



CARMIAAM-ROM 2019

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

Anul 2019

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. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm, November 2020
- ESAC-Net Interactive Database. Accesat la adresa de internet: [Antimicrobial consumption database \(ESAC-Net\) \(europa.eu\)](https://antimicrobials.europa.eu/)

- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm, November 2020
- 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.

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Aceasta este a opta ediție anuală a raportului CARMIAAM. 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 unul dintre factorii declanșatori ai 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 nespecialist, datele înregistrate pentru anii 2018-2019 indică o reluare a creșterii consumului, în special pentru grupele de antibiotice de rezervă și de salvare, cu consecințe negative asupra rezistenței bacteriene în IAAM.

REZUMAT

Raportul CARMIAAM 2019 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și IAAM în România. Alături de prezentarea datelor pentru anul 2019, raportul identifică și tendințe evolutive așa cum rezultă din compararea acestor rezultate cu cele obținute în perioada 2011-2018.

Consumul de antibiotice. Consumul total de antibiotice și-a continuat creșterea reluată în anul 2018, fiind de 27,25 DDD/1000 loc/zi, cu 6,5-7% mai mult față de anii 2016-2017. Acest nivel se menține cu 5,3% sub cel din 2015, anul cu cel mai ridicat consum din perioada pentru care avem date (2011-2019); la nivel european această valoare a consumului ne readuce pe locul al 3-lea, în urma Greciei și a Ciprului. Primele trei grupe de antibiotice utilizate au rămas penicilinele – 42,8%, cefalosporinele – 19,6% și chinolonele – 12,2%. Indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a atins valoarea de 19,4, de această dată calculat pentru consumul comunitar, cu tendință certă de creștere pe intervalul 2011-2019, $R^2=0,977$. Consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridium difficile* (ICD) rămâne la un nivel ridicat, 8,79 DDD/1000loc/zi, în creștere cu 0,32 DDD/1000loc/zi față de anul precedent; ponderea lor în consumul total de antibiotice are un trend crescător pentru perioada 2011-2019: de la 26,2% în 2011 la 32,3% în 2019, $R^2=0,70$. Principalele probleme în anul 2019 în raport cu anii anteriori au fost: accentuarea tendinței de creștere a consumului total de antibiotice, reluată în 2018 după întreruperea din 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 anul 2015); creșterea consumului de antibiotice ”de salvare”, carbapeneme și vancomicină; scăderea utilizării tetraciclinelor cu 6,4% față de nivelul din 2018. Evoluțiile favorabile au fost reprezentate de 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. Numărul de izolate este în continuare în creștere față de anii anteriori, cu 2996 izolate analizate, față de 2448 izolate în 2018. Nivelurile rezistenței unora dintre bacteriile implicate mai frecvent

în infecții comunitare care au scăzut în 2017-2018, corelat cu reducerea consumului de antibiotice, s-au menținut la niveluri similare (MRSA) sau au continuat să scadă (*E coli* pentru cefalosporine, aminoglicozide, MDR; *S aureus* pentru rifampicină); se adaugă scăderea rezistenței la macrolide a *S pneumoniae*. Probleme majore sunt: a) MRSA este pentru al optulea an consecutiv la cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net, reprezentând 45,7% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; este un nivel de 2,95 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 treilea an consecutiv la un nivel sub 50%. b) O problemă emergentă privind rezistența la antibiotice a cocilor Gram pozitivi este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în intervalul 2012-2019, aceasta a crescut semnificativ, de la 2,9% la peste 35%.; în prezent tendința de creștere pare stabilizată, iar nivelul de rezistență este acum doar al optulea cel mai ridicat dintre statele UE/EEA, pe fondul creșterii ponderii VRE în mai multe state europene. c) Pentru bacilii Gram-negativi frecvent implicați în infecții asociate îngrijirilor medicale, rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne extrem de frecventă: *Pseudomonas aeruginosa* 53,5% rezistență la carbapeneme și 47,7% multirezistență bacteriană, dar în scădere cu 10-12% față de anul 2017 (rămân cele mai ridicate niveluri raportate de statele EARS Net), pentru *A baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 88,4%, iar multirezistența 80,7% (al 3-lea loc pentru ambii indicatori între statele EARS Net), iar izolatele de *K pneumoniae* cu sensibilitate diminuată la carbapeneme au reprezentat 35,4%, care ne menține 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 44,3% 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*, 48,4%, al 2-lea nivel între statele EARS Net și a continuat să scadă pentru *Escherichia coli*, 6,6%, al 9-lea nivel între statele EARS Net. În ceea ce privește evoluțiile favorabile, continuă reducerea metilicilinorezistenței *S aureus*, a rezistenței la aminoglicozide și a multirezistenței *E coli*, și se constată și tendința de scădere a rezistenței *S pneumoniae* la macrolide. Diferențele regionale ale rezistenței *K pneumoniae* și *E coli*, cu rezistență mai ridicată a izolatelor din Transilvania-Banat și din București reflectă utilizarea preferențială a unor antibiotice în diferite regiuni, cât și o diferență regională a structurii 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 dar diferențele tind să se diminueze.

Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) rămân și în 2019 o patologie mult subestimată în România, cu o incidență de 0,63% din totalul pacienților externați, pe baza raportărilor statistice a majorității spitalelor din România. Există totuși o creștere continuă a numărului de IAAM raportate în perioada 2014-2019; în 2019 au fost comunicate 23139 cazuri, cu 117% mai multe față de anul 2014. Un element important în favoarea acestei evoluții a fost implementarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridioides difficile* (ICD) care a determinat raportarea mai multor IAAM comunicate; astfel infecțiile digestive au reprezentat în anul 2019 un procent de 37,8% din totalul IAAM, față de 8,3% în 2012. În anul 2019 au fost raportate 12068 cazuri de ICD îngrijite în spitale, în creștere cu 8,9% față de anul anterior, odată cu diminuarea subraportării și/sau creșterea reală a numărului de ICD. Subraportarea ICD există și un argument important este nivelul mult prea redus al recidivelor comunicate din totalul episoadelor ICD (6,1%). În anul 2019 s-a accelerat tendința de creștere a numărului de infecții respiratorii asociate asistenței medicale înregistrată începând cu 2015; au fost comunicate 4282 cazuri, față de 2549 cazuri în 2015, o creștere cu 68%. Aceeași evoluție au înregistrat și cazurile comunicate de infecții de părți moi, în majoritate postoperatorii. Rezistența la antibiotice a bacteriilor din IAAM din sistemul sentinelă (9 spitale) este apropiată de cea a izolatelor incluse în raportarea EARS Net, susținând validitatea acestor date.

Concluzii: Reluarea creșterii consumului de antibiotice în 2018 s-a accentuat în anul 2019; mai mult, s-a constatat o creștere a ponderii reprezentate de antibiotice cu risc sporit de inducere a ICD, a celor de salvare și a diminuat ponderea antibioticelor de primă linie – 52% din total, în scădere față de 53,6% în 2018 și pe întreaga perioadă 2011-2019. 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 12-13% în perioada 2016-2017 față de anul 2015. Nivelul MRSA a scăzut, dar rămâne cel mai ridicat din statele Uniunii Europene. Există o tendință de creștere a raportării ICD și IAAM la nivel național, dar progresele sunt încă limitate.

Există diferențe semnificative privind rezistența bacteriilor izolate în spitale monodisciplinare/de boli infecțioase și în spitale generale, legate de îngrijirea predilectă 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 2011-2019, așa cum figurează în bazele de date ale ESAC-Net (1)

După ce până în anul 2018 am analizat consumul de antibiotice fără diferențierea dintre cel atribuit farmaciilor de spital și cel atribuit farmaciilor cu circuit deschis, din cauza incertitudinii în privința identificării corecte a cantităților de antibiotice utilizate în spitale și a celor utilizate în ambulatoriu, datele din 2019 sunt pentru prima dată analizate distinct pe aceste două categorii. Această abordare a fost posibilă datorită reducerii aparente a fenomenului eliberării de antibiotice pentru uz spitalicesc prin farmaciile cu circuit deschis. Astfel pentru prima dată analiza indicatorilor de calitate ai prescrierii în comunitate au fost analizați pe date de consum în comunitate (nu totale), iar consumul național apare defalcat pe cele două categorii în baza de date ESAC-Net.

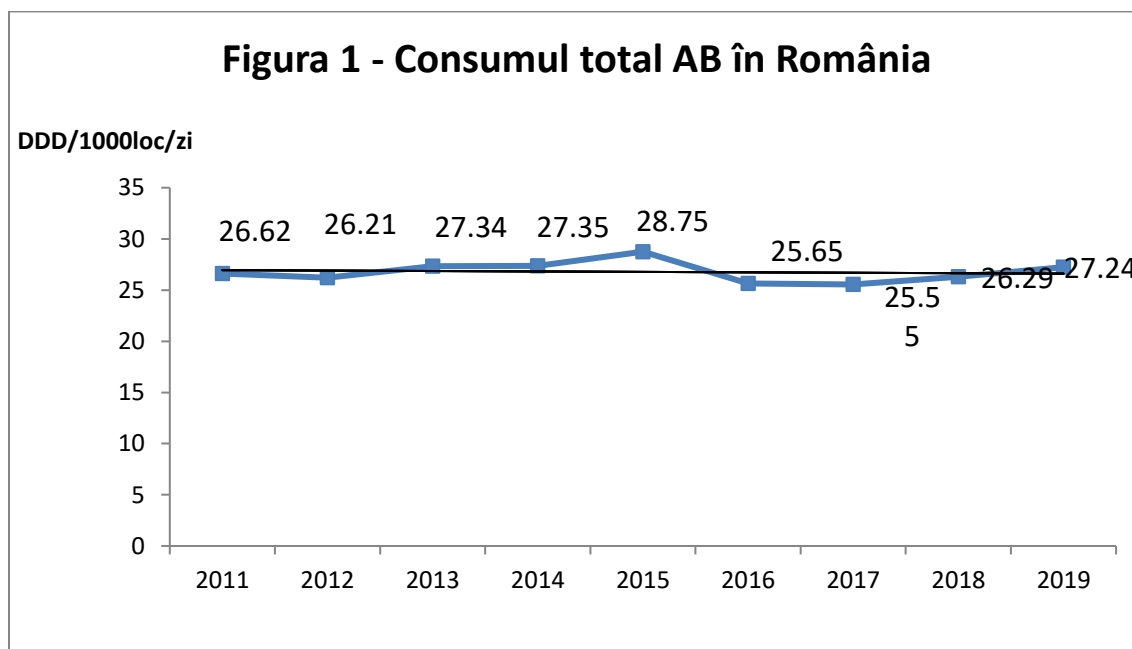
Preliminarii tehnice:

- 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 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 19,414 milioane de locuitori la 1 iulie 2019, conform Eurostat
- au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice pentru anul 2019 un număr de 30 de state: statele membre UE, Norvegia și Islanda.

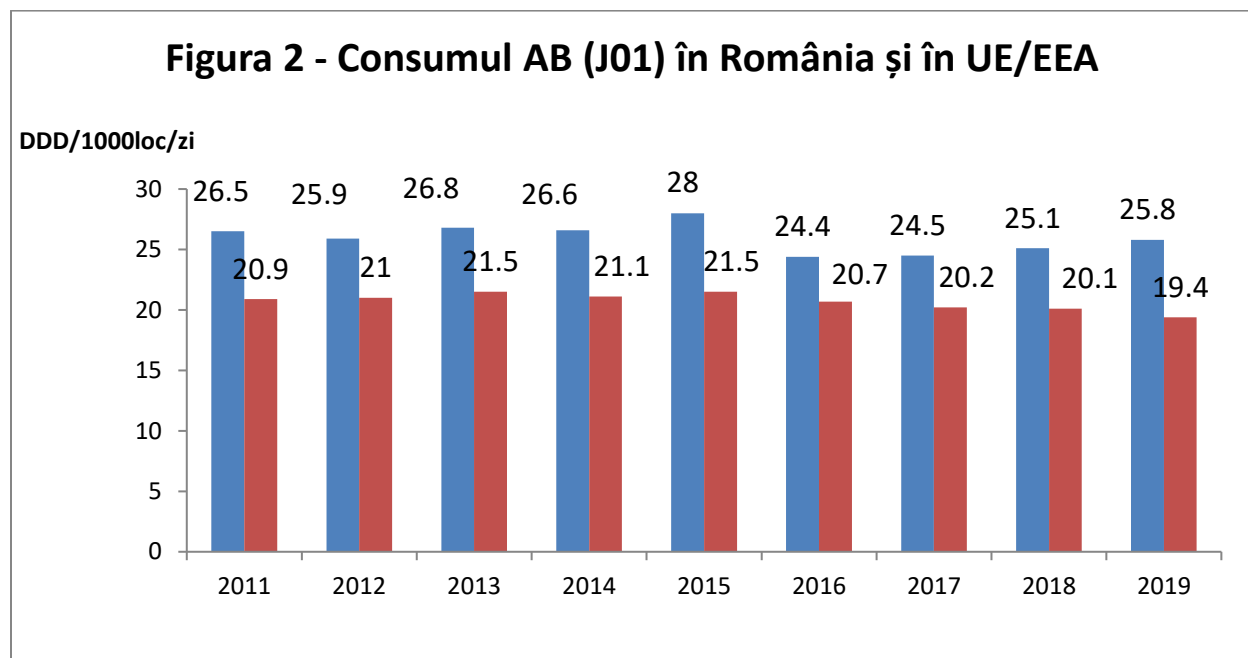
A. Consumul total de antibiotice

Pentru anul 2019, consumul total de antibiotice a fost de 27,24 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 3,6% 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 2019 pentru antibioticele din categoria J01 (pentru care avem posibilitatea comparației) a fost al treilea ca mărime între statele participante și depășea cu 33% media europeană (figura 2), iar dintre toate statele care au raportat date, doar Grecia, și Cipru au înregistrat consumuri mai mari.

Din totalul consumului de antibiotice din 2019, cel comunitar a reprezentat 93,4%, iar cel spitalicesc 6,6%.

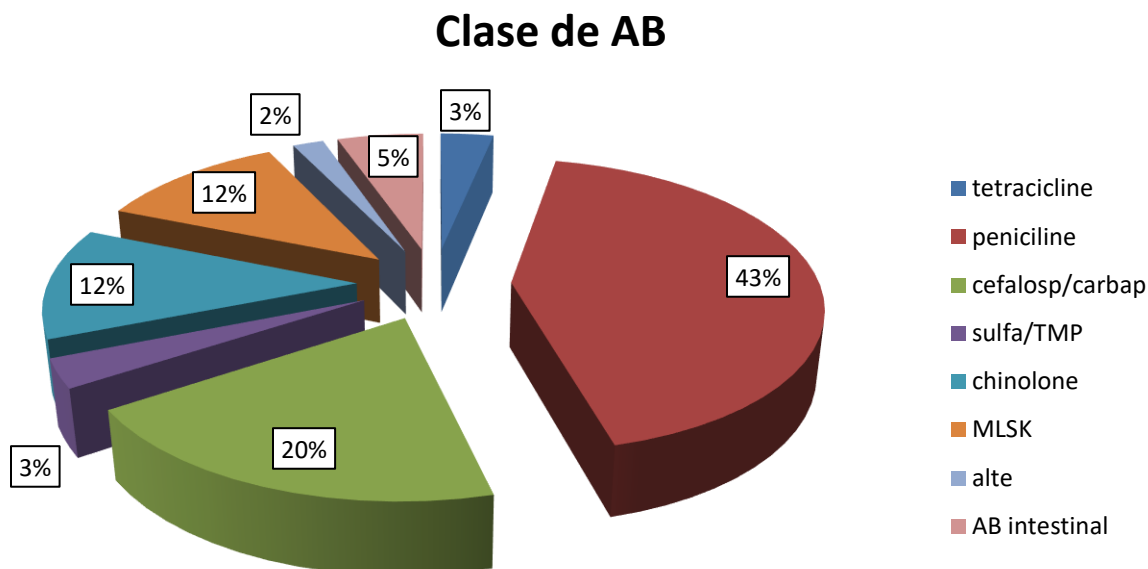


B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

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

- Tetraciline (J01A) – 0,89 DDD/1000loc/zi
- Peniciline (J01C) – 11,65 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 5,40 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,86 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) – 3,16 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,33 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,33 DDD/1000loc/zi;
- Antibiotice rar folosite (fenicoli, aminoglicozide) – 0,19 DDD/1000loc/zi
- Antibiotice neresorbabile sau cu indicație pentru infecții digestive (din A07, metronidazol oral) – 1,45 DDD/1000 loc/zi

Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Tetraciline (J01A)

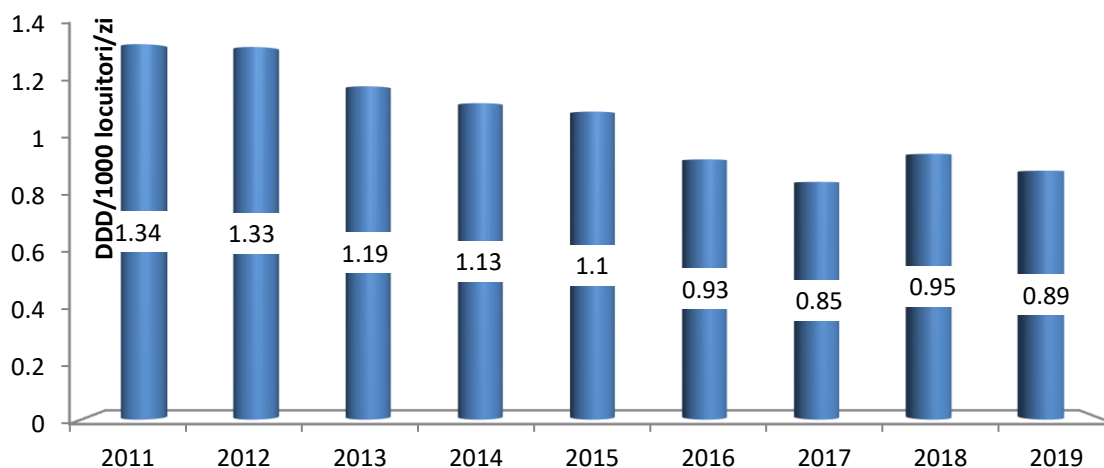
În anul 2019 au reprezentat 3,3% din totalul consumului de antibiotice. Se constată reluarea tendinței de scădere a ponderii tetraciclinelor din totalul antibioticelor utilizate care avusese o creștere izolată în 2018, la 3,6%. Se confirmă astfel tendința semnificativă de scădere a consumului de tetraciline raportat la numărul de locuitori pentru perioada 2011-2019, de la 1,34 DDD/1000 loc/zi în 2011 la 0,89DDD/1000loc/zi în 2019, $R^2=0,89$ (figura 4).

Pentru anul 2019, nivelul consumului de tetraciline ne plasează pe locul 26, dintre cele 30 state care au raportat consum de tetraciline în cadrul sistemului de supraveghere ESAC Net.

Scăderea continuă a utilizării tetraciclinelor în ultimul deceniu este un fenomen negativ, 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 tetraciline este mult mai redus față de macrolide. În România, nivel redus al consumului este consecința dezinteresului pentru tetraciline (lipsa de promovare și costuri reduse pentru tetraciclină și doxiciclină), cât și posibil, a subdozării.

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclina, cu 80,2% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. În România, la această dominație contribuie și consumul extrem de redus de minociclină.

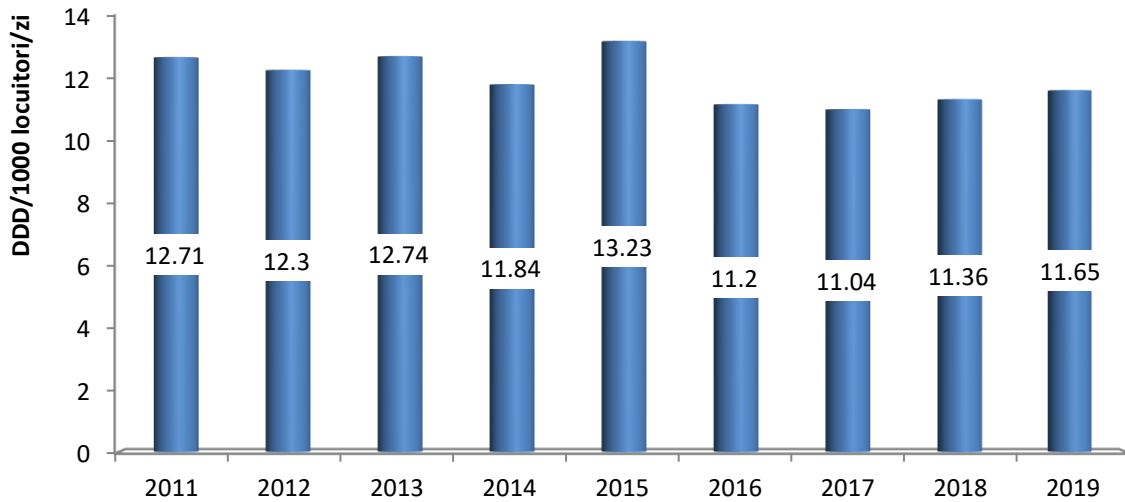
Figura 4 – Evoluția utilizării tetraciclinelor în România



b. Peniciline (J01C)

Consumul total de peniciline în anul 2019 a fost de 11,65 DDD/1000loc/zi, apropiat de consumul din 2016-2018 și reprezintă 42,7% din consumul total de antibiotice din România. Cu acest nivel, consumul de peniciline raportat la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană, fiind al treilea cel mai ridicat dintre cele raportate pentru anul 2019, în urma Spaniei și Franței. De altfel, în perioada 2011-2019 România s- a situat în mod constant printre primele patru state ale UE/EEA cu cele mai mari consumuri de peniciline; se înregistrează totuși o tendință de scădere cu semnificație redusă în această perioadă ($R^2=0,43$).

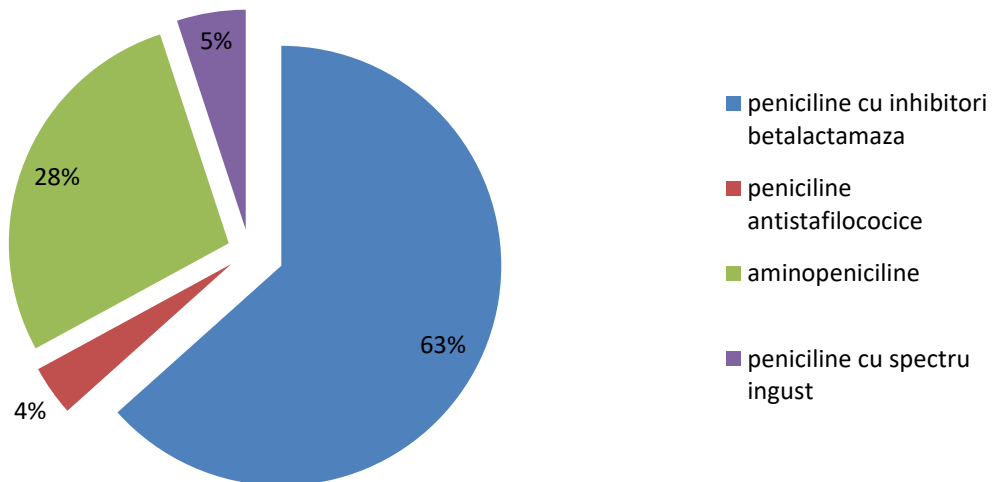
Figura 5 – Dinamica utilizării penicilinelor în România



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 6.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 7,39 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 3,25 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,59 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,43DDD/1000 loc/zi

Figura 6 – Penicilinele utilizate în România în 2019



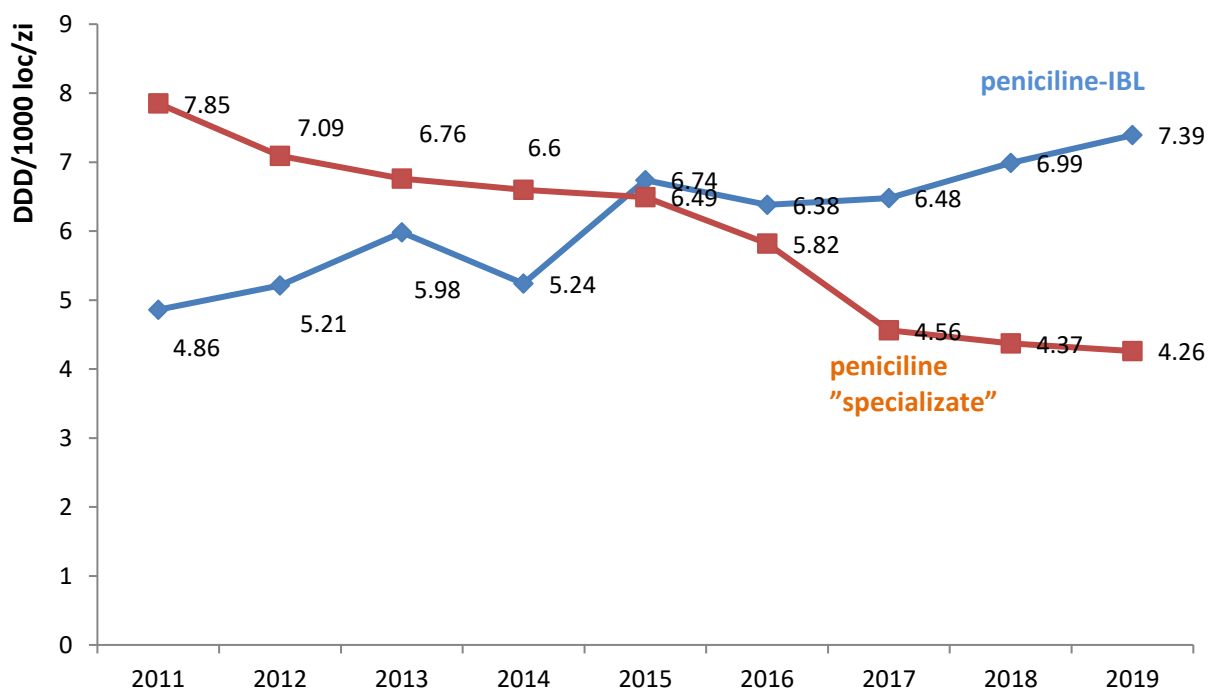
Cele mai utilizate peniciline sunt cele cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze, mai ales amoxicilină-acid clavulanic, cu spectru mai larg față de celelalte peniciline. Nivelul consumului acestora a fost cel mai ridicat din perioada 2011-2019, ceea ce accentuează tendința crescătoare pe acest interval, $R^2=0,84$. Ponderea din totalul consumului de peniciline a fost de 63,4%. Evoluția din perioada 2011-2019 a fost crescătoare și în privința ponderii din totalul penicinelor utilizate, de la 40,9% (2011) la 63,4% (2019). 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 4,26 DDD/1000loc/zi, $R^2=0,94$; cea mai mare scădere a fost pentru penicilinele antistafilococice – cu 56,4% 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 constitui prejudecata conform căreia penicilina, oxacilina și ampicilina sunt antibiotice desuete, favorizând utilizarea de peniciline legate cu IBL.

Figura 7 – Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2019



c. Alte beta-lactamine (J01D)

Celelalte beta-lactamine (cefalosporine și carbapeneme) au însumat 5,40 DDD/1000loc/zi, reprezentând 19,8% din totalul consumului de antibiotice din România în 2019, ceea ce le menține drept a doua categorie cea mai folosită de antibiotice la noi. Consumul de cefalosporine, 5,33 DDD/1000loc/zi este cel mai ridicat din perioada analizată, accentuând tendința de creștere a utilizării cefalosporinelor pe intervalul 2011-2019 (figura 8). Din totalul consumului înregistrat, 85,74% reprezintă cefalosporinele de administrare orală, ceea ce se încadrează în intervalul 85-87%, ca în fiecare an din perioada 2011-2019.

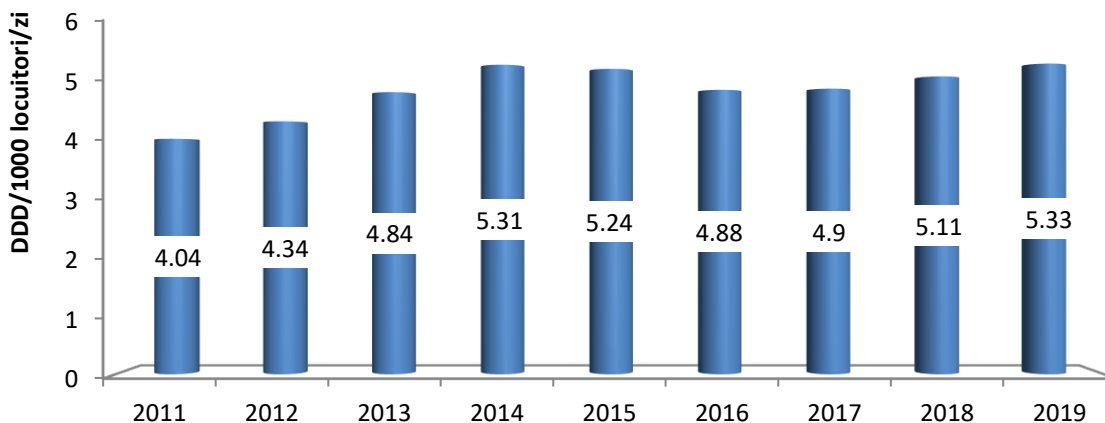
Consumul total de cefalosporine a crescut în perioada 2011-2019, chiar dacă tendința nu este foarte bine marcată, $R^2=0,54$. Creșterea s-a produs pe seama utilizării cefiximei și a cefuroximei: cefixima a atins cel mai ridicat nivel de consum din ultimul deceniu, 0,82 DDD/1000 loc/zi, față de 0,20 DDD/1000 loc/zi în 2011, iar cefuroxima a înregistrat al doilea cel mai crescut nivel, 3,37 DDD/1000 loc/zi, după maximumul din 2014. 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 2019 a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,16 DDD/1000 loc/zi (3% din total), în scădere cu 70% față de anul 2011, cu o tendință constantă de scădere în perioada 2011-2019, $R^2=0,94$.
- cefalosporine de generația a 2-a: 3,68 DDD/1000 loc/zi (69,04% din total), o ușoară creștere a valorii absolute
- cefalosporine de generația a 3-a: 1,47 DDD/1000locuitori/zi (27,6% din total), cea mai mare valoare din întreaga perioadă analizată; tendința de creștere este semnificativă pe intervalul de timp 2011-2019, $R^2=0,94$.
- cefalosporine cuplate cu inhibitori de beta-lactamază (cefoperazona-sulbactam, ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam): 0,02 DDD/1000 loc/zi (0,38% din total).

În plus, a fost înregistrat un minim consum de cefalosporine de generația a 4-a și ceftarolină, în total 5785 DDD (0,00082 DDD/1000loc/zi).

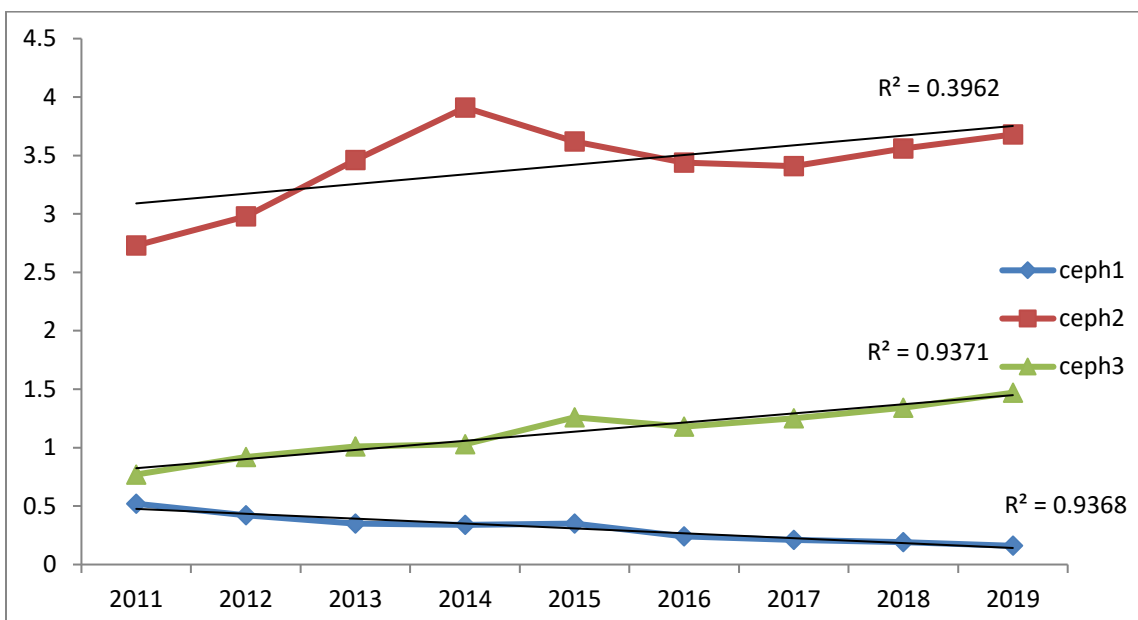
Figura 8 – Dinamica utilizării cefalosporinelor în România



Asemenea penicinelor, și în cadrul categoriei cefalosporinelor are loc un proces nedorit de trecere de la utilizarea de antibiotice cu spectru îngust la unele cu spectru mai larg (figura 9).

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 2019 consumul acestuia a cunoscut din nou o scădere, cu 9,9% față de maximumul din anul precedent.

Figura 9 – Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2019)



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, carbapenemele și colistinul, și necesitatea de a interveni pentru a stopa această evoluție. În România consumul de carbapeneme a fost în 2019 de 0,073 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 17,7% față de anul anterior și de 3,84 ori față de anul 2011 (figura 10), tendința crescătoare fiind stabilă și semnificativă, $R^2=0,97$; este al patrulea an în care nivelul consumului în România depășește media UE/EEA și ne plasează pe locul 7 între statele ESAC Net. Ce mai folosită carbapenemă a fost meropenemul, cu 71,2% din total, cu creștere semnificativă pe intervalul 2011-2019, $R^2=0,93$; pentru ertapenem tendința crescătoare a fost inversată în perioada 2017-2019 - 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 prezent este disponibil doar produsul original pentru ertapenem, o explicație de analizat pentru variațiile consumului său sunt costurile mai ridicate în comparație cu celelalte carbapeneme.

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

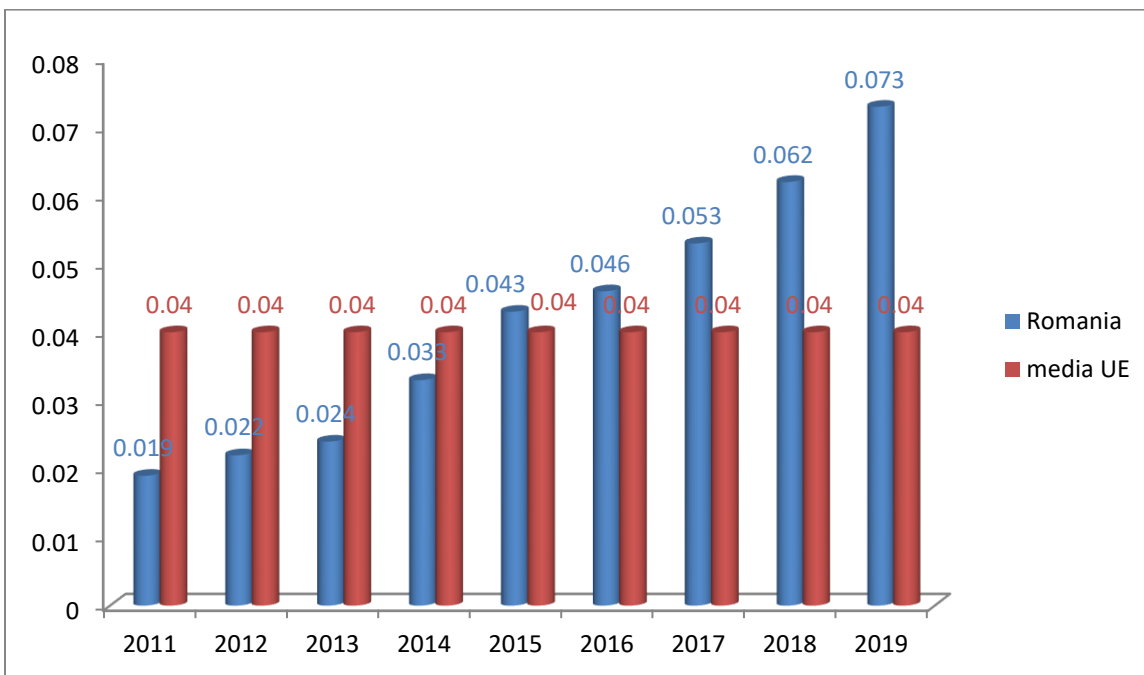
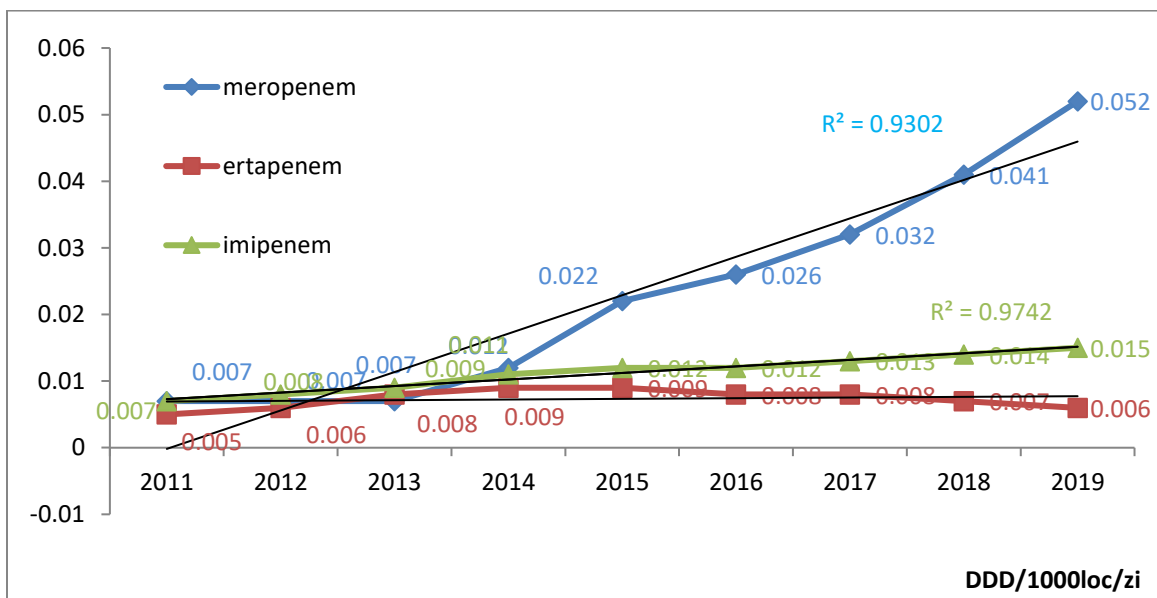


Figura 11 – Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2018)

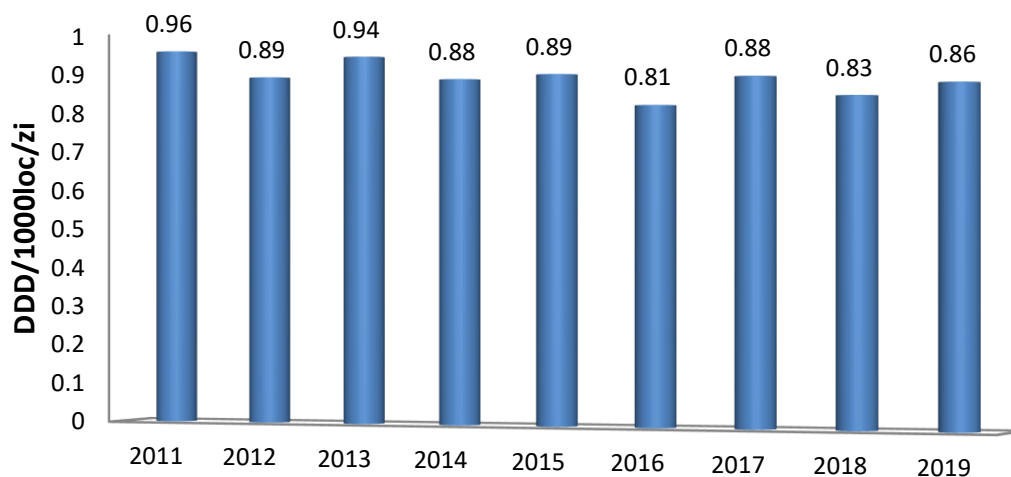


Anul 2015 a fost primul în care consumul de carbapeneme în România a egalat media statelor europene; de aceea, nu numai nivelul consumului de carbapeneme pare să fi fost cauza procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze, ci și precaritatea măsurilor luate pentru împiedicarea 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 reprezentat 3,2% din consumul total, în ușor declin, care este de altfel tendința perioadei 2011-2019, cu semnificație moderată, $R^2=0,55$ (figura 12). În anul 2019 România avea al 7-lea consum la 1000 locuitori între statele care au comunicat date către ESAC Net. Întreg consumul din categoria J01E este reprezentat de cotrimoxazol.

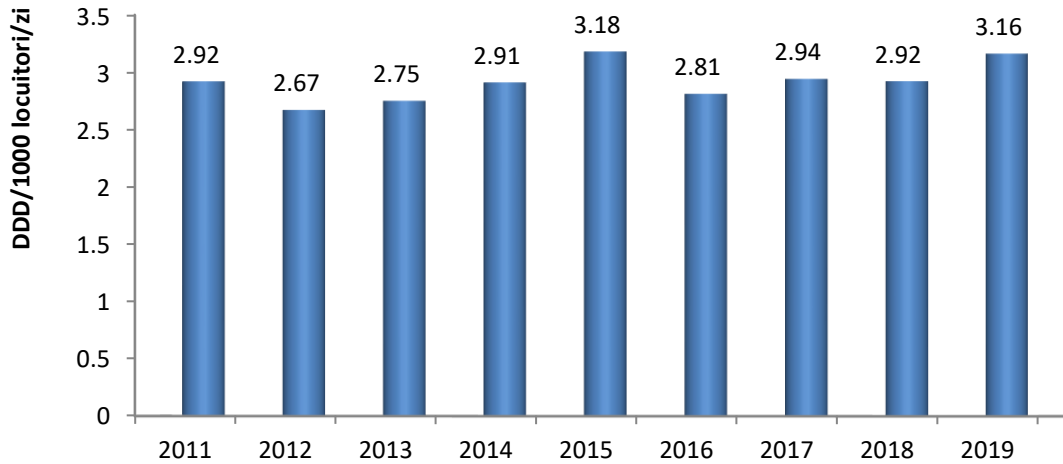
Figura 12 – Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România



e. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 11,59% 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). După o perioadă de trei ani consecutivi de scădere a consumului, 2016-2018, în 2019 consumul a fost foarte aproape de valoarea maximă înregistrată în 2015. Această evoluție este paralelă cu cea a consumului total de antibiotice, cu creștere reluată în 2018-2019. Consumul de macrolide și lincosamide din România s-a aflat sub media europeană în fiecare dintre anii 2011-2015, apoi a depășit această medie în urma scăderii semnificative a mediei europene; în anul 2019 România depășea cu 8,8% media europeană, înregistrând al 13-lea consum dintre cele 30 de state care au comunicat date către ESAC Net.

Figura 13 – Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor



Distribuția pe categorii este (figura 14):

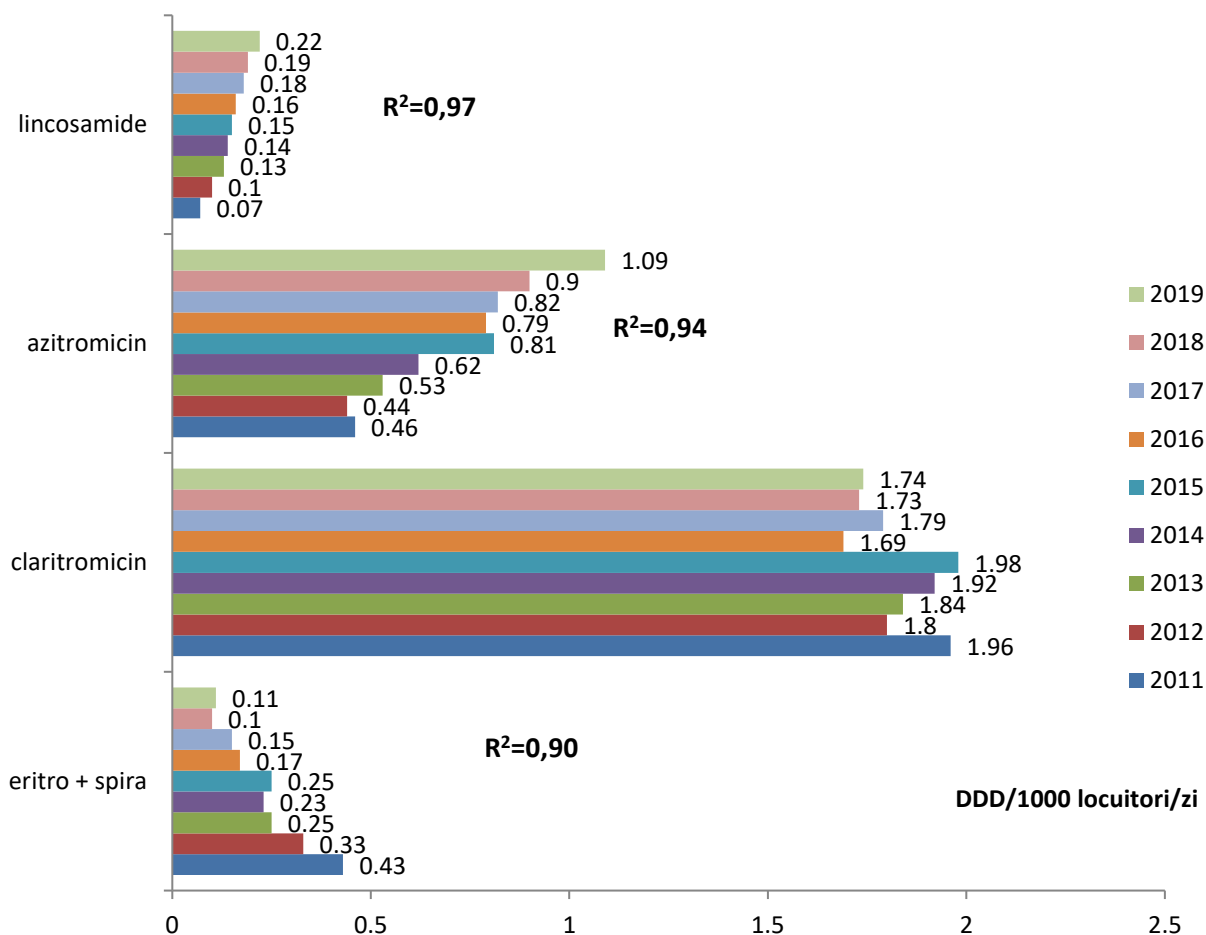
- macrolide: 2,94 DDD/1000 loc/zi (93% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,22DDD/1000 loc/zi (7% din totalul categoriei).

Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, rovamicină): 0,11 DDD/1000 loc/zi, 3,5% din totalul macrolidelor; tendința de scădere este constantă, $R^2=0,90$, fiind considerate antibiotice ”învechite”
- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,74DDD/1000 loc/zi, 55,1% din totalul macrolidelor; utilizarea claritromicinei este în scădere față de anii 2011-2015, din cauza înlocuirii sale cu azitromicină, clindamicină sau fluorochinolone antipneumococice în infecțiile în care se estimează un risc de rezistență bacteriană la macrolide
- macrolide cu durată prelungită de acțiune (azitromicina): 1,09 DDD/1000 loc/zi, 34,5% din totalul macrolidelor, în creștere cu 21,1% față de anul 2018 și cu 34,6% față de anul 2015; se menține o tendință de creștere pe întreaga perioadă 2011-2019, $R^2=0,94$.

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 (2011-2019)



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, despre care se cunoște 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)

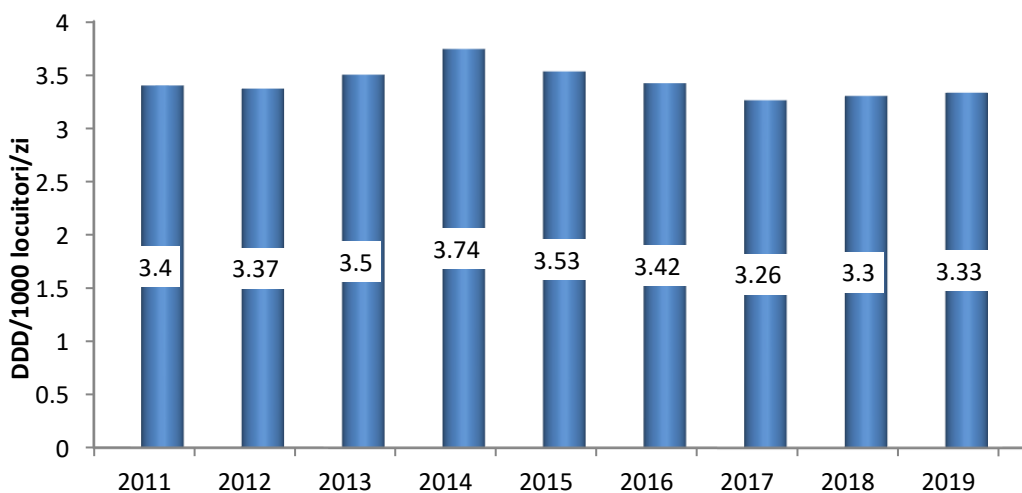
Chinolonele au reprezentat 12,22% din totalul consumului de antibiotice în 2019, ceea ce le situează drept a treia cea mai folosită categorie; față de anul precedent s-a înregistrat o scădere a ponderii cu 0,33%, dar o creștere a consumului de 0,03DDD/1000loc/zi- figura 15. Nivelul consumului este unul 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 2017-2019; aceasta în condițiile în care consumul de chinolone este în scădere la nivel european, în parte legat și de Directiva Comisiei Europene pentru restrângerea indicațiilor chinolonelor, din martie 2019.

Dintre diversele chinolone au fost utilizate - figura 16:

- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacină): 0,61 DDD/1000 locuitori/zi (18,3%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina): 2,67 DDD/1000loc/zi (80,2%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacina): 0,04DDD/1000loc/zi (1,2%).

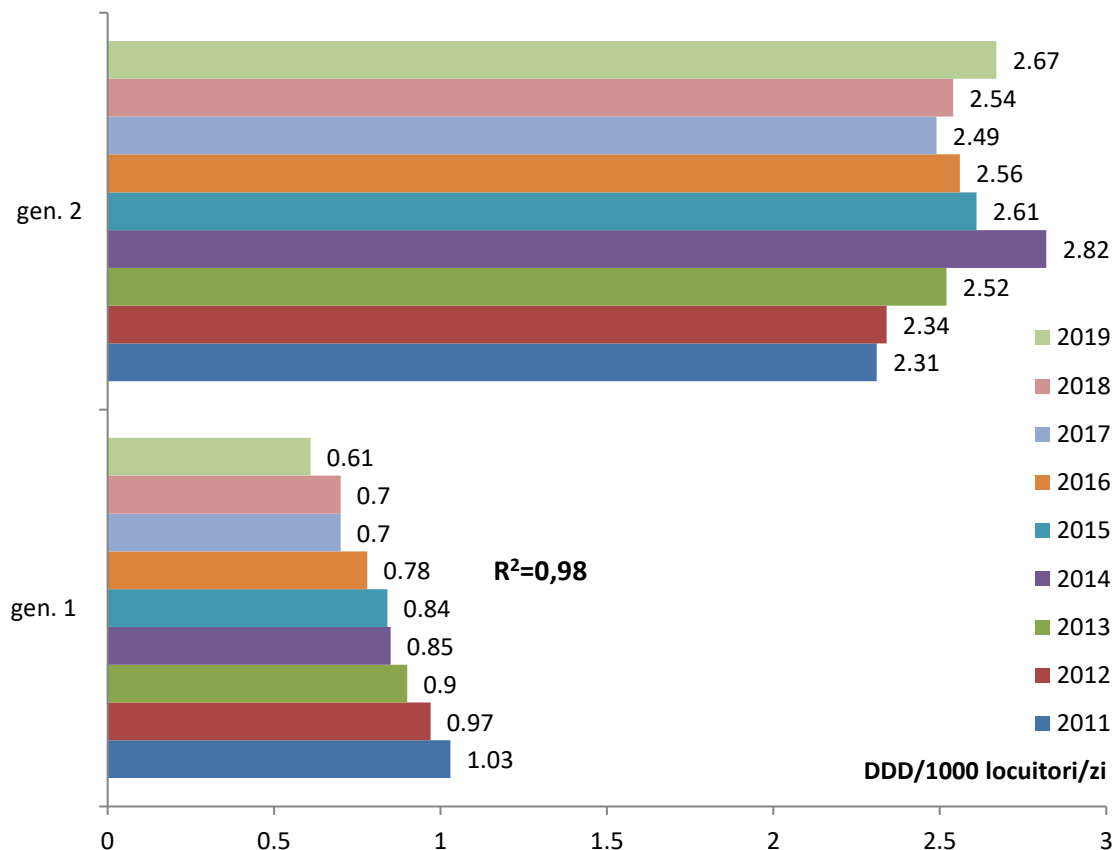
O încadrare perfectă a chinolonelor în generații este imposibil de realizat. Am adoptat clasificarea chinolonelor folosită de ESAC Net, care include levofloxacina în generația a 2-a și nu în cea de a 3-a; argumentele în favoarea acestei modificări sunt: posibilitatea utilizării levofloxacinei în infecții 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, $R^2=0,98$; în schimb consumul chinolonelor din generația a 2-a s-a menținut aproape constant în perioada 2015-2018 și a crescut în 2019, scăderea utilizării ciprofloxacinei stagnând și creșterea consumului de levofloxacină continuând. Dintre toate chinolonele în uz, ciprofloxacina a rămas cea mai utilizată: 1,36 DDD/1000loc/zi (40,8% din totalul clasei), în scădere față de anii precedenți, $R^2= 0,75$. În paralel se constată creșterea constantă a utilizării levofloxacinei: de la 0,24 DDD/1000 loc/zi (2011) la 1,15 DDD/1000 loc/zi (2019), $R^2= 0,96$.

Figura 16 – Evoluția consumului unor chinolone (2011-2019)



g. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2019 a fost de 0,19 DDD/1000 loc/zi (0,70% 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 2011-2019 s-a înregistrat o scădere cu 58,7% a consumului de aminoglicozide. Cea mai utilizată a fost gentamicina (81,2%).
- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,18 DDD/1000 loc/zi în 2019, ceea ce reprezintă 0,65% 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 2011-2019 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,18 DDD/1000 loc/zi, $R^2=0.96$; 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 5,32% din consumul total de antibiotice (1,45 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 2019 reprezenta principala sa utilizare. În perioada 2011-2019 a existat o creștere cu 123% a consumului acestor antibiotice, prin creșterea utilizării rifaximinei; tendința crescătoare a fost semnificativă pentru cei opt ani, $R^2=0,98$.

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

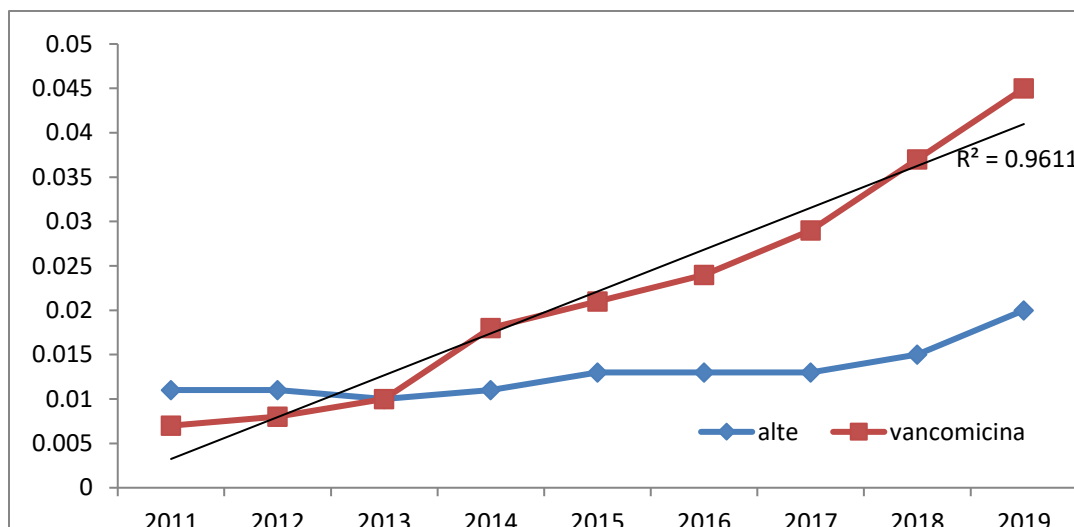
- Antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții determinate de coci Gram pozitivi multirezistenți: glicopeptide, oxazolidinone, daptomicină, ceftarolină, dalbavancina, TMP/SMX, rifampicină
- Antibiotice de rezervă/de salvare pentru infecții determinate de bacili Gram negativi multirezistenți: carbapeneme, piperacilină-tazobactam, cefalosporine de generația 3-4 (cu sau fără IBL), colistin, tige ciclină, 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 2019 a însumat 0,065 DDD/1000loc/zi, continuând o tendință de creștere evidentă pentru perioada 2011-2019, $R^2=0,93$. 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 2011-2019 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 (2011-2019)



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 2017-2019 ritmul de creștere a diminuat. Pe ansamblul intervalului 2011-2019 creșterea este semnificativă, $R^2=0,93$. Întrucât în perioada 2015-2019 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 2019 al 12-a. Totuși, consumul a depășit cu 53,7% media europeană pentru anul 2019. 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.

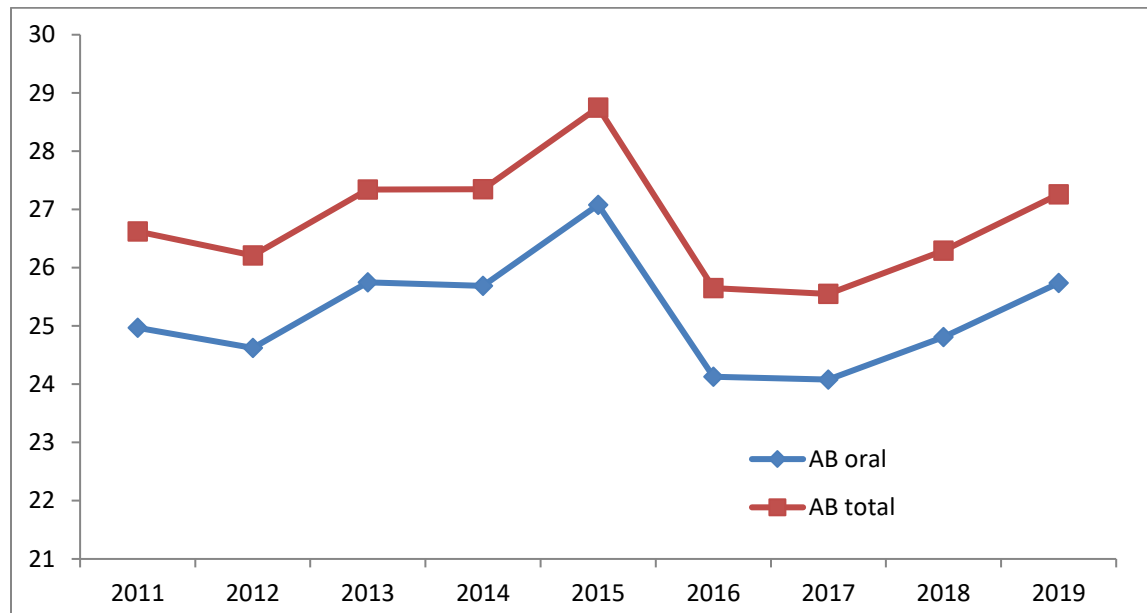
i. Utilizarea antibioticelor sistemice în funcție de calea de administrare

Există o diferență evidentă între procentele de antibiotice orale în consumul spitalicesc, 25% și cel ambulatoriu, 99,36%. Consumul de antibiotice de administrare orală a reprezentat în perioada 2011-2019 o cotă aproape constantă de 93,5-94,5% 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 întâmplare", 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 și cu 6,5% în 2019 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 (2011-2019)



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. Pentru prima dată în anul 2019 am putut utiliza datele consumului comunitar de antibiotice.

Indicatorii reflectă :

- a. valori ale consumului la 1000 locuitori (5 indicatori): cu excepția consumului de macrolide unde ne-am situat în anul 2019 în a doua quartilă a ierarhiei europene (locul 13), 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 chinolone 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)

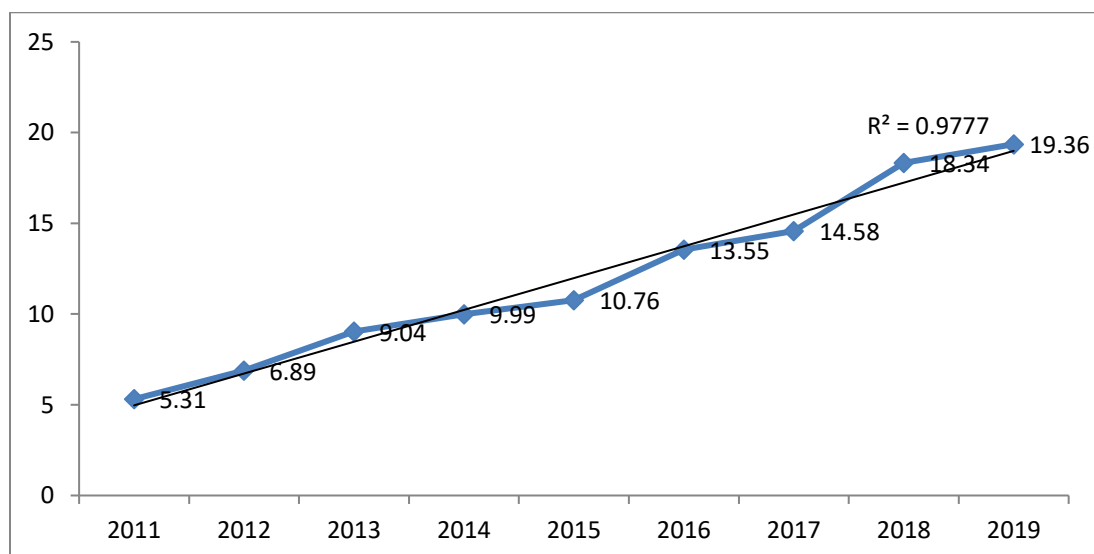
- peniciline cu spectru îngust (singurul indicator pentru care o valoare mai ridicată indică un risc mai redus de efecte colaterale): reprezintă 2,4% din totalul consumului de antibiotice (J01). Pentru anul 2019 această valoare ne plasează pe locul 14 între statele UE/EEA, în al treilea sfert al ierarhiei
- peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, cefalosporine de generația 3-4, fluorochinolone: în anul 2019 ne-am situat cu fiecare dintre aceste categorii de antibiotice în jumătatea nefavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (peniciline – locul 7, cefalosporine cu spectru larg – locul 3 și chinolone – locul 4)

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 19,4, a 14-a între statele UE/EEA. Pentru prima dată în anul 2019 datele sunt cele din consumul din comunitate și nu consumul total de antibiotice din România; cu toate acestea, tendința de creștere continuă. Raportul nu are o valoare și mai mare datorită dispersiei antibioticelor utilizate, incluzând folosirea celor cu spectru îngust, 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 (2011-2019)



2) Utilizarea preferențială a antibioticelor cu prescriere neîngrădită (de primă linie)

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 2019 în România cele trei categorii au contribuit astfel la consumul total de antibiotice:

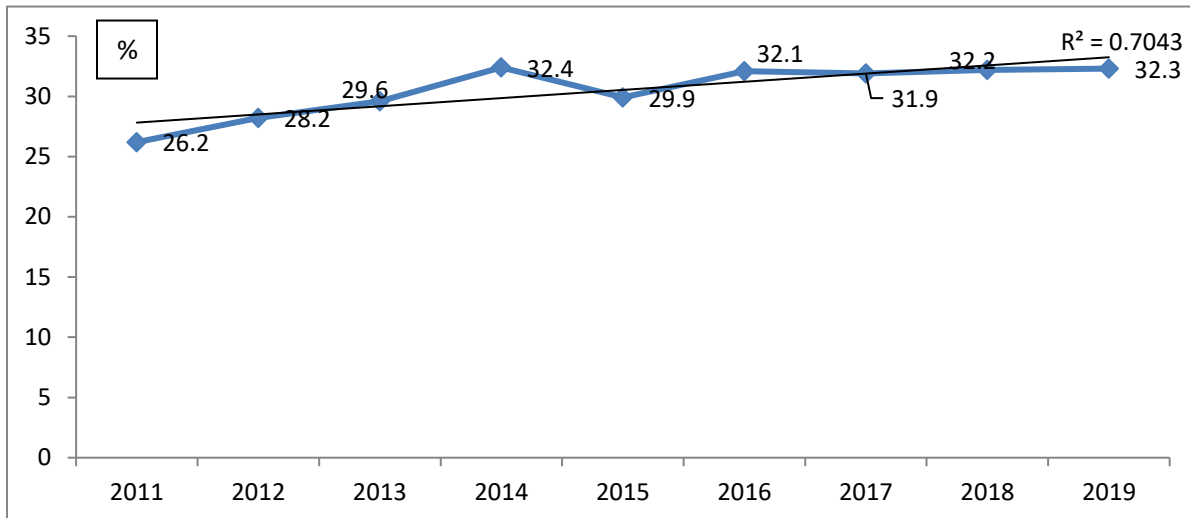
- Access (antibiotice de preferat, nerestricționate): 14,33 DDD/1000 loc/zi, reprezentând 52% din consumul total încadrabil în această clasificare
- Watch (de rezervă): 12,61 DDD/1000 loc/zi, 46,76% din consumul total clasificabil
- Reserve (de salvare): 0,03 DDD/1000 loc/zi sau 0,11% din consumul total clasificabil.

Ponderea antibioticelor de primă linie este în scădere continuă pe perioada 2011-2019, singurul an în care reprezenta mai mult de 60% fiind 2011, cu 61,5%. Totuși diferența față de obiectivul propus de OMS nu este mai mare întrucât amoxicilina-clavulanat, cel mai folosit antibiotic în România, este încadrată în această categorie 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 8,79 DDD/1000loc/zi în 2019, foarte aproape de maximum de 8,86 DDD/1000 loc/zi din 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 2011-2019 – figura 20.

Figura 20 – Ponderea antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD din totalul consumului de antibiotice în România (2011-2019)



2. Rezistența bacteriană la antibiotice

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 sunt colectate de INSP de la 17 spitale din țară:

- București (5 spitale): Spitalul de Urgență Elias, Spitalul CC Iliescu, Spitalul Colțea, Institutul Național de Boli Infecțioase M 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 Boli Infecțioase din Cluj și Spitalul de Boli Infecțioase Timișoara

Aceste spitale (toate unități publice) reprezintă aproximativ 4,6% din totalul spitalelor publice și 3% din totalul spitalelor publice și private; totuși, faptul că între aceste spitale se află 5 spitale de boli infecțioase și alte spitale cu volum de servicii medicale extrem de ridicat constituie un argument că de fapt este analizată o proporție mult mai mare de din totalul tulpinilor izolate din

infecții invazive la nivel național. În plus s-a urmărit includerea de laboratoare ce pot furniza date microbiologice valide, așa încât baza de selecție a fost mult redusă.

Totuși se constată un trend crescător al numărului de izolate comunicate, în 2019 fiind înregistrate 2996, față de 2448 izolate în 2018, o creștere cu 22,4%; per ansamblul perioadei 2012-2019 a fost înregistrată o creștere semnificativă, cu 395% - figura 21. Se poate constata un probabil efect Hawthorne, în spitalele participante recoltându-se un număr mai mare de hemoculturi odată cu participarea la această supraveghere.

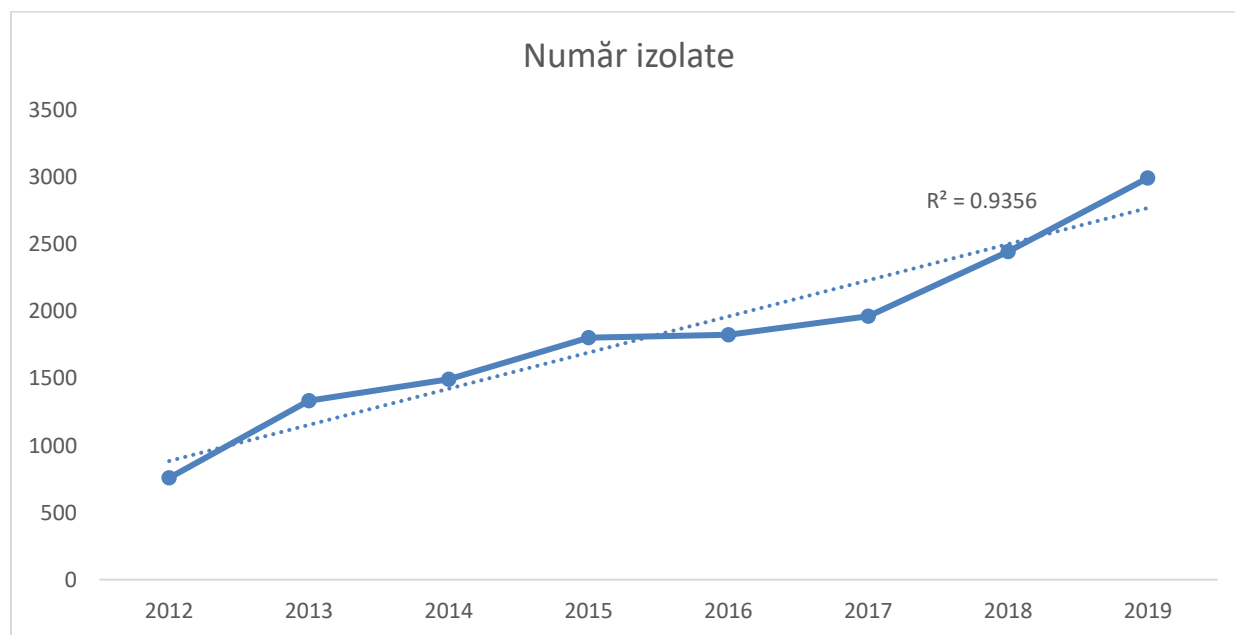


Figura 21 – Numărul de izolate bacteriene comunicate de spitalele participante la EARS Net

Au fost analizate în mod global datele privind rezistența bacteriană și modalitățile de testare ale acestora; pentru speciile bacteriene din care au fost analizate mai mult de 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 ar fi putut 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 2014-2019 (G12).

Coci Gram-pozitivi

a.Enterococii

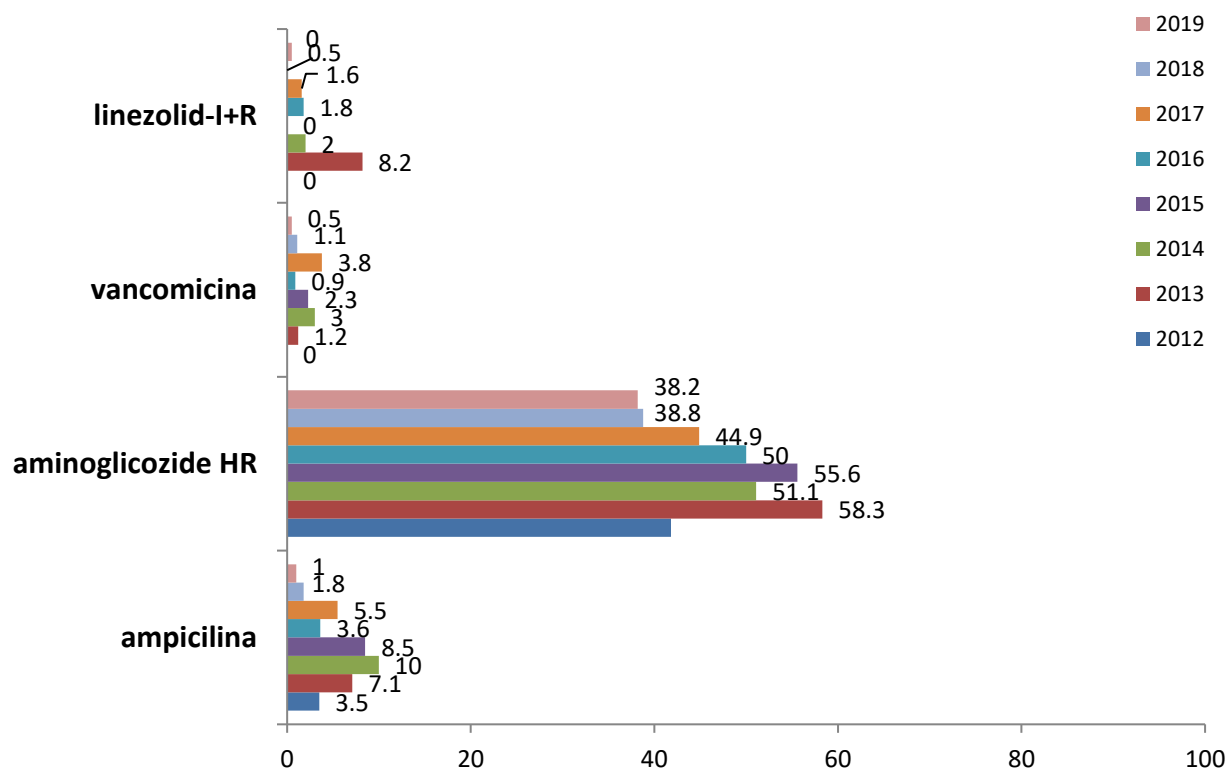
Enterococii fac parte dintre comensalii florei intestinale și sunt considerați germeni cu o virulență redusă. Totuși, în condiții de afectare a mecanismelor de apărare locale intestinale (inflamații cronice, intervenții chirurgicale, neoplazii intestinale) acești germeni pot cauza infecții invazive, 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. Rezistența la glicopeptide se poate amplifica rapid prin focare intraspitalicești dificil de controlat și reprezintă o problemă majoră având în vedere soluțiile limitate de tratament care rămân disponibile.

Enterococcus faecalis

În anul 2019, toate cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germeni invazivi au identificat *Enterococcus faecalis*, un total de 197 izolate. Este astfel continuată tendința crescătoare a numărului de izolate pentru perioada 2012-2019, $R^2=0,92$. Spitalele G12 au comunicat 145 izolate – 73,6% din total.

- Nivelul rezistenței la ampicilină se menține extrem de redus: 1% și este apropiat, 1,4% pentru spitalele G12
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, dar în scădere lentă, cu un procent de 38,2% dintre cele 186 tulpini testate; a fost al patrulea cel mai ridicat nivel înregistrat în 2019 în statele participante la EARS Net, după Letonia, Lituania și Polonia. Pentru G12 nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic, rezistența înaltă la gentamicină fiind de 40,7%; se menține o tendință de scădere a rezistenței în ultimii cinci ani – figura 23

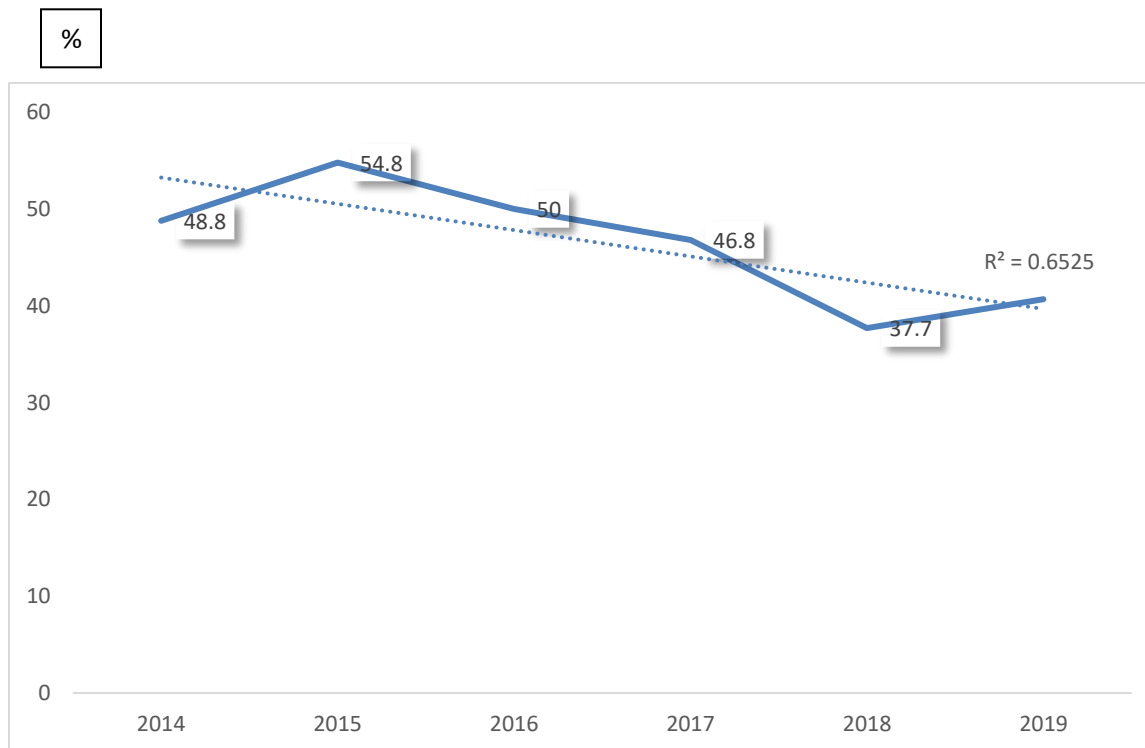
Figura 22. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecalis* 2012-2019



- A fost comunicat un izolat cu rezistență la linezolid, provenind dintr-un spital din Cluj
- A fost identificat un izolat rezistent la vancomicină, la un pacient îngrijit la Cluj; izolatul este sensibil la teicoplanină.

Discuții: Deși activitatea *in vitro* a ampicilinei este în continuare foarte bună (peste 95% din tulpini), clinicienii au reticențe în a prescrie acest antibiotic util, necostisitor și slab inductor de rezistență bacteriană, preferând în antibiotice de rezervă, ceea ce continuă să mențină presiunea de selectare a rezistenței bacteriene față de acestea (glicopeptide, linezolid).

Figura 23. Evoluția rezistenței înalte la gentamicină a *Enterococcus faecalis* în spitalele G12, 2014-2019



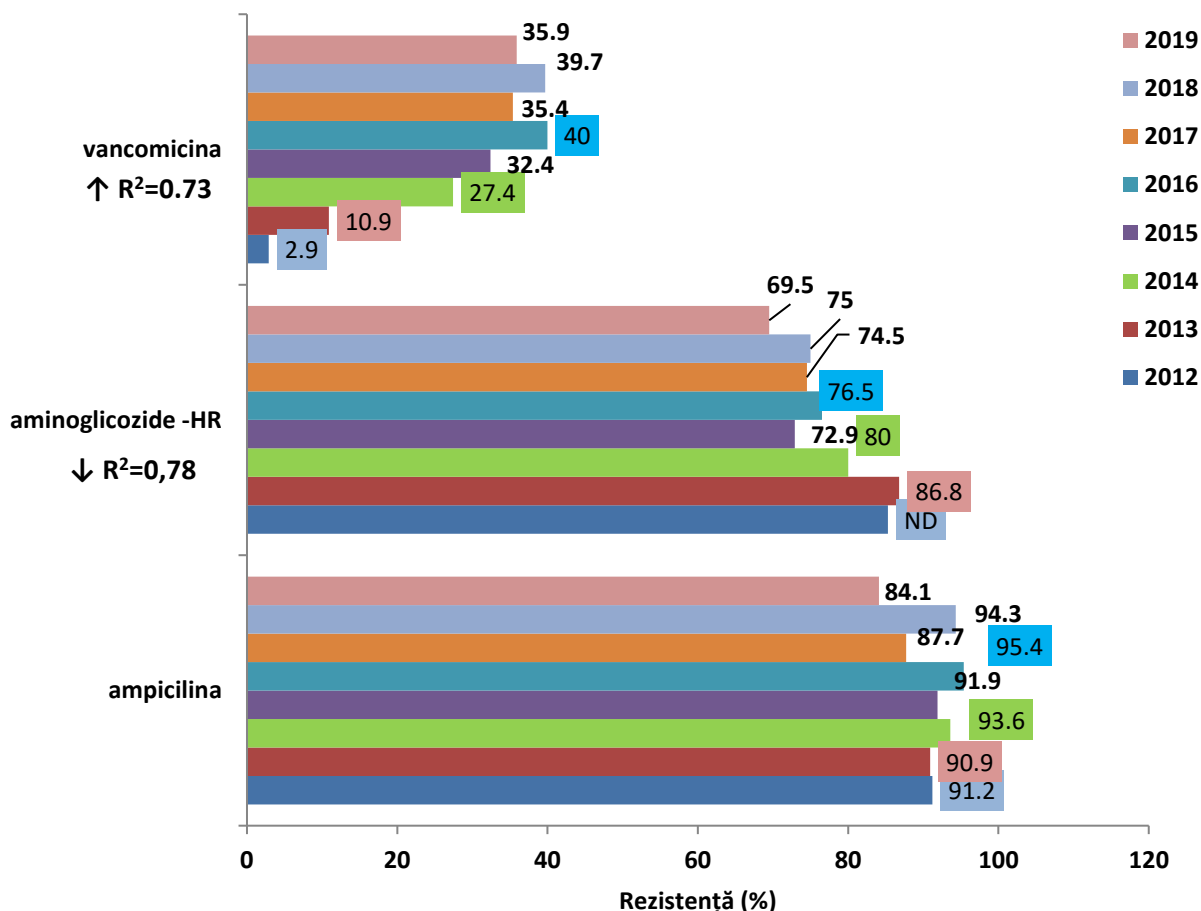
Enterococcus faecium

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 2012-2019 în țara noastră și în alte state europene. Sunt astfel confirmate dificultățile majore în a controla focarele de infecții intraspitalicești determinate de tulpini de *Enterococcus faecium* rezistente la vancomicină care impun măsuri susținute de limitare a transmiterii de germeni în mediu spitalicesc. În anul 2019, toate cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de

date au identificat *Enterococcus faecium*, în total 160 de izolate; este continuată tendința de creștere a numărului de izolate, cu $R^2=0,65$ pentru perioada 2012-2019, la fel și în cadrul spitalelor G12, cu $R^2=0,70$.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide a fost 69,5%, cu tendință semnificativă de scădere, $R^2=0,78$, pentru perioada 2012-2019. Procentul acestor tulpini a fost semnificativ mai mare în spitalele G12: 76,7% (66/86) față de 60% (39/65) în celelalte spitale, $p = 0,027$ (două dintre aceste spitale au contribuit decisiv la diferență prin rata mai redusă de rezistență înaltă la gentamicină)
- rezistența față de ampicilină este foarte mare, 84,1%, dar în scădere față de 2018
- proporția izolatelor rezistente la vancomicină: 35,9%, este în ușoară scădere față de 40% în 2016 și 39,7% în 2018; tendința crescătoare în perioada 2012-2019 este însă semnificativă, $R^2=0,73$ - figura 23. Pentru al șaselea an consecutiv acest nivel depășește media ponderată europeană, de 1,96 ori, dar cu o situație ceva mai bună între statele care comunică date la EARS Net, pe locul al 8-lea - figura 25. Proporția izolatelor rezistente la vancomicină a fost mai mare în laboratoarele G12 (43,5%) față de restul spitalelor (25%), $p=0,017$.
- a fost semnalată o tulpină cu rezistență la linezolid, la un pacient îngrijit în București

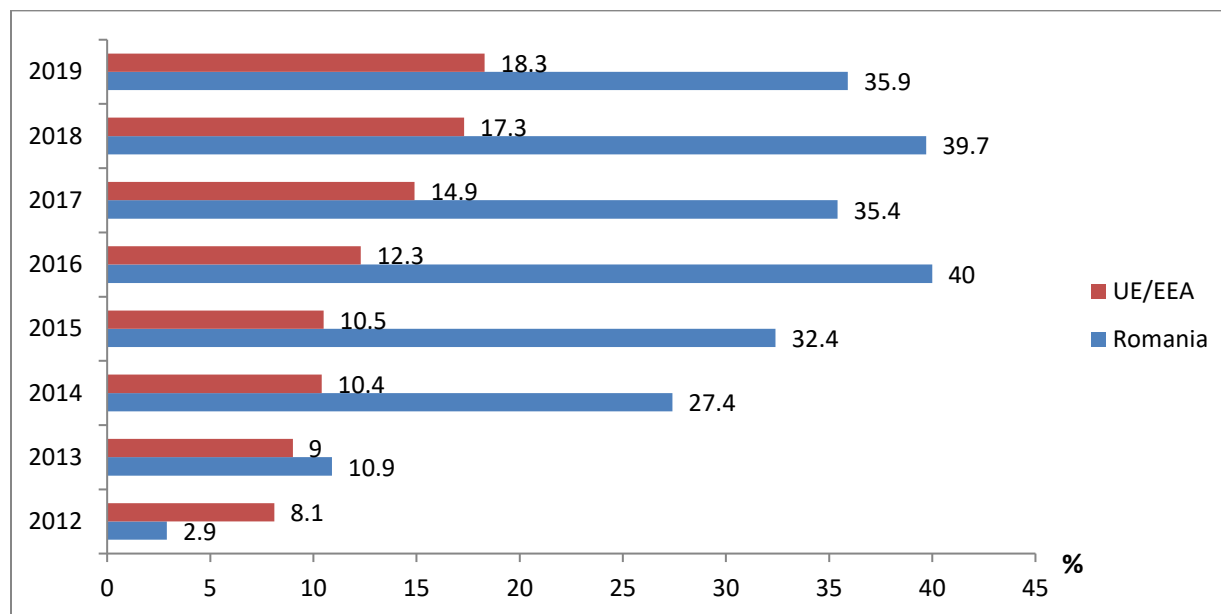
Figura 24. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2012-2019



Dintre cele 56 de izolate rezistente la vancomicină, 50 au fost testate și pentru teicoplanină și 40 erau rezistente și la teicoplanină (van A). Distribuția geografică a izolatelor rezistente la vancomicină a fost: Cluj – 18, București - 13, Iași - 10, Bacău - 7, Mureș – 6, Timișoara - 2.

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; există spitale care au comunicat niveluri de rezistență la vancomicină și la gentamicină (de nivel înalt) mai reduse, ceea ce poate fi explicat prin diferențe reale, ceea ce ar putea reprezenta o motivație pentru a păstra aceste niveluri.

Figura 25. 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, mai frecvent la persoane imunodeprimată 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:

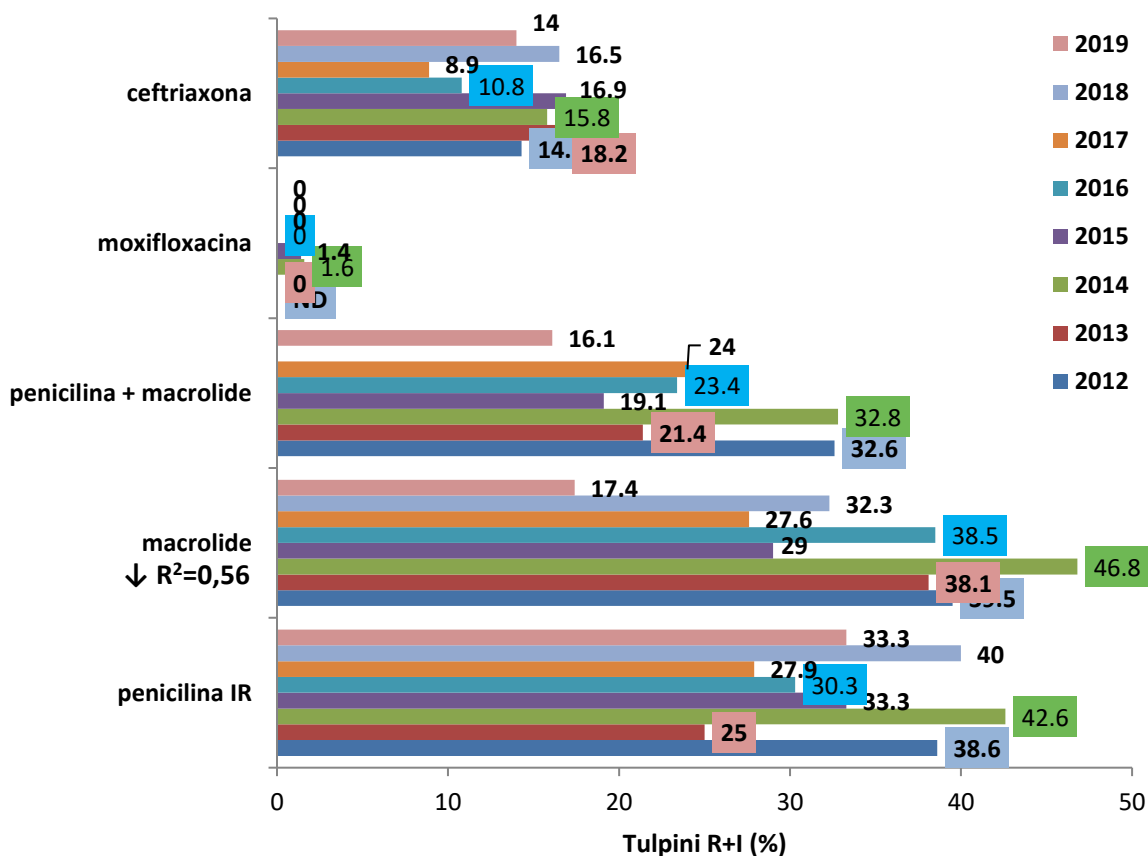
- beta-lactaminele,
- macrolidele (în infecțiile cu severitate redusă la pacienți alergici la beta-lactamine),
- glicopeptidele (infecțiile severe produse de pneumococi rezistenți la beta-lactamine),
- fluorochinolonele ”antipneumococice” (în cazul infecțiilor pneumococice respiratorii sau ORL având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

În anul 2019, 13 dintre cele 17 laboratoare participante au izolat 107 tulpini de *S pneumoniae* dintre care 30 de tulpini din LCR și alte 77 din hemoculturi. Doar patru izolate au provenit de la spitale 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 2012-2019, $R^2=0,93$.

Beta-lactamine

Dintre cele 102 de izolate testate la penicilină, un număr de 34 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 33,3% CI95% (24,9%; 42,9%). Dintre aceste 34 de izolate, 19 au avut sensibilitate doză dependentă; un singur izolat a avut CMI peste 8 mg/L, provenit de la un pacient îngrijit în București. Nu se poate defini o tendință de evoluție a acestei rezistențe pentru intervalul 2012-2019, 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 +I) este cel mai ridicat dintre cele ale statelor EARS Net, la fel ca în 2018.

Figura 26. Evoluția rezistenței *Streptococcus pneumoniae* 2012-2019



Diferența importantă constatată în 2016-2017 privind implicarea de izolate nonsusceptibile la penicilină mai frecventă printre tulpinile izolate din LCR a rămas nesemnificativă statistic: 33,3% pentru ambele proveniențe ale izolatelor analizate.

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 14%, estimată pe baza rezultatelor pentru 106 izolate. Dintre tulpinile cu sensibilitate diminuată la ceftriaxonă 12 proveneau din hemoculturi, iar alte 3 din LCR. Tendința de scădere a rezistenței la ceftriaxonă pe perioada 2012-2018 este una ne semnificativă, existând fluctuații importante între ani consecutivi, $R^2=0,12$.

Macrolide

Au fost testate 92 din cele 107 izolate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 17,4% CI95% (11%; 26,4%) au fost rezistente. Se poate observa o tendință redusă de scădere a rezistenței pentru perioada 2012-2018, $R^2=0,56$, care are însă un factor de eroare în lipsa testării pentru 15 izolate în 2019. Procentul de rezistență este al 8-lea dintre cele comunicate către EARS Net, mult mai bine decât în anii precedenți când era situat între primele patru niveluri de rezistență.

Rezistență duală (penicilină și macrolide)

Au fost testate pentru evaluarea sensibilității atât la penicilină cât și la macrolide 87 dintre cele 107 izolate de *S pneumoniae*. A fost înregistrată rezistență la macrolide și nonsusceptibilitate la penicilină simultan la 14 izolate, 16,1%, de 2,6 ori mai mult decât media stelor EARS Net, de 6,2%. Există o tendință de scădere a proporției acestor izolate, având însă o semnificație statistică redusă, $R^2=0,53$.

Fluorochinolone

Au fost testate 105 din cele 107 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 foarte probabil 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, chiar dacă pentru macrolide ambele se constată o scădere relativ 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; 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” (oxacilina); 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 2019 au comunicat izolarea de *Staphylococcus aureus*, în total fiind raportate 751 izolate. Numărul acestora este în creștere constantă în perioada 2012-2018: de la 235 tulpini în 2012 la 751 în 2019, $R^2=0,93$. Spitalele din G12 au însumat 554 izolate, 73,8% din totalul *S aureus*, de asemeni în creștere semnificativă față de 2012, când comunicau 211 izolate.

Pentru tulpinile izolate în 2019 se constată – figura 27:

- un nivel ridicat al meticilinorezistenței pentru cele 741 izolate testate: 45,7%. A fost al treilea an consecutiv cu valori sub 50%, iar tendința de scădere a meticilinorezistenței, pentru perioada 2012-2019 este continuată, concordant cu cea europeană, deja cu o semnificație statistică bună, $R^2=0,64$; aceeași tendință se remarcă și pentru izolatele din G12, cu 43,3% MRSA și tendință de scădere, $R^2=0,73$. Există o diferență semnificativă statistic între spitalele G12 și cele nou intrate: 43,3% vs 52,9%, $p=0,022$. Ponderea MRSA rămâne cea mai ridicată înregistrată în statele europene participante la EARS Net, depășind de 2,95 ori media ponderată a MRSA din acestea (15,5%), decalaj care este în creștere – figura 28.
- Tulpinile rezistente la rifampicină au reprezentat 11,2% din totalul celor 421 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, $R^2=0,71$; aceeași evoluție este înregistrată și în analiza celor 361 izolate provenind din spitalele G12, pentru care rezistența la rifampicină a fost 9,1%, iar tendința de scădere mai accentuată, $R^2=0,80$;
- au fost rezistente la fluorochinolone 84 dintre cele 617 tulpini testate, ceea ce reprezintă 16,7% în scădere semnificativă față de 2012 când nivelul rezistenței era 26,4%; spitalele G12 au înregistrat un nivel al rezistenței, de 14,8% pentru cele 546 izolate testate, mai scăzut față de 21,83% în celelalte spitale, $p=0,024$;
- au fost identificate două tulpini rezistente la linezolid din cele 750 testate, ambele la pacienți îngrijiți în București.

Figura 27. Evoluția rezistenței *Staphylococcus aureus* în perioada 2012-2019

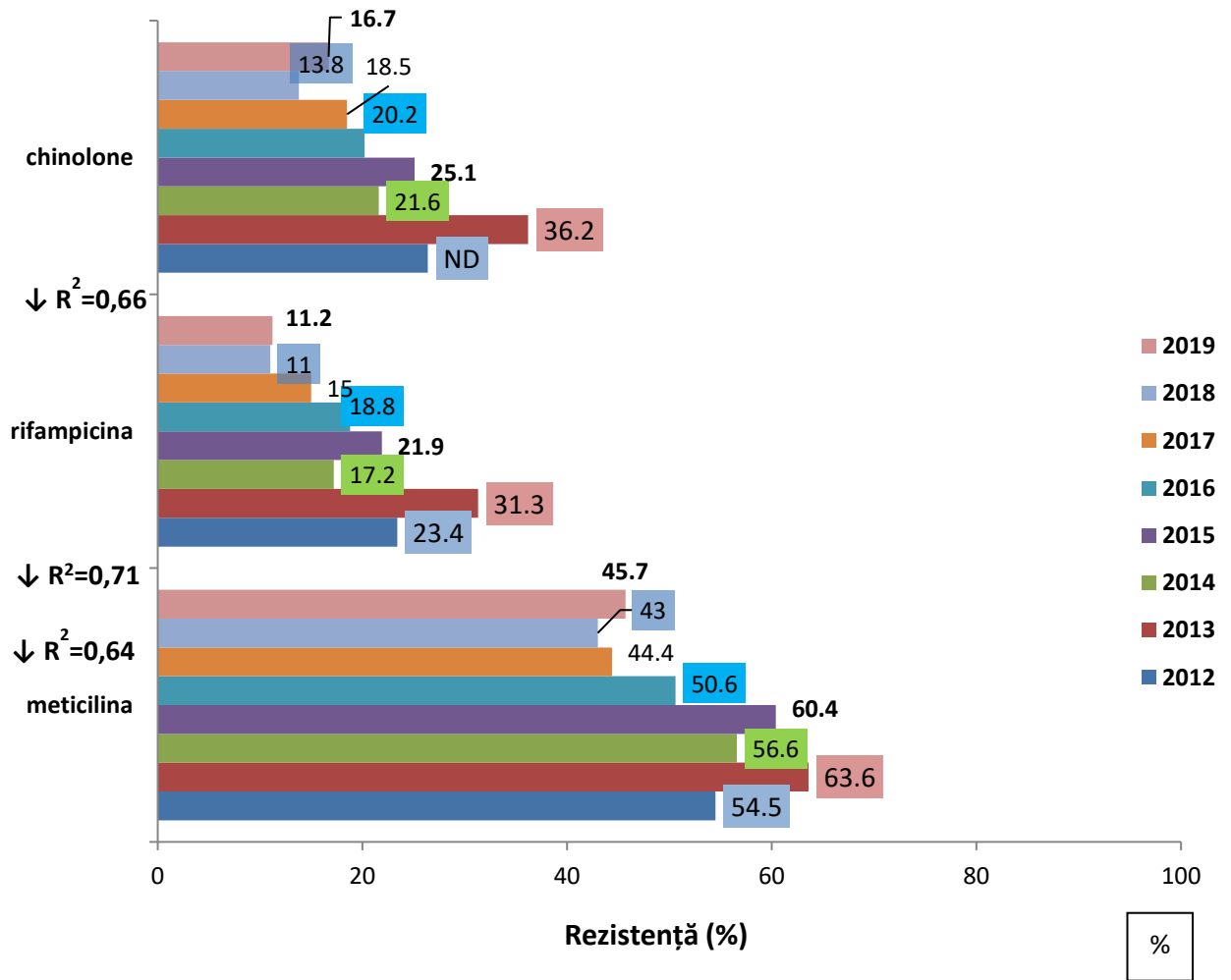
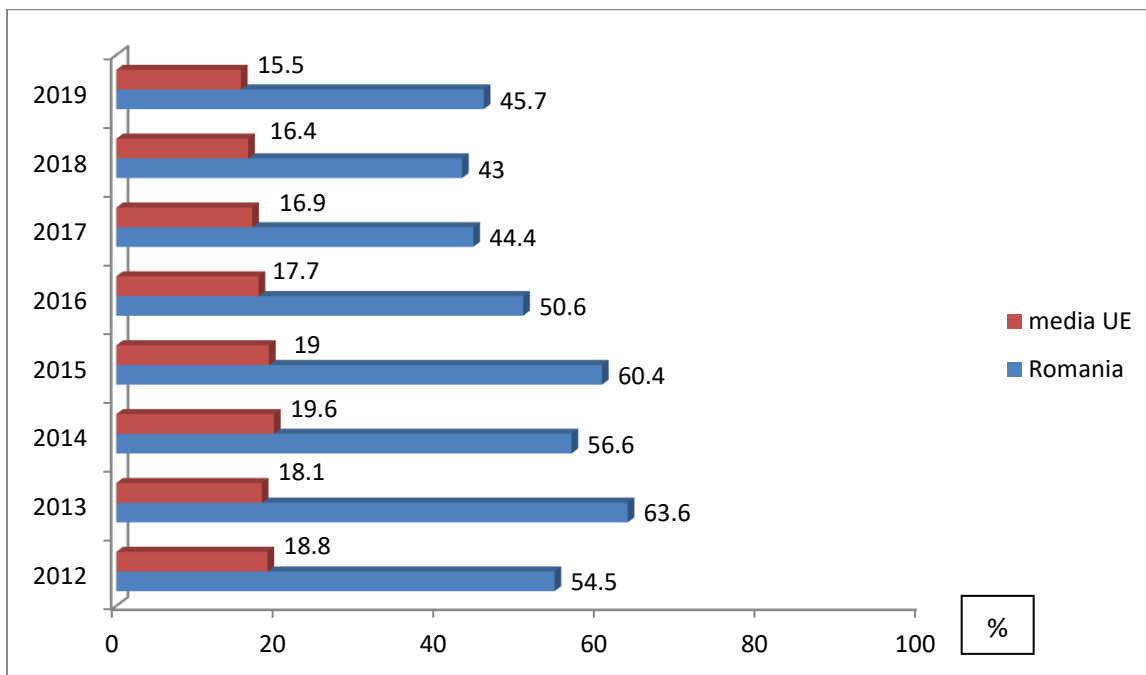


Figura 28 - MRSA: România - comparativ cu UE/EEA



Diferențe regionale: au fost comunicate 270 izolate din Transilvania-Banat, 204 izolate din Moldova și 277 izolate din București; s-au analizat diferențele ponderilor rezistenței la meticilină și la rifampicină între diverse regiuni geografice - figura 29.

- a. nivelul MRSA a fost mai ridicat printre izolatele din Transilvania-Banat, 52,6% față de cele din București și din Moldova, 41,9% pentru ambele; există o diferență semnificativ statistică între Transilvania-Banat și celelalte două regiuni. 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 Transilvania-Banat, 19,2% și Moldova, 14,4% față de cele din București, 3,4%, scor $z = 4,53$, $p < 0,00001$, respectiv scor $z = 3,46$, $p = 0,0005$. Între Transilvania-Banat și Moldova, diferențele nu sunt semnificative statistic.

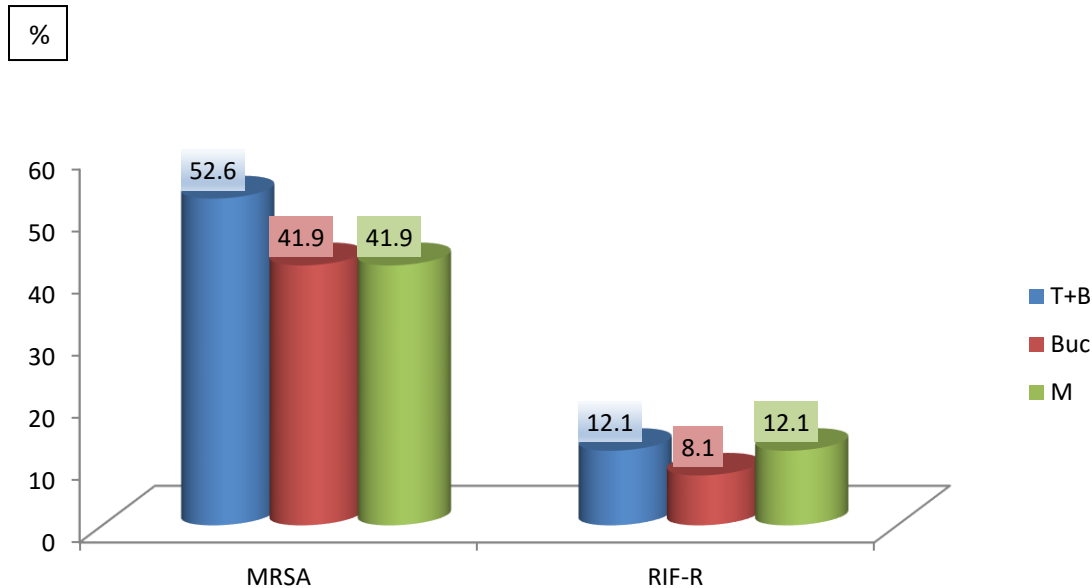
Ponderea MRSA nu diferă semnificativ între spitalele generale – 44,7% (227 din 508 izolate) și spitalele de boli infecțioase – 48,1% (112 din 233 izolate), scor $z=0,86$, $p = 0,388$.

Discuții:

- În anul 2019, nivelul MRSA în România a rămas cel mai ridicat din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în anii anteriori, 2012-2018; tendința de scădere a acestui nivel este

prezentă și în România, dar mai lentă decât 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 în spitalele din alte state și cele din România, precum și de consumul mult mai mare de beta-lactamine în România.

Figura 29 – Distribuția regională a rezistenței *Staphylococcus aureus* (2019)



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 (figura 30)

În anul 2019, cele 17 laboratoare au identificat și testat 757 izolate de *E coli* din infecții invazive, continuând tendința de creștere a numărului acestora pentru perioada 2012-2019, $R^2 = 0,97$. Dintre acestea, 555 izolate provin din spitalele G12, reprezentând 73,3% din totalul izolatelor de *E coli*; tendința evolutivă a fost una similară cu a numărului total de izolate.

Aminopeniciline

Dintre cele 716 tulpini testate, 465 au fost rezistente la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de 64,9%, în interiorul intervalului 60-75% așa cum se menține începând din 2012; aceasta este a patra cea mai ridicată valoare înregistrată între statele EARS Net, la fel ca în 2017. O rezistență mai scăzută a fost înregistrată pentru izolatele provenind de la spitalele G12 – 63,1% față de celelalte spitale – 71,7%, scor $z=1,97$, $p=0,048$. Este al patrulea 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 33,2% din tulpinile testate pentru sensibilitate la amoxicilină-clavulanat.

Cefalosporine de generația a 3-a

Au fost testate toate cele 757 tulpini, iar dintre acestea 153 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% (17,5%; 23,2%); izolatele R au reprezentat 16,8% din totalul celor testate. Tendința de scădere a sensibilității diminuate la cefalosporine de generația a 3-a s-a accentuat, $R^2=0,61$. Cu aceste rezultate, România a avut al 6-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, depășind cu 33,8% media europeană. Rezultate similare au fost înregistrate pentru izolatele analizate clinic, provenind din spitalele G12 între care tulpinile I sau R au reprezentat 20%, iar cele R un procent de 16,8%. 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 22,2% (cele R reprezentând 20,9%). Dintre cele 168 izolate cu alterarea sensibilității la cefalosporine de generația a 3-a au fost identificate drept producătoare de ESBL un număr de 126 (93,4% din cele testate), iar 32 izolate nu au menționată prezența sau absența acestui mecanism de rezistență.

Ponderea izolatelor I sau R la cefalosporine de generația a 3-a a fost semnificativ mai ridicată în spitalele generale, 22,3% față de cele de boli infecțioase, 15,6%, scor $z=2,05$, $p=0,04$.

Fluorochinolone

Au fost testate 755 dintre cele 757 izolate pentru rezistența la fluorochinolone; 228 au avut sensibilitate diminuată (R + I) la cel puțin o fluorochinolonă, reprezentând 30,2% CI95% (27%; 33,6%). Se constată că pentru perioada 2012-2019 nivelul de rezistență se menține aproape constant. În anul 2019, acesta a fost al 10-lea cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net, cu 26,9% peste media estimată la nivelul statelor participante. Izolatele spitalelor din

G12 au avut o sensibilitate diminuată la fluorochinolone tot de 30,2%, procentaj similar cu al celorlalte spitale.

Aminoglicozide

Dintre cele 755 izolate testate (cele mai multe la gentamicină – 682 tulpini testate), 91 au avut sensibilitate diminuată la aminoglicozide (intermediare sau rezistente), reprezentând 12,1% CI95% (9,9%; 14,6%). Se constată o păstrare a tendinței de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2012-2019, $R^2=0,64$. Pentru anul 2019 România a avut al 11-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, doar cu 12% peste media europeană estimată. Dintre cele 554 izolate provenind de la spitalele G12 testate, 11,2% au avut afectată sensibilitatea la aminoglicozide; diferența față de restul izolatelor nu este semnificativă, scor $z = 1,19$, $p=0,23$.

Carbapeneme

Toate izolatele au fost testate pentru sensibilitatea la cel puțin o carbapenemă; patru au fost clasificată I la una sau mai multe carbapeneme, iar alte șase au fost considerate R. Aceste 10 izolate au provenit de la pacienți îngrijiți în Timișoara – 4, Rârgu Mureș – 3, Bacău – 2, București – 1. Este al cincilea an în care sunt identificate astfel de tulpini, într-o proporție limitată.

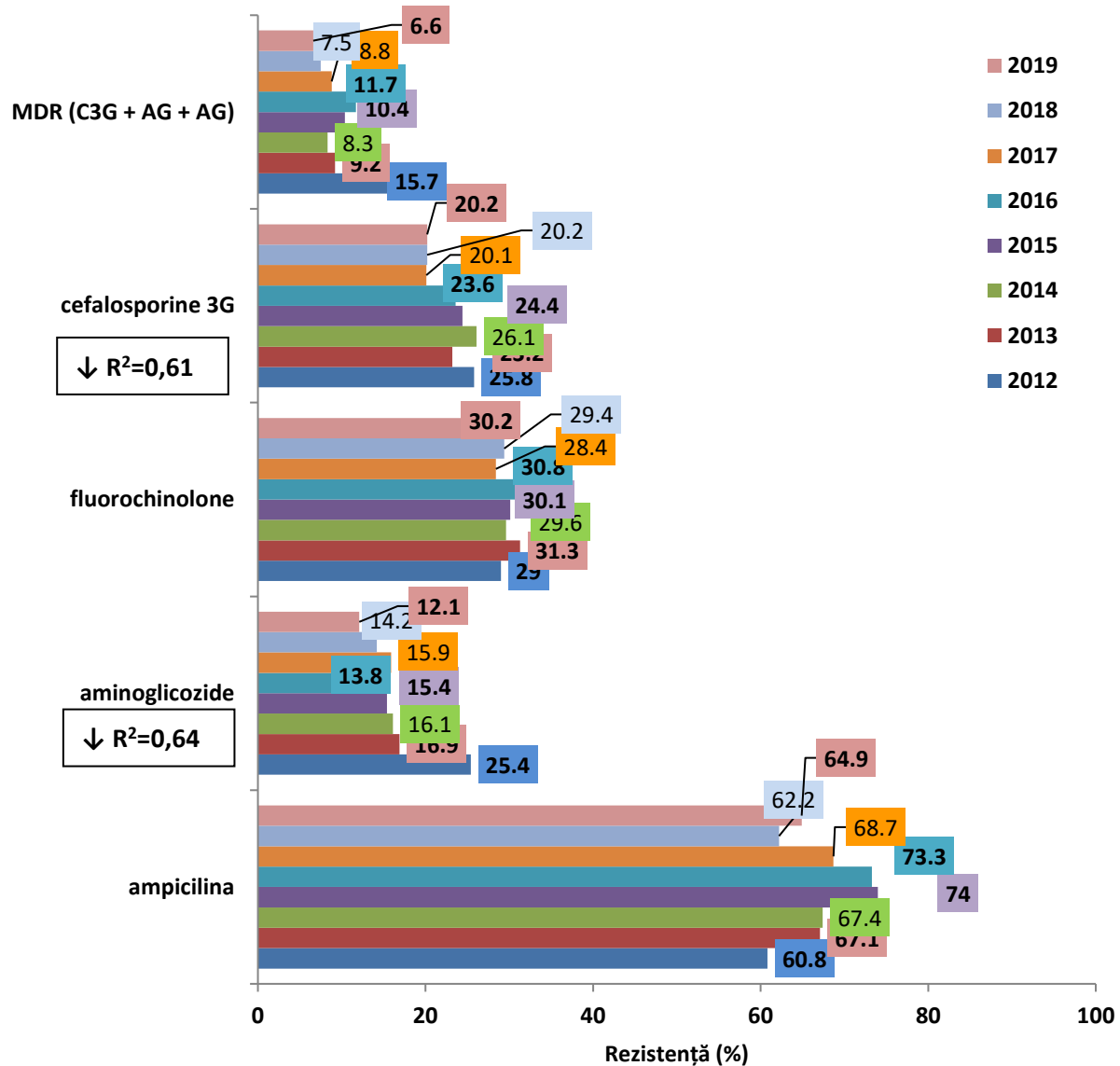
Colistin

Dintre cele 335 izolate testate, trei au fost rezistente la colistin, niciunul însă cu sensibilitate alterată la carbapeneme; izolatele proveneau de la pacienți din Iași – 2 și București - 1.

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

Din cele 753 tulpini testate în anul 2019 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 50 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 6,6% CI95% (5,1%; 8,6%). Nivelul înregistrat este cel mai scăzut din intervalul 2012-2019, cu trend de scădere stabil, $R^2=0,64$. Acesta este al 9-lea nivel din statele EARS Net, la fel ca în 2018 și depășește cu 11,9% media europeană. Pentru spitalele din G12 s-a înregistrat un nivel al multirezistenței *E coli* de 5,8%, mai redus față de cel din celelalte cinci spitale, unde a fost de 8,9%, fără a atinge semnificația statistică: scor $z = 1,53$, cu $p=0,12$. Izolatele multirezistente au fost întâlnite cu o frecvență similară în spitalele de Boli Infecțioase față de restul spitalelor: 7,1% vs 6,4%, $p=0,723$.

Figura 30. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2012-2019



Diferențe regionale (figura 31) :

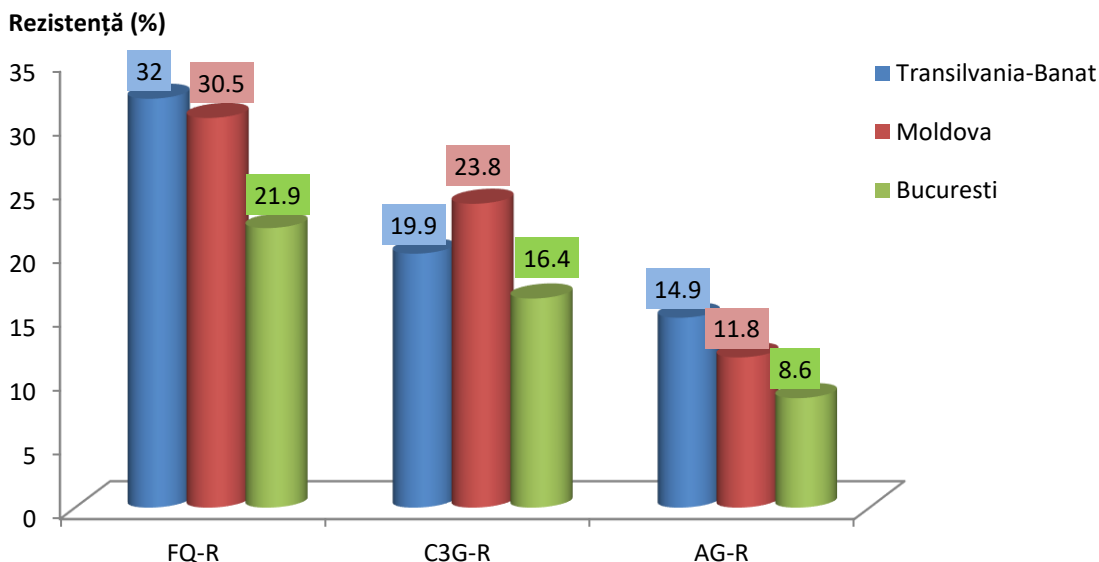
Au fost comunicate 281 izolate din Transilvania și Banat, 256 izolate din Moldova și 220 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluorochinolone, aminoglicozide și la cefalosporine de generația a 3-a între diverse regiuni geografice:

- nivelul sensibilității diminuate la fluorochinolone a fost semnificativ mai mare în Transilvania și Banat, 32% și în Moldova, 30,5% față de 21,9% în București, cu $p = 0,013$ respectiv $p=0,035$;

- nivelul sensibilității diminuate la aminoglicozide a fost semnificativ mai mare în Transilvania și Banat, 14,9% față de București, 8,6%, scor $z = 2,14$, $p=0,032$; nu au fost diferențe semnificative între nivelul rezistenței izolatelor din Moldova, 11,8% și celelalte două regiuni.
- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost semnificativ mai mare în Moldova: 23,8% față de București, 16,4%, scor $z = 2,02$, $p=0,044$; nu au fost diferențe semnificative între nivelul rezistenței izolatelor din Transilvania și Banat, 19,9% și celelalte două regiuni.

Se constată o diminuare a diferențelor dintre valorile maxime și minime regionale față de anii precedenți, în concordanță cu o mai mare uniformizare a utilizării antibioticelor la nivel național.

Figura 31 – Distribuția regională a rezistenței *Escherichia coli* (2019)



Discuții

Se constată o stagnare a tendinței de scădere a rezistenței la antibiotice a *Escherichia coli* pentru majoritatea antibioticelor analizate, cu excepția aminoglicozidelor, ceea ce se poate explica pentru această specie implicată majoritar în infecții comunitare prin reluarea creșterii consumului de antibiotice în ambulatoriu/forma orală de condiționare, în perioada 2018-2019. 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 și a Deciziei Europene de limitare a utilizării lor din 11.03.2019. 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 027.

O îngrijorare suplimentară este cea legată de apariția mai multor izolate rezistente la carbapeneme și respectiv la colistin; utilizarea judicioasă a antibioticelor și măsuri riguroase de control al infecțiilor sunt singurele intervenții majore care ar putea limita răspândirea tulpinilor de *E coli* producătoare de carbapenemaze sau rezistente la colistin, prin mecanisme transmisibile interbacterian.

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 2019 colistinul, tigeciclina, ceftazidim-avibactam, ceftolozan-tazobactam și TMP/SMX.

În anul 2018 cele 17 laboratoare au identificat și testat 530 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive; se accentuează tendința crescătoare pentru perioada 2012-2019, $R^2=0,94$. Laboratoarele G12 au comunicat 381 izolate, de asemeni în creștere semnificativă statistic, $R^2=0,90$.

Cefalosporine de generația a 3-a

Toate tulpinile cu o excepție au fost testate la cel puțin o cefalosporină de generația a 3-a; un număr de 345 dintre ele au fost rezistente la cel puțin o cefalosporină injectabilă de generația a 3-a, un procent de 65,2%. Se constată reluarea creșterii nivelului de rezistență, întreruptă în perioada 2016-2018. O valoare extrem de apropiată, 63,4%, și aceeași tendință evolutivă s-a înregistrat și pentru izolatele G12. Pentru anul 2019 acest nivel de rezistență, care depășește de 2,08 media statelor EARS Net, plasează România pe locul al 3-lea între statele UE/EEA, după Grecia și Bulgaria, un

regres în raport cu poziția a 6-a înregistrată în 2016. Dintre cele 345 izolate cu rezistență la cefalosporine de generația a 3-a, 210 au fost testate pentru prezența ESBL; dintre acestea 142 au fost identificate drept producătoare de ESBL (67,6%).

Aminoglicozide

Au fost testate 522 din cele 530 izolate, cel mai frecvent la gentamicină (n=476); pentru mai puține izolate a mai fost testată sensibilitatea la tobramicină și amikacină. Dintre cele 522 tulpini testate, 265 au fost rezistente la cel puțin un aminoglicozid, ceea ce reprezintă 53,6%; nu se poate defini o tendință a evoluției acestei rezistențe în perioada 2012-2019. Dintre aminoglicozide, activitatea cea mai bună a avut-o amikacina, cu 29,2% izolate R+I din cele 387 testate. Pentru izolatele G12 s-a înregistrat o rezistență la aminoglicozide de 50,9%, semnificativ mai redusă față de nivelul rezistenței din celelalte spitale, 60,5%, scor $z = 1,98$, $p=0,048$. Nivelul rezistenței înregistrat în 2019 este al 3-lea cel mai ridicat în Europa, după Bulgaria și Grecia, depășind de 2,40 ori media estimată europeană.

Fluorochinolone

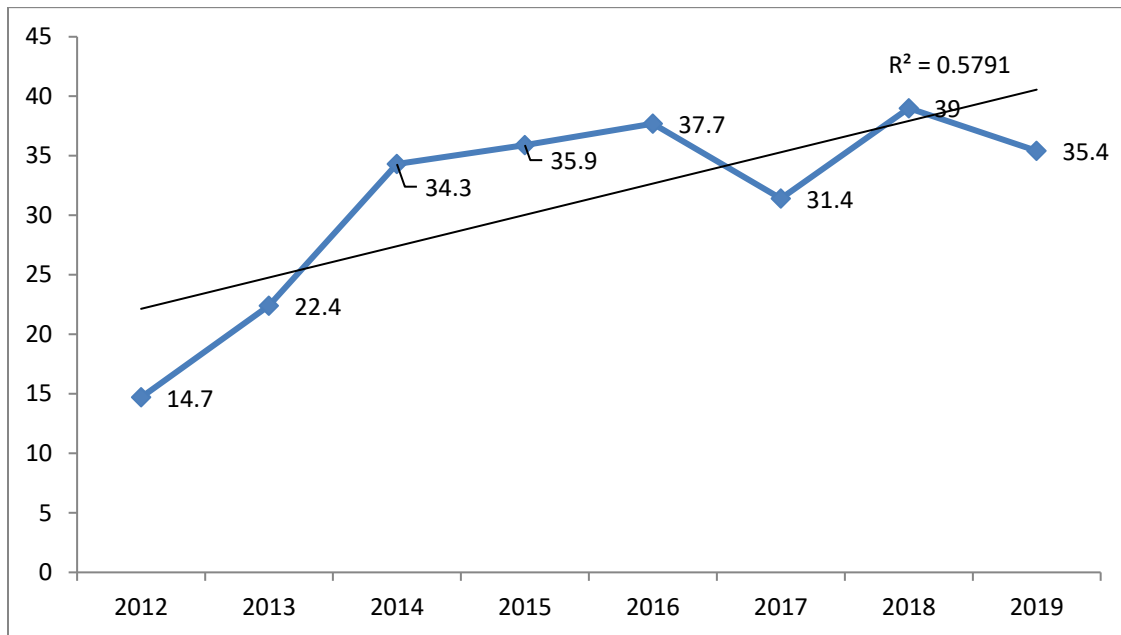
Dintre cele 529 tulpini testate, 341 au avut sensibilitate diminuată la fluorochinolone, reprezentând 64,5% (329 tulpini rezistente, 62,2%); o valoare apropiată, de 63,2% a fost înregistrată pentru izolatele provenind din G12. Nu există o tendință de evoluție a rezistenței la fluorochinolone conturată pentru perioada 2012-2019. Pentru anul 2018 acesta este al 2-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței, după Grecia, de 1,99 ori mai mult decât media europeană estimată.

Carbapeneme

Din cele 529 tulpini testate în anul 2019, cel mai frecvent la meropenem (501 izolate), 187 nu au fost sensibile la carbapeneme (intermediare sau rezistente), 35,4%, iar 168 izolate au fost rezistente la carbapeneme, 31,8%. Tendința rezistenței la carbapeneme pentru perioada 2012-2019 este una crescătoare, de la 13,7% în 2012, cu un maxim de 31,8% înregistrat în 2019, dar cu o semnificație statistică redusă ($R^2=0,49$) din cauza valorii mult mai scăzută din 2017, 22,5%; în schimb, este ceva mai evidentă tendința de creștere a procentului de tulpini cu sensibilitate afectată la carbapeneme pentru același interval, cu $R^2=0,58$, reprezentând o aproximare mai fidelă a creșterii ponderii tulpinilor producătoare de carbapenemaze în această perioadă – figura 32. Pentru anul 2019 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 4,03 ori – figura 35.

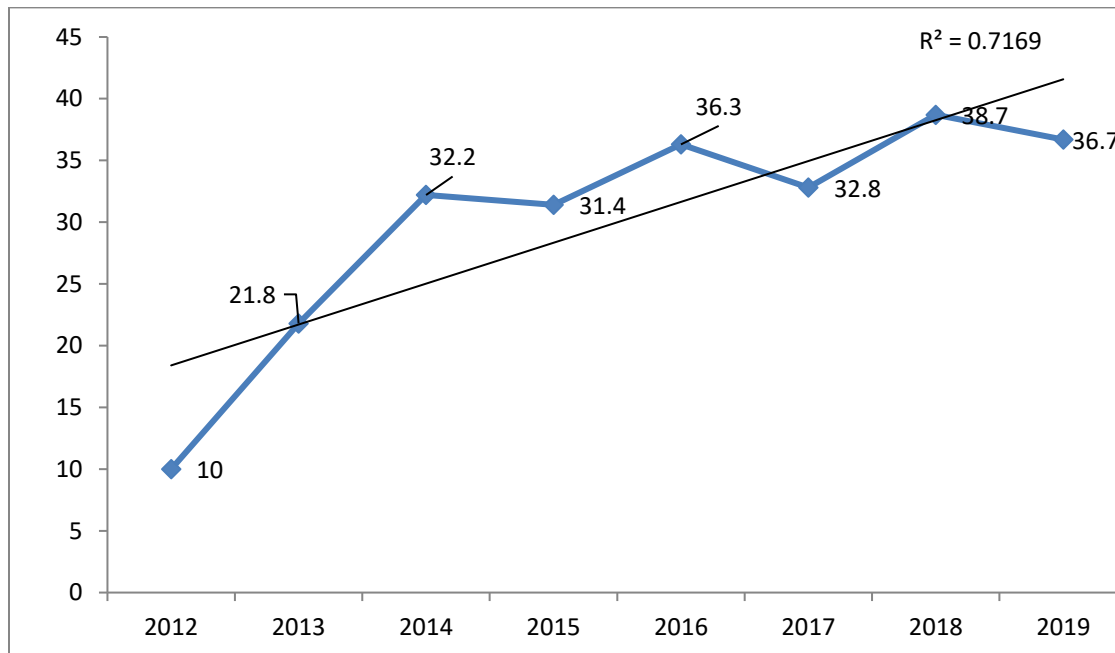
O analiză efectuată asupra celor 215 izolate testate la ertapenem a indicat un procent asemănător de afectare a sensibilității (I+R), de 34,9%, dar evaluarea acesteia are un grad de imprecizie mai mare determinat de proporția redusă de izolate testate din totalul izolatelor de *Klebsiella pneumoniae*.

Figura 32 – Evoluția procentului de izolate de *Klebsiella pneumoniae* I+R la carbapeneme de generația 1, România, 2012-2019



Analiza efectuată asupra celor 381 izolate provenind de la spitalele G12 arată niveluri apropiate ale procentelor de rezistență, 33,1% și R+I, 36,7%, dar tendințele de creștere sunt mult mai evidente ($R^2=0,66$, respectiv $R^2=0,72$)– figura 33.

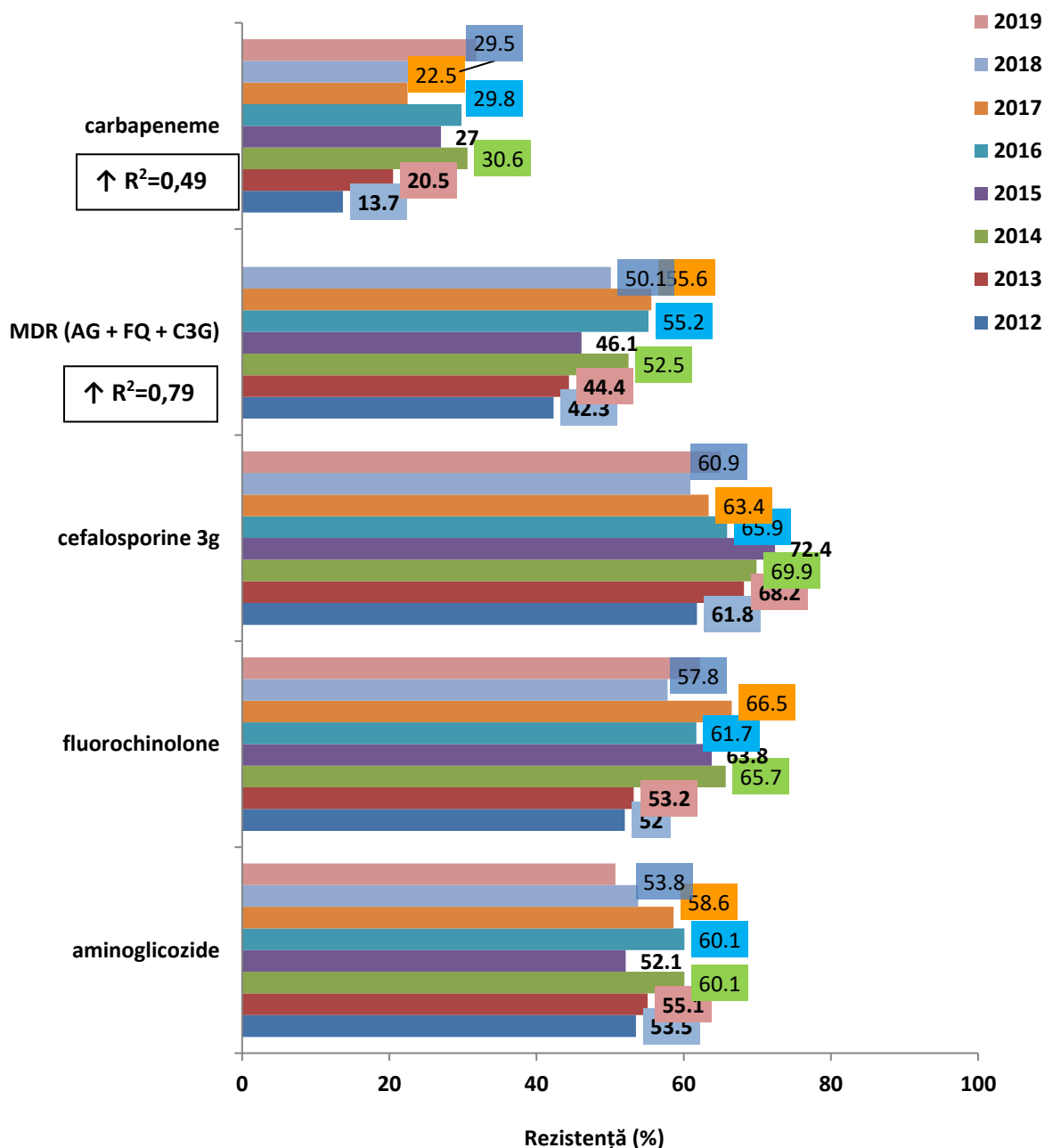
Figura 33 – Evoluția procentului de izolate de Klebsiella pneumoniae I+R la carbapeneme de generația 1, spitalele G12, România, 2012-2019



Colistin

Au fost testate 338 izolate pentru sensibilitatea la colistin; procentele de rezistență au fost 19,3% pentru tulpinile sensibile la carbapeneme, 25% pentru cele intermediare și 29,1% pentru cele rezistente. Izolatele rezistente la colistin provin din 11 spitale din cele trei regiuni. Se constată testarea frecventă a izolatelor sensibile la carbapeneme (192 izolate testate) și un număr de 39 izolate, neașteptat de multe, sensibile la carbapeneme și rezistente la colistin.

Figura 34. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2012-2019

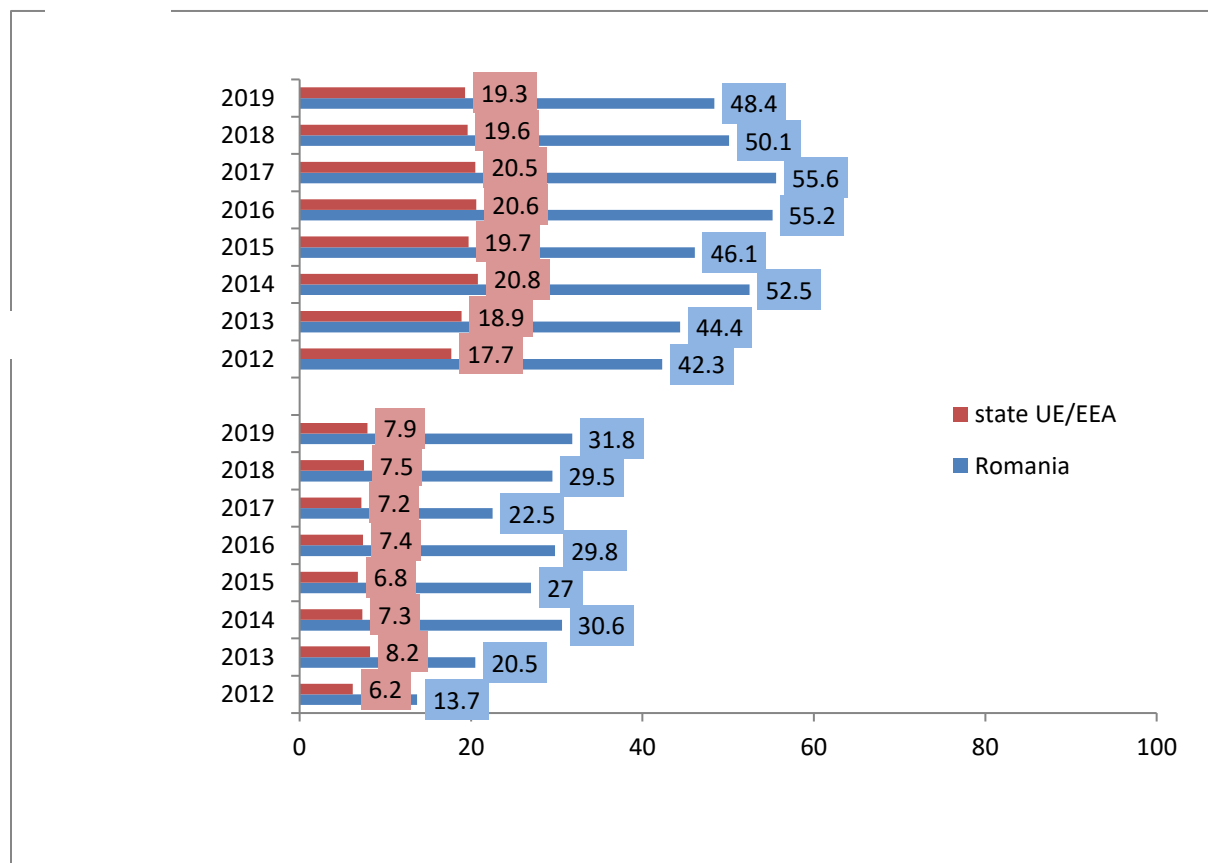


Multirezistență (cefalosporine de generația a 3-a, fluorochinolone și aminoglicozide)

Din cele 521 izolate testate în anul 2019 pentru cele trei categorii de antibiotice, 252 nu au fost sensibile la niciunul dintre acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente: 48,4%, o valoare mai redusă decât în fiecare din cei patru ani anteriori; aceasta scade semnificația tendinței crescătoare pentru intervalul 2012-2018, cu $R^2=0,50$. Valoarea înregistrată pentru

spitalele G12 a fost mult mai redusă față de cea din celelalte spitale, 44,7% vs 57,8%, scor z =2,69, p=0,007. Rezultatul din anul 2019 reprezintă al 2-lea cel mai ridicat nivel din statele UE/EEA, după Grecia, și depășește de 2,51 ori media europeană, estimată la 19,3%.

Figura 35. Rezistența *Klebsiella pneumoniae*: România comparativ cu media estimată pentru statele europene participante la EARS Net



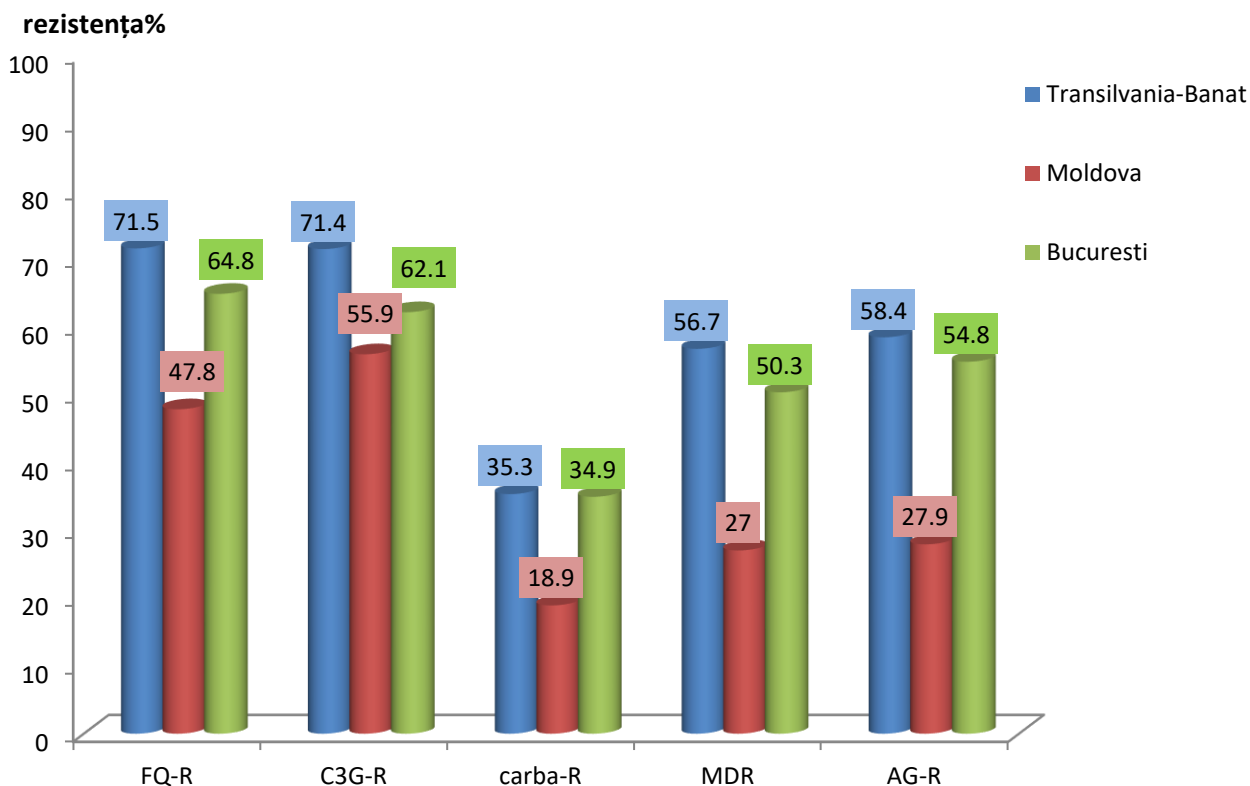
Diferențe regionale - figura 36 :

Au fost comunicate 253 izolate din Transilvania și Banat, 111 izolate din Moldova și 166 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, 71,5% și în București, 64,8% față de Moldova, 47,8% scor z=4,35, p=0,00001, respectiv scor z = 2,81, p=0,005; diferența dintre izolatele provenind din Transilvania și Banat față de cele din București 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, 71,4%, semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 55,9%,

- cu scor $z = 2,90$ $p=0,004$ și decât în București, 62,1% scor $z = 2,01$, $p=0,045$; diferența dintre valorile pentru Moldova și București nu ating pragul semnificației statistice, $p=0,30$
- rezistența la aminoglicozide este la cel mai scăzut nivel în Moldova, 27,9% semnificativ statistic mai redus decât în Transilvania-Banat, 58,4% și București, 54,8%, scor $z=5,32$, $p<0,00001$, respectiv scor $z=4,42$, $p= 0,0000$; între București, și Transilvania-Banat diferența este nesemnificativă statistic, $p=0,48$
 - nivelul rezistenței la carbapeneme a fost mai ridicat în Transilvania și Banat, 35,3%, și în București, 34,9% față de Moldova, 18,9%, $z=3,13$, $p=0,002$, respectiv $z = 2,89$, cu $p=0,004$.
 - cel mai ridicat nivel al tulpinilor MDR a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 56,7% și în București, 50,3%, ambele semnificativ mai mari decât cel din Moldova, 27%, scor $z =5,20$, $p <0,00001$, respectiv $z=3,85$ cu $p=0,0001$; nu există diferențe semnificative între București și Transilvania-Banat.

Figura 36 – Distribuția regională a rezistenței *Klebsiella pneumoniae* (2019)



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: 52,3% față de 68,6%, $z = 3,18$, $p = 0,00015$
- rezistență la aminoglicozide: 33% față de 55,1%, $z = 4,02$, $p = 0,00006$
- MDR: 32% față de 52,4%, scor $z = 3,70$, $p = 0,0002$

Diferență fără semnificație statistică s-a înregistrat pentru fluorochinolone: 56,5% față de 63,7%, $z = 1,37$, $p = 0,17$ și pentru carbapeneme: 33,9% față de 31,2%, $z = 0,55$, $p = 0,58$.

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. 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, dar această diferență tinde să se atenueze. 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*

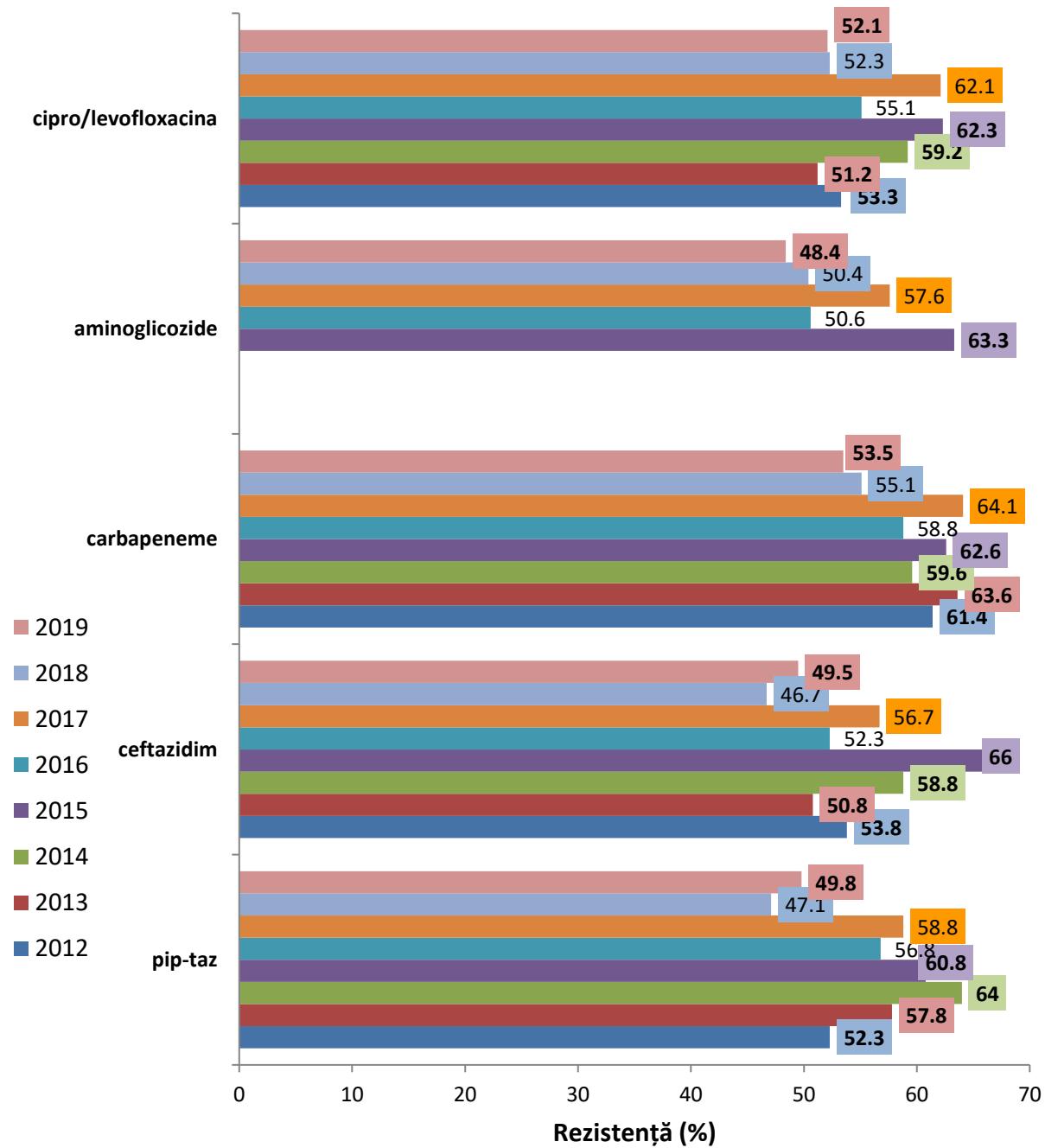
aeruginosa are rezistență intrinsecă la majoritatea claselor de antibiotice (din cauza membranei externe dificil de traversat); antibioticele cu activitate împotriva *P aeruginosa* folosite în practica medicală din ultimii 30 de ani sunt: fluorochinolone (ciprofloxacina și levofloxacina), aminoglicozide (gentamicina, tobramicina și amikacina) și beta-lactamine (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, carbapeneme cu excepția ertapenemului). De aceea, fiecare nou mecanism de rezistență dobândit poate limita drastic opțiunile terapeutice existente. În ultimii ani, nivelul acestei rezistențe a depășit 50-60% în 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 și a noi antibiotice, cum este cazul cu asocierea ceftazidim-avibactam sau cefiderocol.

În anul 2019, 16 dintre cele 17 laboratoare participante au izolat *P aeruginosa*, un total de 216 tulpini. Există o creștere semnificativă față de anul 2017, cu 38,5% a numărului de izolate, iar pentru perioada 2012-2019, tendința de creștere este semnificativă, $R^2=0,86$. Spitalele G12 au identificat 150 de tulpini, iar tendința de creștere este și mai evidentă, $R^2=0,94$. Fiind un agent etiologic în marea majoritate a cazurilor doar pentru IAAM, analiza regională pierde relevanța în fața unei analize pentru fiecare spital în parte.

- Rezistența la ceftazidimă: toate cele 216 izolate au fost testate, iar 107 au fost rezistente la ceftazidimă, 49,5% CI95% (42,9%; 56,2%); nu se poate defini o tendință evolutivă pentru perioada 2012-2019. Nivelul de rezistență este 50,7% pentru spitalele G12, de asemeni fără a se identifica un trend semnificativ pe întregul interval analizat. Se menține o supremație nedorită la nivel european, cu o diferență majoră față de următorul stat și depășind de 3,46 ori media ponderată europeană.
- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 209 izolate testate, 104 au fost rezistente la piperacilină-tazobactam: 49,8% CI95% (43,1%; 56,5%); se constată o fluctuație redusă a nivelului rezistenței pe perioada 2012-2019, probabil și ca urmare a unei utilizări mai reduse a acestui antibiotic în spitalele participante, față de alte categorii de antibiotice. Un procent asemănător al izolatelor rezistente se înregistrează și pentru G12, 49%, dar cu o tendință de scădere pentru perioada 2014-2018, $R^2=0,46$. Această valoare rămâne cea mai ridicată din UE/EEA și depășește de 2,95 ori media europeană.

- Rezistența la fluorochinolone a fost de 52,1%, aproape identică cu cea din 2018; nu se poate defini o tendință evolutivă pentru perioada analizată. Pentru izolatele comunicate de G12, nivelul rezistenței este de 55,3%. Este cel mai ridicat nivel al rezistenței dintre statele ce raportează date la EARS Net și depășește de 2,76 ori media europeană.
- Rezistența la aminoglicozide: izolatele au fost testate la amikacină (208 tulpini), gentamicină (200 tulpini) și tobramicină (185 tulpini), iar nivelurile de rezistență au fost de 38,5%, 47% și 44,9%. Nivelul de rezistență la aminoglicozide, 48,4%, este cel mai ridicat nivel înregistrat într-un stat participant la EARS Net, depășind de 4,21 ori media ponderată europeană. Pentru izolatele G12 procentul de rezistență a fost de 50,3%. 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 115 dintre cele 215 tulpini testate – 53,5% (52,4% pentru izolatele G12); a fost depășit nivelul comunicat de fiecare stat european în anul 2019, la fel ca în anii anteriori, iar media ponderată europeană de 3,24 ori. Nu s-au conturat tendințe evolutive pentru rezistența la carbapeneme, pe ansamblul datelor sau pentru izolatele G12.

Figura 37. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2019



- Multirezistență și rezistență extinsă (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme): toate cele 216 izolate au fost testate la minimum patru dintre aceste antibiotice (clase de antibiotice), iar 206 izolate au fost testate la toate acestea; rezultatele obținute au indicat:
 - 106 dintre tulpini au fost rezistente la cel puțin trei dintre aceste antibiotice, 49,1%, cel mai ridicat nivel din statele europene, ca în fiecare an din perioada 2012-2019; media ponderată europeană a fost depășită de 4,06 ori.
 - 80 din cele 206 izolate testate la toate antibioticele analizate au fost rezistente la fiecare dintre ele, 38,8%. Nouă dintre aceste izolate nu au fost testate pentru sensibilitate la colistin, ceea ce ridică problema lipsei alternativei terapeutice la acești pacienți
- Rata testării pentru sensibilitate la colistin a fost de 87%. Dintre cele 28 izolate netestate la colistin, 18 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 două tulpini rezistente provenind din București (1) și Timișoara (1); fiecare dintre acestea era sensibilă la cel puțin un alt antibiotic.

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 monoterapia 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 pneumonii asociate ventilației mecanice, infecții ale plăgilor postoperatorii, infecții sistemice sau meningite asociate unui șunt ventricular.

În anul 2019 toate cele 17 spitale au comunicat identificări de *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 278 tulpini, dintre acestea 201 fiind ale spitalelor G12. Tendința crescătoare pentru perioada 2012-2019 a fost mai evidentă pentru analiza asupra tuturor izolatelor, $R^2 = 0,78$ și mai puțin pentru izolatele G12, $R^2 = 0,57$. Datele obținute indică eficiența limitată a antibioticelor utilizate până de curând în tratamentul infecțiilor determinate de acest microorganism:

- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost testată pentru 277 izolate și a fost detectată la 88,4% dintre acestea. Acest nivel de rezistență ne plasează pe al 3-lea loc între statele ESAC Net, după Grecia și Croația, depășind de 2,74 ori media ponderată calculată pentru toate statele participante. În cazul izolatelor din spitalele G12 s-a obținut o rată a rezistenței de 87,5%. Nu există tendințe evidente nici pentru izolatele G12 și nici pentru totalul izolatelor.
- Rezistența la cipro/levofloxacină a fost testată pentru 276 izolate din 278, obținându-se un nivel de rezistență de 90,9%, care nu contribuie la conturarea unei tendințe evolutive pentru perioada analizată. Această rată a rezistenței ne plasează pe al 4-lea loc, depășind de 2,46 ori media ponderată pentru statele ESAC Net. Rata rezistenței pentru izolatele G12 a fost 91%, de asemeni fără o tendință evolutivă certă pentru perioada analizată.
- În privința aminoglicozidelor, în anul 2018 au fost testate gentamicina, tobramicina și amikacina. Pentru gentamicină rezistența a fost de 83,7%, iar pentru tobramicină rata rezistenței a fost de 67,1%. Analiza pentru toate testările la aminoglicozide a indicat o rată de rezistență de 82,6% al patrulea cel mai ridicat nivel înregistrat între statele ESAC Net, depășind de 2,5 ori media EARS Net. Pentru izolatele din spitalele G12, rata rezistenței la aminoglicozide a fost 82%. Nu sunt diferențe semnificative între nivelurile de rezistență ale

izolatelor din G12 și cele din celelalte spitale; nu există tendințe evolutive conturate nici pentru G12, nici pentru toate izolatele analizate.

- În ceea ce privește rezistența concomitentă la carbapeneme, chinolone și aminoglicozide, nivelul acesteia este unul ridicat, 79,6% pentru cele 275 izolate testate la toate cele trei clase de antibiotice; acest nivel este al patrulea cel mai ridicat dintre statele ESAC Net.
- Colistinul a fost testat pentru 252 izolate; au fost identificate patru izolate rezistente față de acest antibiotic „de salvare”, care proveneau toate de la pacienți îngrijiți la Cluj, fără o agregare temporală.

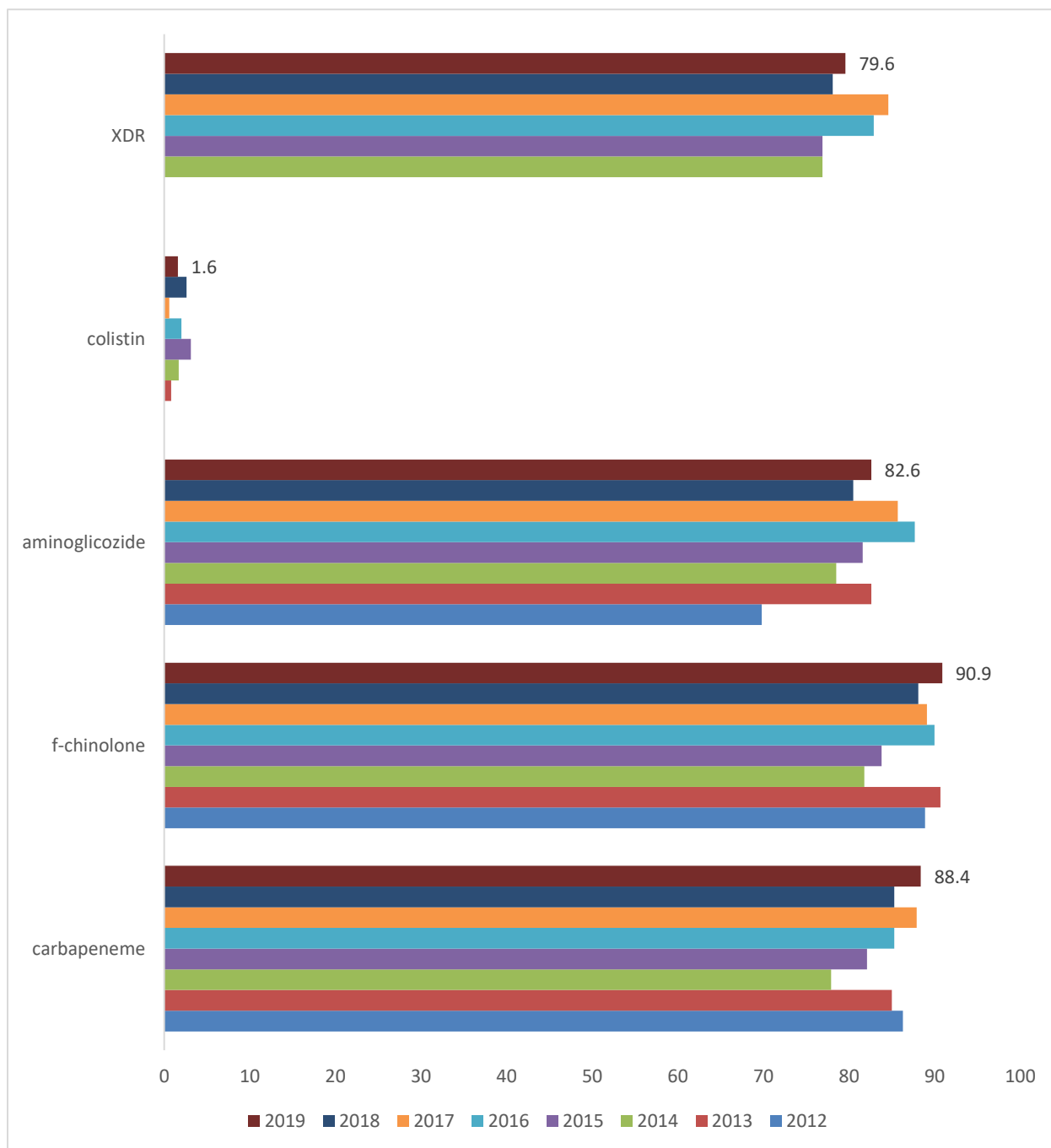
Discuții

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.

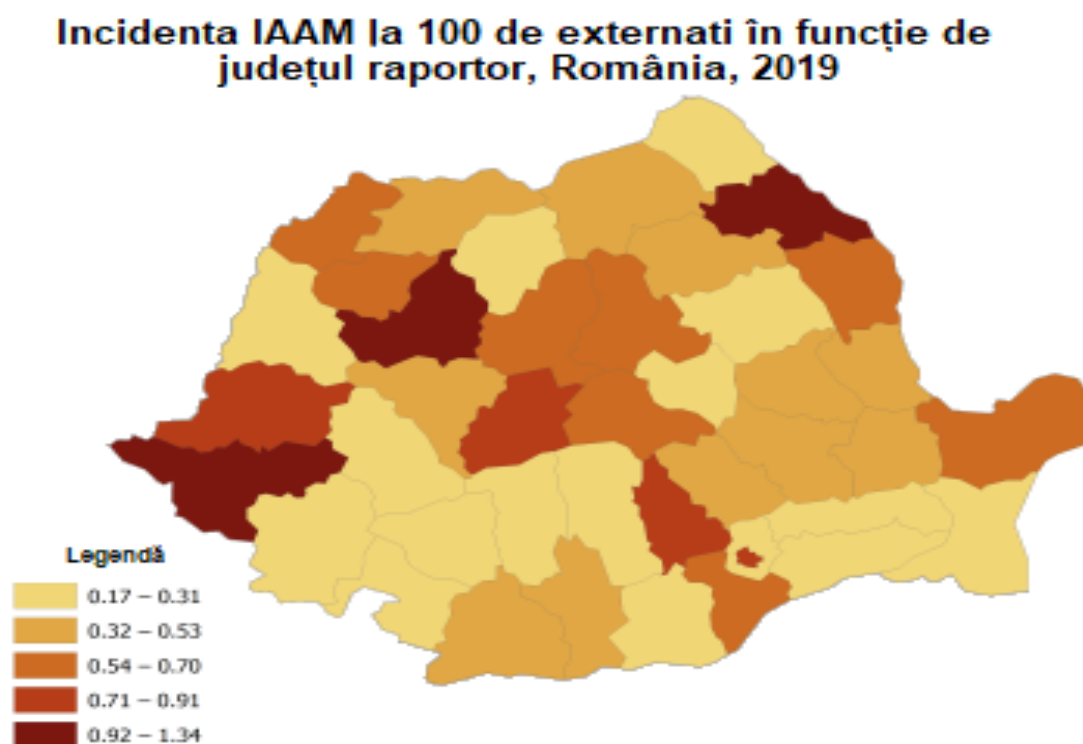
Figura 38. Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2019



3. Infecții asociate asistenței medicale

a. Analiza raportării statistice a infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM) 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 2019 la nivel național a fost de 0,63 % din totalul pacienților externati; datele comunicate arată diferențe între județe, cu niveluri mai ridicate acolo unde există spitale universitare mari/centre terțiare de îngrijire a pacienților, ceea ce se corelează cu o complexitate mai mare a cazurilor îngrijite, cu riscuri sporite de apariție a IAAM, dar posibil și cu o rată mai bună de raportare a acestor situații – figura 39.

Figura 39. Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale în România – 2019



Rezultatele înregistrate pentru anii **1995-2019** indică un nivel extrem de scăzut al incidenței cazurilor comunicate de IAAM – figura 40; la această situație au contribuit atât subdiagnosticarea,

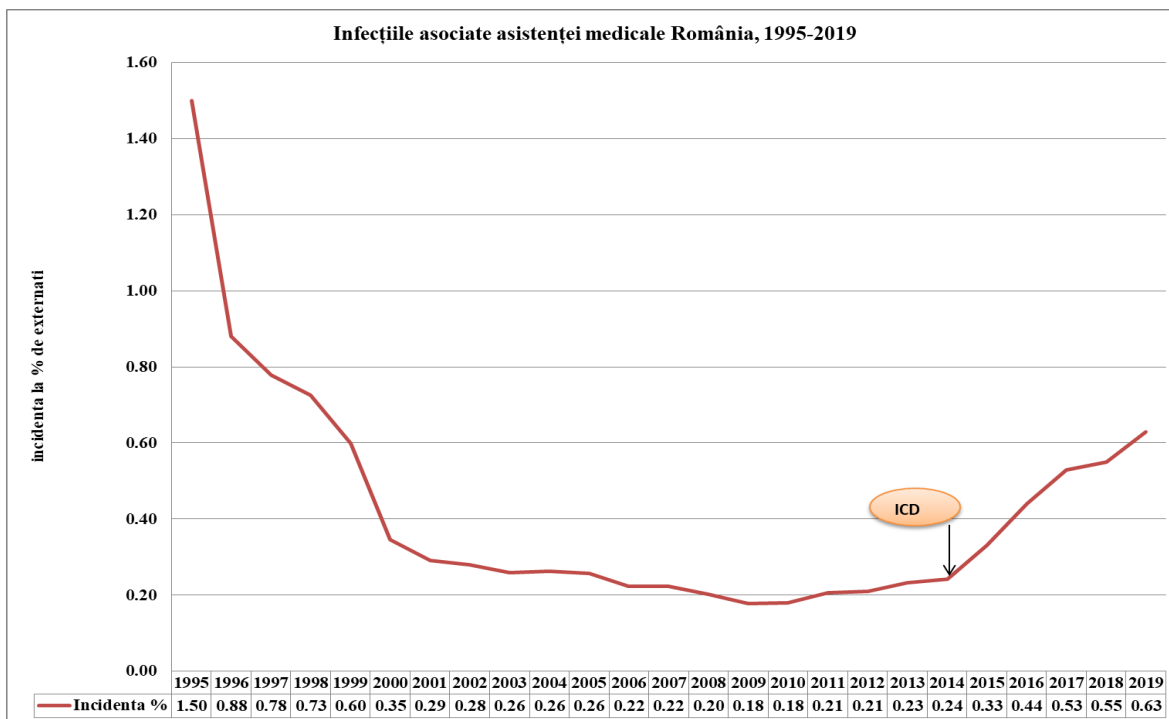
cât și subraportarea IAAM în spitalele din România. Decalajul față de incidența ponderată la nivel european, estimată la 4,1% în cadrul studiului PPS derulat de ECDC în perioada 2016-2017, se menține ridicat; totuși, se poate evidenția o tendință de creștere a numărului de cazuri raportate în perioada 2010-2019 – Tabelul 1, tendință care s-a accelerat începând cu anul 2015 odată cu implementarea sistemului de supraveghere național a infecțiilor cu *Clostridoides difficile*, ce a determinat o creștere a raportărilor IAAM de cauză digestivă.

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

AN	Total infectii	Septicemie	Respiratorii	Digestive	Urinare	Org. Genitale	Plaga Chir.	Cutanate	Alte
2005	10827	246	3963	949	1233	380	1833	783	1440
2006	10662	909	3048	948	1144	404	1797	1017	1395
2007	10019	313	3104	925	1401	372	1712	965	1227
2008	9677	483	2990	836	1491	281	1806	739	1051
2009	8583	492	3025	611	1302	222	1578	632	721
2010	8105	450	2745	619	1404	215	1793	483	661
2011	8463	610	2753	682	1506	173	1679	403	657
2012	8278	502	2744	687	1488	182	1565	320	790
2013	9296	718	2617	1417	1685	223	1636	293	707
2014	10630	752	2457	3022	1769	186	1542	296	606
2015	12316	959	2549	4074	1938	180	1724	268	624
2016	16175	1209	3063	5695	2419	233	2276	455	825
2017	19607	1304	3549	8019	2568	181	2297	834	840
2018	20236	1513	3727	8124	2670	213	2362	857	770
2019	23139	1675	4282	8752	3568	197	2777	1077	811

În anul 2019 au fost raportate cu 117,7% mai multe IAAM față de anul 2014, iar incidența calculată pe baza raportării statistice de către spitale a IAAM către DSP a fost 0,63 %, de asemeni în creștere față de anii precedenți. (Figura 40)

Figura 40. Incidența IAAM în România în perioada 1995-2019



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 – vezi figura 40; rolul ICD este confirmat de schimbarea ierarhiei diverselor sindroame infecțioase din cadrul IAAM în favoarea infecțiilor digestive începând din 2014 – Tabelul 1. Această situație se menține și pentru anul 2019 când infecțiile digestive au reprezentat 37,8% din totalul IAAM; procentul acestor cazuri este în ușoară scădere față de anii precedenți: 40,9% în 2017 și 40,1% în 2018, ceea ce se corelează cu o creștere a numărului de cazuri de IAAM cu alte localizări care au fost raportate. Dintre IAAM cu alte localizări, o creștere mai evidentă a numărului de cazuri raportate s-a înregistrat pentru infecții urinare și respiratorii, a căror pondere este considerată în general una ridicată între diversele tipuri de IAAM – tabelul 1. 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.

b. **Sistemul național de supraveghere al infecției cu *Clostridium difficile* (ICD)** a început implementarea 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 de cauză digestivă, 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.

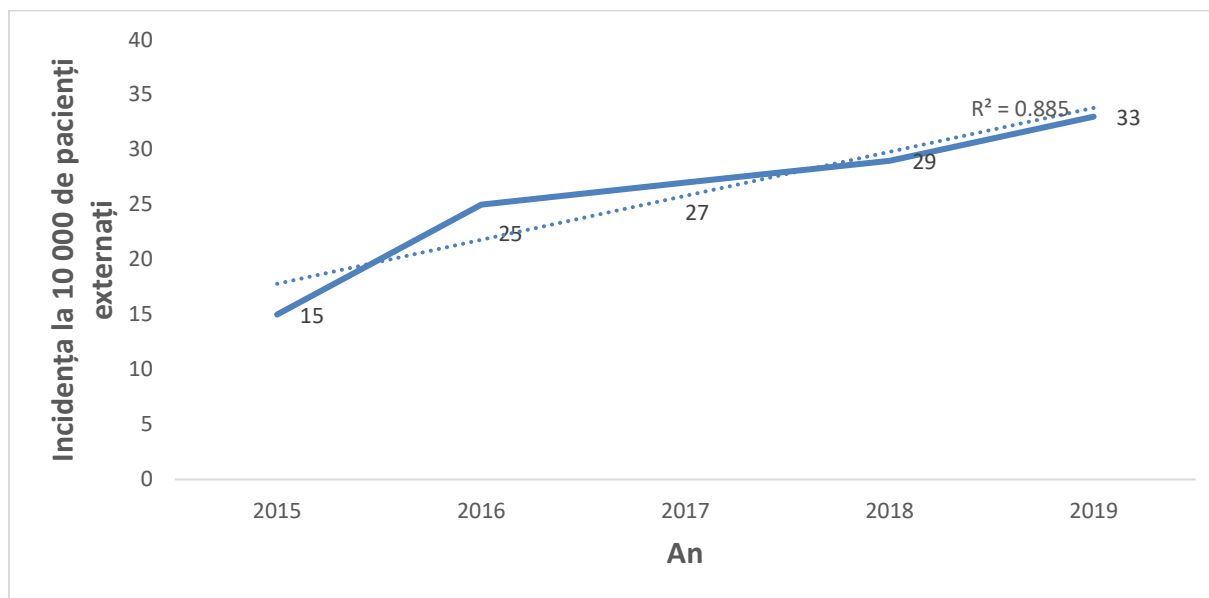
Principala sursă de infecție sunt pacienții cu ICD, dar se acumulează tot mai multe argumente privind rolul purtătorilor de *Clostridioides difficile*; calea dominantă de transmitere este cea fecal-orală, prin mână murdară contaminată cu spori.

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

În anul 2019 au fost comunicate în sistemul de supraveghere al ICD un număr de 12068 cazuri confirmate, cu 9% mai multe cazuri decât în anul 2018. Incidența calculată pentru anul 2019 a fost de 33 la 10.000 de pacienți externați, în creștere față de anii precedenți – figura 41.

Întrucât există și cazuri de ICD cu origine comunitară, un alt indicator utilizat este incidența raportată la populația României, care a fost de 62,3 episoade ICD raportate la 100.000 locuitori, în creștere cu 9,9% față de anul 2018, cu 21,4% față de 2017 (51,3 episoade la 100.000 locuitori) și cu 32,3% 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 41. Incidența cazurilor de ICD raportate de spitale în perioada 2015-2019

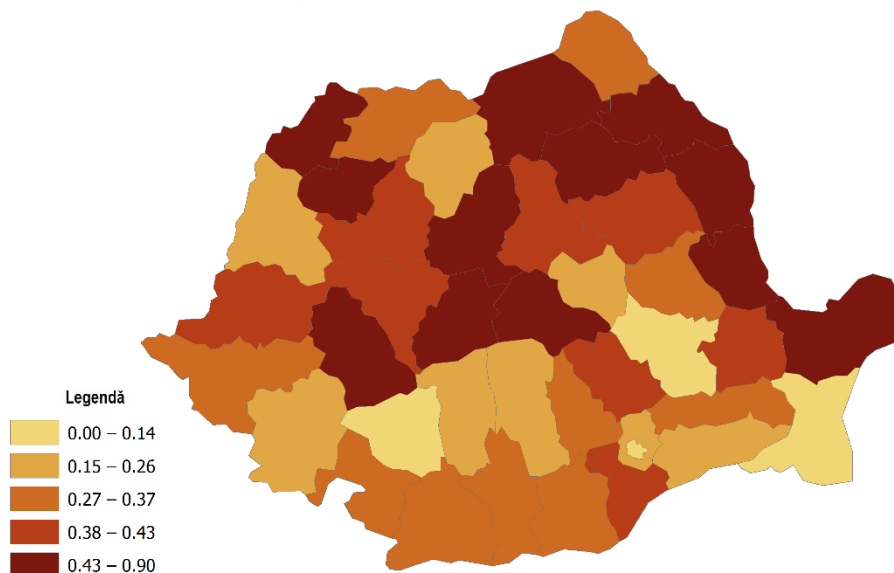


Mediana vârstei pacienților cu episoade de ICD raportate a fost de 68 de ani (0-97 ani), iar 51% dintre pacienți au fost de sex feminin.

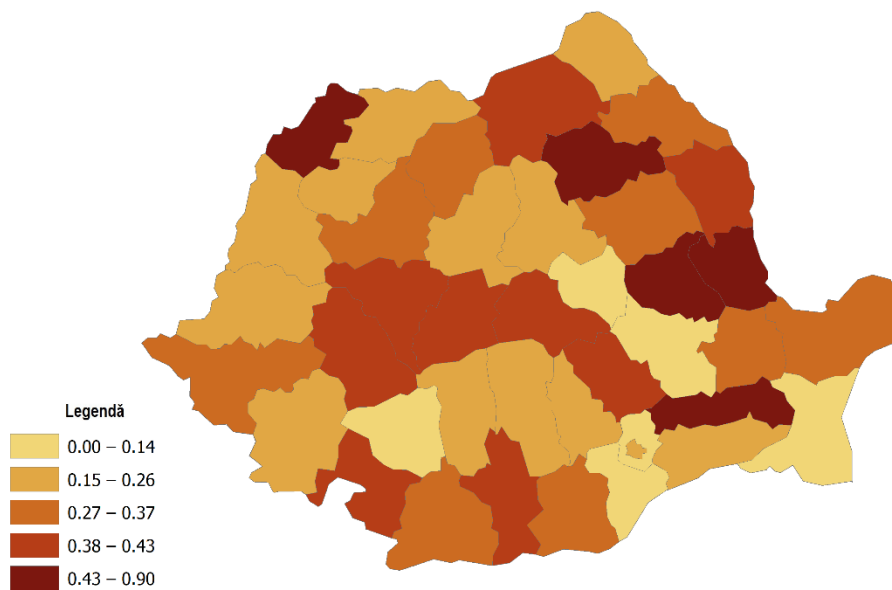
Distribuția incidenței ICD pe baza cazurilor raportate a evidențiat o creștere în 2019 față de anul precedent în cazul județelor Iași, Neamț, Mureș, Sălaj, Suceava și Vaslui și o scădere în cazul județelor Bistrița-Nasaud, Ialomița și Olt – figura 42.

Figura 42a,b. Distribuția geografică a incidenței ICD raportate de către spitale în 2018-2019

Incidența la 100 de externăți a cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România în anul 2019

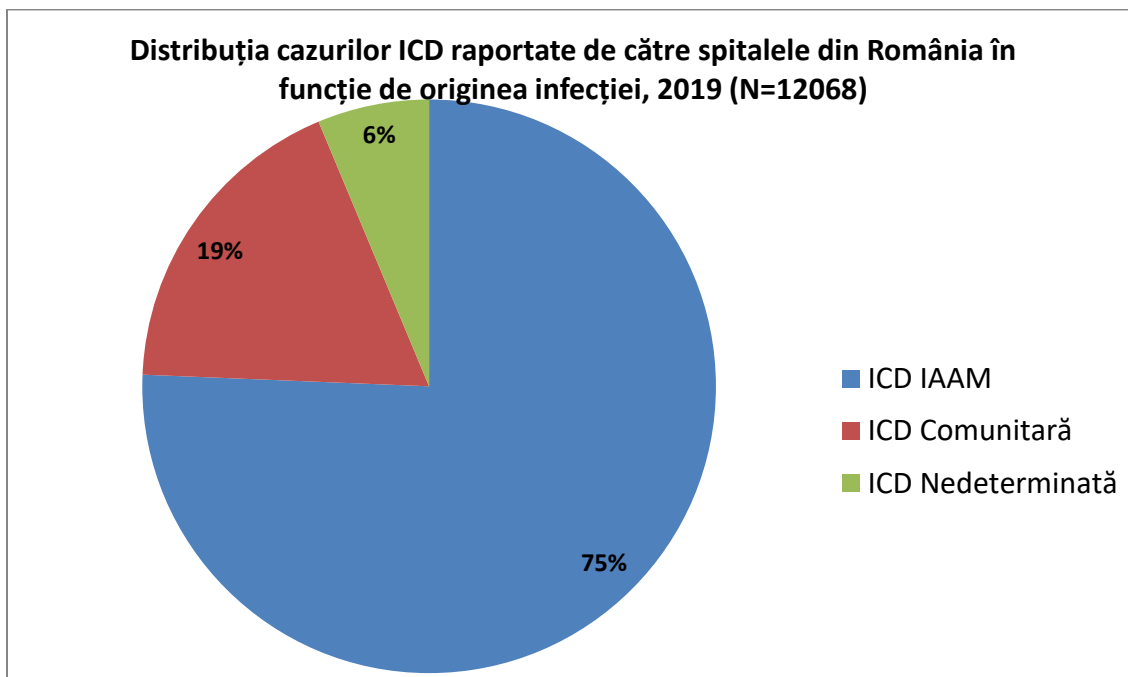


Incidența la 100 de externăți a cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România în anul 2018



Din totalul de 12068 de cazuri confirmate de ICD, 9006 (75%) au fost clasificate ca fiind infecții asociate asistenței medicale, 2330 (19%) infecții de origine comunitară și 732 (6%) infecții cu origine nedeterminată – figura 43.

Figura 43. Distribuția cazurilor de ICD raportate în funcție de originea infecției



Factorii de risc asociați ICD sunt prezentați în tabelul 2. Analiza comparativă cu anul 2018 arată că persistă o subevaluare importantă a rolului declanșator al administrării de antibiotice în perioada de trei luni anterior debutului simptomatologiei ICD, chiar dacă există o creștere ne semnificativă: 51% în 2019 față de 48% în 2018.

- Principalii factori de risc asociați ICD au fost internarea în ultimul an (60%), tratamentul antibiotic administrat în ultimele 3 luni anterior internării (51%), administrarea de antisecretorii gastrice (41%) și statusul de imunodeprinat (28%)
- Acești factori au ponderi semnificativ mai mari în cazul ICD IAAM comparativ cu ICD comunitară – tabelul 2.

Tabel 2. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de factorii de risc identificați și de originea infecției, România, 2019

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	6155	51	5044	56	746	32	365	50
Administrare antisecretorii gastrice	4931	41	4168	46	553	24	210	29
Administrare citostatice	489	4	409	5	41	2	39	5
Administrare imunosupresoare	440	4	362	4	48	2	30	4
Intervenții chirurgicale în ultimele 2 săptăm	775	6	737	8	19	1	19	3
Imunodepresii	3377	28	2818	31	388	17	171	23
Internare în ultimul an	7218	60	6202	69	502	22	514	70
Contact cu pacient ICD	204	2	180	2	20	1	4	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 (****). Analiza celor mai folosite clase de antibiotice administrate în cele trei luni care au premers declanșarea ICD au evidențiat predominanța cefalosporinele de generația a 3-a (45%) și a fluorochinolonele (26%). (tabel 3)

Tabel 3. Distribuția antibioticelor administrate anterior declanșării ICD în raport cu originea cazurilor, România, 2019

Clasa de antibiotice	Total ICD		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Fluorochinolon	1578	26	1348	27	160	22	70	19
Cefalosporine	110	2	96	2	8	1	6	2
Cefalosporine	2760	45	2470	49	169	23	121	34
Carbapeneme	551	10	517	11	9	2	25	9
Antibiotice cu risc major de	5032	82	4458	89	355	48	219	61
Aminopenicilin	97	16	71	14	204	28	60	17
Cefalosporine	22	0	11	0	11	1	0	0
Macrolide	28	5	20	4	59	8	18	5
Rifamicine	41	7	34	7	43	6	29	8
Izoxazolilpenic	61	1	54	1	6	1	1	0
Antibiotice cu risc mediu de	1761	29	1330	26	323	44	108	30
Tetraciclina	14	0	6	0	6	1	2	1
Sulfamide	101	2	84	2	13	2	4	1
Aminoglicozid	431	7	393	8	17	2	21	6
Linezolid	63	1	55	1	3	0	5	1
Colistin	86	1	82	2	2	0	2	1

Antibiotice cu risc scăzut de	695	11	620	12	41	6	34	9
--------------------------------------	-----	----	-----	----	----	---	----	---

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.

În cazul infecțiilor cu *Clostridioides difficile* asociate asistenței medicale, clasele de antibiotice administrate cel mai frecvent au fost aceleași, cefalosporinele de generația a 3-a (49%) și fluorochinolonele (27%), iar în cazul ICD de origine comunitară, pe primul loc s-au aflat aminopenicilinele ± inhibitori de beta-lactamaze (28%), urmate de cefalosporine de generația a 3-a (25%) și de fluorochinolone (22%); pentru fiecare dintre originile ICD există o dominanță a utilizării antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD – tabelul 3. Ponderile relative ale principalelor clase de antibiotice utilizate sunt aproape neschimbate față de anul 2018, cu excepția unei scăderi semnificative a proporției celor care au primit fluorochinolone, 26% față de 30%, $z=3,2$, $p=0,0012$.

Metodele de diagnostic utilizate au fost:

- detectarea toxinelor A și/sau B: 98%
- detecția genelor care codifică toxinele prin PCR: 2%. (tabel 4)

Tabel 4. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de modul de diagnostic, România, 2019

METODA DE DIAGNOSTIC	Număr cazuri	Procent (%)
Detecție de toxine A și/sau B	11724	97
Detecția genelor care codifică toxinele prin PCR	127	1.1
Colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	11	0.1
Detectare de toxine A și/sau B și detecție gene care codifică toxinele prin amplificare genică (PCR)	89	0,7
Detectare de toxine A și/sau B și colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	34	0,3

Detectare de toxine A și/sau B și examen histopatologic cu aspect caracteristic	27	0,2
Deteția genelor care codifică toxinele prin amplificare genică (PCR) și colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	18	0,1
Detectare de toxine A și/sau B, detecție gene care codifică toxinele prin PCR și colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	28	0,2
Detectare de toxine A și/sau B, colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă și examen histopatologic cu aspect caracteristic	10	0,1
Total	12068	100

Dintre toți pacienții înregistrați în sistemul de supraveghere, 1143 au decedat în timpul internării, reprezentând 9,5% din totalul cazurilor de ICD comunicate, similar anilor 2017-2018; rata deceselor a fost mai ridicată pentru cazurile asociate asistenței medicale, ca și în anii precedenți, 10,8% (977 decese din 9006 cazuri) față de cazurile cu origine comunitară, 4,8% (112 decese din 2330 cazuri), $p < 0,0001$. Marea majoritate a deceselor (75%) au fost raportate ca neavând legătură cu ICD.

În anul 2019 din cele 12068 cazuri ICD raportate, un număr de 733 au fost recidive (6,1%). Principalii factori de risc asociați cu recidiva ICD au fost internarea în ultimul an (96%), administrarea de antibiotice recent, altele decât metronidazol sau vancomicină (82%), administrarea de antisecretorii gastrice (37%) și status imunocompromis (35%) – (tabel 5).

Tabel 5. Distribuția cazurilor de ICD recidivate în funcție de factorii de risc asociați și clasificarea cazului, România, 2019

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 antisepticii	271	37	228	39	15	28	28	27
Administrare a tratamentelor	42	6	32	6	5	9	5	5
Administrare imunosupresoare	41	6	35	6	3	6	3	3
Intervenții chirurgicale în ultimele 2	30	4	25	4	1	2	4	4
Status de imunodeprimat	256	35	209	36	18	34	29	28
Internare în 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	429	69	334	78	39	46	56	51

Întrucât 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(****).

Pentru cazurile de ICD recidivante la care administrarea anterioară de antibiotice a fost un factor de risc se menține aceeași ierarhie a claselor de antibiotice folosite (tabel 6).

Tabel 6. Distribuția antibioticelor administrate anterior ICD recidivante în raport cu originea cazurilor, România, 2019

Clasa de antibiotice	Total ICD, din care		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Fluorochinolo	9	1	8	1	3	8	7	9
Cefalosporine generatia 2	1	2	1	2	0	0	0	0
Cefalosporine generatia 3	1	2	1	3	7	1	1	1
Carbapeneme	71	9	53	1	9	3	1	5
Antibiotice cu risc major de ICD	3	5	3	6	1	3	2	2
	41	7	08	3	1	0	2	9
Aminopenicili	7	1	5	1	7	1	1	1
Cefalosporine generatia 1	2	0	1	0	1	3	0	0
Macrolide	1	3	1	3	0	0	2	3
Rifamicine	6	1	5	1	5	1	3	4
Izoxazolilpeni	0	0	0	0	0	0	0	0
Antibiotice cu risc mediu de ICD	1	2	1	2	1	3	1	2
	52	5	23	5	3	5	6	1

Tetraciclina	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamide	6	1	6	1	0	0	0	0
Aminoglicozide	3	6	2	6	2	5	3	4
Linezolid	7	1	7	1	0	0	0	0
Colistin	1	2	1	2	0	0	0	0
Antibiotice cu risc scăzut de ICD	5 7	1 0	5 2	1 1	2	5	3	4

Dintre cei 733 de pacienți de ICD recidivantă comunicați, 694 s-au externat cu simptomatologie atenuată sau complet remisă, în timp ce 39 au decedat în timpul internării (5,3%); au fost diferențe ne semnificative statistic între rata deceselor în cazurile asociate asistenței medicale – 5,2% și cele comunitare – 5,7%. Două treimi dintre aceste decese au fost considerate de medicii curanți ca neavând legătură cu ICD.

Limitările sistemului de supravegherea a ICD au fost:

- Subraportarea cazurilor de ICD, în special a recidivelor, a căror pondere din totalul cazurilor este mult mai mică față de datele statistice existente conform cărora recidivele reprezintă 15-25% din totalul ICD; există o creștere ușoară a procentului de recidive raportat
- 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.

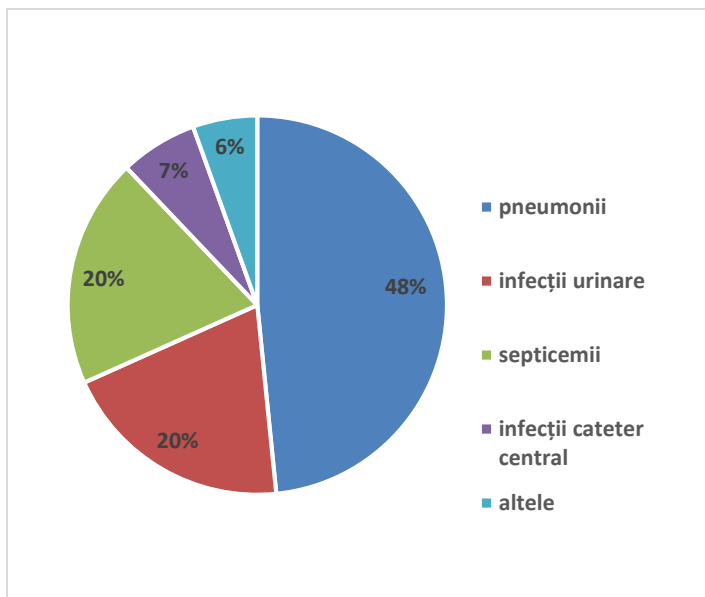
c. Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a IAAM

În cadrul acestui sistem au fost colectate date de la 9 spitale cu profil de urgență

Din **secțiile de terapie intensivă** participante la acest sistem de supraveghere au fost colectate date despre pacienții diagnosticați cu una dintre următoarele IAAM: septicemii (inclusiv infecții de cateter venos central), pneumonii, infecții urinare, infecții ale plăgii postoperatorii

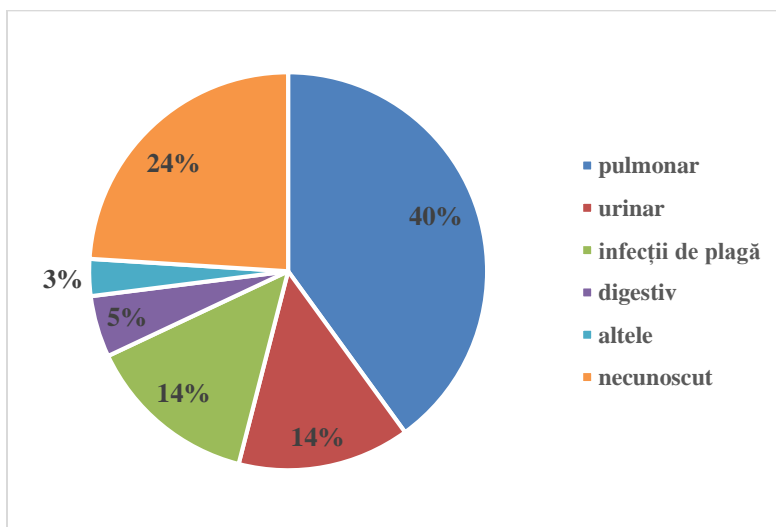
pentru anumite intervenții: colectomii, colecistectomii, laminectomii, operații cezariene, histerectomii și protezări articulare, alte sindroame. Au fost comunicate 1255 cazuri de astfel de IAAM, cele mai frecvente fiind pneumoniile (48,4%), infecțiile urinare (19,9%) și septicemiile (19,6%) – figura 44.

Fig. 44. Sindroamele infecțioase asociate asistenței medicale în secțiile ATI sentinelă, 2019



Focarul septic primar cel mai frecvent identificat în cazul septicemiilor a fost cel pulmonar, în 40% din cazuri – figura 45.

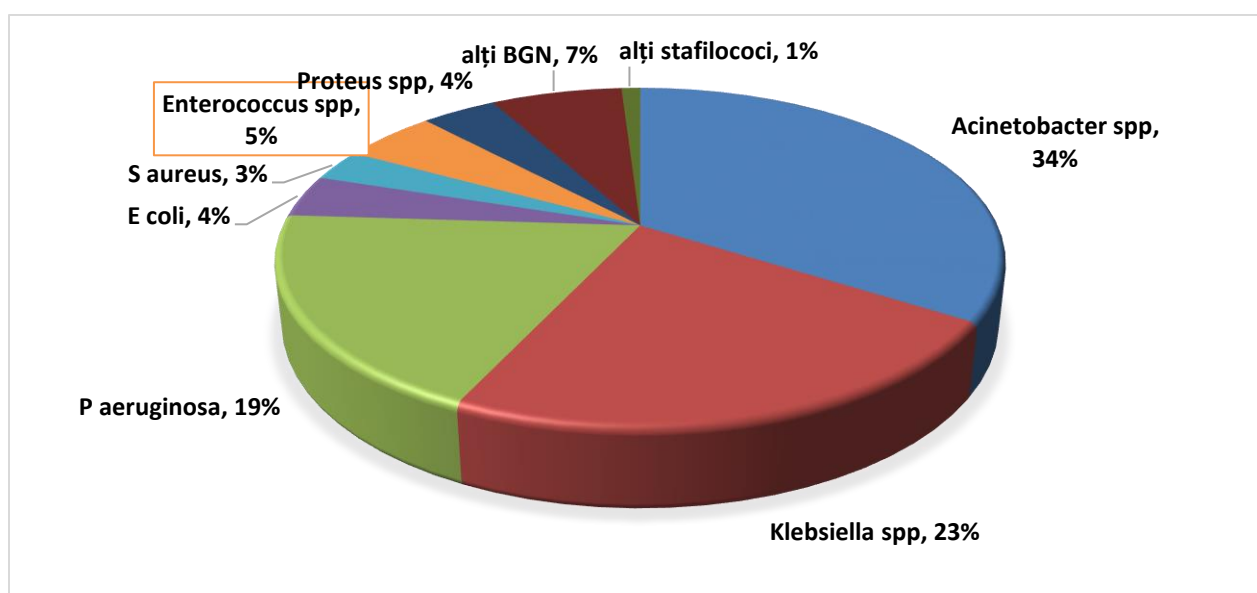
Fig 45. Originea septicemiei în cazurile de IAAM din secțiile ATI sentinelă, 2019



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

- mediana vârstei pacienților cu IAAM a fost de 63 de ani
- mediana duratei dintre data internării și data debutului a fost de 11 zile
- mediana duratei spitalizării a fost de 22 zile
- 91% dintre IAAM au apărut la pacienți care fuseseră/erau purtători ai unui dispozitiv medical

Figura 46. Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinela, 2019



Etiologia a fost dominată de bacili Gram–negativi, care au reprezentat 91% dintre germeni izolați – figura 46. 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.

- cazurile provenind din secțiile de chirurgie

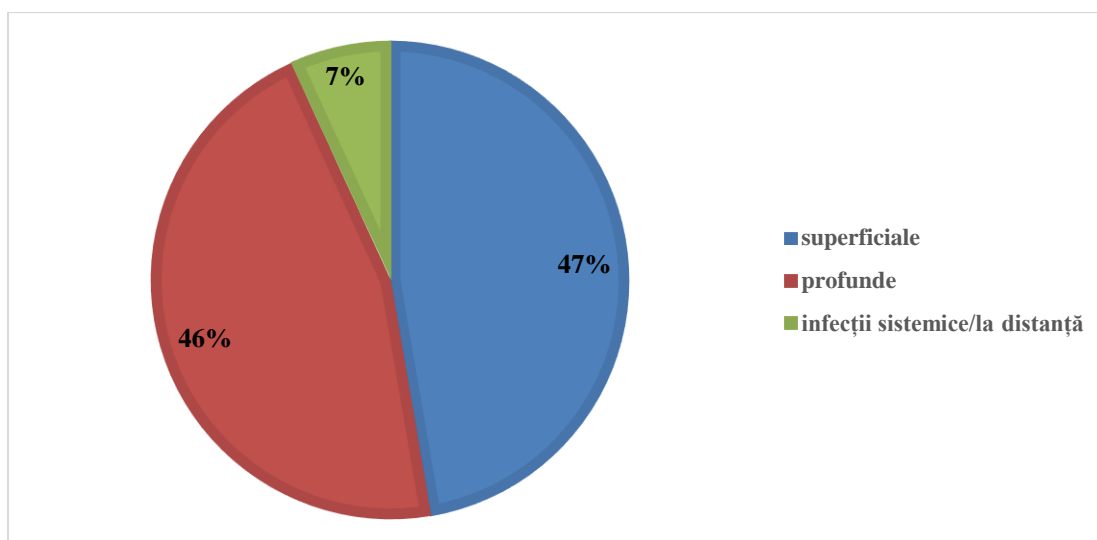
Din aceste secții au fost comunicate un număr de 1666 cazuri de infecții ale plăgii operatorii.

Datele înregistrate au fost:

- Nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative privind distribuția pe sexe a cazurilor comunicate

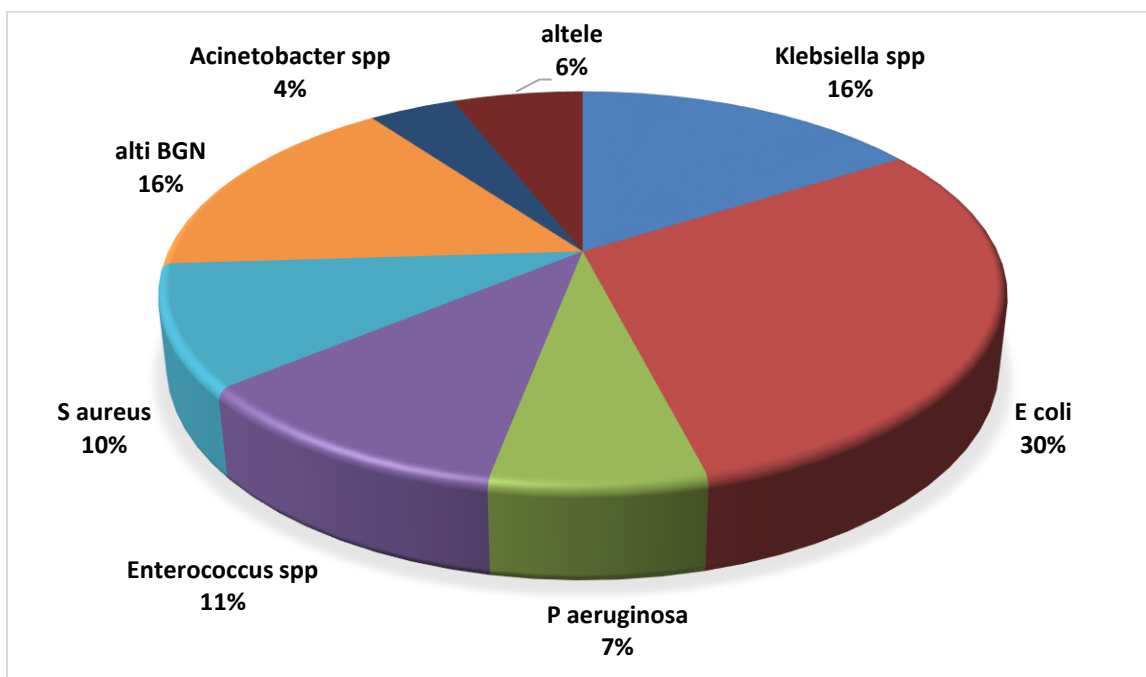
- Media de vârstă a pacienților a fost de 58 de ani pentru paciente și 62 de ani pentru pacienți
- Mediana duratei dintre momentul intervenției și debutul IAAM a fost de 8 zile
- mediana duratei spitalizării a fost de 21 zile
- la 41,2 % din cazuri exista un dispozitiv medical înainte de apariția IAAM
- Nu există diferențe semnificative statistic privind rata de apariție a infecțiilor de plagă în funcție de tipul de intervenție
- Incidența infecțiilor superficiale și profunde ale plăgii operatorii a fost aproape similară, 47,3% respectiv 45,9% - figura 47.

Figura 47. Infecții de plagă comunicate de secțiile de chirurgie-santinelă, 2019



Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate și a fost dominată de bacterii Gram negative, 79% din gemenii izolați, în principal *Escherichia coli* (30%) și *Klebsiella pneumoniae* (16%) - figura 48. Rezistența la antibiotice a germenilor izolați au fost apropiate de cele comunicate în cadrul sistemului de supraveghere european, EARS-Net.

Figura 48. Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-santină, 2019



CONCLUZII

1. În România consumul de antibiotice este ridicat și în creștere

Consumul de antibiotice este în continuare ridicat și s-a reluat tendința de creștere existentă pe intervalul 2011-2015; volumul consumului din 2019 este cu 6,5%-6,7% peste cele din 2016-2017. Cu 27,26 DDD/1000loc/zi, avem în 2019 al 3-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 și în scădere

Deși de câțiva ani a fost tras un semnal de alarmă în privința îmbolnăvirilor determinate de *Clostridioides difficile*, iar infecțiile cu germeni multirezistenți sunt frecvent semnalate, s-a accentuat utilizarea preferențială a categoriilor de antibiotice cu spectru larg, a celor puternic

inductoare de ICD și s-a redus utilizarea celor cu spectru îngust și/sau de primă linie: indicele consumului preferențial de antibiotice cu spectru larg a atins cea mai ridicată valoare pentru perioada 2011-2019, nu a scăzut consumul de chinolone, ponderea antibioticelor de primă linie a scăzut la un minim pentru perioada 2011-2019, ceea ce ne îndepărtează de obiectivul propus de OMS, de a reprezenta 60% din totalul antibioticelor utilizate în 2023.

3. În România datele disponibile indică un nivel extrem de ridicat al rezistenței bacteriene.

Pentru mai multe bacterii patogene, nivelul rezistenței la antibiotice în România este în continuare unul dintre cele mai ridicate din Europa (ex: *P aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, MRSA). S-au menținut/au apărut și alte scăderi ușoare ale nivelurilor de rezistență pentru bacterii implicate în infecții comunitare (*E coli*, *S pneumoniae*) 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 este susținută de rezultatele raportate de spitalele participante la sistemul de supraveghere a IAAM.

4. În România numărul de infecții cu *Clostridioides difficile* și de IAAM comunicate este creștere, dar încă rămâne subraportat

Cu toate că s-au înregistrat creșteri ale numărului de infecții raportate, atât în privința ICD, cât și a IAAM (număr total, pneumonii, infecții de părți moi), fenomenul subraportării rămâne unul important, ceea ce împiedică recunoașterea dimensiunilor acestor situații clinice, stabilirea unui răspuns adecvat și evaluarea eficienței măsurilor de prevenire și control.

5. În România, educarea personalului medical și a publicului nespecialist rămâne un deziderat permanent

Formarea personalului medical poate crește calitatea prescrierii antibioticelor (incluzând reducerea excesului de antibiotice) și contribuie la limitarea transmiterii bacteriene; educarea publicului nespecialist poate contribui la atingerea aceluiași obiective, prin reducerea utilizării de antibiotice fără prescripție medicală și evitarea gesturilor care cresc riscul de transmitere bacteriană.