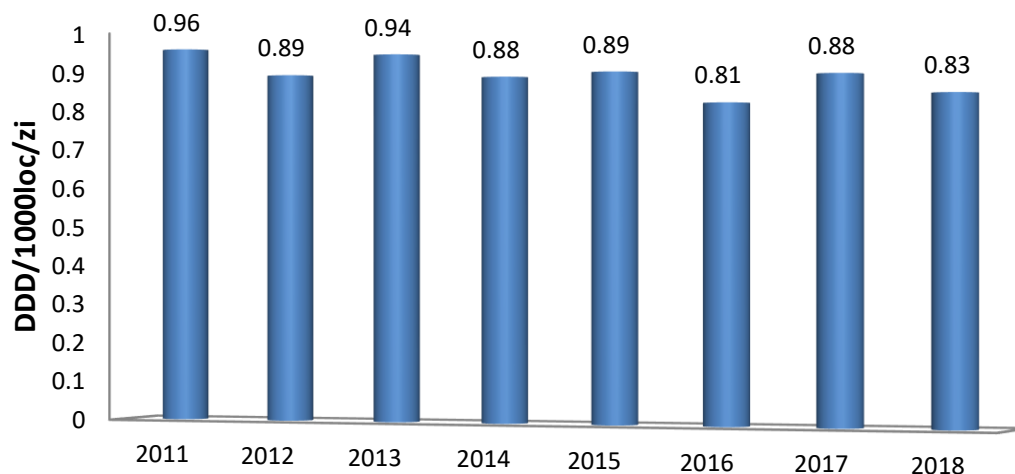


Anul 2015 a fost primul în care consumul de carbapeneme în România a egalat media statelor europene; de aceea, nu numai nivelul consumului de carbapeneme pare să fi fost cauza procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze, ci și precaritatea măsurilor luate pentru împiedicarea transmiterii interumane a acestor bacterii (în special în secții 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 2011-2018, cu semnificație moderată, $R^2=0,61$ (figura 12). În anul 2018 România avea al 7-lea consum la 1000 locuitori între statele care au comunicat date către ESAC Net. Aproape întreg consumul din categoria J01E este reprezentat de cotrimoxazol (99,9%).

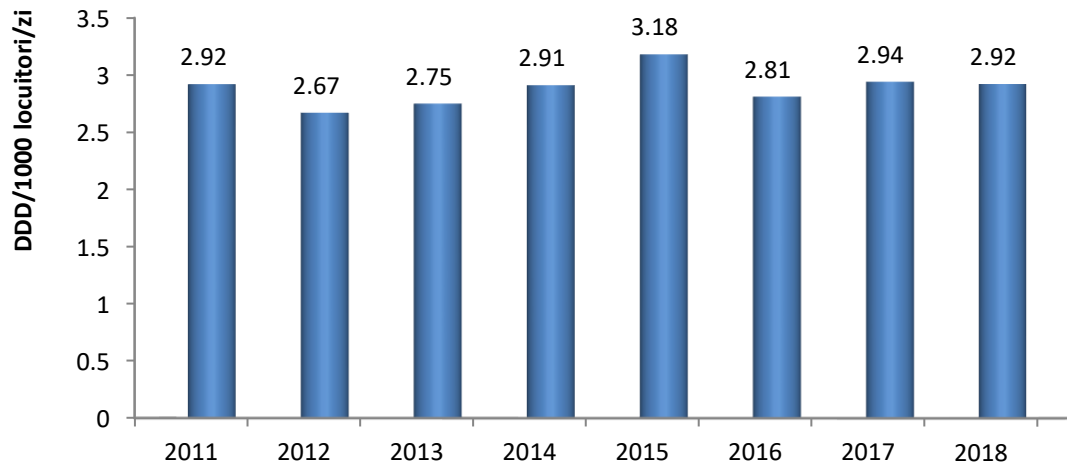
Figura 12 – Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România



e. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 11,10% 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 2016-2018. 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 în fiecare dintre anii 2011-2018, iar în anul 2018 înregistra al 16-lea consum dintre cele 29 de state care au comunicat date către ESAC Net.

Figura 13 – Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor



Distribuția pe categorii este (figura 14):

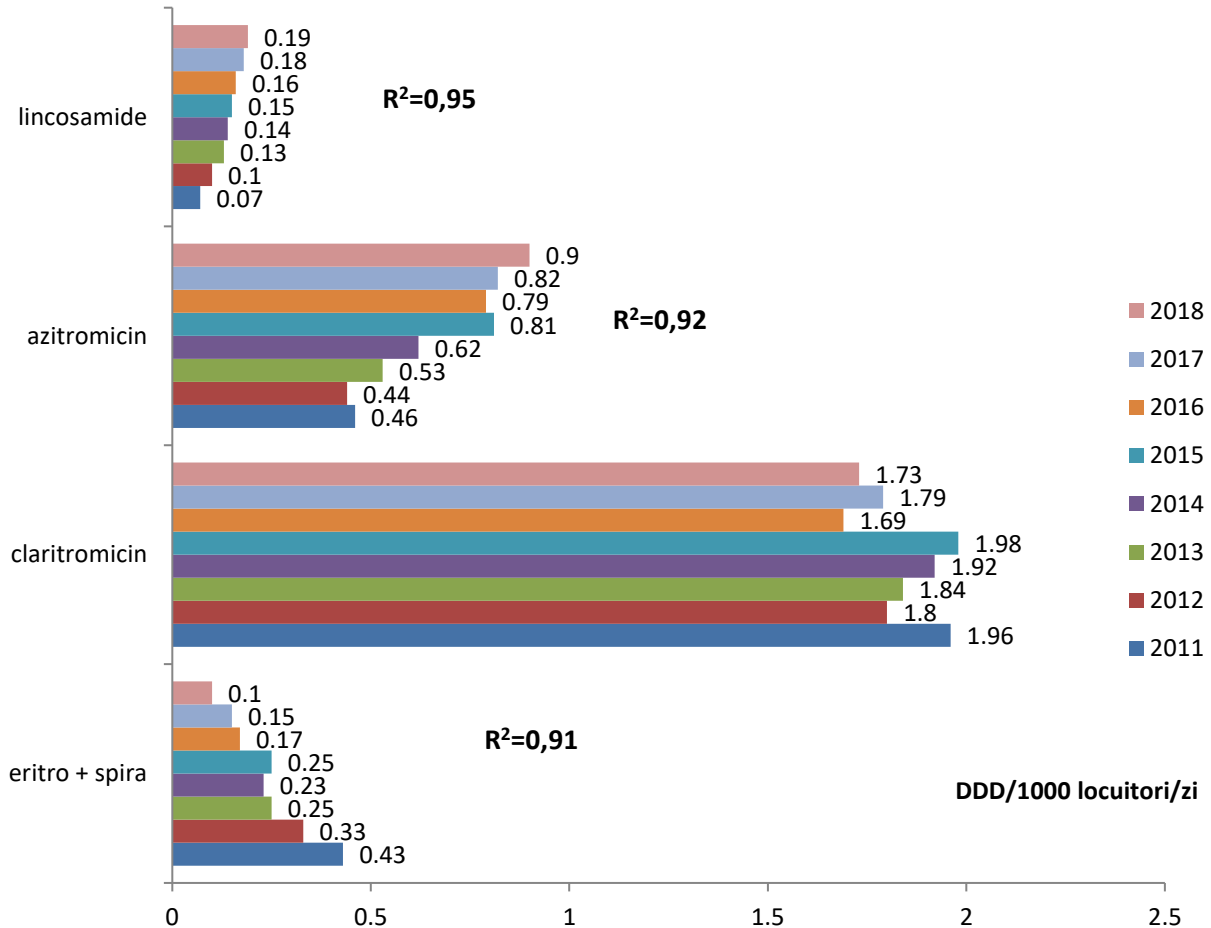
- macrolide: 2,73 DDD/1000 loc/zi (93,5% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,19DDD/1000 loc/zi (6,5% din totalul categoriei).

Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, rovamicină): 0,10 DDD/1000 loc/zi, 3,4% din totalul macrolidelor; tendința de scădere este constantă, fiind considerate antibiotice "învechite"
- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,73DDD/1000 loc/zi, 63,4% din totalul macrolidelor; utilizarea claritromicinei este în scădere față de anii 2011-2015, din cauza înlocuirii sale cu azitromicină, clindamicină, doxiciclină sau fluorochinolone antipneumococice în infecțiile în care se estimează un risc de rezistență bacteriană la macrolide
- macrolide cu durată prelungită de acțiune (azitromicina): 0,90 DDD/1000 loc/zi, 33% din totalul macrolidelor, în creștere cu 9,8% față de anul 2017; se menține o tendință de creștere pe întreaga perioadă 2011-2018, $R^2=0,92$.

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 14.

Figura 14 – Evoluția consumului unor macrolide și lincosamide (2011-2018)



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 mai târziu pe piața românească față de macrolide 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 ridicate a tulpinilor de coci Gram-pozitivi aparent sensibile, dar care au rezistență inductibilă față de clindamicină.

f. Chinolone (J01M): a fost crescut DDD pentru ciprofloxacina injectabilă

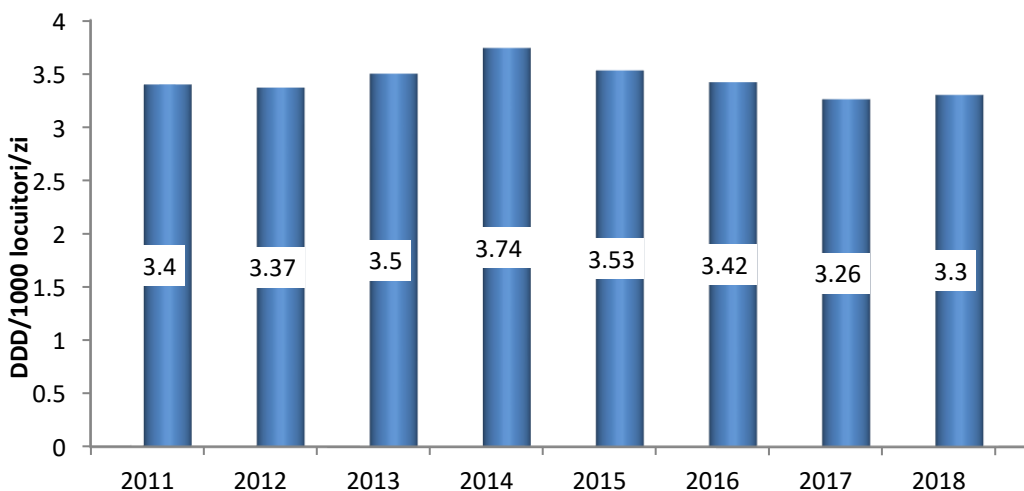
Chinolonele au reprezentat 12,55% din totalul consumului de antibiotice în 2018, ceea ce le situează drept a treia cea mai folosită categorie; față de anul precedent s-a înregistrat o creștere de 0,05DDD/1000loc/zi - figura 15. Nivelul consumului este unul dintre cele mai ridicate din Europa: al 3-lea nivel de consum în anii 2011-2013 și 2015-2016, respectiv al doilea în 2014 și în 2017-2018; aceasta în condițiile în care consumul de chinolone este în scădere la nivel european, în parte legat și de avizul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) pentru restrângerea indicațiilor chinolonelor, din noiembrie 2018.

Dintre diversele chinolone au fost utilizate - figura 16:

- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacina): 0,70 DDD/1000 locuitori/zi (21,2%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina): 2,54 DDD/1000loc/zi (77%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacina): 0,06DDD/1000loc/zi (1,8%).

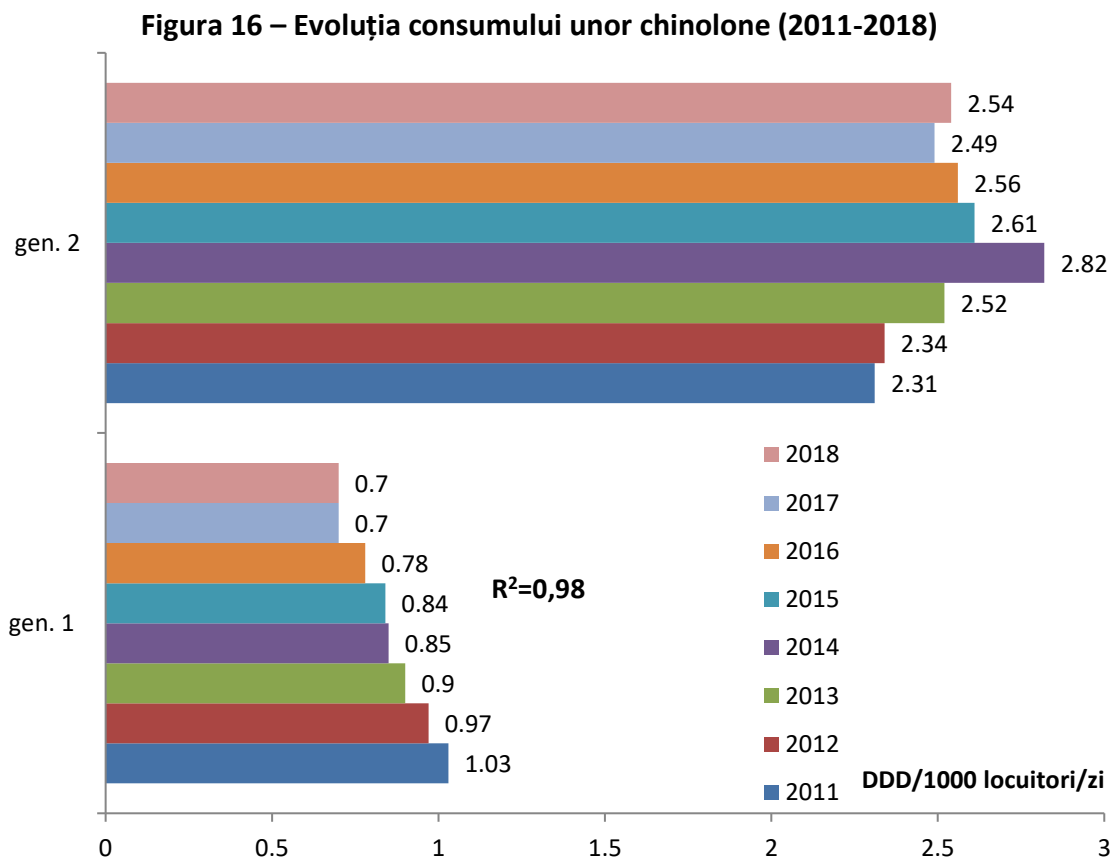
O încadrare perfectă a chinolonelor în generații este imposibil de realizat. Am adoptat pentru acest an clasificarea chinolonelor folosită de ESAC Net, care include levofloxacina în generația a 2-a și nu în cea de a 3-a; argumentele în favoarea acestei modificări sunt: posibilitatea utilizării levofloxacinei în infecții urinare (și nu doar în infecții respiratorii și în sfera ORL) ceea ce se reflectă în tendința de înlocuire în prescripții a ciprofloxacinei cu levofloxacina (după apariția genericilor de levofloxacina) și efectul mai redus antipneumococic al levofloxacinei 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, $R^2=0,97$; în schimb consumul chinolonelor din generația a 2-a s-a menținut aproape constant în

perioada 2015-2018, scăderea utilizării ciprofloxacinei fiind compensată de creșterea consumului de levofloxacină. Dintre toate chinolonele în uz, ciprofloxacina a rămas cea mai utilizată: 1,35 DDD/1000loc/zi (40,9% din totalul clasei), în scădere față de anii precedenți, $R^2=0,71$. În paralel se constată creșterea constantă a utilizării levofloxacinei: de la 0,24 DDD/1000 loc/zi (2011) la 1,01 DDD/1000 loc/zi (2018), $R^2=0,95$.



g. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2018 a fost de 0,20 DDD/1000 loc/zi (0,74% din totalul consumului de antibiotice). A continuat scăderea nivelului utilizării acestor antibiotice, care însă rămâne al doilea cel mai crescut dintre statele ESAC Net (după Bulgaria). Pentru întreaga perioadă 2011-2018 s-a înregistrat o scădere cu 57,8% a consumului de aminoglicozide. Cea mai utilizată a fost gentamicina (85,2%).
- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,14 DDD/1000 loc/zi în 2018, 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 și de a selecta germeni rezistenți sunt utilizate în exces în cistite (chinolone, cefalosporine, aminopeniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamaze). În perioada 2011-2018 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,14 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 4,83% din consumul total de antibiotice (1,27 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 2018 reprezenta principala sa utilizare. În perioada 2011-2018 a existat o creștere cu 95,4% a consumului acestor antibiotice, prin creșterea utilizării rifaximinei; tendința crescătoare a fost semnificativă pentru cei opt ani, $R^2=0,99$.

h. Antibiotice de rezervă/salvare

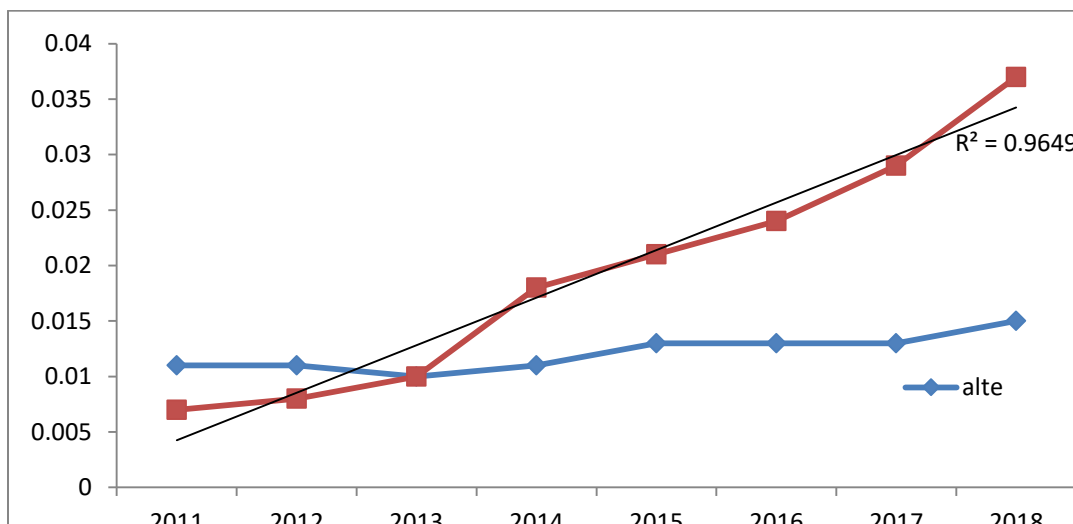
Emergența germenilor MDR ca etiologie a infecțiilor a determinat o preocupare majoră pentru conservarea eficienței antibioticelor de rezervă/de salvare. Acestea pot fi grupate în raport cu activitatea lor antimicrobiană

- Antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții determinate de coci Gram pozitivi multirezistenți: glicopeptide, oxazolidinone, daptomicină, ceftarolină, dalbavancina, 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 2018 a însumat 0,042 DDD/1000loc/zi, continuând o tendință de creștere evidentă pentru perioada 2011-2018, $R^2=0,96$. 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 2011-2018 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 (2011-2018)



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 dublare în perioada 2011-2016, de la 0,006 DDD/1000loc/zi (2011) la 0,012 DDD/1000loc/zi, în 2017 și 2018 menținându-se în jurul valorii din 2016; pe ansamblul intervalului 2011-2018 creșterea este semnificativă, $R^2=0,94$. Întrucât în perioada 2015-2018 creșterea consumului de colistin a fost mai rapidă în alte state europene confruntate cu creșterea rezistenței BGN la carbapeneme, 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 și în 2018, iar în 2017 ne-am situat pe poziția a 6-a. 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.

i. Utilizarea antibioticelor sistemice în funcție de calea de administrare

Consumul de antibiotice de administrare orală a reprezentat în perioada 2011-2018 o cotă aproape constantă de 94% 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 18. Este probabil ca la această evoluție să fi contribuit mai mulți factori:

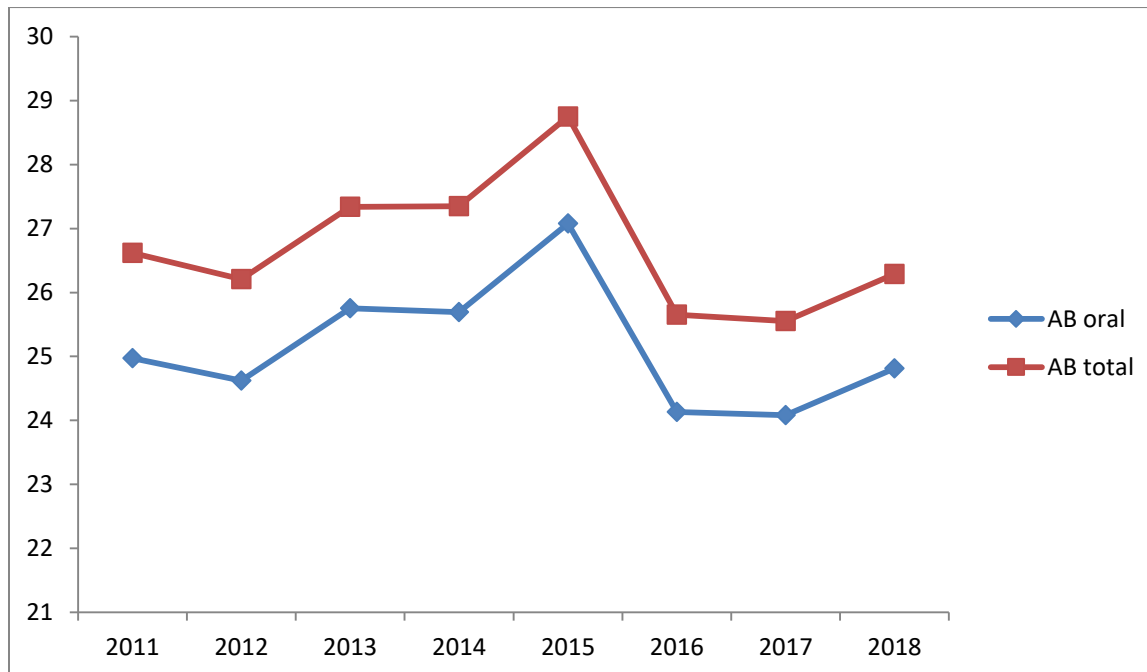
- Limitarea eliberării de antibiotice fără prescripție medicală în farmaciile cu circuit deschis, de la o estimare de 16% (2010) și 18% (2013) la doar 13% și 8% (în 2016 și 2018) din totalul

antibioticelor utilizate în România, conform datelor publicate în Eurobarometrele "Antimicrobial resistance" (ceea ce ne-a făcut să ne situăm în anul 2018 în urma Slovaciei și Ciprului și la egalitate cu Bulgaria 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

Din păcate se observă o stagnare a evoluțiilor favorabile și chiar o creștere a consumului total de antibiotice cu 3% în 2018 față de 2016, la care contribuie și scăderea intensității și a eficienței campaniilor de utilizare judicioasă a antibioticelor.

Figura 18 – Consumul de antibiotice sistemice în România – ponderea formelor de administrare (2011-2018)



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, fiind grupe de antibiotice utilizate cu precădere în comunitate, iar ponderea componentei spitalicești nedepășind 6-7% 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 2018 în a treia quartilă a ierarhiei europene (locul 16), 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)

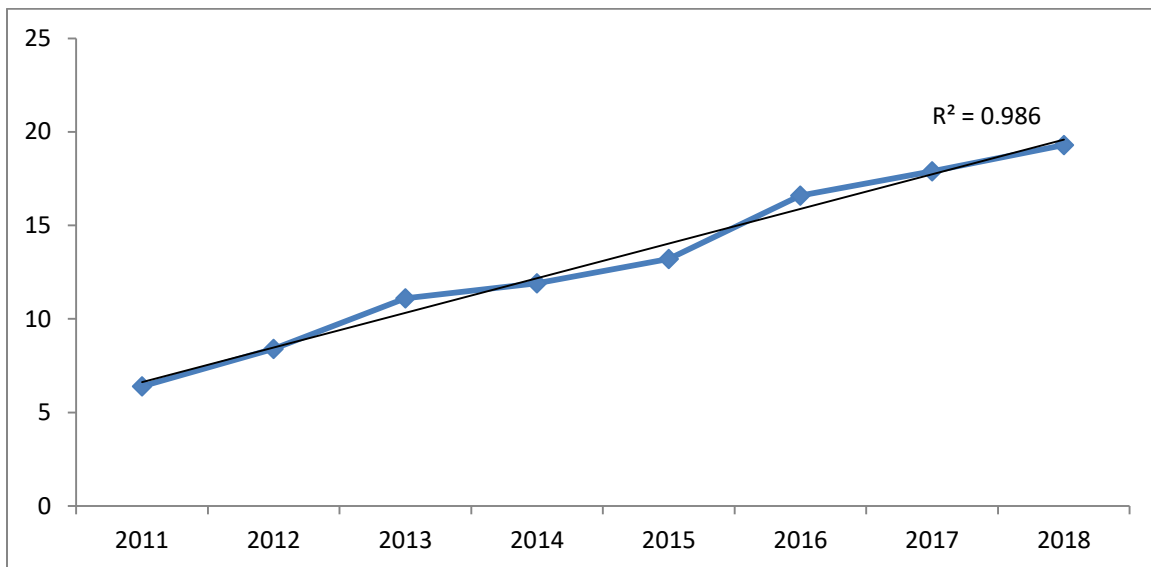
- peniciline cu spectru îngust (singurul indicator pentru care o valoare mai ridicată indică un risc mai redus de efecte colaterale): reprezintă 2,2% din totalul consumului de antibiotice (J01). Pentru anul 2018 această valoare ne plasează pe locul 13 între statele UE/EEA, în al doilea sfert al ierarhiei
- peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, cefalosporine de generația 3-4, fluorochinolone: în anul 2018 ne-am situat cu fiecare dintre aceste categorii de antibiotice în jumătatea nefavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (peniciline – locul 8, cefalosporine cu spectru larg – 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 2018 o valoare de 19,3, a 12-a între statele UE/EEA. Raportul nu are o valoare și mai mare datorită dispersiei 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 – figura 19

Figura 19 – Evoluția indicatorului AB cu spectru larg/îngust în România (2011-2018)



2) Utilizarea preferențială a antibioticelor cu prescriere neîngrădită

În anul 2017, Organizația Mondială a Sănătății a propus pentru antibioticele incluse în lista medicamentelor esențiale o clasificare în trei categorii definite pe baza utilității lor în tratamentul infecțiilor frecvente și a riscului de a selecta bacterii rezistente la antibiotice: AWaRe (Access, Watch, Reserve); lista a fost extinsă la majoritatea antibioticelor aflate în uz în 2019. Întrucât folosirea antibioticelor din prima grupă - Access (de preferat) este asociată cu riscuri minime de agravare a problemelor de rezistență bacteriană, OMS a fixat pentru anul 2023 obiectivul ca această categorie de antibiotice să reprezinte cel puțin 60% din consumul total de antibiotice. În anul 2018 în România cele trei categorii au contribuit astfel la consumul total de antibiotice:

- Access (antibiotice de preferat, nerestricționate): 14,08 DDD/1000 loc/zi, reprezentând 54,01% din consumul total încadrabil în această clasificare
- Watch (de rezervă): 11,96 DDD/1000 loc/zi, 45,88% din consumul total clasificabil
- Reserve (de salvare): 0,03 DDD/1000 loc/zi sau 0,11% din consumul total clasificabil.

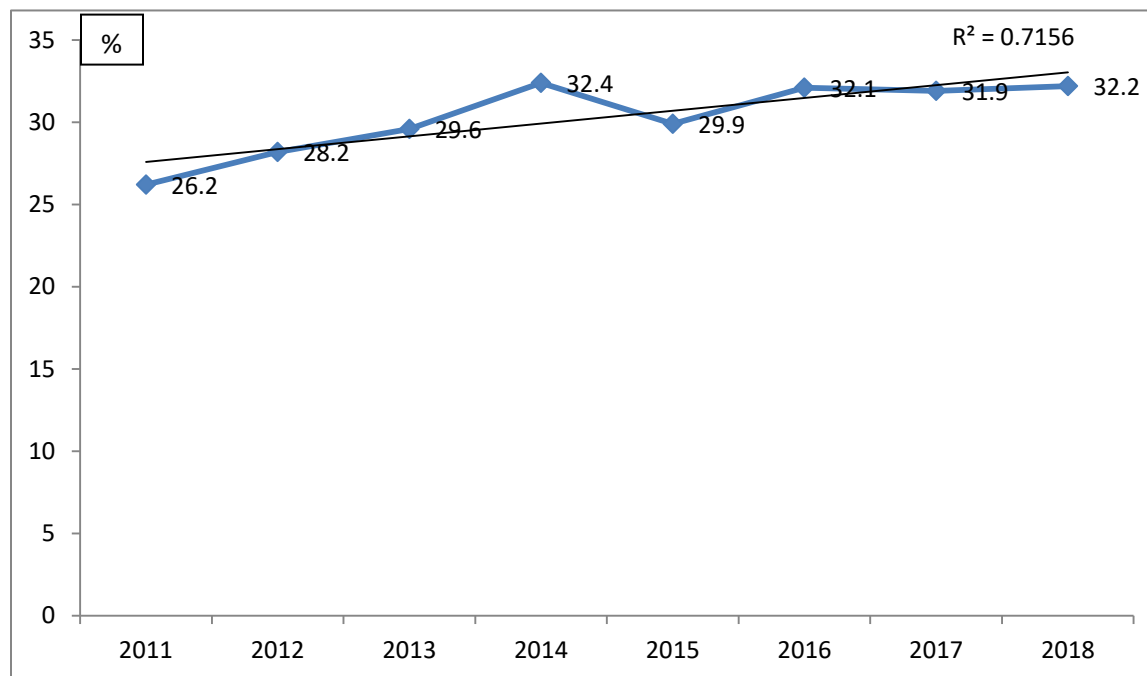
Rezultatul obținut este apropiat de obiectivul propus pentru anul 2023, la această situație contribuind încadrarea amoxicilinei-clavulanat în categoria de utilizare nerestricționată.

3) Utilizarea antibioticelor cu risc major de a induce infecții cu *Clostridium difficile*

Începând cu anul 2011 în România s-a constatat emergența ICD și a severității acestor îmbolnăviri. 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 importantă pentru a limita incidența acestor infecții. În mod contrar acestui mod de intervenție pentru limitarea numărului de ICD, consumul acestor antibiotice a avut o creștere, de la 6,99 DDD/1000 loc/zi (2011) la 8,47 DDD/1000loc/zi în 2018, cu un maxim de 8,86 DDD/1000 loc/zi în 2014. 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 menținerea unui trend crescător pentru perioada 2011-2018 – figura 20.

Figura 20 – Ponderea antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD din totalul consumului de antibiotice în România (2011-2018)



2. Rezistența bacteriană la antibiotice

În continuare, pentru rezistența bacteriană, 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 17 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 (8 spitale): Spitalul Județean de Urgență din Cluj, Spitalul Județean de Urgență Târgu Mureș, Spitalul Clinic de Urgență Târgu Mureș, Spitalul Județean de Urgență Timișoara, Spitalul Județean de Urgență Arad, Institutul de gastroenterologie Fodor din Cluj, Spitalul de Boli Infecțioase din Cluj și Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș din Timișoara

Aceste spitale (toate unități publice) reprezintă aproximativ 4,6% din totalul spitalelor publice și 3,2% 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 acestora; 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; de aceea am efectuat o analiză distinctă pentru izolatele celor 12 spitale care au comunicat date în fiecare an din perioada 2014-2018 (G12).

Coci Gram-pozitivi

a. Enterococii

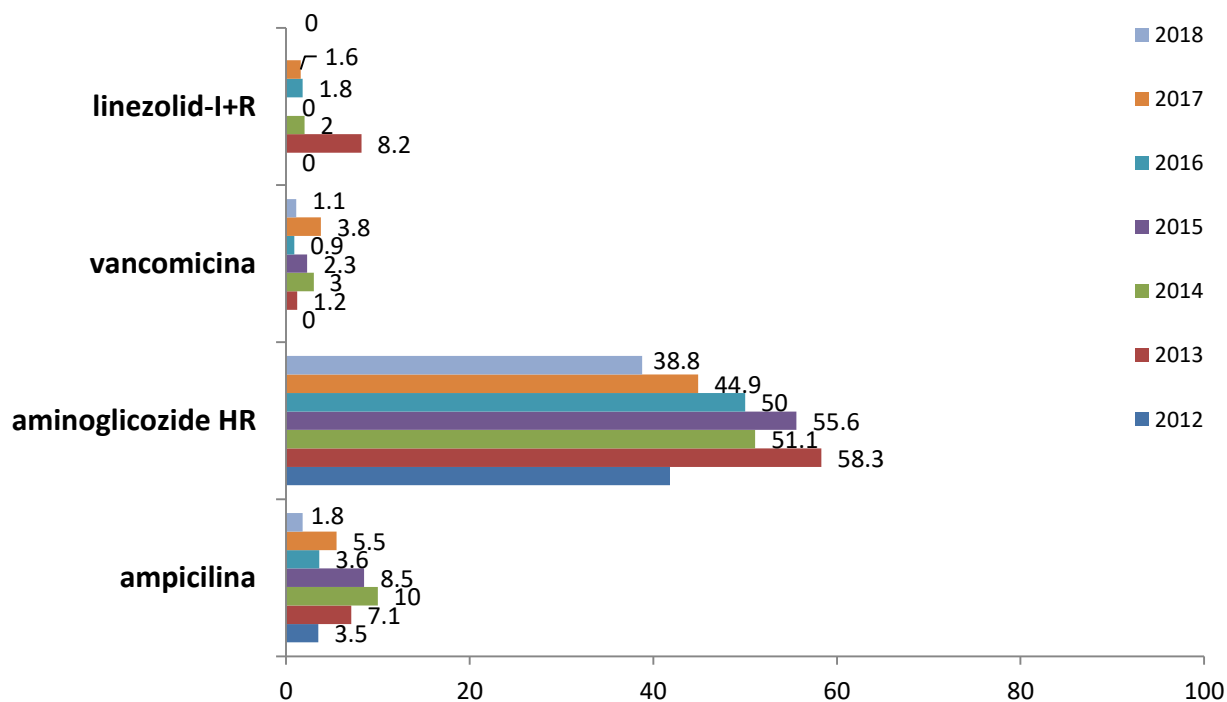
Enterococii fac parte dintre comensalii florei intestinale și sunt considerați germeni cu o virulență redusă. Totuși, în condiții de afectare a mecanismelor de apărare locale intestinale (inflamații cronice, intervenții chirurgicale, neoplazii intestinale) acești germeni pot cauza infecții invazive, 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 și glicopeptide. 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

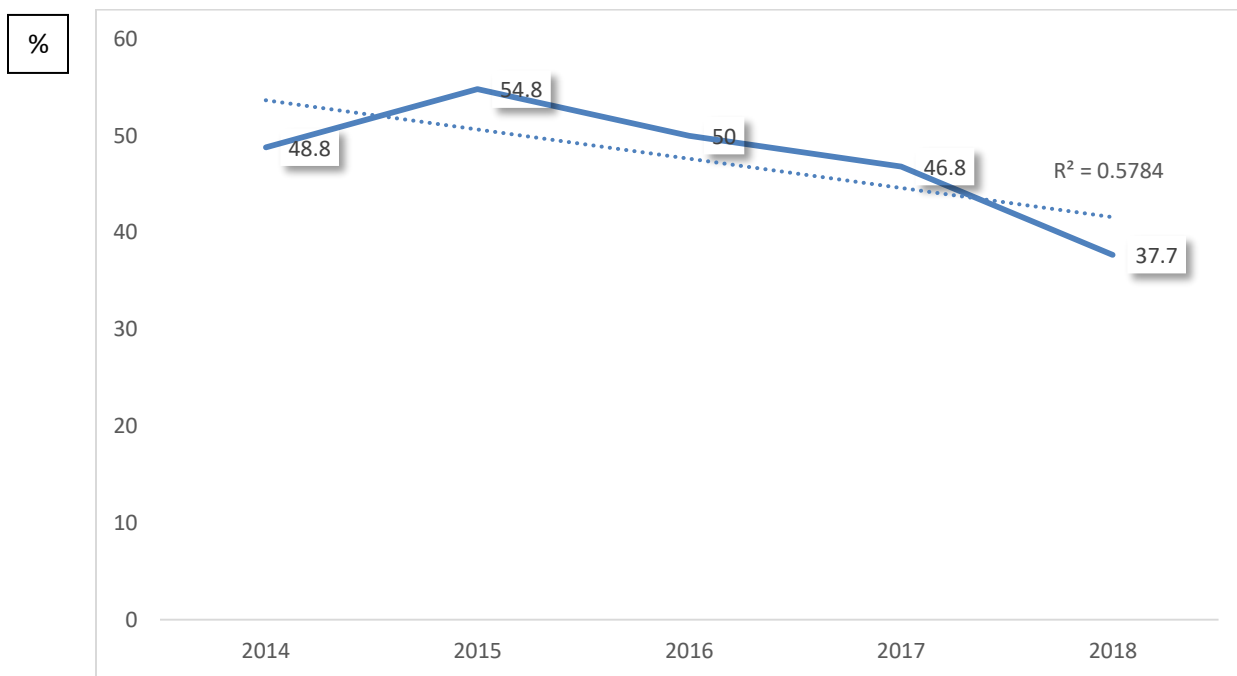
În anul 2018, toate cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat *Enterococcus faecalis*, un total de 178 izolate. Este astfel reluată tendința crescătoare a numărului de izolate pentru perioada 2012-2018, $R^2=0,88$. Spitalele G12 au comunicat 156 izolate – 87,6% din total.

Figura 21. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecalis* 2012-2018



- Nivelul rezistenței la ampicilină se menține extrem de redus: 1,8%, CI95% (0,6%; 5,2%) și este apropiat, 2,1% pentru spitalele G12
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, dar în scădere, cu un procent de 38,8% dintre cele 169 tulpini testate; s-a înregistrat astfel un progres de două locuri, fiind al cincilea cel mai ridicat nivel înregistrat în 2018 în statele participante la EARS Net, după Polonia, Slovacia, Italia și Bulgaria. Pentru G12 nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic, rezistența înaltă la gentamicină fiind de 37,7%; se observă însă o tendință de scădere a rezistenței în ultimii cinci ani – figura 22
- Nu au fost comunicate izolate cu sensibilitate diminuată la linezolid
- Au fost identificate două izolate rezistente la vancomicină, la pacienți îngrijiți la Bacău și la Cluj; izolatul comunicat de spitalul din Bacău este rezistent și la teicoplanină.

Figura 22. Evoluția rezistenței înalte la gentamicină a *Enterococcus faecalis* în spitalele G12, 2014-2018



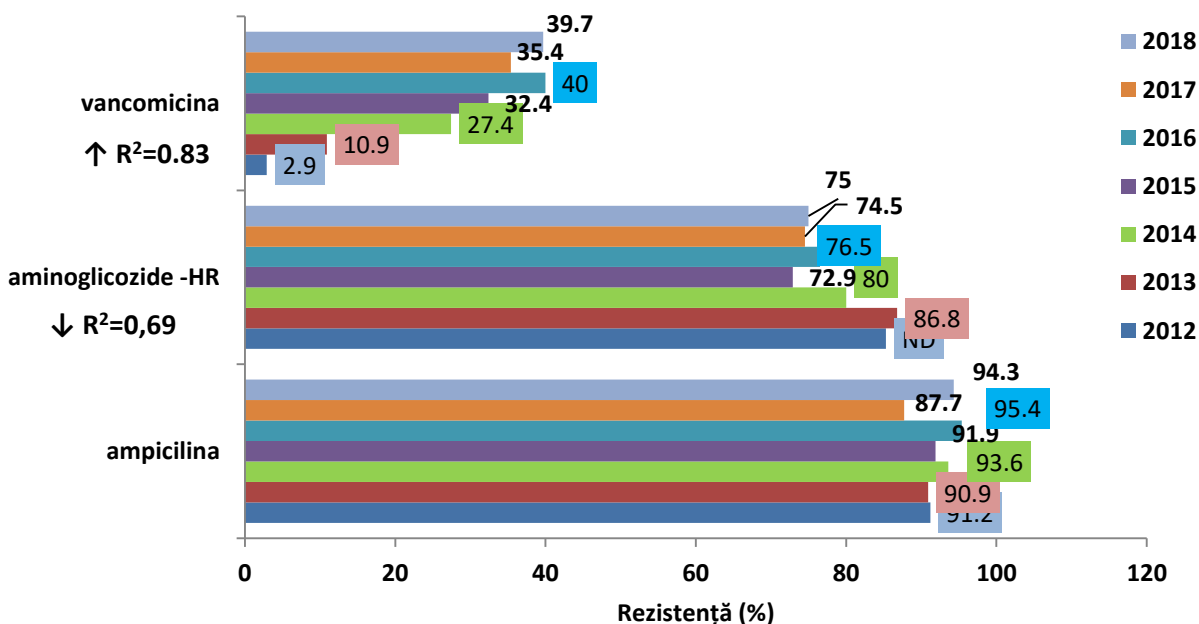
Discuții: Deși activitatea *in vitro* a ampicilinei este în continuare foarte bună (peste 90% din tulpini), clinicienii au reticențe în a prescrie acest antibiotic util, necostisitor și slab inductor de rezistență bacteriană, preferând în antibiotice de rezervă, ceea ce continuă să mențină presiunea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

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 ultimul deceniu. Din păcate, prezența de tulpini rezistente la vancomicină a crescut semnificativ în perioada 2012-2018. 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 2018, 15 dintre cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de date au identificat 80 de tulpini de *Enterococcus faecium*; este reluată tendința de creștere a numărului de izolate, cu $R^2=0,65$ pentru perioada 2012-2018.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide este frecventă: 75%, similar în G12: 72,7%
- rezistența față de ampicilină este și ea aproape constantă: 94,3%
- proporția izolatelor rezistente la vancomicină: 39,7%, foarte aproape de maximumul din 2016: 40%; tendința crescătoare în perioada 2012-2018 este semnificativă, $R^2=0,83$ - figura 23. Pentru al cincilea an consecutiv acest nivel depășește cu mult media ponderată europeană, de 2,33 ori, fiind al treilea cel mai ridicat nivel dintre statele care comunică date la EARS Net, în urma Ciprului și a Irlandei - figura 24. Proporția izolatelor rezistente la vancomicină a fost identică în laboratoarele G12 (39,7%)
- a fost semnalată o tulpină cu rezistență la linezolid, la un pacient îngrijit în București

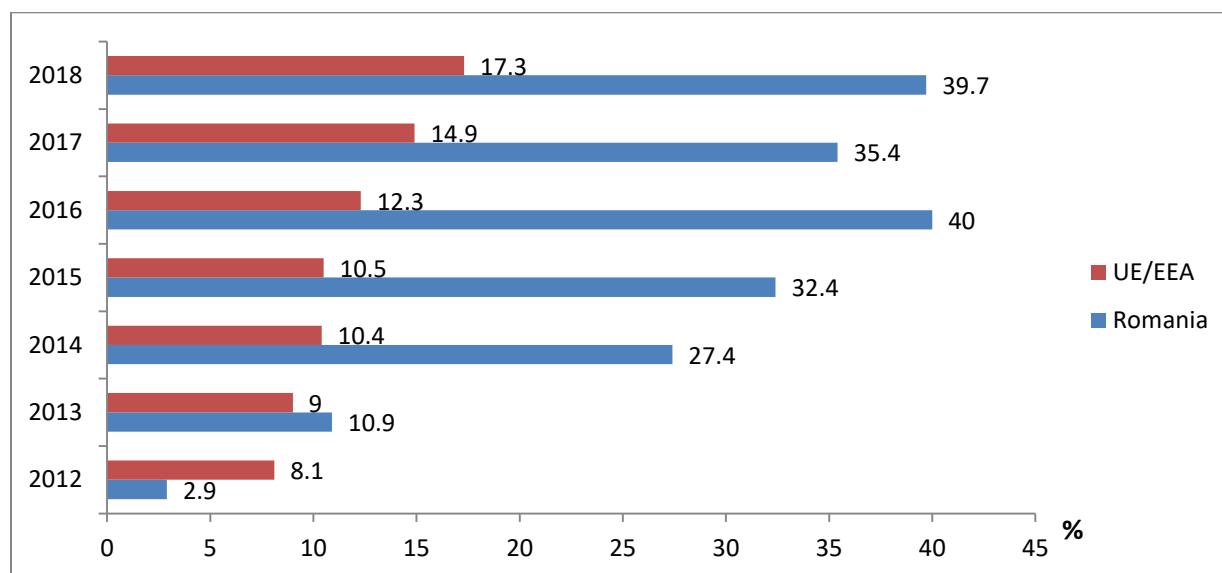
Figura 23. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2012-2018



Dintre cele 31 de izolate rezistente la vancomicină, 26 au fost testate și pentru teicoplanină și 23 erau rezistente și la teicoplanină (van A). Distribuția geografică a izolatelor rezistente la vancomicină a fost: București (12), Iași (6), Bacău (5), Cluj (4), Mureș (3), Arad (1).

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

Figura 24. 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 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:

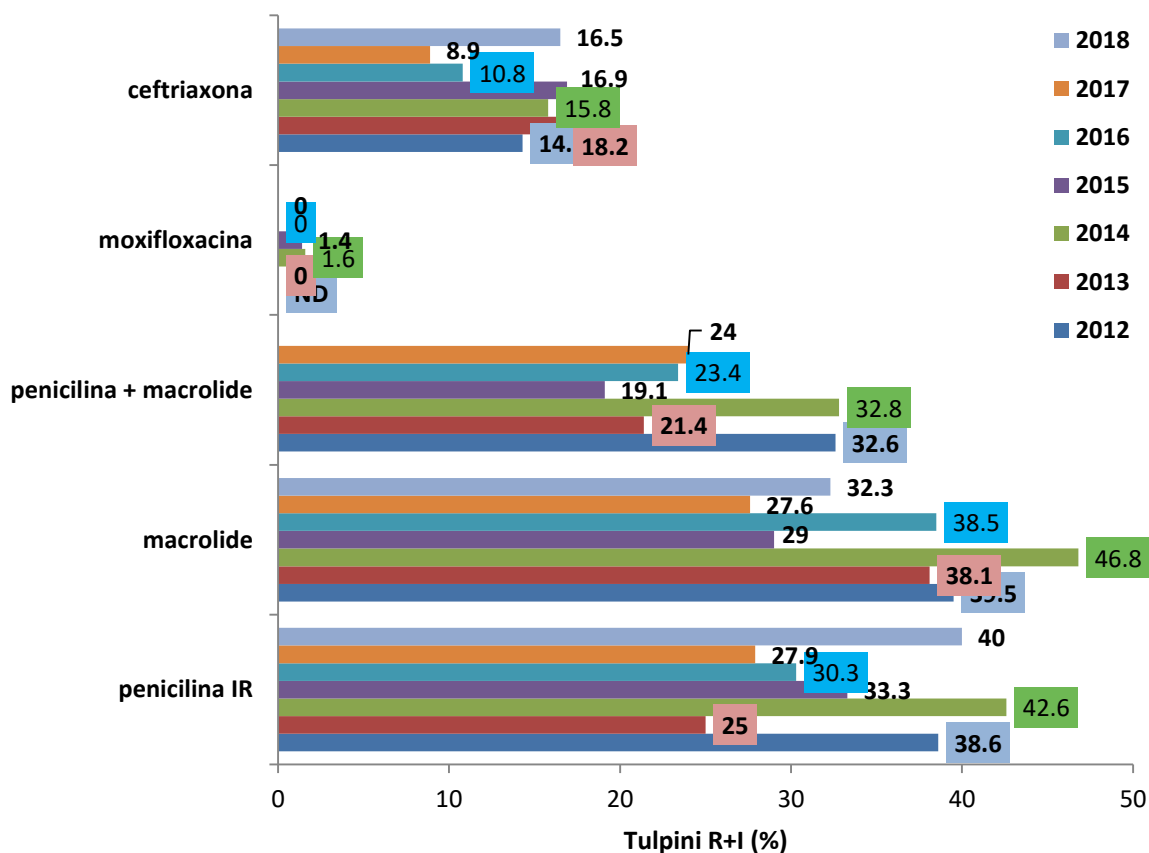
- beta-lactaminele,
- macrolidele (în infecțiile cu severitate redusă la pacienți alergici la beta-lactamine),
- glicopeptidele (infecțiile severe produse de pneumococi rezistenți la beta-lactamine),
- fluorochinolonele "antipneumococice" (în cazul infecțiilor pneumococice respiratorii sau ORL având severitate moderată-mare, **dacă alte antibiotice nu pot fi folosite**).

În anul 2018, 12 dintre cele 17 laboratoare participante au izolat 93 tulpini de *S pneumoniae* dintre care 33 de tulpini din LCR și alte 60 din hemoculturi. Un singur izolat a provenit de la un spital din afara G12. A fost cel mai mare număr de izolate din perioada analizată, menținându-se tendința generală de creștere a acestui număr pentru intervalul 2012-2018, $R^2=0,90$.

Beta-lactamine

Dintre cele 90 de izolate testate la penicilină, un număr de 36 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 40% CI95% (30,5%; 50,3%). Dintre aceste 36 de izolate, 13 au avut sensibilitate doză dependentă; două izolate au avut CMI peste 8 mg/L, câte unul din București și din Timișoara. Nu se poate defini o tendință de evoluție a acestei rezistențe pentru intervalul 2012-2018, ceea ce se remarcă și pe datele spitalelor G12, ceea ce elimină explicația legată de fluctuațiile privind spitalele participante la colectarea de date. Procentul de nonsusceptibilitate (R+) este cel mai ridicat dintre cele ale statelor EARS Net, după ce în 2017 ne situasem pe locul al 3-lea.

Figura 25. Evoluția rezistenței *Streptococcus pneumoniae* 2012-2018



Diferența importantă constatată în 2016-2017 privind implicarea de izolate nonsusceptibile la penicilină mai frecventă printre tulpinile izolate din LCR a devenit nesemnificativă statistic: 42,4% versus 38,6%, $p=0,82$.

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+I) față de cefalosporinele din acest grup de 16,5%, estimată pe baza rezultatelor pentru 85 de izolate, față de 8,9% în anul 2017. Dintre tulpinile cu sensibilitate diminuată la ceftriaxonă 8 proveneau din hemoculturi, iar alte 6 din LCR. Tendința de scădere a rezistenței la ceftriaxonă pe perioada 2012-2018 este una ne semnificativă, existând fluctuații importante între ani consecutivi, $R^2=0,15$. Pentru spitalele G12, procentul de rezistență este mai scăzut, de 9,4%,

Macrolide

Au fost testate toate cele 93 de izolate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 32,3% CI95% (23,6%; 42,3%) au fost rezistente. Se poate observa o tendință redusă de scădere a rezistenței pentru perioada 2012-2018, $R^2=0,34$. Procentul de rezistență este cel mai ridicat dintre cele comunicate către EARS Net, la fel ca în 2016, în timp ce în 2017 ne situasem pe locul al 4-lea.

Rezistență duală (penicilină și macrolide)

Au fost testate pentru evaluarea sensibilității atât la penicilină cât și la macrolide 90 dintre cele 93 de izolate de *S pneumoniae*. A fost înregistrată rezistență la macrolide și nonsusceptibilitate la penicilină simultan la 15 izolate, 16,7%, al doilea nivel dintre cele comunicate către EARS Net. Există o tendință de scădere a proporției acestor izolate, având însă o semnificație statistică redusă, $R^2=0,41$.

Fluorochinolone

Au fost testate 88 din cele 93 izolate pentru a se evalua sensibilitatea 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 suspionate a fi bacteriene este departe de a constitui o regulă și de aceea categoria cea mai mare de bacteriemii pneumococice, cele care însoțesc pneumoniile, este subreprezentată. Studiul PPS din 2016-2017 arată că rata recoltării hemoculturilor în România este cea mai scăzută din UE. Totuși se poate constata:

- Există un nivel ridicat de nonsusceptibilitate la peniciline și la macrolide (cele mai ridicate dintre cele raportate la ESAC Net), chiar dacă pentru macrolide ambele se constată o scădere lentă a acestui nivel; această evoluție se poate corela cu reducerea utilizării de macrolide, în anii 2016-2018, față de anul 2015.
- Fluorochinolonele antipneumococice s-au dovedit constant active împotriva *S pneumoniae*; aceasta ar putea reprezenta un argument în favoarea utilizării lor în infecțiile pneumococice

invazive (fără afectare meningiană) în raport cu asocierile de beta-lactamine și macrolide, dar trebuie avute în vedere și 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 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 penicilinelor "antistafilococice"; singura beta-lactamină activă împotriva lor este ceftarolina. Mecanismul implicat este modificarea structurii țintă PBP. Aceste tulpini sunt denumite MRSA (stafilococ auriu metilino-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 util în cazul infecțiilor grefate pe un corp străin și în infecțiile osoase.
- 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.

Toate cele 17 laboratoare participante în 2018 au comunicat izolarea de *Staphylococcus aureus*, în total fiind raportate 626 izolate. Numărul acestora este în creștere constantă în perioada 2012-2018: de la 235 tulpini în 2012 la 626 în 2018, $R^2=0,91$. Spitalele din G12 au însumat 498 izolate, 79,6% din totalul *S aureus*, de asemeni în creștere semnificativă față de 2012, când comunicau 211 izolate.

Pentru tulpinile izolate în 2018 se constată – figura 26:

- un nivel ridicat al metilino-rezistenței pentru cele 598 izolate testate: 43%. A fost al treilea an consecutiv de scădere a metilino-rezistenței, așa încât tendința generală pentru perioada 2012-2018 este una de scădere, concordantă cu cea europeană, deja cu o semnificație statistică bună, $R^2=0,62$; aceleași evoluții se remarcă și pentru izolatele din G12,

cu 44% MRSA și tendință de scădere, $R^2=0,65$. Există o diferență ne semnificativă statistic între spitalele G12 și cele nou intrate: 44,6% vs 36,6%, $p=0,13$. Ponderea MRSA rămâne cea mai ridicată înregistrată în statele europene participante la EARS Net, depășind de 2,62 ori media ponderată a MRSA din acestea - figura 27.

- Tulpinile rezistente la rifampicină au reprezentat 11% din totalul celor 344 testate. Continuă evoluția de scădere lentă a nivelului de rezistență pentru perioada 2012-2018, față de 23,4% în 2012 și un maxim de 31,2% în 2013, $R^2=0,64$; aceeași evoluție este înregistrată și în analiza celor 296 izolate provenind din spitalele G12, pentru care rezistența la rifampicină a fost 11,1%, iar tendința de scădere mai accentuată, $R^2=0,74$
- au fost rezistente la fluorochinolone 84 dintre cele 617 tulpini testate, ceea ce reprezintă 13,6% în scădere semnificativă față de 2012 când nivelul rezistenței era 26,4%; spitalele G12 au înregistrat un nivel similar al rezistenței, de 13,7% pentru cele 495 izolate testate
- au fost identificate șapte tulpini rezistente la linezolid din cele 613 testate, câte trei cazuri din Cluj și din Târgu Mureș, grupate în lunile august-octombrie, respectiv aprilie-mai, posibil din cadrul unor microfocare spitalicești și un caz din Iași.

Figura 26. Evoluția rezistenței *Staphylococcus aureus* în perioada 2012-2018

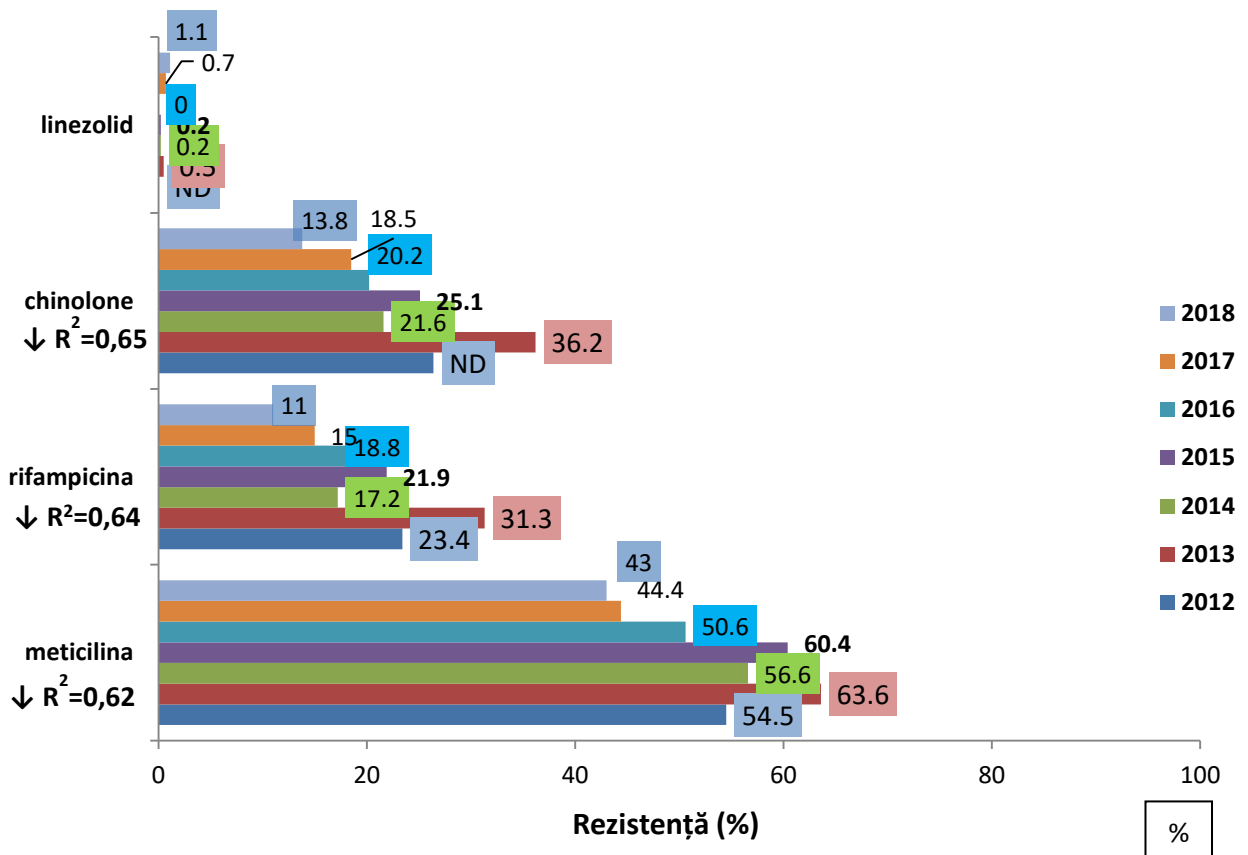
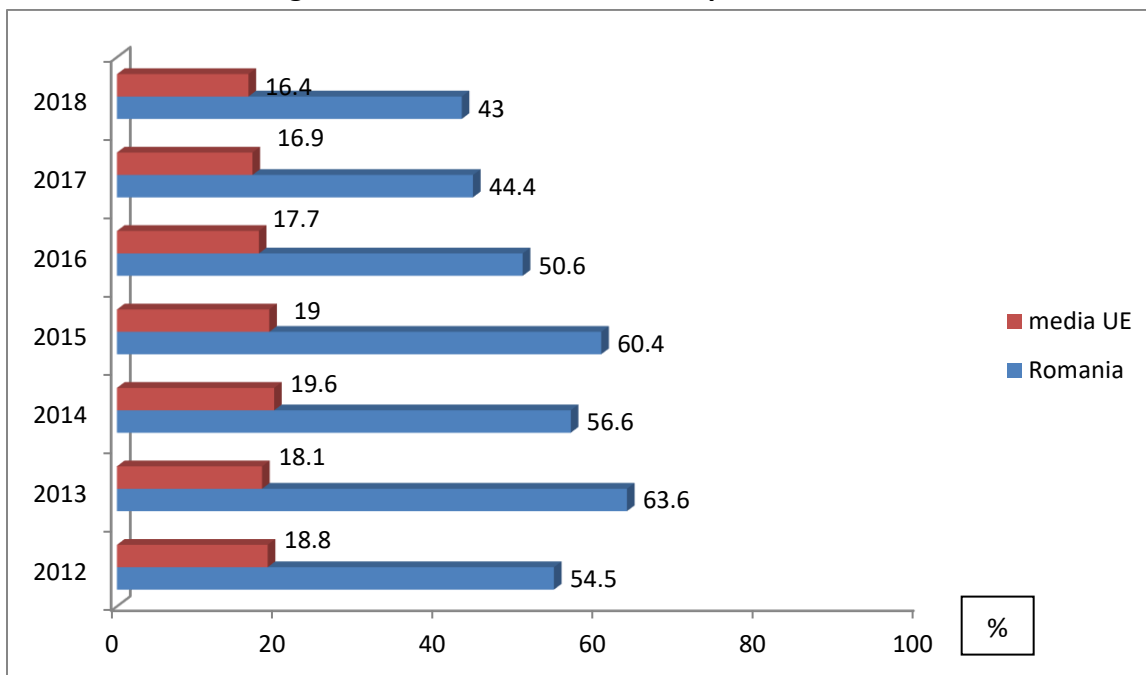


Figura 27 - MRSA: România - comparativ cu UE/EEA

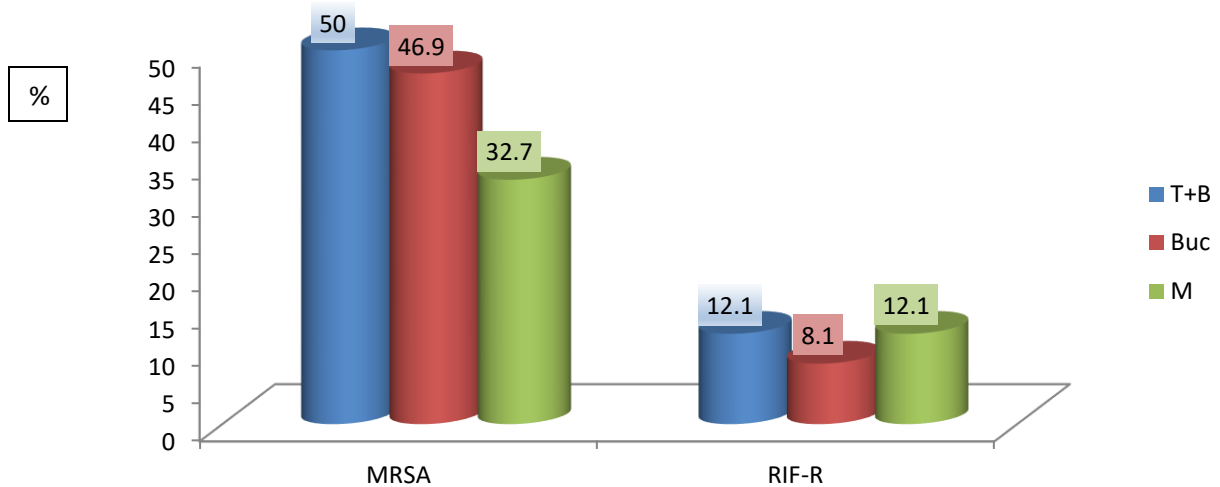


Diferențe regionale: au fost comunicate 190 izolate din Transilvania-Banat, 203 izolate din Moldova și 233 izolate din București; s-au analizat diferențele ponderilor rezistenței la meticilină și la rifampicină între diverse regiuni geografice - figura 28.

- a. nivelul MRSA a fost mai ridicat printre izolatele din Transilvania-Banat, 50% și din București, 46,9% față de cele din Moldova, 32,7%; există o diferență semnificativ statistică între Transilvania-Banat și Moldova, scor $z = 3,38$ și $p = 0,00072$, respectiv între București și Moldova, scor $z = 2,99$ și $p = 0,0028$. În schimb, diferența dintre București și Moldova este nesemnificativă, $p = 0,54$. Principala ipoteză explicativă este legată de contribuția diferitelor tipuri de spitale participante (generale, monodisciplinare), cu ponderi diferite în cele trei regiuni.
- b. nivelul rezistenței la rifampicină a fost mai mare pentru izolatele din Moldova, 17,2% față de cele din București, 8,1%, scor $z = 1,96$, $p = 0,05$. Între Transilvania-Banat, cu 12,1% rezistență la rifampicină și celelalte două regiuni nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic.

Analiza efectuată arată că ponderea MRSA nu diferă semnificativ între spitalele generale – 42,2% (168 din 398 izolate) și spitalele de boli infecțioase – 44,5% (89 din 200 izolate), scor $z = 0,536$, $p = 0,59$.

Figura 28 – Distribuția regională a rezistenței *Staphylococcus aureus* (2018)



Discuții:

- În anul 2018, nivelul MRSA în România a rămas cel mai ridicat din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în anii anteriori, 2012-2017; tendința de scădere a acestui nivel este însă prezentă și în România, așa cum se întâmplă la nivel european. Diferența dintre ponderile de rezistență de la noi și din restul statelor europene poate fi explicată de eficiența 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 spitalele 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 inferior, 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 2018, cele 17 laboratoare au identificat și testat 654 izolate de *E coli* din infecții invazive, continuând tendința de creștere a numărului acestora pentru perioada 2012-2018, $R^2 = 0,97$. Dintre acestea, 561 izolate provin din spitalele G12, reprezentând 85,8% din totalul izolatelor de *E coli*; tendința evolutivă a fost una similară cu a numărului total de izolate.

Aminopeniciline

Dintre cele 542 tulpini testate, 337 au fost rezistente la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de 62,2%, în scădere față de anul 2017 cu 6,5%; o valoare apropiată a fost înregistrată pentru izolatele provenind de la spitalele G12 – 61,3%. De altfel, există o regresie și în ierarhia statelor EARS Net, România coborând pe locul al 8-lea, față de al doilea loc în 2016 și al 4-lea loc în 2017. Este al treilea an succesiv cu nivel de rezistență scăzut față de cea mai ridicată valoare a intervalului analizat, 74% în 2015.

Asocierea cu inhibitori de beta-lactamază restabilește parțial acțiunea aminopenicilinelor asupra E coli, cu o pondere a rezistenței de 31,9% din tulpinile testate pentru sensibilitate la amoxicilină-clavulanat.

Cefalosporine de generația a 3-a

Au fost testate toate cele 654 tulpini, iar dintre acestea 132 au fost încadrate drept R sau I la cefalosporine de generația a 3-a din punct de vedere clinic, ceea ce reprezintă 20,2% CI95% (17,3%; 23,4%); izolatele R au reprezentat 15,6% din totalul celor testate. Se conturează o tendință de scădere a rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a pentru intervalul 2012-2018, $R^2=0,53$. În analiza care a luat în calcul afectarea sensibilității pentru cel puțin o cefalosporină de generația a 3-a injectabilă, procentul tulpinilor R sau I a fost de 21,9%. Cu aceste rezultate, România a avut al 7-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, la fel ca în 2017. Rezultate similare au fost înregistrate pentru izolatele provenind din spitalele G12 între care tulpinile I sau R au reprezentat 20,7%, iar cele R un procent de 15,5%. Dintre cele 132 izolate cu alterarea sensibilității la cefalosporine de generația a 3-a au fost identificate drept producătoare de ESBL un număr de 116 (87,9%).

Ponderea izolatelor I sau R la cefalosporine de generația a 3-a a fost semnificativ mai ridicată în spitalele generale, 24,4% față de cele monodisciplinare, 14,6%, scor $z=3,09$, $p=0,002$.

Fluorochinolone

Au fost testate 646 dintre cele 654 izolate pentru rezistența la fluorochinolone; 190 au avut sensibilitate diminuată (R + I), reprezentând 29,4% CI95% (26%; 33%), în creștere cu 1% față de anul anterior. Pentru perioada 2012-2018 se constată că nivelul de rezistență se menține aproape constant. Izolatele spitalelor din G12 au avut o rezistență la fluorochinolone de 29,5%. În anul 2018, acesta a fost al 11-lea cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net.

Aminoglicozide

Dintre cele 650 izolate testate (cele mai multe la gentamicină – 641 tulpini testate), 92 au avut sensibilitate diminuată la aminoglicozide (intermediare sau rezistente), reprezentând 14,2% CI95% (11,7%; 17%). Se constată o păstrare a tendinței de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2012-2017, $R^2=0,54$. Pentru anul 2018 România a avut al 10-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, doar cu 11,5% peste media europeană estimată. Dintre cele 561 izolate provenind de la spitalele G12, 13,5% au avut afectată sensibilitatea la

aminoglicozide; diferența față de restul de 90 de izolate nu este semnificativă, scor $z = 1,11$, $p = 0,27$.

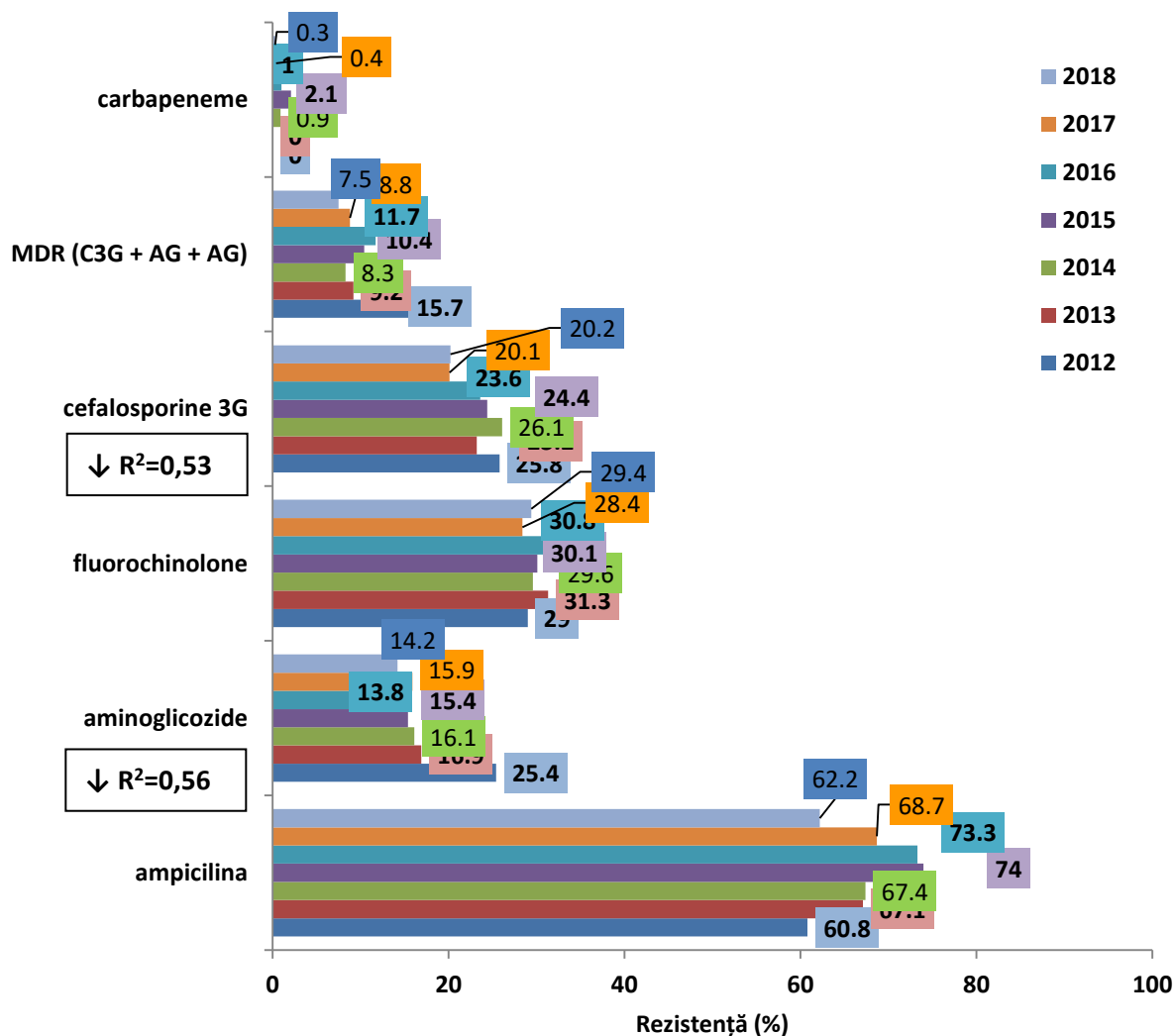
Carbapeneme

Din cele 653 tulpini testate în anul 2018, una a fost clasificată I (din Timișoara) și una a fost considerată R (București). Este al cincilea an în care sunt identificate astfel de tulpini, fără ca proporția lor să crească.

Colistin

Dintre cele 306 izolate testate, niciunul nu a fost rezistent la colistin.

Figura 29. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2012-2018



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

Din cele 643 tulpini testate în anul 2018 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 48 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 7,5% CI95% (5,7%; 9,8%). Nivelul înregistrat este cel mai scăzut din intervalul 2012-2018, cu trend de scădere stabilizat, $R^2=0,52$. Acesta este al 9-lea nivel din statele EARS Net, cu 1 loc mai bine față de 2017. Pentru spitalele din G12 s-a înregistrat un nivel al multirezistenței *E coli* de 7%. Izolatele multirezistente au fost întâlnite mai rar în spitalele de Boli Infecțioase față de restul spitalelor: 5,6% vs 8,4%, $p=0,20$.

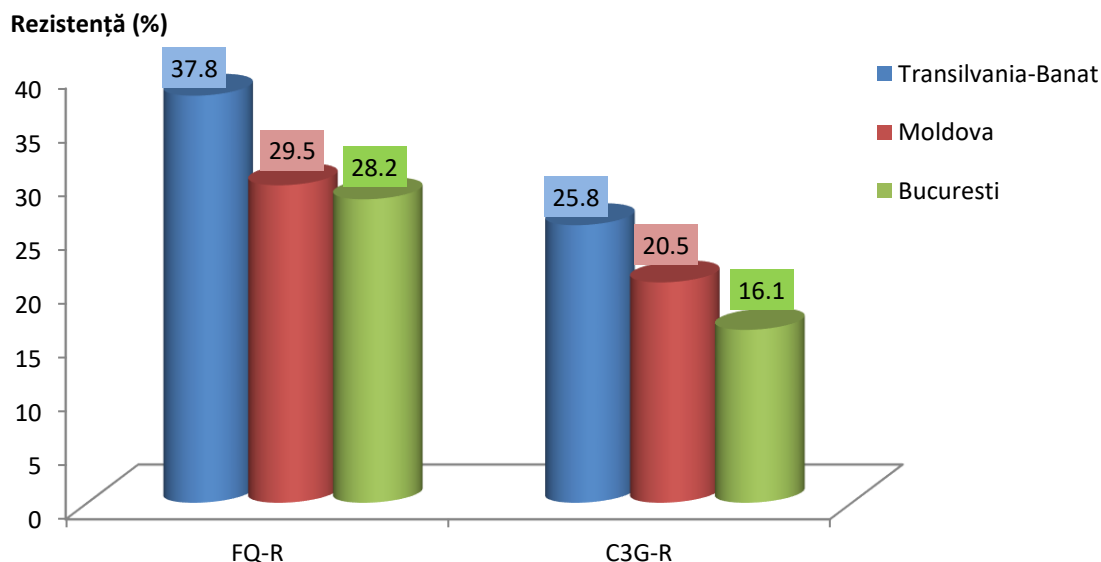
Diferențe regionale (figura 30) :

Au fost comunicate 151 izolate din Transilvania și Banat, 273 izolate din Moldova și 230 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, 37,8% față de 28,2% în București și 29,5% în Moldova; diferențele ating pragul semnificației statistice de 95% doar pentru diferența dintre Transilvania-Banat și București, $p = 0,02$.
- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost semnificativ mai mare în Transilvania-Banat: 25,8% față de București, 16,1%, scor $z = 2,33$, $p=0,02$; nu au fost diferențe semnificative între nivelul rezistenței izolatelor din Moldova, 20,5% și celelalte două regiuni.

Dispariția diferențelor înregistrate în 2015 poate fi explicată de o folosire preferențială a anumitor antibiotice în Moldova și de o utilizare mai frecventă a chinolonelor în celelalte două regiuni.

Figura 30 – Distribuția regională a rezistenței *Escherichia coli* (2018)



Discuții

Se constată o tendință generală de scădere a rezistenței la antibiotice a *Escherichia coli* pentru majoritatea antibioticelor analizate, ceea ce se poate explica pentru această specie implicată majoritar în infecții comunitare prin reducerea consumului de antibiotice în ambulatoriu/forma orală de condiționare, în perioada 2016-2017. Totuși, nivelul constant crescut al rezistenței *E coli* la fluorochinolone este îngrijorător întrucât utilizarea acestor antibiotice este încă foarte răspândită în România, în pofida problemelor cauzate și a eficienței în scădere. În lipsa unor măsuri eficiente de control al utilizării chinolonelor, 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 generale poate fi explicat prin îngrijirea unor pacienți cu IAAM determinate de tulpini de *E coli* multirezistente la antibiotice, care pot circula în unele dintre aceste spitale. 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 2018 colistinul, tigeciclina, ceftazidim-avibactam, ceftolozan-tazobactam și TMP/SMX.

În anul 2018 cele 17 laboratoare au identificat și testat 443 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive; se menține tendința crescătoare pentru perioada 2012-2018, $R^2=0,91$. Laboratoarele G12 au comunicat 353 izolate, de asemeni în creștere semnificativă statistic, $R^2=0,89$.

Cefalosporine de generația a 3-a

Toate tulpinile au fost testate la cel puțin o cefalosporină de generația a 3-a; 270 dintre ele au fost rezistente la cel puțin o cefalosporină injectabilă de generația a 3-a, un procent de 60,9%. Se constată în ultimii trei ani analizați o inversare a tendinței crescătoare din perioada 2012-2015. O valoare extrem de apropiată, 60,8%, și aceeași tendință evolutivă s-a înregistrat și pentru izolatele G12. Pentru anul 2018 aceste rezultate plasează România pe locul al 4-lea între statele UE/EEA, după Grecia, Bulgaria, și Polonia, un regres în raport cu poziția a 6-a înregistrată în 2016. Dintre cele 270 izolate cu rezistență la cefalosporine de generația a 3-a, 217 au fost

testate pentru prezența ESBL; dintre acestea 193 au fost identificate drept producătoare de ESBL (88,9%).

Aminoglicozide

Au fost testate 437 din cele 443 izolate, cel mai frecvent la gentamicină (431); pentru mai puține izolate a mai fost testată sensibilitatea la tobramicină, amikacină și netilmicină. Dintre cele 437 tulpini testate, 235 au fost rezistente la cel puțin un aminoglicozid, ceea ce reprezintă 53,8%, în scădere cu 4,8% față de anul 2017; nu se poate defini o tendință a evoluției acestei rezistențe în perioada 2012-2018. Dintre celelalte aminoglicozide, activitatea cea mai bună a avut-o amikacina, cu 16,7% rezistență (26,8% R+I) din cele 246 izolate testate. Pentru izolatele G12 s-a înregistrat o rezistență la aminoglicozide de 55,3%, care nu diferă semnificativ de nivelul rezistenței din celelalte spitale, 47,8%, $p=0,2$. Nivelul rezistenței înregistrat în 2018 este al 5-lea cel mai ridicat în Europa, după Slovacia, Bulgaria, Grecia și Polonia, mai bine cu două locuri față de anii 2015-2017 și depășește de 2,37 ori media estimată europeană.

Fluorochinolone

Dintre cele 441 tulpini testate (cel mai frecvent la ciprofloxacină, 429 tulpini), 255 au fost rezistente la fluorochinolone, reprezentând 57,8%, în scădere cu 8,7% față de anul precedent; o valoare similară, de 57% a fost înregistrată pentru izolatele provenind din G12. Nu există o tendință de evoluție a rezistenței la fluorochinolone conturată pentru perioada 2012-2018. Pentru anul 2018 acesta este al 5-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței, de 1,83 ori mai mult decât media europeană estimată.

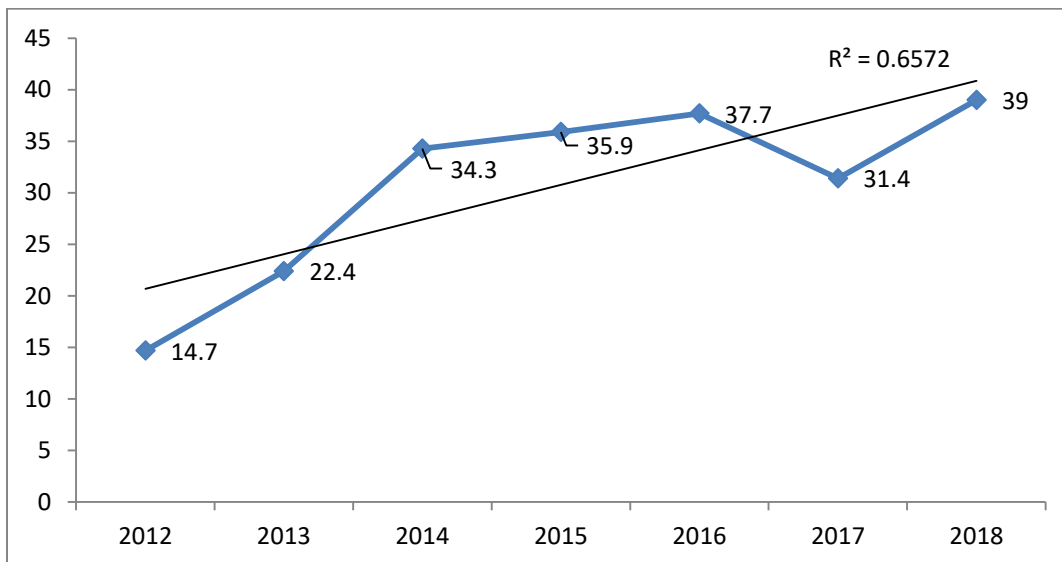
Carbapeneme

Analiza este efectuată pentru carbapenemele de generația 1, meropenem, imipenem și doripenem. Din cele 441 tulpini testate în anul 2018, cel mai frecvent la meropenem (433 izolate), 172 nu au fost sensibile la carbapeneme (intermediare sau rezistente), 39%, iar 130 izolate au fost rezistente la carbapeneme, 29,5% CI95%(25,4%;33,9%). Procentul de rezistență este în creștere cu 7% față de anul anterior, revenind la o valoare apropiată celei din 2016. Tendința rezistenței la carbapeneme pentru perioada 2012-2018 este una crescătoare, de la 13,7% în 2012, cu un maxim de 30,6% înregistrat în 2014, dar cu o semnificație statistică redusă ($R^2=0,39$) din cauza valorii mult mai scăzută din 2017, 22,5%; în schimb, este mai evidentă tendința de creștere a procentului de tulpini cu sensibilitate afectată la carbapeneme de generația 1 pentru același interval, cu $R^2=0,66$, reprezentând o aproximare mai fidelă a creșterii ponderii tulpinilor producătoare de carbapenemaze în această perioadă – figura 31. Pentru anul 2018 România a înregistrat al 2-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței în UE/EEA după Grecia, depășind Italia, iar media europeană pentru tulpini rezistente la carbapeneme de generația 1 a fost depășită de 3,9 ori – figura 34.

O analiză efectuată asupra celor 136 izolate testate la ertapenem a indicat un procent mai ridicat de rezistență de 37,5% CI95% (29,8%;45,9%), dar evaluarea acesteia are un grad de

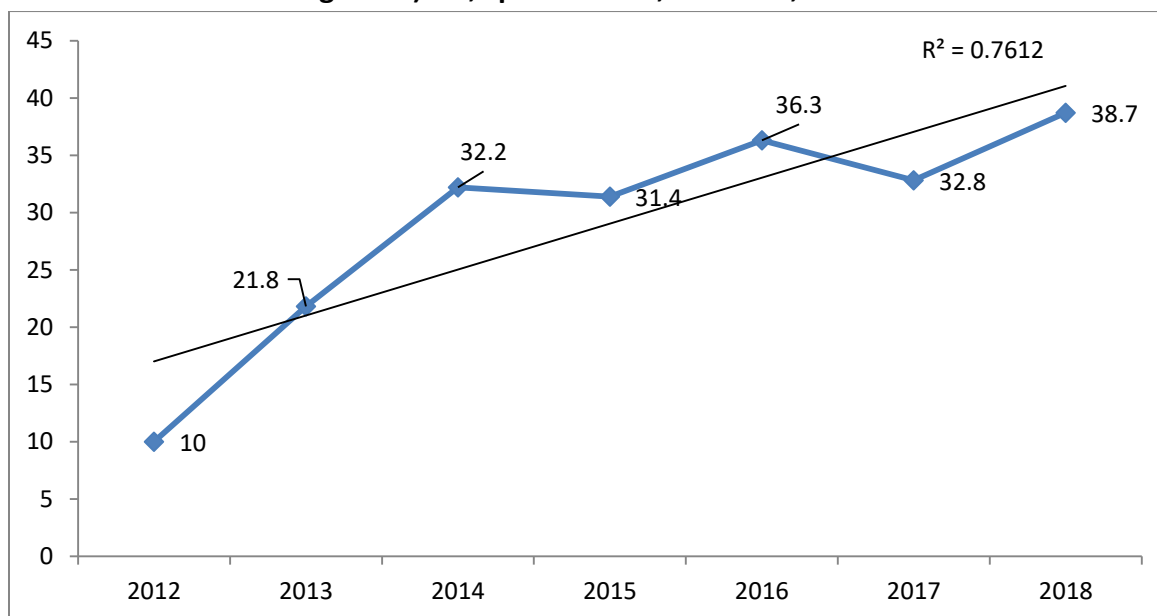
imprecizie mai mare determinat de proporția redusă de izolate testate din totalul izolatelor de *Klebsiella pneumoniae*.

Figura 31 – Evoluția procentului de izolate de *Klebsiella pneumoniae* I+R la carbapeneme de generația 1, România, 2012-2018



Analiza efectuată asupra celor 351 izolate provenind de la spitalele G12 arată niveluri apropiate ale procentelor de rezistență, 27,6% și R+I, 38,7%, dar tendințele de creștere sunt mult mai evidente ($R^2=0,54$, respectiv $R^2=0,76$); în această situație impactul benefic al participării la rețeaua EARS Net nu pare unul semnificativ asupra acestei evoluții – figura 32.

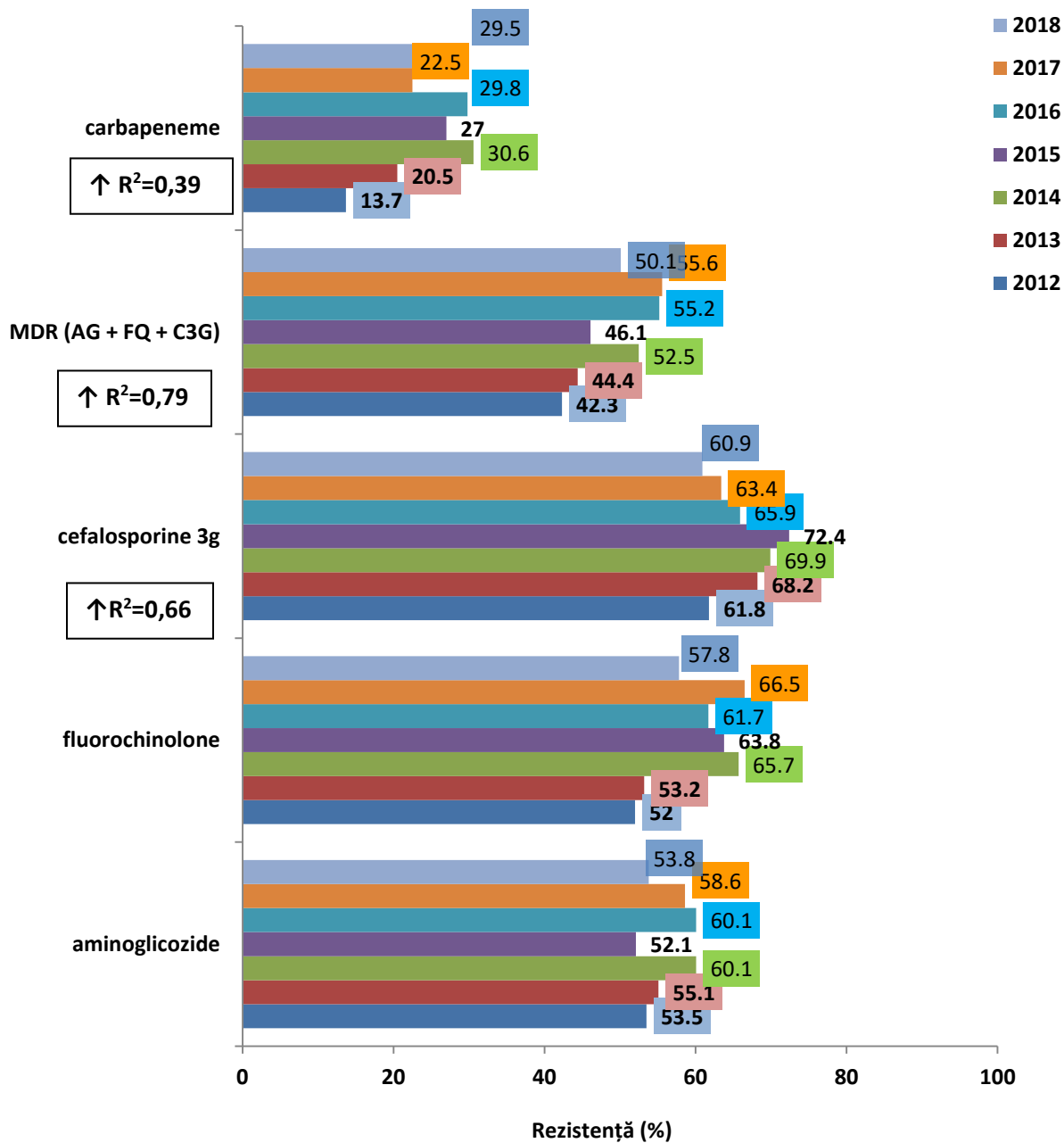
Figura 32 – Evoluția procentului de izolate de *Klebsiella pneumoniae* I+R la carbapeneme de generația 1, spitalele G12, România, 2012-2018



Colistin

Au fost testate 322 de izolate pentru sensibilitatea la colistin; procentele de rezistență au fost 4,3% pentru tulpinile sensibile la carbapeneme, 27,5% pentru cele intermediare la carbapeneme și 47,9% pentru cele rezistente. Rata de testare la colistin fiind mult mai ridicată în 2018 față de 2017 comparațiile sunt influențate semnificativ de erori de selecție a izolatelor testate. Izolatele rezistente la colistin provin din 13 spitale din toate cele trei regiuni geografice.

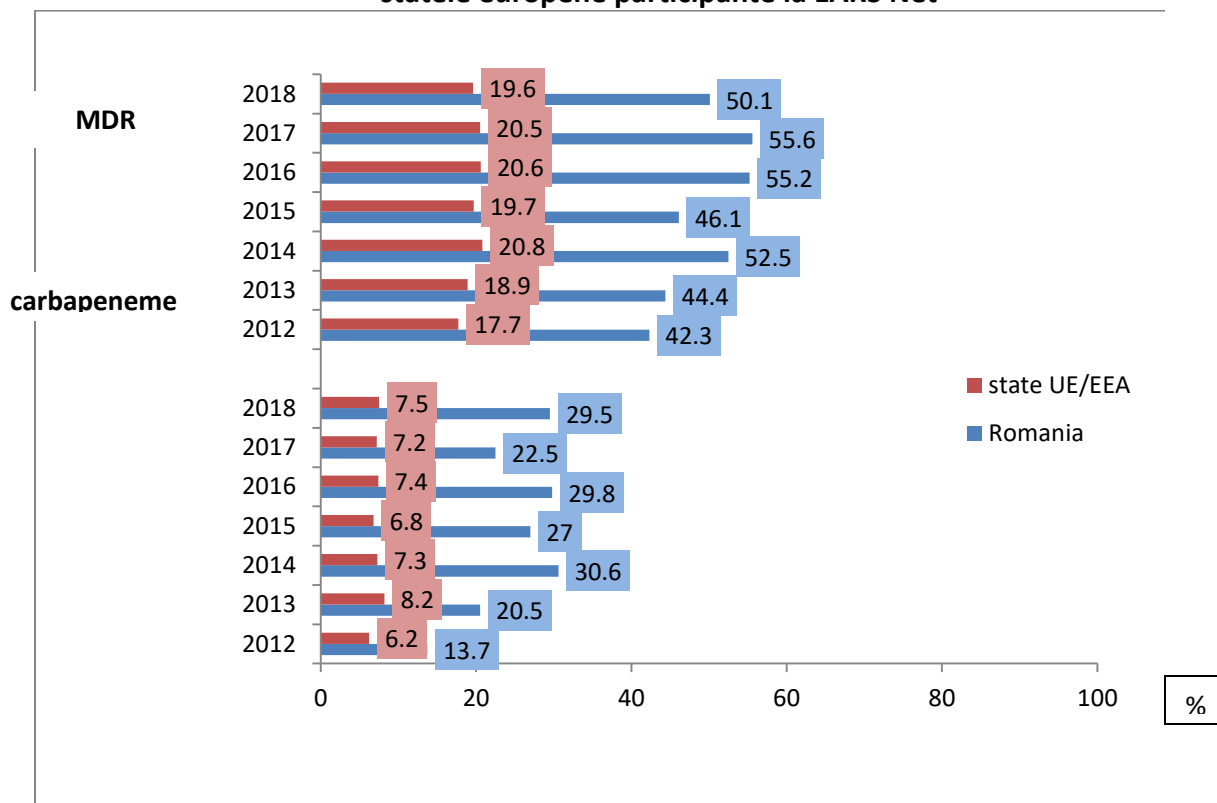
Figura 33. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2012-2018



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

Din cele 435 izolate testate în anul 2018 pentru cele trei categorii de antibiotice, 218 nu au fost sensibile la niciunul dintre acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente: 50,1%. Se constată persistența tendinței crescătoare pentru intervalul 2012-2018, cu $R^2=0,65$. Valoarea înregistrată pentru spitalele G12 a fost asemănătoare, 50,9%. Rezultatul din anul 2018 reprezintă al 3-lea cel mai ridicat nivel din statele UE/EEA, după Grecia și Polonia, și depășește de 2,56 ori media europeană, estimată la 19,6%.

Figura 32. Rezistența *Klebsiella pneumoniae*: România comparativ cu media estimată pentru statele europene participante la EARS Net



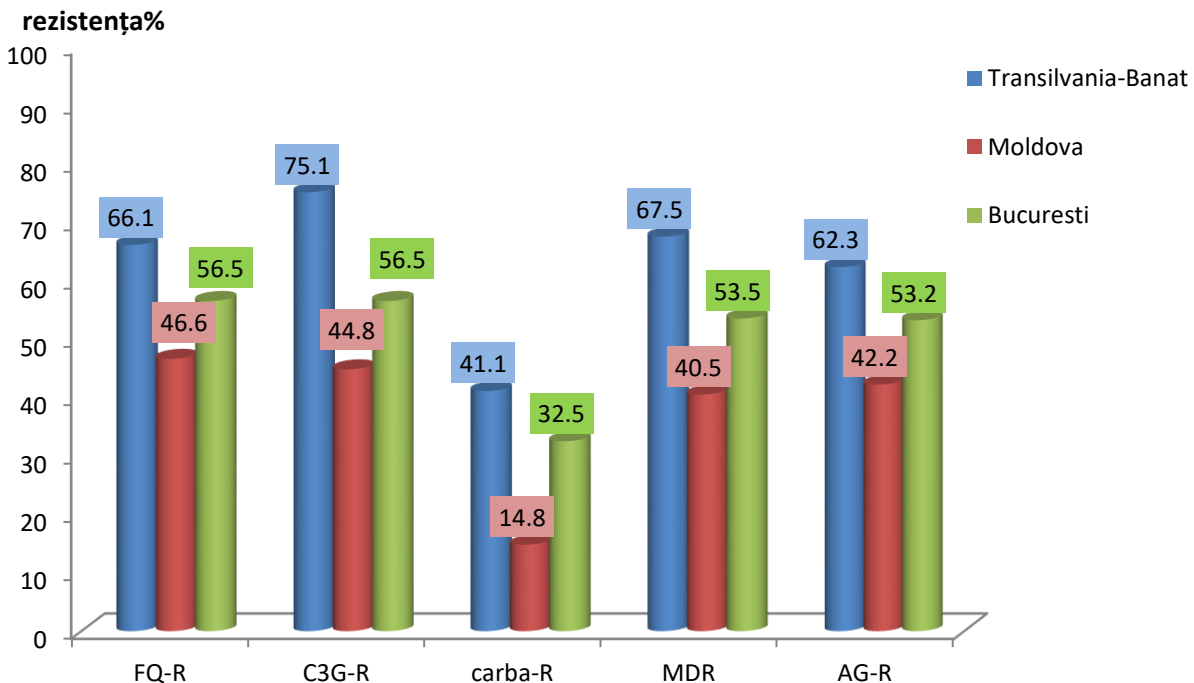
Diferențe regionale - figura 35 :

Au fost comunicate 173 izolate din Transilvania și Banat, 116 izolate din Moldova și 154 izolate din București; 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, 66,1% față de Moldova, 46,6% scor $z=3,29$, $p=0,001$; diferențele ponderii rezistenței în București, 56,5% dată de celelalte două regiuni nu a atins nivelul semnificației statistice
- cel mai ridicat nivel al rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 75,1%, semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 44,8%, cu

- scor $z = 5,23$ $p=0,00001$ și decât în București, 56,5% scor $z = 3,56$, $p=0,0004$; diferența dintre valorile pentru Moldova și București este la pragul semnificației statistice, $p=0,06$
- rezistența la aminoglicozide este la cel mai scăzut nivel în Moldova, 42,2%; procentul de rezistență din Transilvania-Banat, 62,3% este semnificativ mai mare, scor $z=3,33$, $p=0,0009$; între București, cu 53,2% izolate rezistente și celelalte două regiuni se înregistrează diferențe în apropierea pragului de semnificație statistică: $p=0,07$ pentru comparația cu Moldova, respectiv $p=0,1$ pentru comparația cu Transilvania-Banat
 - nivelul rezistenței la carbapeneme a fost ridicat în Transilvania și Banat, 47,1%, atât față de Moldova, 14,8%, $z=5,94$, $p<0,00001$, cât și față de București, 20,8%, $z=4,98$, $p<0,00001$
 - cel mai ridicat nivel al tulpinilor MDR a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 55,1% semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 39,7%, scor $z = 2,55$, $p = 0,011$; nu există diferențe semnificative între București, 50,6% și celelalte două regiuni.

Figura 35 – Distribuția regională a rezistenței *Klebsiella pneumoniae* (2018)



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:

- rezistență la cefalosporine de generația a 3-a: 40,7% față de 65,8%, $z = 4,29$, $p < 0,00001$
- rezistență la aminoglicozide: 35,8% față de 57,9%, $z=3,59$, $p=0,00034$
- rezistență la fluoroquinolone: 41,9% față de 61,7%, $z=3,34$, $p=0,00084$
- MDR: 32,1% față de 53,5%, scor $z = 3,48$, $p=0,0005$
- rezistență la carbapeneme de generația 1: 20% față de 31,7%, scor $z=2,13$, $p=0,033$

Discuții

Rezistența *K pneumoniae* la antibiotice (în special multirezistența sau rezistența extinsă, inclusiv la carbapeneme și colistin), 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 indică un risc important de transmitere și impune un mai bun control al infecțiilor în spitale; în spitalele de boli infecțioase 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).

c. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa este un bacil Gram-negativ "nonfermentativ" cunoscut ca agent etiologic al IAAM 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 (din cauza membranei externe dificil de traversat); antibioticele cu activitate împotriva *P aeruginosa* folosite în practica medicală din ultimii 30 de ani sunt: fluoroquinolone (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 spitalele de urgență 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.

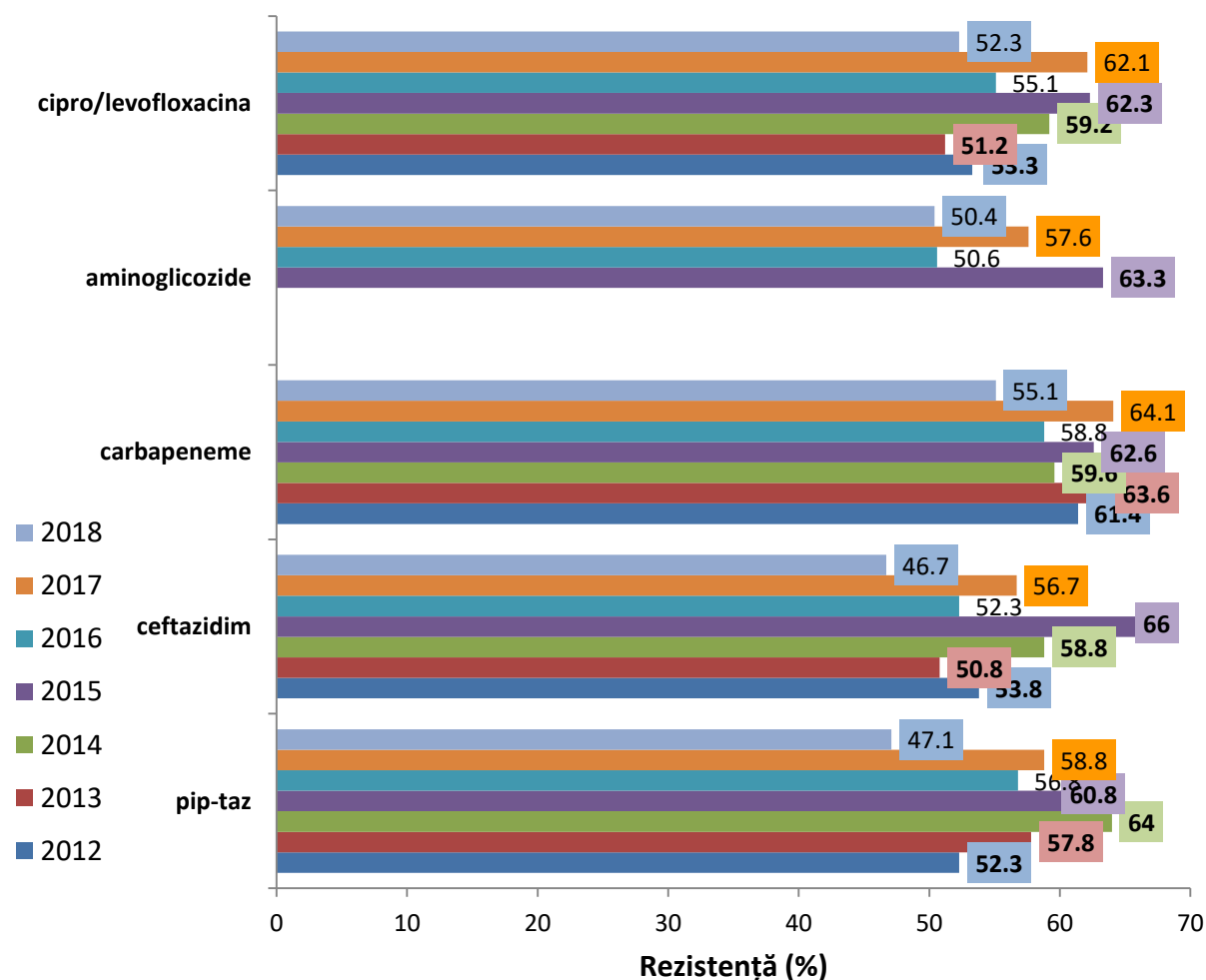
În anul 2018, toate cele 14 laboratoare participante au izolat *P aeruginosa*, un total de 156 tulpini. Există o creștere semnificativă față de anul 2017, cu 18,2% a numărului de izolate, iar pentru perioada 2012-2018, tendința de creștere este semnificativă, $R^2=0,87$. Spitalele G12 au identificat 130 de tulpini, iar tendința de creștere este și mai evidentă, $R^2=0,91$.

- Rezistența la ceftazidimă: din cele 152 izolate testate, 71 au fost rezistente la ceftazidimă, 46,7% CI95% (39%; 54,6%), cel mai scăzut nivel din perioada 2012-2018, fără a se putea identifica o tendință evolutivă pentru această perioadă. Nivelul de rezistență este 48,1% pentru spitalele G12, de asemeni fără a se identifica un trend semnificativ pe întregul interval analizat, dar cu o scădere în 2018 de 11,3% față de 2015. În schimb, se menține o supremație nedorită la nivel european, cu o diferență majoră față de următorul stat și depășind de 3,31 ori media ponderată europeană.
- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 138 izolate testate, 65 au fost rezistente la piperacilină-tazobactam: 47,1% CI95% (39%; 55,4%); se constată o fluctuație redusă a nivelului rezistenței pe perioada 2012-2018, probabil și ca urmare a unei utilizări mai reduse a acestui antibiotic în spitalele participante, față de alte categorii de antibiotice. Același procent al izolatelor rezistente se înregistrează și pentru G12, dar cu o tendință de scădere pentru perioada 2014-2018, $R^2=0,41$. Această valoare rămâne cea mai ridicată din UE/EEA și depășește de 2,57 ori media europeană.
- Rezistența la fluoroquinolone a fost de 52,3%, în scădere cu 9,8% față de anul 2017 când se înregistrase valoarea maximă din perioada 2012-2018; nu se poate defini o tendință evolutivă pentru perioada analizată. Pentru izolatele comunicate de G12, nivelul rezistenței este de 54,3%, cu o posibilă tendință de creștere, $R^2=0,35$. Este al doilea cel mai ridicat nivel al rezistenței dintre statele ce raportează date la EARS Net, după Slovacia, și depășește de 2,65 ori media europeană.
- Rezistența la aminoglicozide: izolatele au fost testate la amikacină (140 tulpini), gentamicină (145 tulpini) și tobramicină (121 tulpini), iar nivelurile de rezistență au fost de 40%, 49,3% și 50,4%. Nivelul de rezistență la aminoglicozide, 50,3%, este cel mai ridicat nivel înregistrat într-un stat participant la EARS Net, depășind de 4,3 ori media ponderată europeană. Pentru izolatele G12 procentul de rezistență a fost de 51,5%. Nici pentru totalul izolatelor și nici pentru izolatele din G12 nu s-au conturat tendințe evolutive pentru perioada analizată
- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost detectată la 86 dintre cele 156 tulpini testate – 55,1% (55,3% pentru izolatele G12); a fost depășit nivelul comunicat de fiecare stat european în anul 2018, la fel ca în anii anteriori, iar media ponderată europeană de 3,2 ori. Nu s-au conturat tendințe evolutive pentru rezistența la carbapeneme, pe ansamblul datelor sau pentru izolatele G12.
- Multirezistență și rezistență extinsă (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluoroquinolone, aminoglicozide și carbapeneme): 154 dintre cele 156 izolate au fost testate la minimum patru dintre aceste antibiotice (clase de antibiotice), iar 134 tulpini au fost testate la toate acestea; rezultatele obținute au indicat:
 - 46 din cele 134 izolate testate la toate antibioticele analizate au fost rezistente la fiecare dintre ele, 34,3%, în scădere cu 11,4% față de anul precedent. Două dintre aceste izolate

nu au fost testate pentru sensibilitate la colistin, unul din Iași și unul din Târgu Mureș, ceea ce ridică problema lipsei alternativei terapeutice la acești pacienți

- 74 dintre tulpini au fost rezistente la cel puțin trei dintre aceste antibiotice, 48,1% (65 tulpini cu 50% MDR pentru izolatele din spitalele G12), cel mai ridicat nivel din statele europene, ca în fiecare an din perioada 2012-2018; media ponderată europeană a fost depășită de 3,76 ori.
- Rata testării pentru sensibilitate la colistin a crescut la 91,7%, prin corectarea deficitului de materiale necesare testării corecte a acesteia. Dintre cele 13 izolate netestate la colistin, 11 erau sensibile la cel puțin o beta-lactamină, ceea ce din punct de vedere clinic ar fi determinat renunțarea la testarea pentru colistin. S-au înregistrat cinci tulpini rezistente, de această dată provenind în toate regiunile: Iași (1), București (1), Cluj (1), Timișoara (2); fiecare dintre acestea era sensibilă la cel puțin un alt antibiotic.

Figura 36. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2018



Discuții: Datele obținute confirmă următoarele tendințe evolutive în România:

- Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele au o eficiență asupra *Ps aeruginosa* care nu depășește 40%-55%, ceea ce face riscantă utilizarea lor în monoterapie 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 eficientă a problemei controlului infecțiilor intraspitalicești ar putea limita riscul agravării situației actuale.

d. *Acinetobacter baumannii*

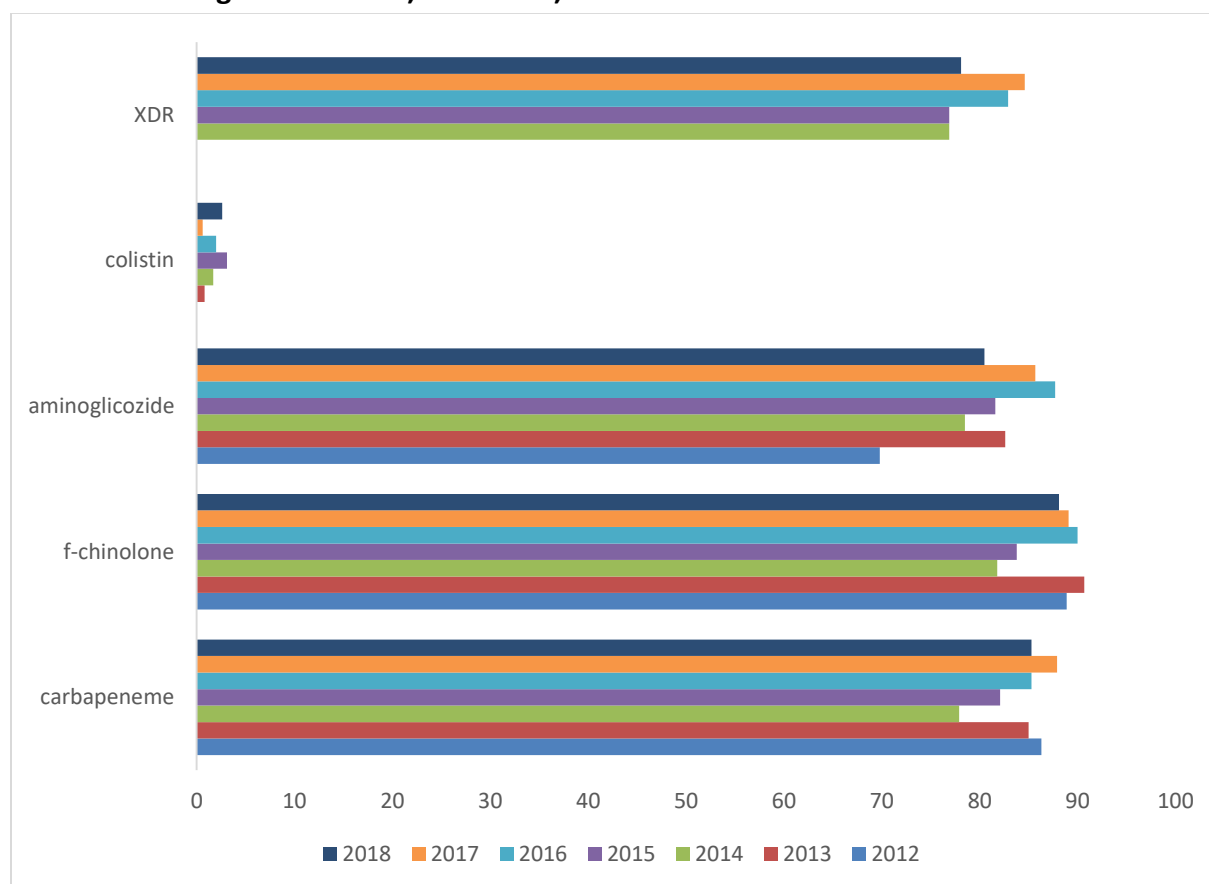
Acinetobacter baumannii este un alt bacil Gram-negativ "nonfermentativ" implicat în IAAM la pacienți cu afectare severă a mecanismelor de apărare antiinfecțioasă. Importanța sa epidemiologică a crescut odată cu numărul de pacienți ce supraviețuiesc perioade îndelungate în condiții de disfuncții vitale,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

În anul 2018 toate cele 17 spitale au comunicat identificări de *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 218 tulpini, dintre acestea 175 fiind ale spitalelor G12. Tendința crescătoare pentru perioada 2012-2018 a fost mai evidentă pentru analiza asupra tuturor izolatelor, $R^2=0,67$ și mai puțin pentru izolatele G12, $R^2=0,42$. 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 toate cele 218 izolate și a fost detectată la 85,3% CI95% (80%; 89,4%). Acest nivel de rezistență ne plasează pe al 4-lea loc între statele ESAC Net, după Lituania, Grecia și Croația și depășește de 2,67 ori media ponderată calculată pentru toate statele participante. În cazul izolatelor din spitalele G12 s-a obținut o rată a rezistenței de 83,4%. Nu există tendințe evidente nici pentru izolatele G12 și nici pentru totalul izolatelor.
- Toate izolatele au fost testate pentru sensibilitate la cipro/levofloxacină obținându-se un nivel de rezistență de 88,1% CI95% (83,1%; 91,7%), care nu contribuie la conturarea unei tendințe evolutive pentru perioada analizată. Această rată a rezistenței ne plasează pe al 5-lea loc, depășind de 2,43 ori media ponderată pentru statele ESAC Net. Rata rezistenței pentru izolatele G12 a fost 86,9%, de asemeni fără o tendință evolutivă certă pentru perioada analizată.

- În privința aminoglicozidelor, în anul 2018 au fost testate gentamicina (96,8%), tobramicina (72,5%) și amikacina (58,3%). Pentru gentamicină rezistența a fost de 78,1%, în scădere cu 7,6% față de anul anterior, anulând tendința semnificativă de creștere din perioada 2012-2017; pentru tobramicină rata rezistenței a fost de 63,3%. Analiza pentru toate testările la aminoglicozide a indicat o rată de rezistență de 80,5% al patrulea cel mai ridicat nivel înregistrat între statele ESAC Net. Pentru izolatele din spitalele G12, rata rezistenței la aminoglicozide a fost 79,9%. Nu sunt tendințe evolutive conturate nici pentru G12, nici pentru toate izolatele analizate.
- În ceea ce privește rezistența concomitentă la carbapeneme, chinolone și aminoglicozide, nivelul acestuia este unul ridicat, 78,1% pentru cele 210 izolate testate la toate cele trei clase de antibiotice; acest nivel este al cincilea cel mai ridicat dintre statele ESAC Net.
- Colistinul a fost testat pentru 193 tulpini; au fost identificate cinci izolate rezistente față de acest antibiotic „de salvare”, care proveneau din Cluj (2), București (2) și Iași (1).

Figura 37. Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2018



Discuții

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

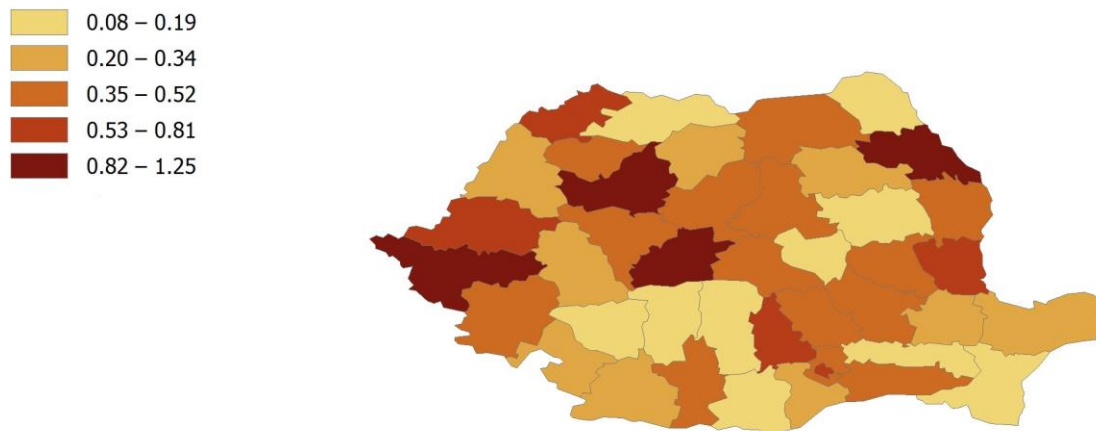
- carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele nu mai sunt utile pentru tratamentul infecțiilor în care se suspicionează implicarea *Acinetobacter spp*
- colistinul reprezintă antibioticul activ în marea majoritate a acestor cazuri
- tobramicina este o posibilă soluție pentru administrare inhalatorie 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. 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 2018 la nivel național a fost de 0,55 % din totalul pacienților externi; datele comunicate arată diferențe între județe, cu niveluri mai ridicate acolo unde există spitale universitare mari/centre terțiare de îngrijire a pacienților – figura 38.

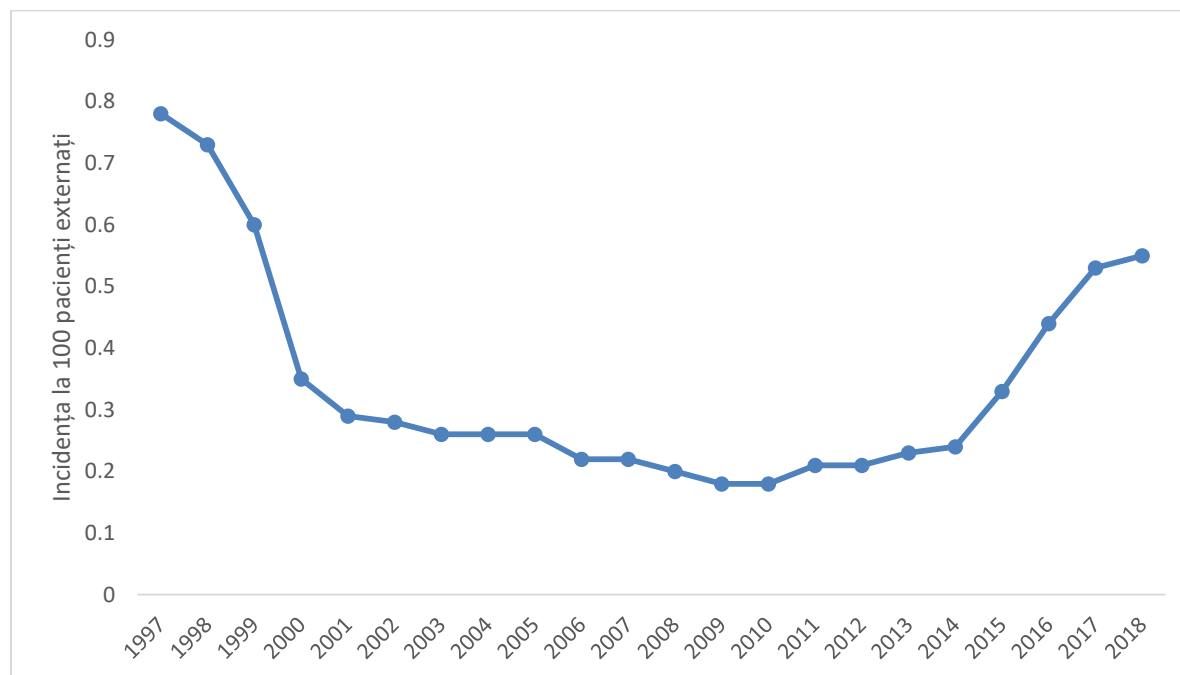
Figura 38. Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale în România – 2018



Rezultatele înregistrate pentru anii **1995-2018** indică un nivel extrem de scăzut al incidenței IAAM – figura 39; 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 de creștere a numărului de cazuri raportate în perioada 2010-2018 (tabelul 1), tendință care s-a accelerat începând cu anul 2014. În anul 2018 au fost raportate cu 90,4% mai multe IAAM față de anul 2014. La această evoluție a contribuit implementarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor determinate de *Clostridioides 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 în favoarea infecțiilor digestive începând din 2014. În anul 2018, infecțiile digestive au reprezentat 40,1% din totalul IAAM. Un alt factor explicativ al creșterii numărului de IAAM raportate este atenția sporită acordată acestor infecții după tragedia de la clubul Colectiv, inclusiv cu implementarea

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

Figura 39. Incidența IAAM în România în perioada 1995-2018



Tabelul 1 – Infecții asociate asistenței medicale raportate în funcție de localizarea acestora

AN	Total infecții	Septicemii	Respiratorii	Digestive	Urinare	Genitale	Plagă chirurgicală	Cutanate	Altele
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
2018	20240	1513	3727	8124	2674	213	2362	618	1009

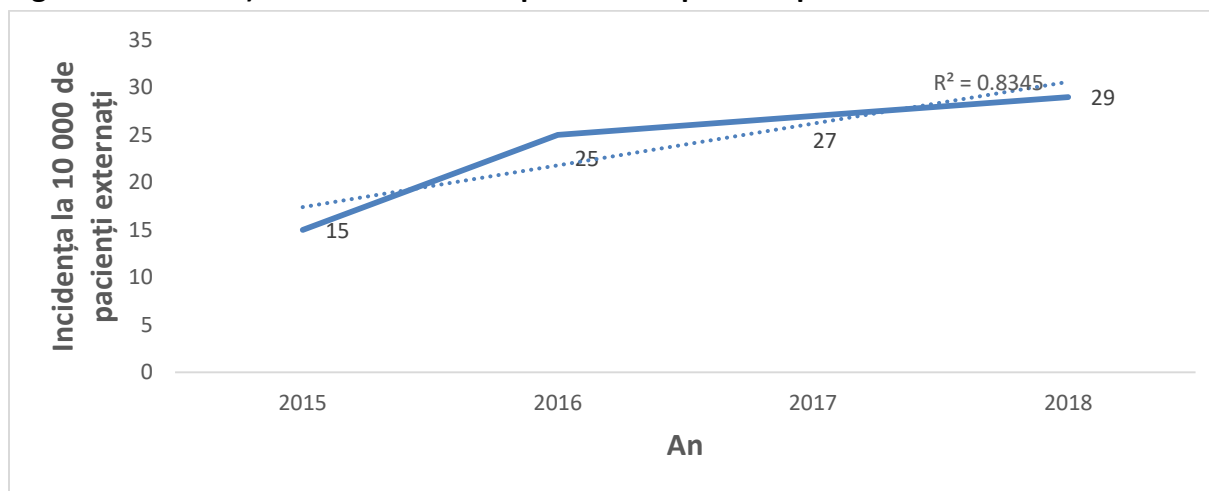
b. Sistemul național de supraveghere al infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) a fost implementat la nivel național în septembrie 2014, populația țintă fiind reprezentată de toți pacienții internați în unități sanitare publice sau private din România.

Clostridioides (ex-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 2018 au fost comunicate către sistemul de supraveghere al ICD un număr de 11083 episoade de ICD, cu 10% mai multe cazuri decât în anul 2017. Incidența calculată pentru anul 2017 a fost de 29 la 10000 de pacienți externați, în creștere semnificativă față de anii precedenți – figura 40. Întrucât există și cazuri de ICD cu origine comunitară un alt indicator utilizat este incidența raportată la populația României, care a fost de 56,7 episoade ICD raportate la 100 000 locuitori, în creștere cu 10,5% față de 2017 (51,3 episoade la 100 000 locuitori) și cu 20,4% față de 2016 (47,1 episoade la 100 000 locuitori). Această creștere a incidenței, indiferent de modul de calcul, este rezultatul atât al unei mai bune diagnosticări a ICD, cât și al unei mai bune raportări a cazurilor diagnosticate.

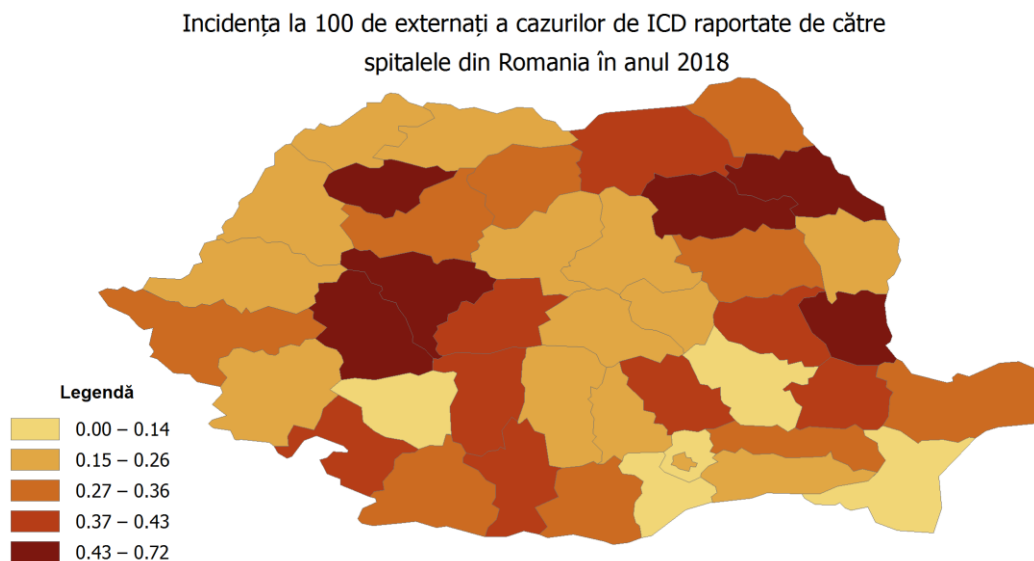
Figura 40. Incidența cazurilor de ICD raportate de spitale în perioada 2015-2018

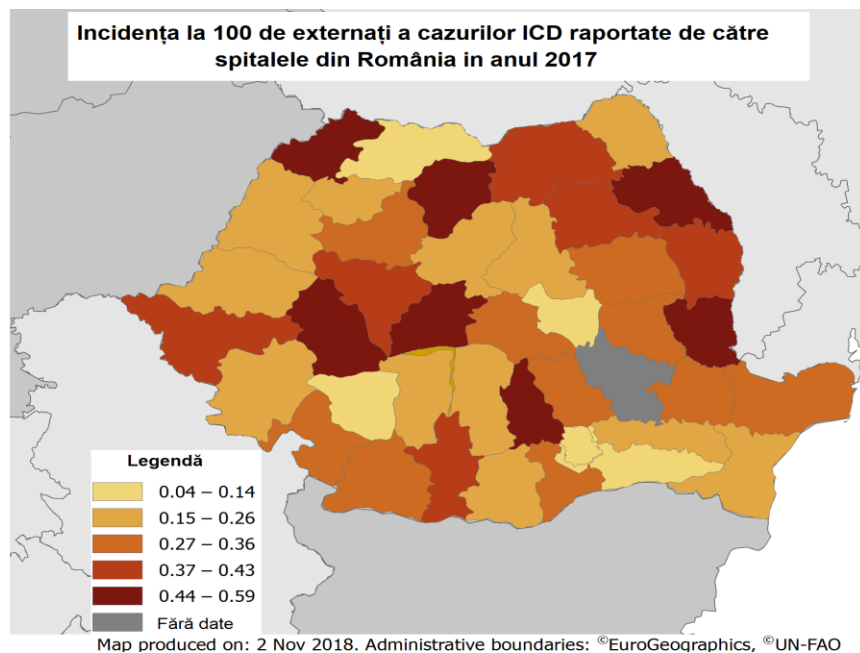


Mediana vârstei pacienților cu episoade de ICD comunicate a fost de 68 de ani (1-101 ani), iar 51% dintre pacienți au fost de sex feminin.

Distribuția incidenței ICD în județe a evidențiat o creștere în 2018 față de anul precedent în cazul județelor Neamț, Maramureș, Satu Mare și municipiul București, și o scădere în cazul județelor Bistrița-Nasaud, Dambovița, Giurgiu și Sibiu – figura 41. Toate județele au raportat cazuri în anul 2018.

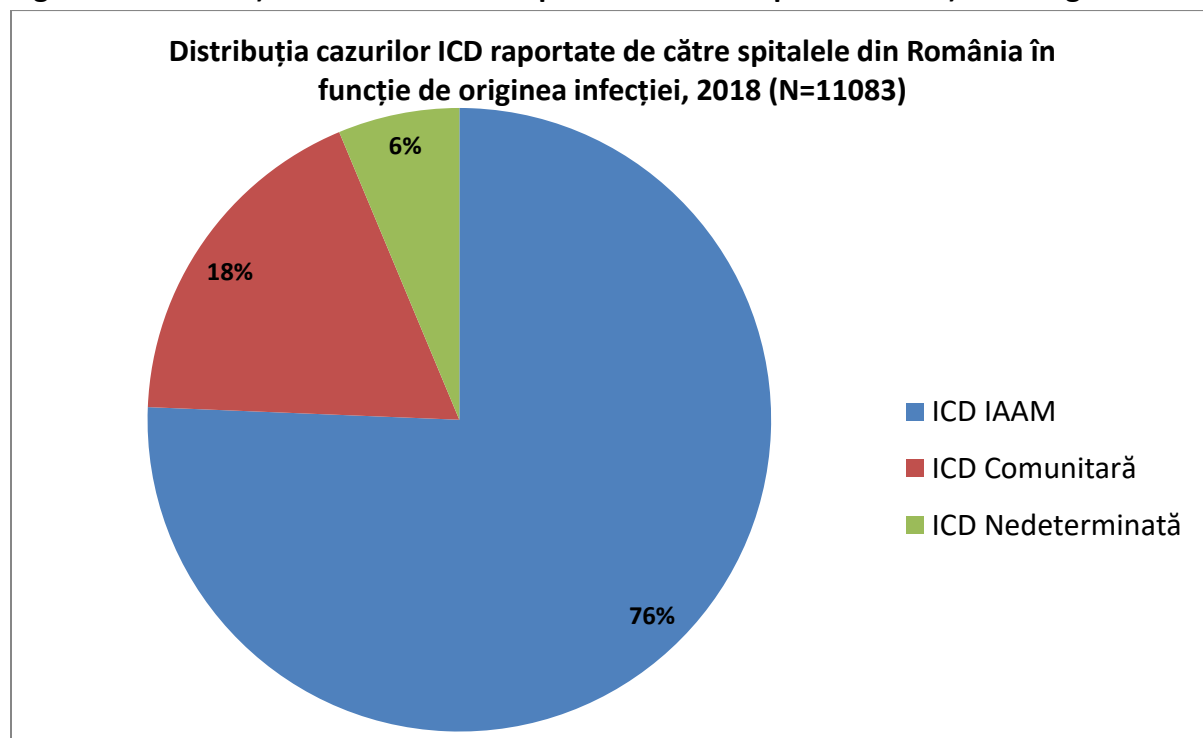
Figura 41. Distribuția geografică a incidenței ICD raportate de către spitale în anii 2017-2018





Din totalul de 11083 de cazuri confirmate de ICD, 8425 (76%) au fost clasificate ca fiind infecții asociate asistenței medicale, 2015 (18%) infecții de origine comunitară și 643 (6%) infecții cu origine nedeterminată – figura 42.

Figura 42. Distribuția cazurilor de ICD raportate de către spitale în funcție de originea infecției



Continuă tendința de scădere a celui mai cunoscut factor de risc pentru declanșarea ICD, administrarea de antibiotice în cele trei luni anterioare declanșării episodului actual; dintre cazurile comunicate în anul 2018, doar în 48,5% a fost raportat un tratament antibiotic anterior, în scădere față de , chiar dacă procentul de pacienți la care este înregistrat este semnificativ mai redus față de 74,1% în anul 2016 și 55% în anul 2017, $p < 0,001$; este posibilă atât o subraportare a acestui factor, cât și o anamneză dificilă la unii pacienți. Alți factori de risc consemnați sunt prezentați în tabelul 2, dintre care mai frecvent comunicați au fost:

- internarea în ultimul an (58%), administrarea de antisecretorii gastrice (43%) și imunodepresiile (27%)
- în cazul ICD IAAM au fost internarea în ultimul an (65%), administrarea de antibiotice (53%), administrarea de antisecretorii gastrice (48%) și imunodepresiile (30%).
- în cazul ICD comunitare factorii de risc cu ponderea cea mai mare au fost: administrarea de antibiotice și de antisecretorii gastrice (câte 30%), internarea în ultimul an (24%) și status de imunodeprimat (18%).

Tabel 2. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de factorii de risc asociați și de originea infecției, România, 2018

Factori de risc	Total ICD		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Administrare de antibiotice	5374	48	4504	53	603	30	267	42
Administrare antisecretorii gastrice	4846	44	4070	48	604	30	172	27
Administrare citostatice	467	4	401	5	42	2	24	4
Administrare imunosupresoare	450	4	385	5	38	2	27	4
Intervenții chirurgicale în ultimele 2 săptăm	811	7	765	9	25	1	21	3
Imunodepresii	3000	27	2502	30	352	17	146	23

Internare în ultimul an	6221	56	5372	64	423	21	426	66
Contact cu pacient ICD	228	2	209	2	14	1	5	1

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 (****).

Cele mai folosite antibiotice administrate în cele trei luni care au premers declanșarea ICD au fost cefalosporinele de generația a 3-a (45,6%) și fluorochinolonele (30%). În cazul infecțiilor cu *Clostridioides difficile* asociate asistenței medicale, clasele de antibiotice administrate cel mai frecvent au fost cefalosporinele de generația a 3-a (49%) și fluorochinolonele (31%), iar în cazul ICD de origine comunitară, pe primul loc s-au aflat aminopenicilinele ± inhibitori de beta-lactamaze (33%), urmate de cefalosporine de generația a 3-a (25%) și de fluorochinolone (23%); pentru fiecare dintre originile ICD există o dominanță a utilizării antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD – tabelul 3.

Tabel 3. Distribuția antibioticelor administrate anterior declanșării ICD în raport cu originea cazurilor, România, 2018.

Clasa de antibiotice	Total ICD		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Fluorochinolone	1612	30	1406	31	146	23	60	22
Cefalosporine gen 2	414	8	335	7	63	10	16	6
Cefalosporine gen 3	2450	46	2195	49	152	25	103	39
Carbapeneme	551	10	517	11	9	2	25	9
Antibiotice cu risc major de ICD	5027	94	4453	99	370	61	204	76
Aminopeniciline	888	17	648	14	197	33	43	16
Cefalosporine gen 1	41	1	22	1	11	2	8	3
Macrolide	250	5	184	4	43	7	23	9
Rifamicine	313	6	283	6	23	4	7	3
Izoxazolilpeniciline	59	1	45	1	7	1	7	3

Antibiotice cu risc mediu de ICD	1551	29	1182	26	281	47	88	33
Tetraciclina	24	0	12	0	8	1	4	2
Sulfamide	74	1	56	1	9	1	9	3
Aminoglicozide	407	8	372	8	24	4	16	6
Linezolid	47	1	44	1	2	0	1	0
Colistin	75	1	70	2	0	0	5	2
Antibiotice cu risc scăzut de ICD	627	12	554	12	43	7	35	13

Notă! Întrucât 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(***), 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: 98,5%
- detecția genelor care codifică toxinele prin PCR: 1,9%
- colonoscopie și/sau examen histopatologic: 0,2%.

Tabel 4. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de modul de diagnostic, România, 2018

METODA DE DIAGNOSTIC	Număr cazuri	Procent (%)
Deteție de toxine A și/sau B	10786	97,3
Deteție gene care codifica toxinele prin PCR	134	1,2
Colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa	6	0,1
Deteție de toxine A și/sau B și detecție gene care codifică toxinele prin PCR	90	0,7
Deteție de toxine A și/sau B și colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa	35	0,3
Deteție de toxine A și/sau B și examen histopatologic cu aspect caracteristic	15	0,1
Deteție gene care codifica toxinele prin PCR și colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa	4	0,0

Detectare de toxine A si sau B, detectie gene care codifica toxinele prin PCR si colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa	1	0.0
Detectare de toxine A si sau B, colonoscopie cu aspect de colita pseudomembranoasa si examen histopatologic cu aspect caracteristic	12	0,1
Total	11083	100

Dintre toți pacienții înregistrați în sistemul de supraveghere, 1062 au decedat în timpul internării, reprezentând 9,6% din totalul cazurilor de ICD comunicate, față de 9,2% în anul precedent, diferență nesemnificativă statistic, $p = 0,4$; rata deceselor a fost mai ridicată pentru cazurile asociate asistenței medicale, 11,1% (935 decese din 8425 cazuri) față de cazurile cu origine comunitară, 3,7% (75 decese din 2015 cazuri), $p < 0,0001$.

În anul 2018 din cele 11083 cazuri ICD raportate, un număr de 623 au fost recidive (5,6%). În cazul ICD recidivată principalul factor de risc asociat a fost internarea în ultimul an (94%), urmată de administrarea de antibiotice recent, altele decât metronidazol sau vancomicină (69%), intervenție chirurgicală în ultimele 14 zile (36%) și administrarea de antiseptorii gastrice (34%) – tabelul 5.

Tabel 5. Distribuția cazurilor de ICD recidivate în funcție de factorii de risc asociați și clasificarea cazului, România, 2018

Factori de risc ai cazurilor ICD recidivate	Total ICD, din care		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Administrare antiseptorii gastrice	210	34	173	40	19	22	18	16
Administrare citostatice	33	5	29	7	1	1	3	3
Administrare imunosupresoare	39	6	35	8	1	1	3	3
Interventii chirurgicale in ultimele 2 saptamani	28	4	18	4	4	5	6	5
Status de	226	36	159	37	26	31	41	37

imunodeprimat								
Internare in ultimul an	583	94	404	94	77	91	102	93
Contact cu un caz ICD	9	2	6	1	2	2	1	1
Tratament antibiotic în ultimele 3 luni anterior internării	429	69	334	78	39	46	56	51

Intrucât unii pacienți confirmați cu ICD recidivat au avut mai mulți 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 623 de episoade de ICD recidivantă comunicate, 580 s-au externat cu simptomatologie atenuată sau complet remisă, în timp ce 43 s-au soldat cu deces în timpul internării (6,9%); au fost diferențe nesemnificative statistic între rata deceselor în cazurile asociate asistenței medicale - 8% și cele comunitare – 4,7%.

Limitările sistemului de supraveghere a ICD au fost:

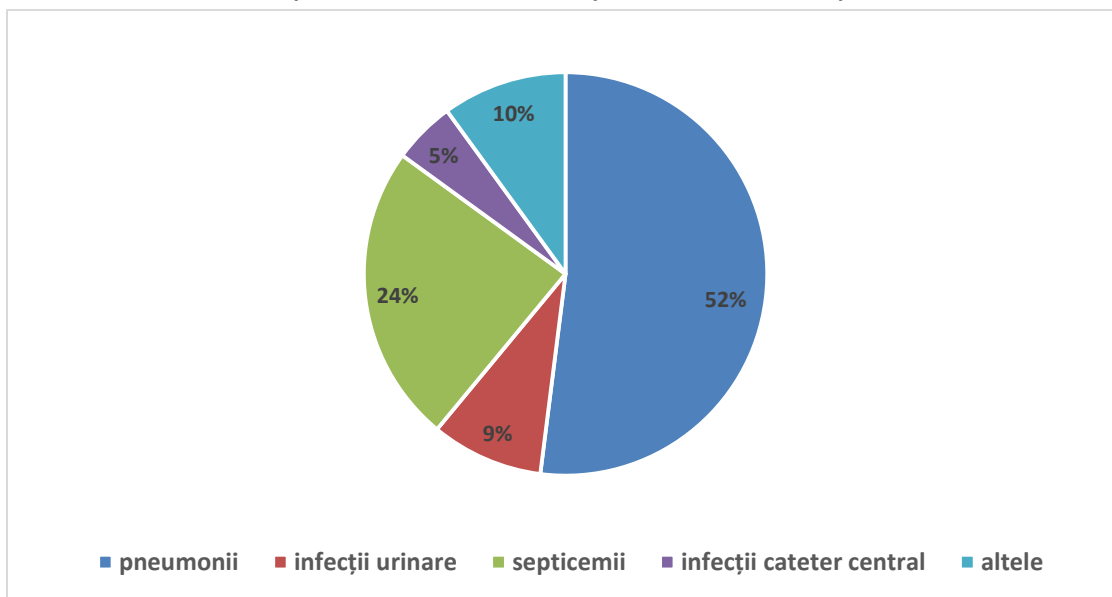
- Subraportarea cazurilor de ICD, în special a recidivelor, a căror pondere din totalul cazurilor este de câteva ori mai mică față de datele statistice existente conform cărora recidivele reprezintă 15-25% din totalul ICD;
- perioada lungă între data diagnosticării cazului de infecție cu *Clostridium difficile* și raportarea lui către Direcțiile de Sănătate Publică, întrucât fișa specifică a cazului de ICD se completează, de cele mai multe ori, în momentul externării pacientului,;
- întârzierea transmiterii bazelor de date către Institutul Național de Sănătate Publică.

Cu toate că există județe care prezintă întârzieri în raportarea cazurilor confirmate de infecție cu *C difficile*, sistemul de supraveghere a înregistrat creșteri ale numărului de infecții raportate față de anii precedenți.

c. Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a IAAM

a) În secțiile de terapie intensivă participante la acest sistem de supraveghere au fost îngrijiți pacienți cu 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, alte sindroame. Cele mai frecvent diagnosticate și comunicate sindroame au fost pneumoniile (52%) și septicemiile (24%) – figura 43.

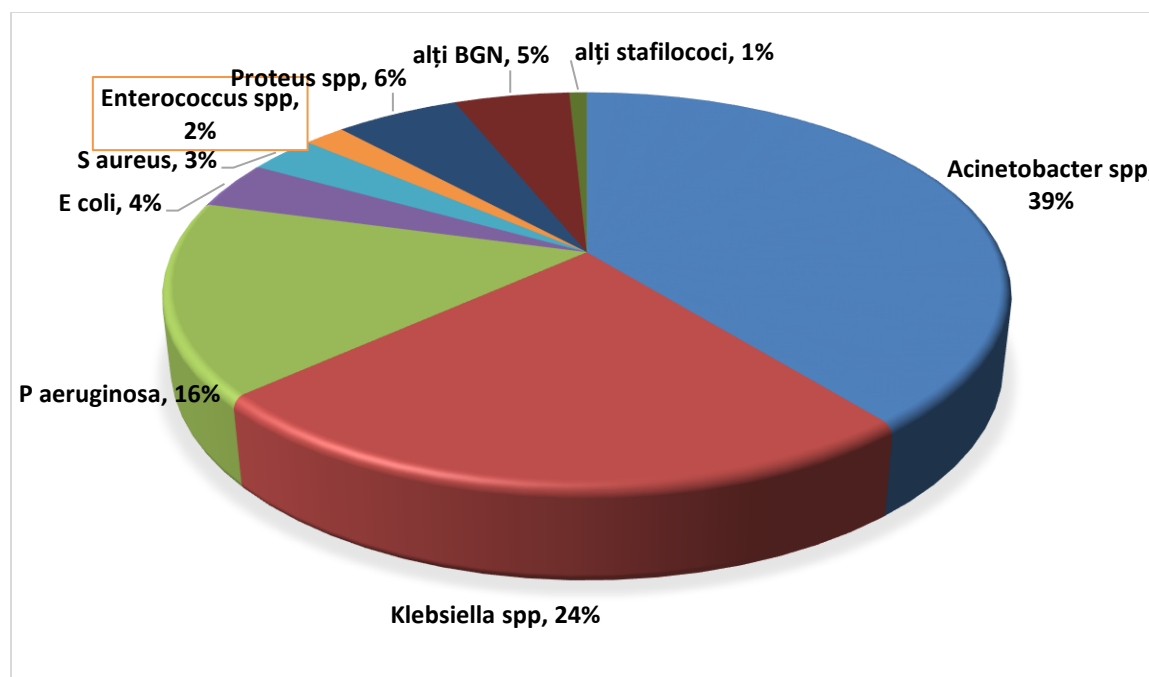
Fig 43. Sindroamele infecțioase asociate asistenței medicale în secțiile ATI sentinelă, 2018



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

- un procent de 15% au avut asociată o a doua IAAM
- mediana vârstei pacienților cu IAAM a fost de 64 de ani
- mediana duratei dintre data internării și data debutului a fost de 11 zile
- mediana duratei spitalizării a fost de 24 zile
- 89,6% dintre IAAM au apărut la pacienți care fuseseră/erau purtători ai unui dispozitiv medical

Figura 44. Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinela, 2018



Etiologia a fost dominată de bacili Gram–negativi, care au reprezentat 94,2% dintre germenii izolați – figura 44. 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.

b) cazurile provenind din secțiile de chirurgie

Datele înregistrate au fost:

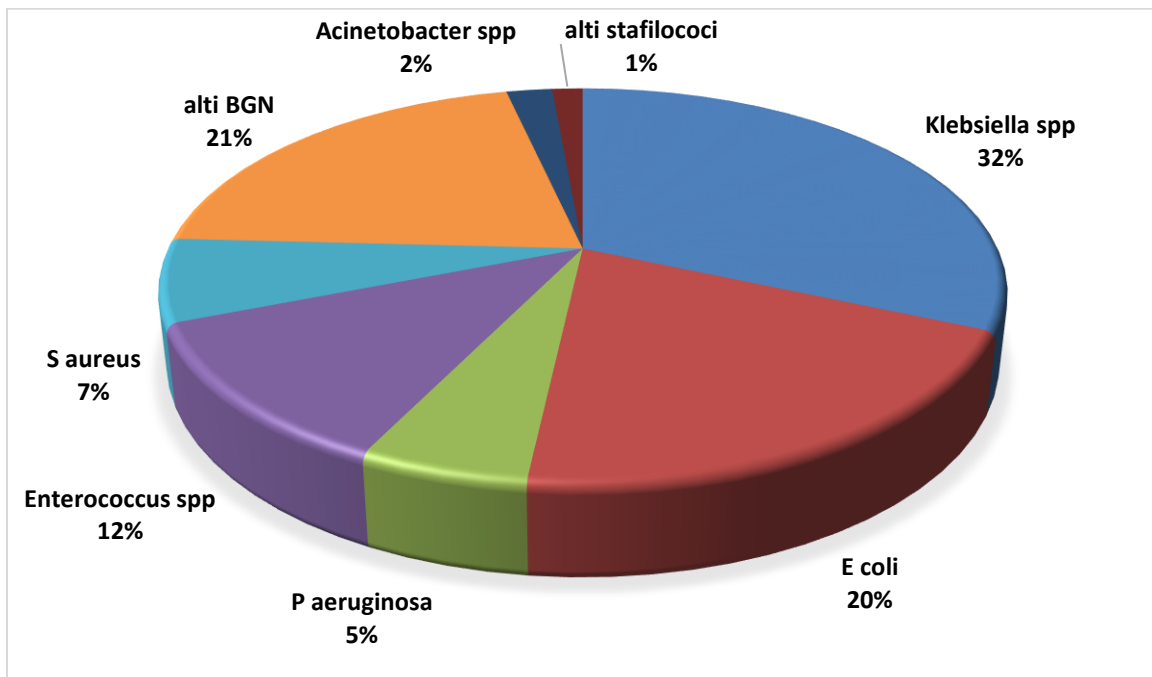
- grupa de vârstă cea mai afectată a fost cea a pacienților de peste 70 de ani
- intervenția cel mai frecvent asociată cu infecțiile postoperatorii a fost colecistectomia, în 20,8% din cazuri.
- cele mai frecvent tip de IAAM comunicat a fost infecția superficială a plăgii, 49,2%.

- Mediana duratei dintre momentul intervenției și debutul IAAM a fost de 10,3 zile
- Mediana duratei spitalizării a fost de 25 zile

Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate și a fost dominată de bacterii Gram negative, 80,1% din gemenii izolați, în principal *Escherichia coli* (20,1 %) și *Klebsiella pneumoniae* (19,2 %) - figura 45 .

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

Figura 45. Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-santină, 2018



CONCLUZII

1. În România consumul de antibiotice este în continuare ridicat și și-a reluat creșterea

Consumul de antibiotice este în continuare ridicat și în plus se reia tendința la creștere existentă pentru intervalul 2011-2015; volumul consumului din 2018 este cu 2,5%-3% peste cele din 2016-2017. Cu 26,29 DDD/1000loc/zi, avem și în 2018 al 5-lea cel mai ridicat consum între statele europene. Inversarea tendinței pozitive din 2016-2017 este cel mai probabil corelată cu absența aproape completă a campaniilor de informare pentru public și pentru prescriptori

2. În România utilizarea antibioticelor are o calitate scăzută

Deși de câțiva ani a fost tras un semnal de alarmă 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 pentru perioada 2011-2018, a crescut din nou consumul de cefalosporine, cel de chinolone și-a stopat scăderea, iar creșterea utilizării antibioticelor "urinare" a fost în continuare una minimă în volum absolut.

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 (ex: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, VRE). S-au menținut scăderile ușoare ale nivelurilor de rezistență pentru bacterii implicate în infecții comunitare (*Escherichia coli*) și pentru procentul de MRSA; aceste evoluții pot fi o consecință a reducerii consumului de antibiotice în perioada 2016-2017 și sunt în concordanță cu scăderea ponderii MRSA la nivel european. Validitatea datelor de rezistență bacteriană comunicate către EARS-Net, provenind din infecții invazive este susținută de rezultatele raportate de spitalele participante la sistemul 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 important.

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 multianuale 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 încă un deziderat.