

CARMIAAM-ROM 2020

**(Consumul de antibiotice, Rezistența Microbiană și Infecții Asociate Asistenței
Medicale în România - 2020)**

INTRODUCERE

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 for 2020. Stockholm: ECDC; 2021. Stockholm, November 2021
- ESAC-Net Interactive Database. Accesat la adresa de internet: [Antimicrobial consumption database \(ESAC-Net\) \(europa.eu\)](https://europa.eu/antimicrobials/)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2020 data. Stockholm: ECDC; 2022. Stockholm, January 2022
- 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 noua 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 asistenței medicale și Monitorizare a utilizării antibioticelor și Antibiotico-Rezistenței. Realizarea raportului a fost coordonată de către Institutul Național de Sănătate Publică.

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 asistenței 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 AWaRe propusă de 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 au indicat o reluare a creșterii consumului, în special pentru grupele de antibiotice de rezervă și de salvare, cu consecințe negative asupra rezistenței bacteriene în special a bacteriilor implicate în IAAM.

Situația din anul 2020 a fost una influențată semnificativ de evoluția pandemiei COVID-19.

REZUMAT

Raportul CARMIAAM 2020 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și IAAM în România. Alături de prezentarea datelor pentru anul 2020, raportul identifică și tendințe evolutive pentru perioada 2011-2020.

Consumul de antibiotice. Consumul total de antibiotice în anul 2020 a scăzut cu 3% față de anul 2019, fiind de 26,42 DDD/1000 loc/zi, cu 3,5% mai mult față de anii 2016-2017. Această reducere a consumului este mult mai mică față de cea înregistrată în anul 2020 de aproape toate statele din UE/EEA; media ponderată a consumului de antibiotice în anul 2020 la nivel european a scăzut cu 15,5% față de anul anterior, în condițiile pandemiei SARS-CoV-2, când patologia infecțioasă a fost dominată de o infecție virală, iar numărul de intervenții chirurgicale electivă s-a redus, și în consecință și profilaxiile antibiotice perioperatorii. Diferența dintre consumul național și media ponderată europeană a crescut de la 6,4 DDD/1000loc/zi la 8,8 DDD/1000 loc/zi. Acest consum ne menține pe locul al 3-lea, în urma Greciei și a Ciprului. În Primele trei grupe de antibiotice au fost penicilinele – 40,4%, macrolidele – 17,8% și cefalosporinele – 16,7%; se observă creșterea ponderii macrolidelor, urmare a utilizării nejustificate pe scară largă a azitromicinei în tratamentul COVID-19. Chinolonele au coborât pe al patrulea loc, cu 11,8%, situație explicată atât de ponderile relative ale claselor de antibiotice, cât și de scăderea consumului cu 0,20 DDD/1000 loc/zi. Majoritatea indicatorilor de calitate a utilizării antibioticelor arată îngrijorător, iar unii dintre ei s-au deteriorat și mai mult în anul 2020:

a) pentru consumul total de antibiotice: proporția de antibiotice de primă linie din totalul consumului a scăzut și mai mult, la 50% față de 52% în anul precedent și 61,6% în 2011. Tendința de scădere a acestei proporții este stabilă pentru perioada 2011-2020, $R^2=0,92$ și face improbabilă atingerea obiectivului stabilit de OMS, de minim 60% din consum în anul 2023. Consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridioides difficile* (ICD) a fost 7,72 DDD/1000loc/zi, în scădere cu 1,07 DDD/1000loc/zi față de anul precedent; el are în continuare o pondere ridicată din totalul total de antibiotice, de 29,2%.

b) pentru consumul ambulatoriu de antibiotice: indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a atins valoarea de 4,92, cu tendință certă de creștere pe intervalul 2011-2020, $R^2=0,98$ și are a 8-a cea mai ridicată valoare între statele UE; această evoluție este explicată de continuarea scăderii utilizării de antibiotice cu spectru îngust: peniciline și cefalosporine de generația 1 și de creșterea utilizării azitromicinei.

c) pentru consumul spitalicesc de antibiotice: a doua cea mai ridicată valoare din statele UE/EEA a indicatorului de utilizare a antibioticelor cu risc major de selectare de bacterii MDR/XDR: 55,1% față de o medie europeană de 38,6%. Evoluții favorabile au fost reprezentate de stabilizarea consumului de colistin, creșterea utilizării tetraciclinelor și a fosfomicinei orale.

Rezistența bacteriană la antibiotice. Rezultatele au fost obținute prin analiza tulpinilor izolate de la pacienți cu infecții invazive (hemoculturi și culturi LCR), testate în 16 spitale din România.

Numărul de izolate a scăzut cu 29% față de anul anterior, în condițiile pandemiei SARS-CoV-2, când în spitalele de boli infecțioase participante la această rețea (5 din 16 spitale) s-au îngrijit aproape exclusiv pacienți cu COVID-19; totuși numărul de izolate de *Acinetobacter* a crescut, iar cel de *K. pneumoniae* a scăzut mult mai puțin față de această medie, probabil prin circulația mult mai facilă în spitale. 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 aproape similare (MRSA) sau au continuat să scadă (*E coli* pentru cefalosporine, aminoglicozide, MDR; *S aureus* pentru rifampicină); în același timp nivelurile rezistenței bacteriene pentru bacterii implicate majoritar în infecții asociate asistenței medicale au continuat să crească (enterococi rezistenți la vancomicină, *Acinetobacter baumannii* la toate antibioticele testate, *Klebsiella pneumoniae* la carbapeneme). O situație particulară o are *P. aeruginosa* a cărei sensibilitate la beta-lactamine antipiocianic și la aminoglicozide a crescut cu 6-10%.

Probleme majore sunt:

a) MRSA este pentru primul an la al doilea cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net (în perioada 2012-2019 fusese cel mai ridicat nivel), reprezentând 47,4% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; este un nivel de 2,84 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 patrulea an consecutiv la un nivel sub 50%.

b) O problemă emergentă este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în intervalul 2012-2020, aceasta a crescut semnificativ, de la 2,9% la 41,7%; în prezent nivelul de rezistență este acum al patrulea cel mai ridicat dintre statele UE/EEA.

c) Pentru unii bacilii Gram-negativi frecvent implicați în infecții asociate îngrijirilor medicale, rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) este în creștere și extrem de frecventă: pentru *A. baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 93,6%, iar multirezistența 89,4% (al 3-lea loc pentru ambii indicatori între statele EARS Net), iar izolatele de *K. pneumoniae* cu rezistență la carbapeneme au reprezentat 47,5%, care ne menține pe al 2-lea loc între statele EARS Net, depășind de 4,75 ori media europeană. În schimb, rezistența la antibiotice a *P. aeruginosa*, chiar dacă se menține la niveluri ridicate, a scăzut cu 6-10% la toate antibioticele de linia 1 și 2 analizate; cu această scădere nivelurile de rezistență au coborât de la cele mai ridicate raportate de statele EARS Net, la locurile 2-3 (cu excepția aminoglicozidelor). Unul dintre foarte puținele antibiotice constant active împotriva acestor specii bacteriene rămâne colistinul; față de acesta s-a înregistrat 38,8% rezistență pentru izolatele de *Klebsiella pneumoniae* rezistente la carbapeneme.

d) Multirezistența la antibiotice a principalelor *Enterobacterales* a evoluat divergent: s-a menținut la nivel ridicat pentru *K. pneumoniae*, 46,5%, al 3-lea nivel între statele EARS Net și a continuat să scadă pentru *Escherichia coli*, 5,1%, al 14-lea nivel între statele EARS Net, sub media

europăană de 5,7%. În ceea ce privește evoluțiile favorabile, continuă reducerea rezistenței la aminoglicozide, la cefalosporine și a multirezistenței *E. coli*, și se constată o stabilizare a nivelului de MRSA. Diferențele regionale ale rezistenței *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* și *Acinetobacter* tind să se estompeze, multe dintre cele existente anterior nemaivând semnificație statistică. Totuși, analiza regională reflectă utilizarea preferențială a unor antibiotice, cât și o diferență a structurii eșantioanelor de spitale participante. Diferențele de niveluri de rezistență între spitalele de boli infecțioase și celelalte spitale înregistrate anterior pentru *K. pneumoniae* s-au atenuat în 2020, probabil o consecință a afecțiunilor îngrijite în primele în condiții de pandemie.

Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) rămân și în 2020 o patologie mult subestimată în România, cu o incidență de 1,04% din totalul pacienților externați, pe baza raportărilor statistice a majorității spitalelor din România. Există totuși o creștere continuă a incidenței și a numărului de IAAM raportate în perioada 2012-2020, accelerată după anul 2016; în 2020 au fost comunicate 23.208 cazuri, de 2,8 ori mai multe față de valoarea minimă înregistrată în anul 2012. În anul 2020 infecțiile respiratorii au fost cele mai frecvent raportate (37%), de 2 ori mai multe decât în anul 2019, situație explicabilă în contextul pandemiei COVID-19 (infecții cu SARS-CoV-2 și pneumonii bacteriene asociate asistenței medicale la pacienți ventilați invaziv); pe parcursul anului 2020 au fost comunicate 2.698 focare de COVID-19 în spitale și centre rezidențiale, 34% dintre acestea fiind înregistrate în noiembrie 2020. Infecțiile respiratorii au depășit infecțiile digestive (30%) pentru prima dată începând cu anul 2014, perioadă în care raportarea acestora din urmă a fost facilitată de funcționarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridioides difficile* (ICD). Numărul infecțiilor digestive raportate în anul 2020 a fost de 7.003 episoade, cu 20% mai puțin decât în 2019, inversând astfel tendința continuă de creștere a acestor infecții, înregistrată în intervalul 2014-2019. Numărul de cazuri de ICD raportate a fost de 6.126, cu 48% mai puține față de anul 2019; la această situație au contribuit: reducerea numărului de internări cu 38%, subraportarea accentuată în condiții de pandemie, cu alocarea prioritară a resurselor umane către managementul COVID-19 și reducerea procentuală a utilizării antibioticelor cu cel mai mare risc de a declanșa ICD. Faptul că subraportarea ICD s-a accentuat este nivelul mult prea redus al recidivelor comunicate din totalul episoadelor ICD (4,1%), încă și mai redus față de anul 2019 (6,1%), $p < 0,0001$. Problema gravă reprezentată de ICD este ilustrată de rata de decese, de 12%. Pentru toate celelalte sindroame infecțioase asociate asistenței medicale numărul de cazuri raportate a scăzut, în condițiile în care numărul de pacienți internați în spitalizare continuă a fost semnificativ mai redus (cu 38%). 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: Cu toate că în anul 2020 consumul de antibiotice a scăzut cu 3% față de 2019, această situație poate fi considerată o șansă ratată în privința unei reduceri mult mai substanțiale, așa cum s-a întâmplat în aproape toate statele UE/EEA. Majoritatea indicatorilor de calitate a utilizării antibioticelor au continuat tendința de degradare: scăderea proporției de antibiotice de prima

linie, creșterea ponderii celor cu spectru larg în comunitate, respectiv a celor cu risc major de a selecta rezistență bacteriană în spitale. Acest fenomen pare o consecință a reducerii interesului pentru informarea publicului nespecialist și a unei formări deficitare a medicilor.

Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice au crescut pentru germeni cu circulație majoritar spitalicească și au rămas relativ constante pentru germeni cu circulație importantă comunitară, consecință a reducerii consumului de antibiotice orale cu 12-13% în perioada 2016-2017 față de anul 2015. Nivelul rezistenței *E. coli* a scăzut semnificativ iar procentul de MRSA s-a stabilizat. Exista o tendință de creștere a raportării IAAM la nivel național, dar progresele sunt încă limitate. Numărul de ICD comunicare a scăzut, în condițiile scăderii numărului de internări, a unei subraportări în condițiile activității din timpul pandemiei COVID-19, dar și a unei ușoare reduceri a ponderii reprezentate de consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa ICD, din totalul consumului de antibiotice. Diferențele semnificative privind rezistența bacteriilor izolate în spitale monodisciplinare/de boli infecțioase și în spitale generale s-a estompat în condiții de pandemie, cu îngrijirea pacienților cu infecții comunitare, altele decât COVID-19 în spitale generale.

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 2011-2020, așa cum figurează în bazele de date ale ESAC-Net.

Pentru al doilea an consecutiv, datele înregistrate în 2020 a fost analizat în mod diferențiat pentru farmaciile de spital și cele cu circuit deschis; această abordare a fost posibilă datorită reducerii aparente a fenomenului eliberării de antibiotice pentru uz spitalicesc prin farmaciile cu circuit deschis. Existența datelor astfel defalcate a permis analiza calității prescrierii de antibiotice și în spitale pentru perioada 2019-2020.

Preliminarii tehnice

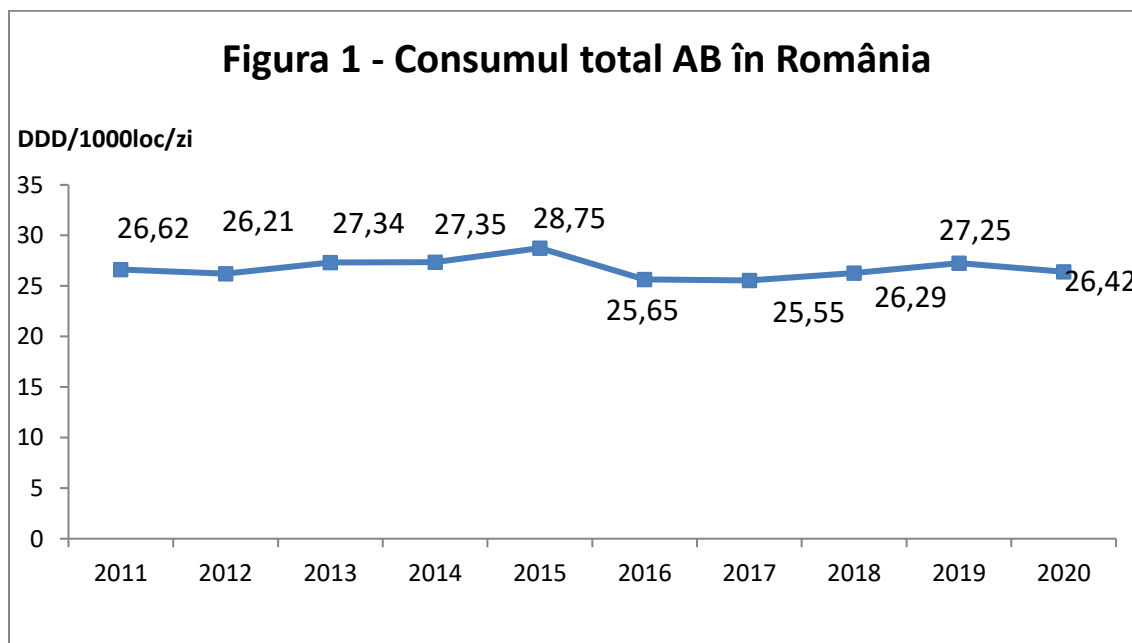
- cantitatea de antibiotice utilizată a fost exprimată în DDD (*defined daily dose*)/1000 loc/zi; pentru fiecare antibiotic a fost folosită valoarea DDD-ului din versiunea actualizată a ATC/DDD. Pentru a crește concordanța dintre DDD și dozele zilnice utilizate în mod curent în prezent au fost recalulate cantitățile consumate în perioada 2011-2019.
- 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 cantitatea rambursată. 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 J01 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 19,248 milioane de locuitori la 1 iulie 2020, conform Eurostat
- au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice pentru anul 2019 un număr de 29 de state: statele membre UE, Norvegia și Islanda.

A. Consumul total de antibiotice

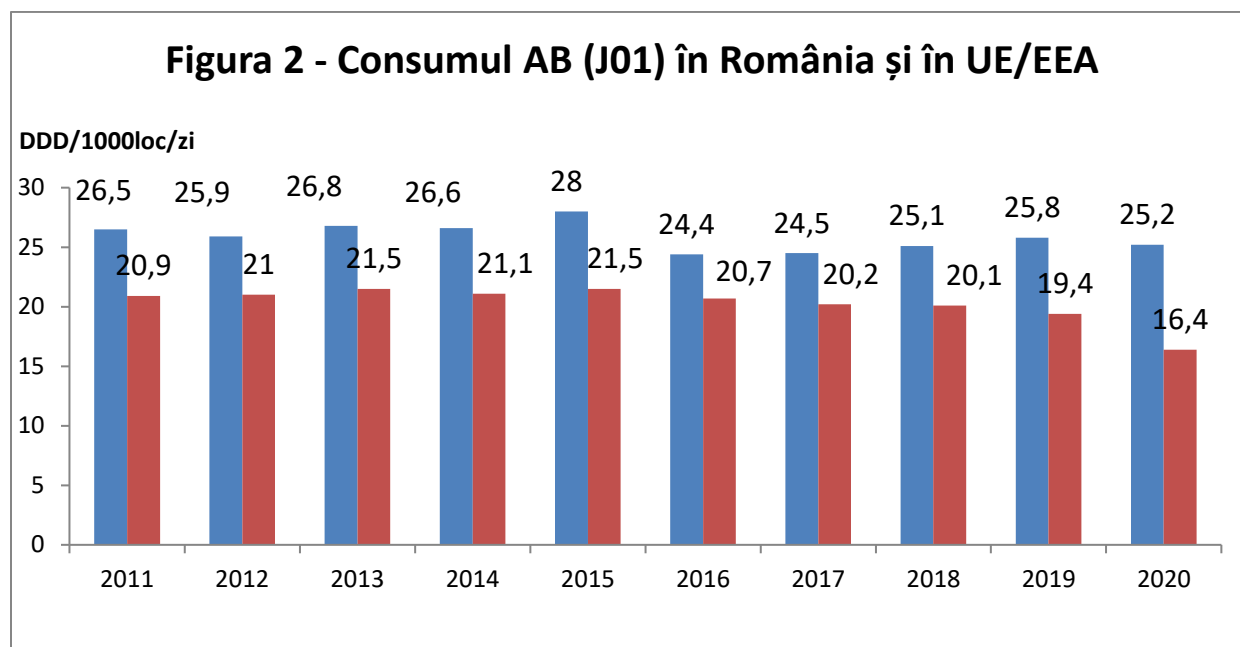
Pentru anul 2020, consumul total de antibiotice a fost de 26,42 DDD/1000 loc/zi, în scădere cu 3% față de anul precedent. Deși anul 2020 a fost dominat de o patologie infecțioasă virală, infecția cu SARS-CoV-2, ceea ce a reprezentat o premiză pentru reducerea consumului de antibiotice, acesta a diminuat cu doar 3% față de anul 2019 - Figura 1.

Datele ESAC Net indică faptul că nivelul consumului din România în anul 2020 pentru antibioticele din categoria J01 (pentru care avem posibilitatea comparației) a fost al treilea ca mărime între statele participante și depășea cu 53,7% media europeană - Figura 2; dintre toate statele care au raportat date, doar Grecia și Cipru au înregistrat consumuri mai mari decât România în anul 2020.



Se observă creșterea decalajului între consumul național și media statelor UE/EEA, în condițiile în care consumul de antibiotice a scăzut semnificativ la nivel european în primul an al pandemiei COVID-19, dar nu și în România; în 2020 doar Bulgaria a înregistrat o creștere a consumului de antibiotice.

Din totalul consumului de antibiotice din 2019, cel comunitar a reprezentat 94,3%, iar cel spitalicesc 5,7%.

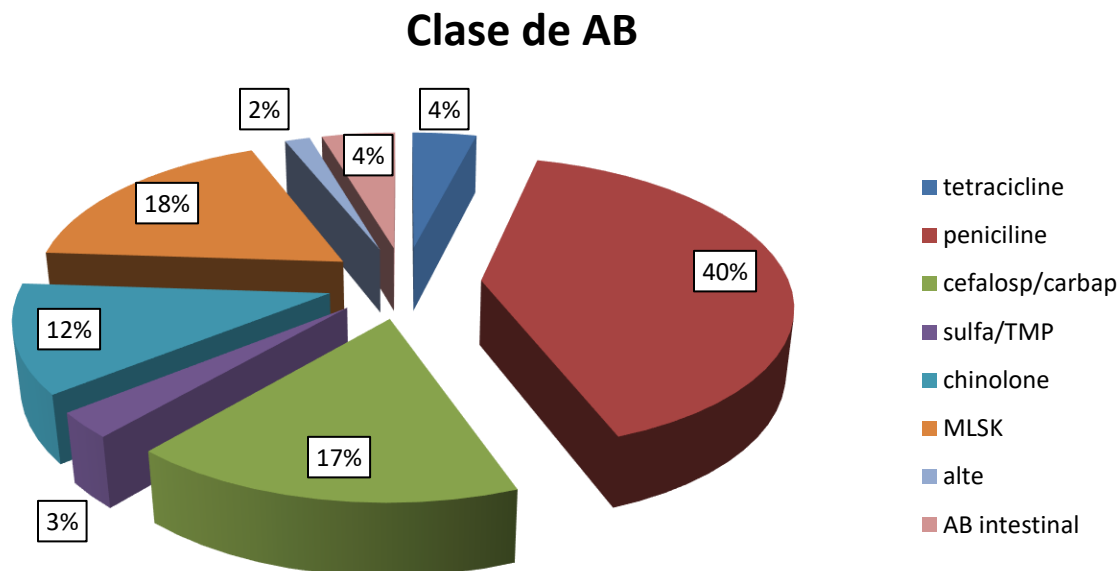


B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

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

- Tetracicline (J01A) – 1,05 DDD/1000loc/zi
- Peniciline (J01C) – 10,67 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 4,50 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,74 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) – 4,71 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,13 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,25 DDD/1000loc/zi;
- Antibiotice rar folosite (fenicoli, aminoglicozide) – 0,16 DDD/1000loc/zi
- Antibiotice neresorbabile sau cu indicație pentru infecții digestive (din A07, metronidazol oral) – 1,20 DDD/1000 loc/zi

Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Tetraciclina (J01A)

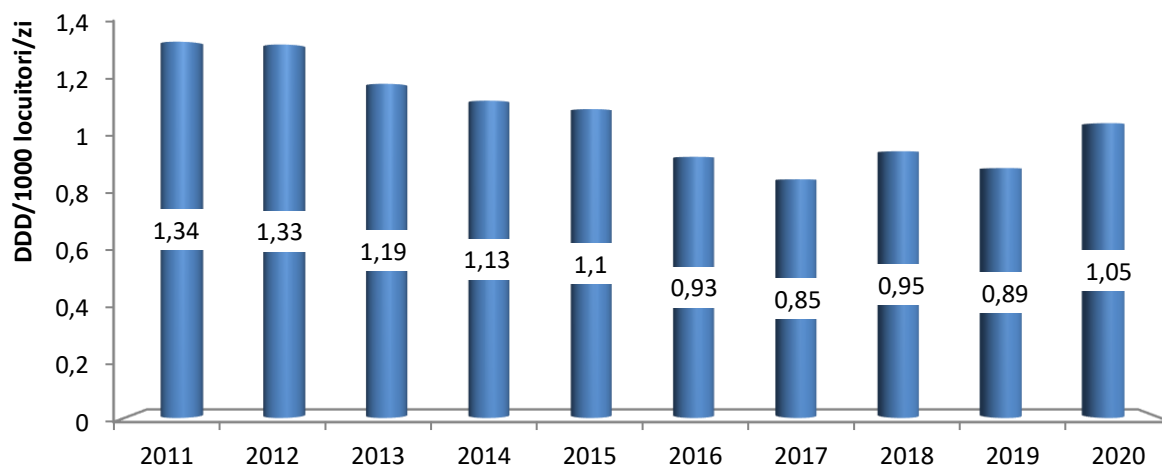
În anul 2020 au reprezentat 4% din totalul consumului de antibiotice. În pofida unei creșteri cu 0,16 DDD/1000 loc/zi față de anul anterior, se menține tendința semnificativă de scădere a consumului de tetraciclina raportat la numărul de locuitori pentru perioada 2011-2020. (figura 4).

Pentru anul 2020, nivelul consumului de tetraciclina ne plasează pe locul 25, dintre cele 29 state care au raportat consum de tetraciclina în cadrul sistemului de supraveghere ESAC Net; de altfel, pe parcursul deceniului 2011-2020 nivelul consumului acestei clase de antibiotice în România a fost unul redus comparativ cu celelalte state, în fiecare an fiind între locurile 23-26.

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 tetraciclina este mai redus față de macrolide. În România, nivel redus al consumului este consecința dezinteresului pentru tetraciclina (lipsa de promovare și costuri reduse pentru doxiciclină și tetraciclină).

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclină, cu 84,2% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. La această situație a contribuit utilizarea doxiciclinei pentru coinfecții bacteriene mai mult sau mai puțin susținute în infecția cu SARS-CoV-2.

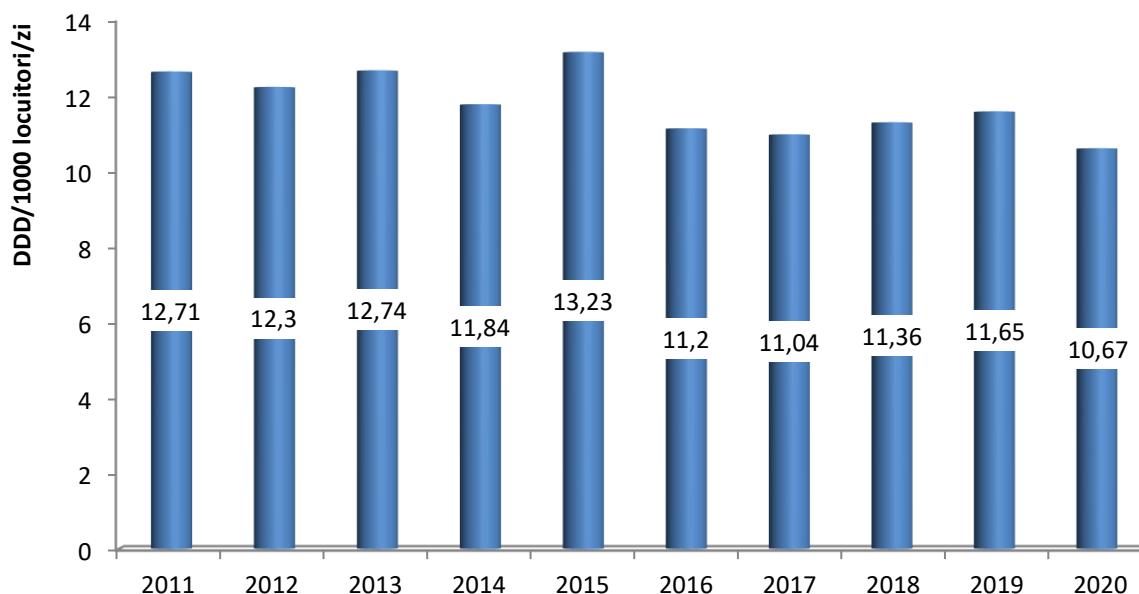
Figura 4 – Evoluția utilizării tetraciclinelor în România



b. Peniciline (J01C)

Consumul total de peniciline în anul 2020 a fost de 10,67 DDD/1000loc/zi, continuând tendința lentă de scădere pentru deceniul 2011-2020; ponderea sa a fost de 40,4% din consumul total de antibiotice din România. Cu toată această tendință de scădere, consumul de peniciline raportat la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană, fiind al doilea cel mai ridicat dintre cele raportate pentru anul 2020, în urma Franței. De altfel, în perioada 2011-2020 România s- a situat în mod constant printre primele patru state ale UE/EEA cu cele mai mari consumuri de peniciline.

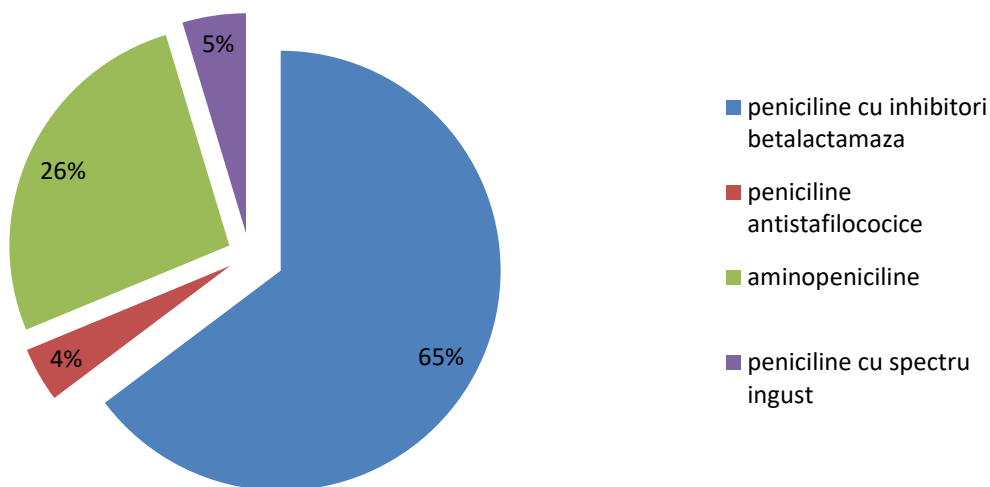
Figura 5 – Dinamica utilizării penicinelor în România



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 6.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 6,94 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 2,85 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline naturale, cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,50 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,38 DDD/1000 loc/zi

Figura 6 – Penicilinele utilizate în România în 2020



Cele mai utilizate peniciline sunt cele asociate cu inhibitori de beta-lactamaze, mai ales amoxicilină-acid clavulanic, cu spectru mai larg față de celelalte peniciline; ponderea lor între categoriile de peniciline utilizate a crescut cu 1,6% față de anul 2019. În valoare absolută s-a înregistrat o scădere cu 0,45 DDD/1000 loc/zi, în condițiile în care pentru infecții respiratorii a au fost mai frecvent preferate antibiotice din alte clase; se menține totuși o tendință crescătoare semnificativă a consumului acestora pentru deceniul 2011-2020, $R^2=0,81$. Pentru celelalte categorii de peniciline (cele sensibile la penicilinază și cele antistafilococice) s-a accelerat procesul de reducere a consumului lor, de la 7,85 DDD/1000loc/zi în 2011 la 3,73 DDD/1000loc/zi, $R^2=0,96$.

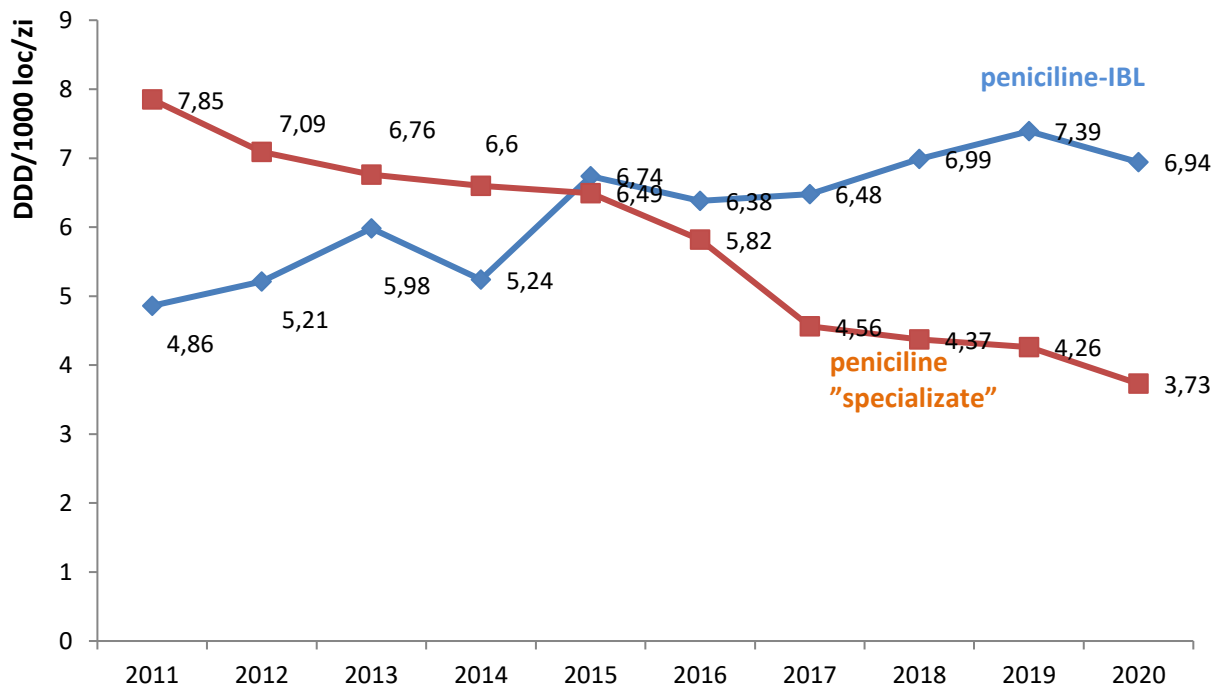
Aceste evoluții sunt dificil de explicat din punct de vedere medical, având în vedere că penicilinele cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze:

- 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 *Enterobacterales* 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; în plus, numărul mai

redus de internări în anul 2020 și îngrijirea pacienților cu infecții sistemice cu coci Gram pozitivi în alte spitale/secții decât cele de boli infecțioase (dedicate îngrijirii pacienților cu infecție SARS-CoV-2) a contribuit suplimentar la această situație.

Figura 7 – Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2020



c. Alte beta-lactamine (J01D)

Celelalte beta-lactamine utilizate în România (cefalosporine și carbapeneme) au însumat 4,50 DDD/1000loc/zi, reprezentând 17% din totalul consumului de antibiotice din România în 2019, ceea ce le-a coborât în poziția de a treia cea mai utilizată categorie de antibiotice la noi, după peniciline și pentru prima dată și după macrolide. Consumul de cefalosporine, 4,41 DDD/1000loc/zi este cel mai redus începând cu anul 2013 - Figura 8, dar rămâne al treilea cel mai ridicat dintre statele UE/EEA. Din totalul consumului înregistrat, 86,8% reprezintă cefalosporinele de administrare orală, ceea ce se încadrează în intervalul 85-87%, ca în fiecare an din perioada 2011-2020.

Scăderea consumului total de cefalosporine în 2020 a anulat tendința de creștere pentru perioada 2011-2020. Scăderea s-a produs la nivelul fiecăreia dintre cele trei generații, dar a afectat cel mai mult cefuroxima, care a revenit la un nivel apropiat de cel din anul 2012.

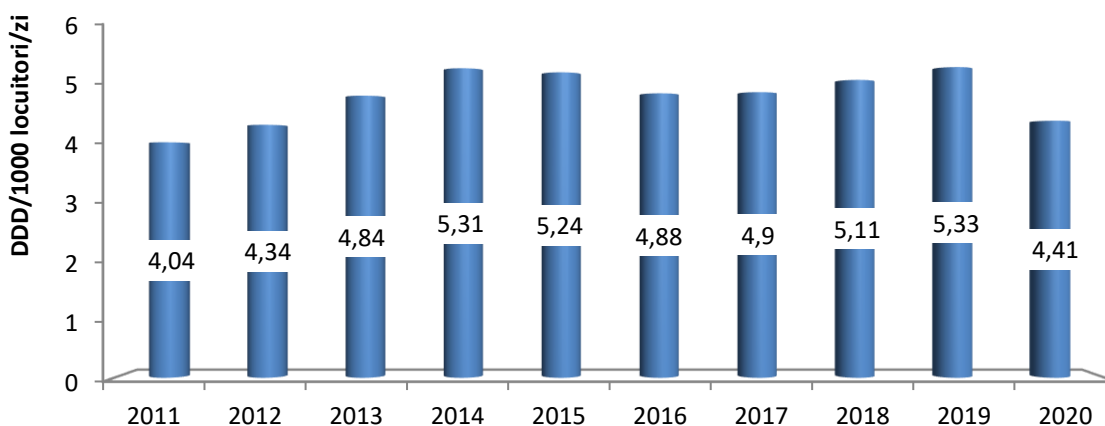
Distribuția pe categorii a cefalosporinelor utilizate în anul 2020 a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,10 DDD/1000 loc/zi (2,3% din total), în scădere cu 81% față de anul 2011, cu o tendință constantă de scădere în perioada 2011-2019, $R^2=0,95$.
- cefalosporine de generația a 2-a: 3 DDD/1000 loc/zi (68% din total), de asemeni cel mai scăzut nivel începând din 2013

- cefalosporine de generația a 3-a: 1,29 DDD/1000locuitori/zi (29,3% din total), cea mai mare pondere pentru deceniul 2011-2020; tendința liniară de creștere a valorii absolute a consumului produselor din această generație este semnificativă pe intervalul de timp 2011-2020, $R^2=0,85$.

Consumul de cefalosporine de generația a 4-a și ceftarolină a rămas unul foarte redus, în total 6236 DDD (0,00089 DDD/1000loc/zi). El a fost însă depășit de consumul celor două noi asocieri de cefalosporină și IBL, ceftazidim-avibactam și ceftolozan-tazobactam, 9367 DDD, de 2,32 ori mai mult decât în 2019; această creștere rapidă a utilizării lor reprezintă un semnal de alarmă privind riscul selectării de tulpini rezistente față de acestea. Ar trebui mai bine înțeleasă activitatea lor doar împotriva anumitor tulpini de *K pneumoniae* rezistente la carbapeneme, respectiv *P aeruginosa* rezistent la carbapeneme; ele nu sunt active împotriva BGN care produc metalobetalactamaze.

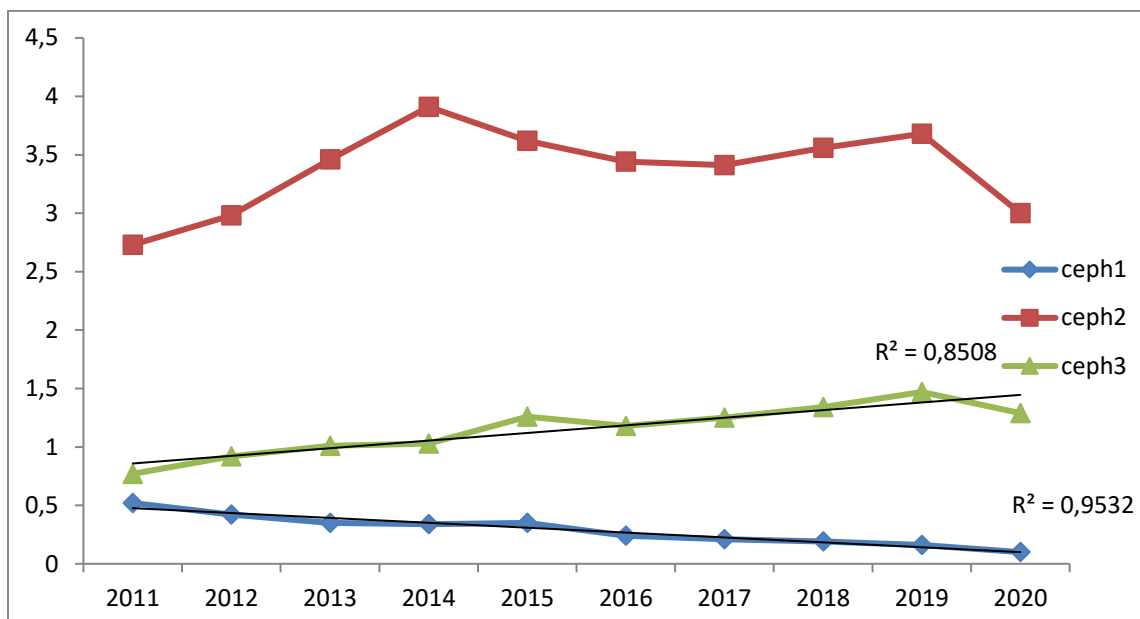
Figura 8 – Dinamica utilizării cefalosporinelor în România



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).

Consumul 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, a continuat să scadă, cu 25,8% față de anul 2019 și cu 33,4% față de nivelul maxim al consumului în deceniul 2011-2020, înregistrat în 2018.

Figura 9 – Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2020)



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 2020 de 0,089 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 21,9% față de anul anterior și de 4,68 ori față de anul 2011 (figura 10), tendința crescătoare liniară fiind semnificativă, $R^2=0,96$; este al cincilea an în care nivelul consumului în România depășește media UE/EEA și ne plasează pe locul 8 între statele ESAC Net. Ce mai folosită carbapenemă a fost meropenemul, cu 77,5% din total, cu creștere semnificativă pe intervalul 2011-2019, $R^2=0,92$; consumul de imipenem a reprezentat 14,6% din totalul carbapenemelor și a scăzut în 2020 pentru prima dată în perioada 2011-2020 - 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 (2011-2020)

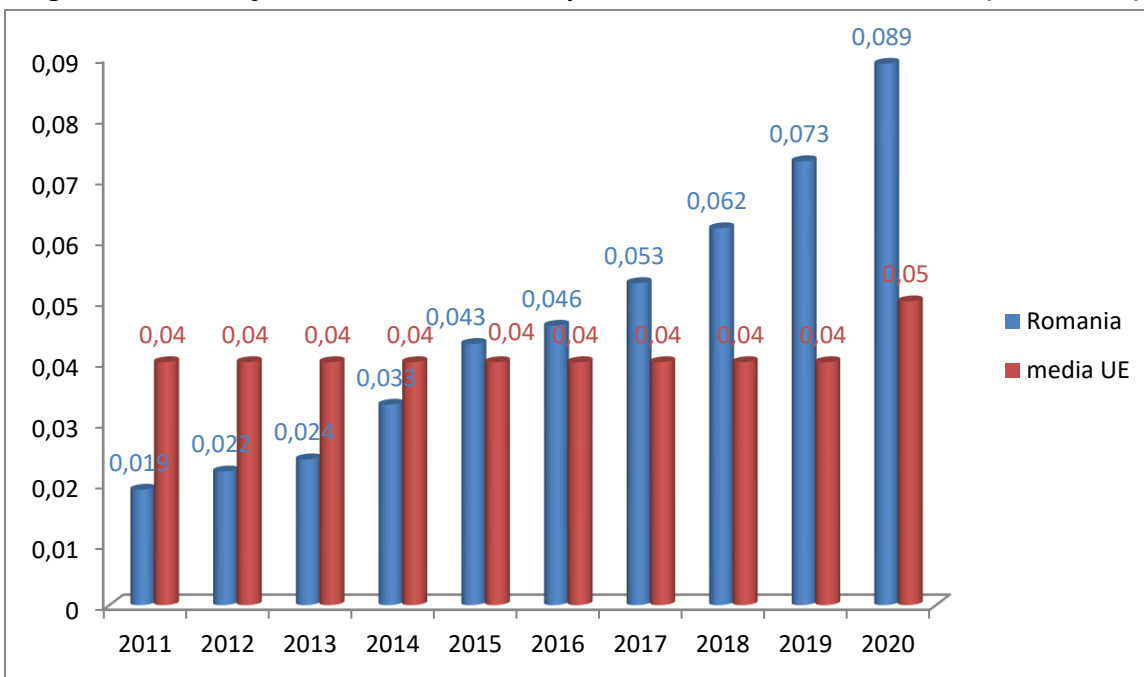
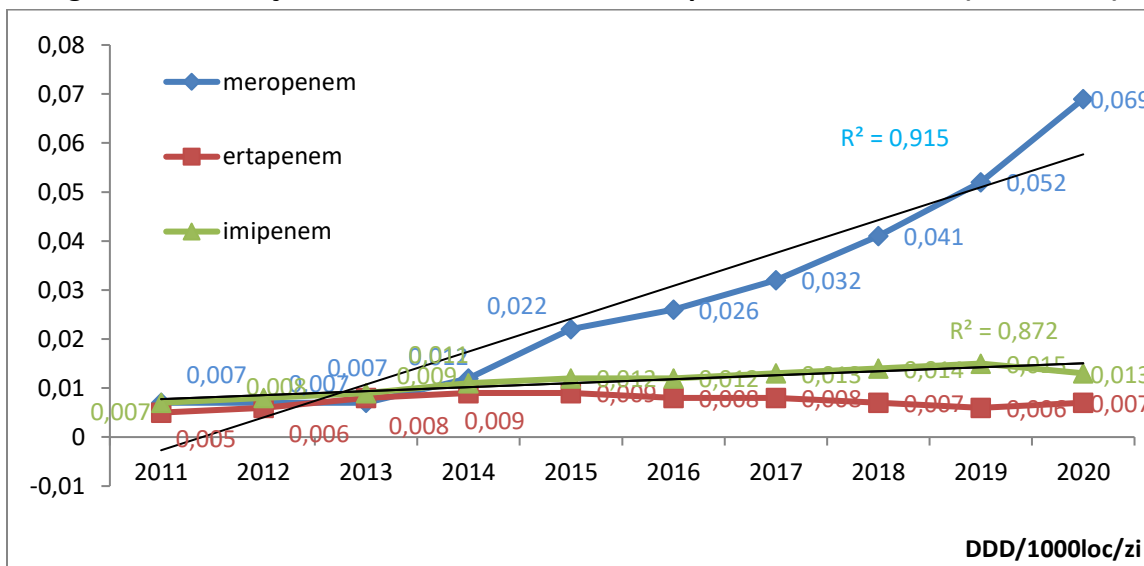


Figura 11 – Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2020)

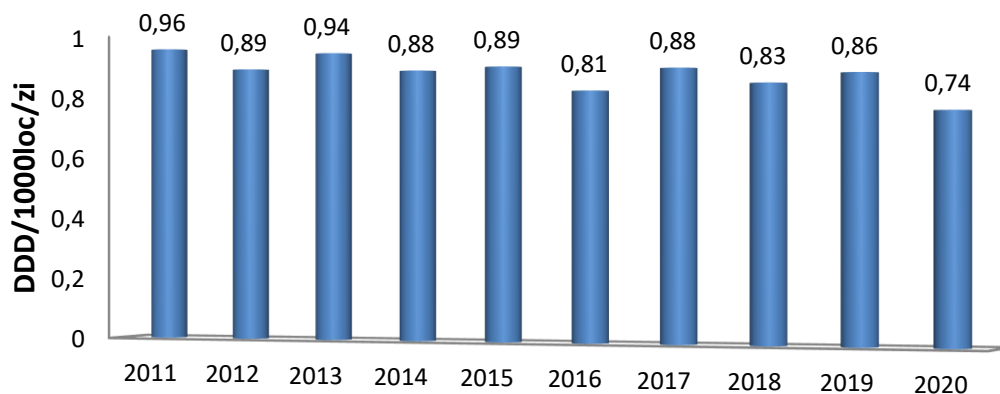


Creșterea utilizării meropenemului se poate explica prin numărul important de infecții asociate asistenței medicale la pacienții cu forme critice de COVID-19, situație în care s-a prescris frecvent. Nu numai nivelul consumului de carbapeneme pare să fi fost cauza procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* 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 2,8% din consumul total, în ușor declin, care este de altfel tendința perioadei 2011-2020, cu semnificație moderată, $R^2=0,67$ (figura 12). În anul 2020 România avea al 7-lea consum la 1000 locuitori între statele care au comunicat date către ESAC Net. Întreg consumul din categoria J01E a fost reprezentat de cotrimoxazol.

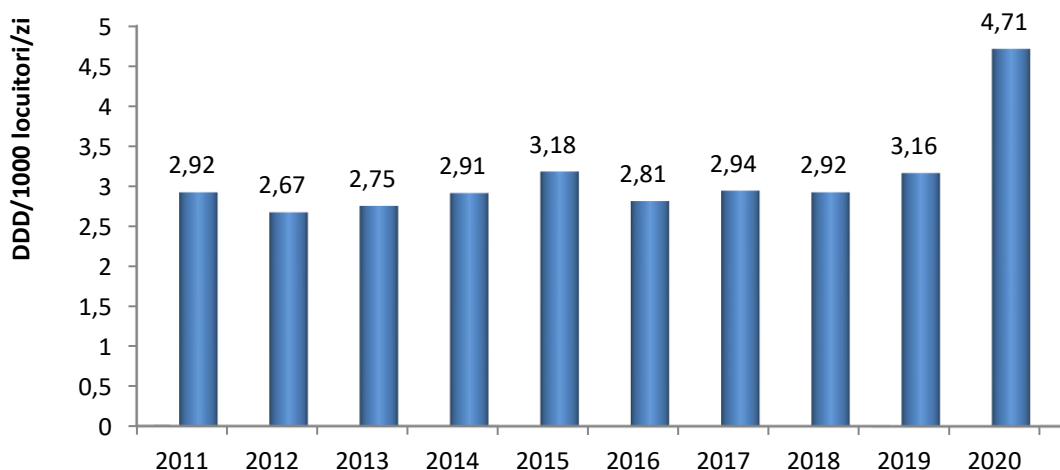
Figura 12 – Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România



e. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 17,8% din consumul de antibiotice, cu o creștere de 1,55 DDD/1000 loc/zi față de anul 2019, ceea ce le-a situat pe al doilea loc, după peniciline, între clasele utilizate. Creșterea bruscă cu 49% a consumului din această clasă de antibiotice a fost determinată de utilizarea excesivă a azitromicinei în anul 2020. Asocierea hidroxiclorochină cu azitromicină s-a aflat între alternativele terapeutice propuse pentru COVID-19 în primele luni de pandemie; deși deja până în iulie 2020 această opțiune era invalidată, inclusiv în protocolul național terapeutic, prescrierea de azitromicină a continuat pe scară largă în România la pacienții cu această infecție. În urma acestei situații, România a realizat un salt de 10 locuri, de la al 13-lea consum în 2019 la al 3-lea cel mai ridicat consum în anul 2020 dintre statele care au comunicat date către ESAC Net, depășind de 1,8 ori consumul mediu ponderat la nivelul acestor state.

Figura 13 – Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor



Distribuția pe categorii este (figura 14):

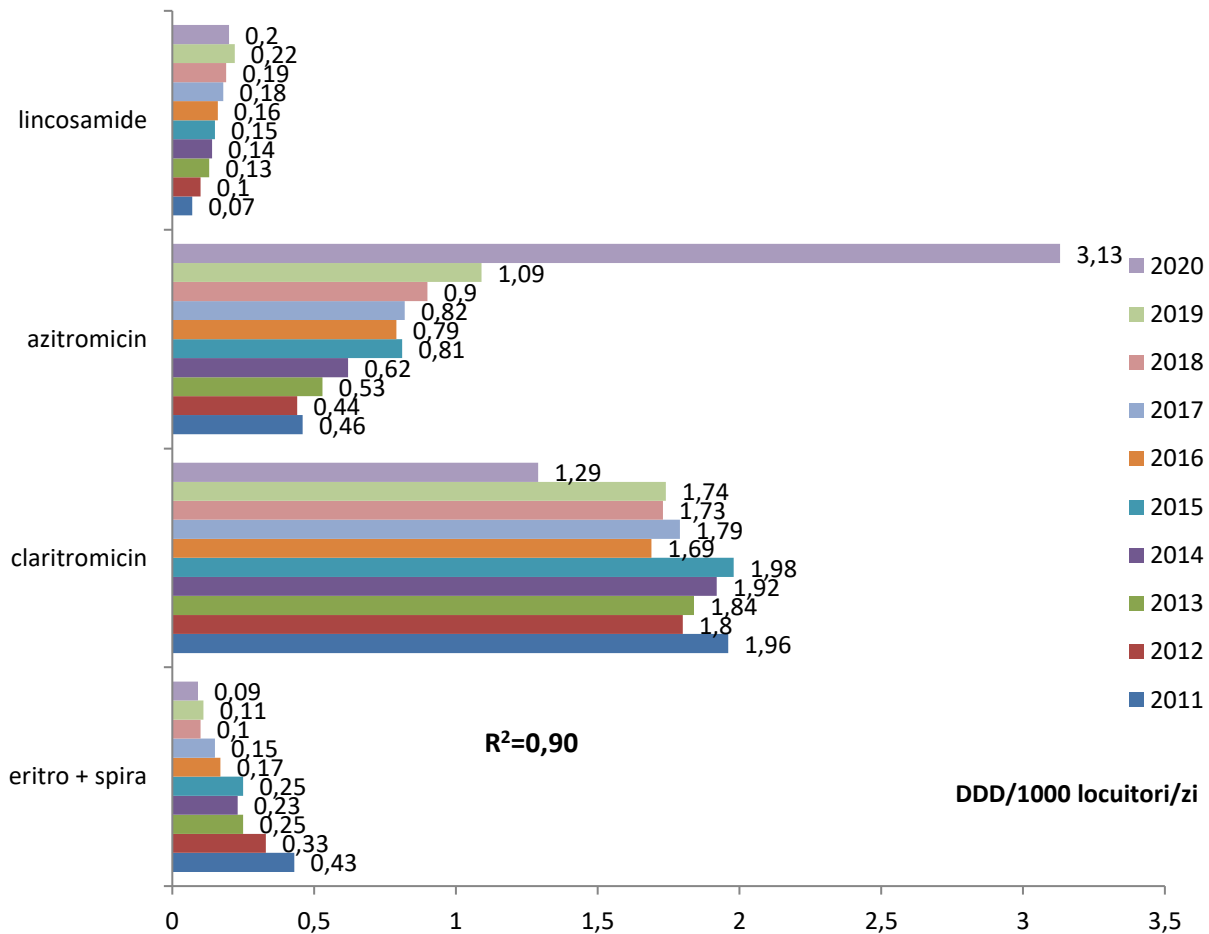
- macrolide: 4,51 DDD/1000 loc/zi (95,8% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,20 DDD/1000 loc/zi (4,27% din totalul categoriei).

Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, spiramicină): 0,09 DDD/1000 loc/zi, 2% din totalul macrolidelor; tendința de scădere este constantă, $R^2=0,90$, fiind considerate antibiotice "învechite"
- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,29 DDD/1000 loc/zi, 28,6% din totalul macrolidelor; este primul an în care consumul de claritromicină este mai redus față de cel de azitromicină. 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): 3,13 DDD/1000 loc/zi, 69,4% din totalul macrolidelor, în creștere cu 193% față de anul 2019 și de 6,5 ori mai mult față de anul 2011; se menține o tendință certă de creștere pe întreaga perioadă 2011-2020.

Schimbările înregistrate în anul 2020 au modificat preferința existentă pentru claritromicină, în favoarea azitromicinei. 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 (2011-2020)



Consumul de clindamicină este în continuare redus, 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 existența 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 11,9% din totalul consumului de antibiotice în 2020, ceea ce le situează drept a patra cea mai folosită categorie; față de anul precedent s-a înregistrat o scădere a ponderii cu 0,36%, și a volumului zilnic cu 0,20 DDD/1000loc - 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 2017-2020. Media europeană a fost depășită de 2,13 ori în

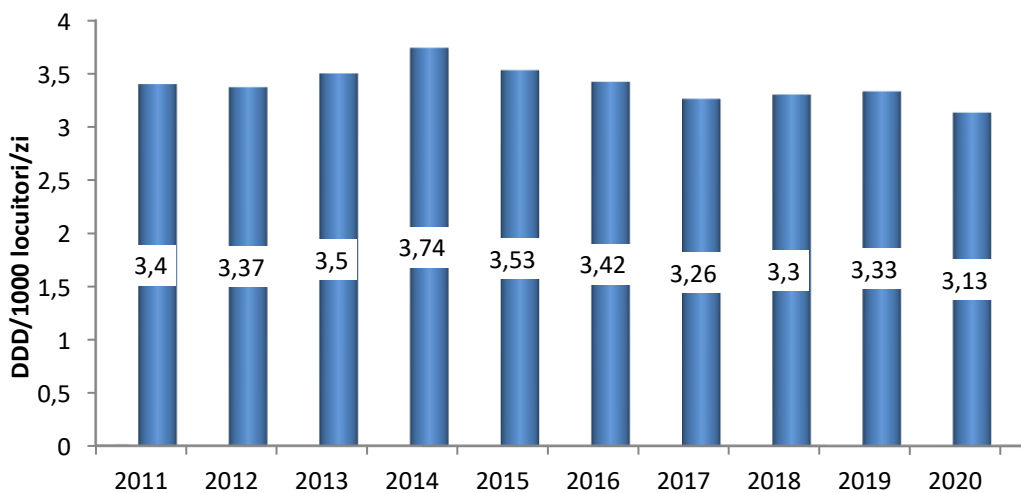
condițiile în care consumul de chinolone a scăzut semnificativ în statele UE, în parte legat și de Directiva Comisiei Europene pentru restrângerea indicațiilor chinolonelor, din martie 2019.

Dintre diversele chinolone au fost utilizate - figura 16:

- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacină): 0,67 DDD/1000 locuitori/zi (21,4%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacină, ofloxacină, levofloxacină): 2,40 DDD/1000loc/zi (76,7%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacina): 0,06 DDD/1000loc/zi (1,9%).

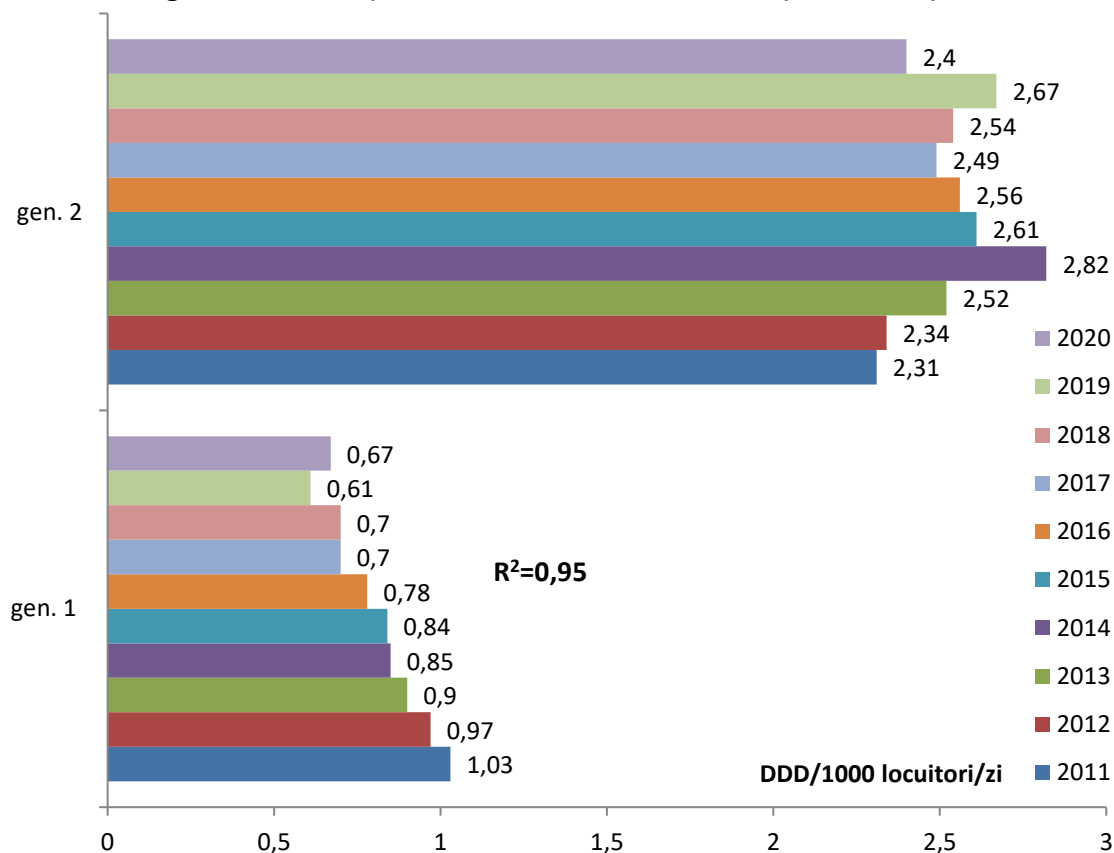
O încadrare perfectă a chinolonelor în generații este imposibil de realizat. Am adoptat clasificarea chinolonelor folosită de ESAC Net, care include levofloxacina în generația a 2-a și nu în cea de a 3-a; argumentele în favoarea acestei modificări sunt: posibilitatea utilizării levofloxacinei în infecții 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 genericelelor de levofloxacină) 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 pentru perioada 2011-2020, $R^2=0,95$; în schimb consumul chinolonelor din generația a 2-a s-a redus cu 9% față de anul 2019, prin scăderea utilizării ciprofloxacinei, iar consumul de levofloxacină rămânând aproape constant. În urma acestor evoluții consumul celor două chinolone este aproape similar, ciprofloxacina: 1,17 DDD/1000loc/zi, iar levofloxacina 1,13 DDD/1000 loc/zi.

Figura 16 – Evoluția consumului unor chinolone (2011-2020)



g. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2020 a fost de 0,16 DDD/1000 loc/zi (0,61% 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 65,2% a consumului de aminoglicozide. Cea mai utilizată a fost gentamicina (81,8%).
- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,11 DDD/1000 loc/zi în 2020, ceea ce reprezintă 0,42% din totalul consumului de antibiotice. Ele sunt principalele opțiuni de tratament pentru episoadele izolate de cistită acută și pentru bacteriuriile asimptomatice cu indicație de tratament, întrucât concentrează foarte bine urinar fără a difuza semnificativ în restul organismului. Din păcate sunt mult prea puțin prescrise în România față de nivelul real al indicațiilor lor. În schimb, alte antibiotice, cu risc ridicat de a genera dismicrobisme și de a selecta germeni rezistenți sunt utilizate în exces în cistite (chinolone, cefalosporine, aminopeniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamaze). În perioada 2011-2019 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,18 DDD/1000 loc/zi; creșterea a continuat pentru fosfomicină, dar

discontinuități în aprovizionarea cu nitrofurantoin au determinat scăderea de consum a acestei categorii în anul 2020. Volumul consumului indică o rată de conformare extrem de redusă la recomandările de tratament ale infecțiilor urinare.

- Antibiotice „intestinale” (rifaximin, fidaxomicină, nifuroxazid, metronidazol) au reprezentat 4,54% din consumul total de antibiotice (1,20 DDD/1000 loc/zi). Având indicații multiple, este imposibil de a estima în ce proporție a fost folosit metronidazolul pentru infecții cu *C difficile*. În perioada 2011-2019 a existat o creștere cu 123% a consumului acestor antibiotice, prin creșterea utilizării rifaximinei; în schimb, în anul 2020 tendința s-a inversat, în special prin scăderea utilizării de nifuroxazid.

h. Antibiotice de rezervă/salvare

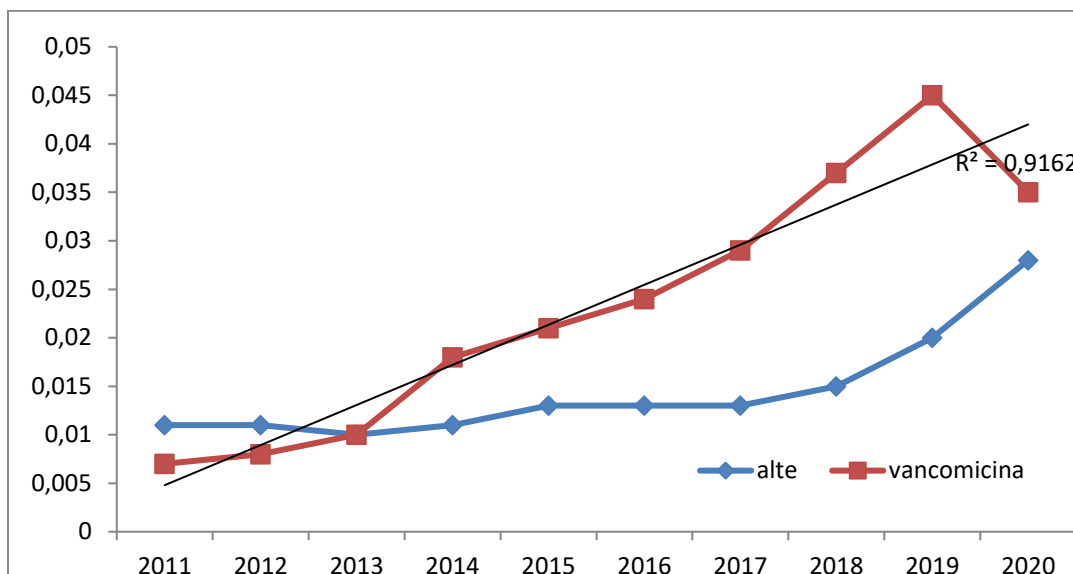
Emergența germenilor MDR ca etiologie a infecțiilor a determinat o preocupare majoră pentru conservarea eficienței antibioticelor de rezervă/de salvare. Acestea pot fi grupate în raport cu activitatea lor antimicrobiană

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

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

În această categorie vor fi analizate glicopeptidele, linezolidul, tedizolidul, daptomicina, dalbavancina și ceftarolina; consumul lor total în anul 2019 a însumat 0,063 DDD/1000loc/zi, continuând o tendință de creștere evidentă pentru perioada 2011-2019, $R^2=0,95$. Deși există și alte antibiotice care sunt utilizate în infecții determinate de astfel de germeni (rifampicină, cotrimoxazol, aminoglicozide), faptul că 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; în schimb, în anul 2020 s-a înregistrat o creștere a consumului celorlalte antibiotice și o scădere a celui de vancomicină - figura 17. Explicațiile acestei situații sunt discontinuitățile de disponibilitate a vancomicinei și posibile probleme de colectare a datelor de la distribuitori.

Figura 17 – Consumul de antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții cu coci Gram pozitivi (2011-2020)



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

Pentru această categorie ECDC subliniază importanța păstrării eficienței în perioada actuală, în special pentru carbapeneme, asocierile noi de cefalosporine-IBL, 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, pentru a se menține constant în 2017-2020. Pe ansamblul intervalului 2011-2019 creșterea este semnificativă, $R^2=0,86$. Întrucât în perioada 2015-2019 creșterea consumului de colistin a fost mai rapidă în alte state europene confruntate cu creșterea rezistenței BGN la carbapeneme, iar în România acest consum a stagnat, începând din anul 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, al 12-lea în 2019 și al 14-lea în 2020. Explicația acestui consum este legată de emergența infecțiilor cu germeni Gram-negativi rezistenți la carbapeneme (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), dar și de excese de utilizare în cazul evidențierii de colonizări cu astfel de germeni.

i. Utilizarea antibioticelor sistemice în funcție de calea de administrare

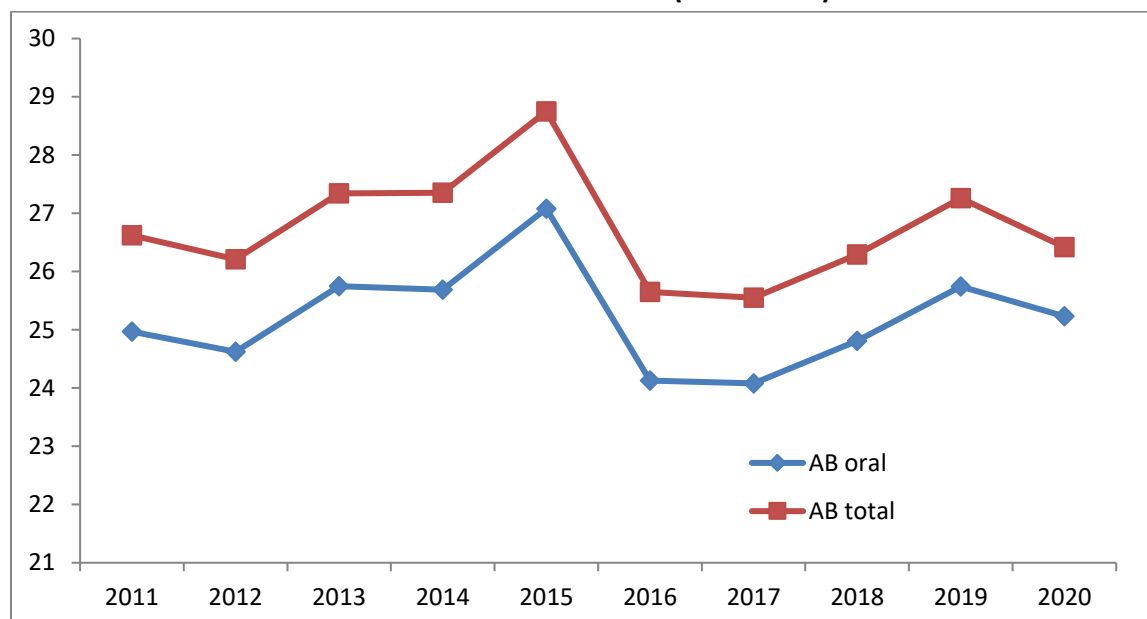
Consumul de antibiotice de administrare orală a reprezentat în perioada 2011-2019 o cotă aproape constantă de 93,5-94,5% din totalul consumului de antibiotice sistemice; în anul 2020 acest procent a crescut la 95,5%, în condițiile unei reduceri a îngrijirii pacienților în regim de internare în favoarea îngrijirii ambulatorii. Aceasta se explică prin diferența evidentă între procentele de antibiotice orale în consumul spitalicesc, 25,76% și cel ambulatoriu, 99,14%. 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; cu toată scăderea de consum, anul 2020 reprezintă o șansă ratată pentru reducerea utilizării de antibiotice în România.

Figura 18 – Consumul de antibiotice sistemice în România – ponderea formelor de administrare (2011-2020)



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): consumul din România a fost în unul dintre primele patru locuri pentru consumul total de antibiotice, consumul de peniciline (cel mai mare consum), de cefalosporine, de macrolide și de chinolone (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 2,1% din totalul consumului de antibiotice (J01). Pentru anul 2019 această valoare ne plasează pe locul 11 între statele UE/EEA, în al doilea sfert al ierarhiei
 - peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, cefalosporine de generația 3-4, fluorochinolone: în anul 2019 ne-am situat cu fiecare dintre aceste categorii de antibiotice în jumătatea nefavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (peniciline asociate cu IBL – locul 7, cefalosporine cu spectru larg – locul 5 și chinolone – locul 3)

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).

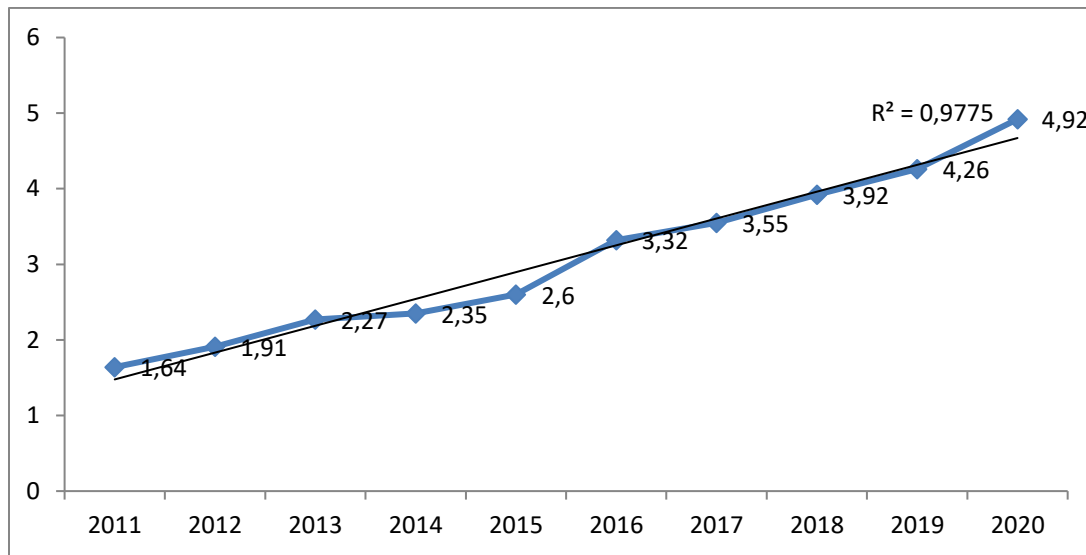
- c. ponderea antibioticelor cu spectru larg (1 indicator)

Calculat ca raport între antibioticele cu spectru larg (cefalosporine de generații 2-3, peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, macrolide cu spectru extins) și cele cu spectru îngust (cefalosporine de generația 1, eritromicină, peniciline fără IBL), a avut în 2020 o valoare de 4,9, a 8-a între statele UE/EEA, un regres al calității utilizării față de anul 2019 când ne situam pe poziția a 9-a. 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

2) Indicatori de calitate al consumului de antibiotice în spital validat de ESAC/EMA/EFSA

În anul 2017 cele trei organizații europene menționate au introdus un indicator care să evalueze calitatea prescrierii de antibiotice în spitale, prin gradul de presiune pentru selecția de bacterii MDR/XDR/PDR. Formula de calcul utilizată este procentajul din totalul consumului

Figura 19 – Evoluția indicatorului AB cu spectru larg/îngust în România (2011-2020)



spitalicesc de antibiotice reprezentat de glicopeptide, daptomicină, oxazolidinone, carbapeneme, polimixine, monobactami, piperacilină-tazobactam, cefalosporine de generațiile 3-4 și fluorochinolone. Pentru România în anul 2020 valoarea a fost de 55,1%, foarte apropiată de 55,4% înregistrat în anul 2019; această valoare este a doua cea mai ridicată dintre statele UE/EEA, ca și în 2019, fiind depășită doar de cea înregistrată în Bulgaria, de 62,6%. Media statelor analizate a fost 38,6% pentru anul 2020, în creștere față de 37% în anul precedent.

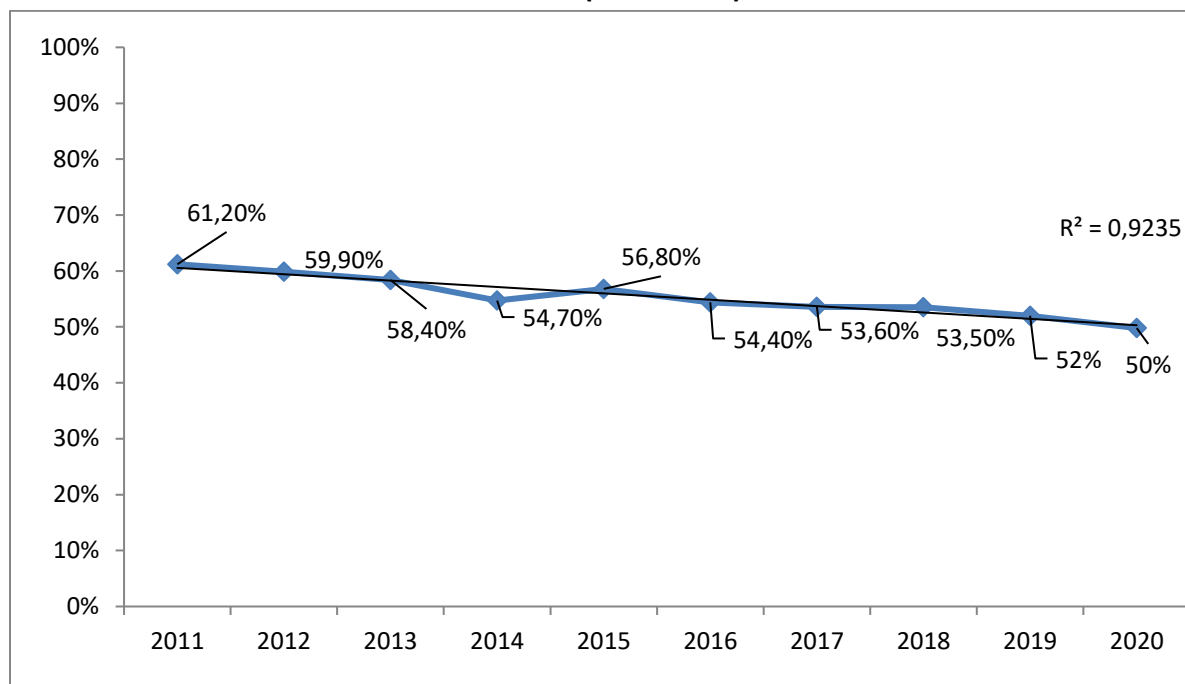
3) Utilizarea preferențială a antibioticelor cu prescriere neîngrădită (de primă linie)

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 și în 2021. 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 2020 în România cele trei categorii au contribuit astfel la consumul total de antibiotice:

- Access (antibiotice de preferat, nerestricționate): 13,15 DDD/1000 loc/zi, reprezentând 49,78% din consumul total încadrabil în această clasificare
- Watch (de rezervă): 13,23 DDD/1000 loc/zi, 50,06% din consumul total clasificabil
- Reserve (de salvare): 0,04 DDD/1000 loc/zi sau 0,16% din consumul total clasificabil.

Ponderea antibioticelor de primă linie este în scădere continuă pe perioada 2011-2020, singurul an în care reprezenta mai mult de 60% fiind 2011, cu 61,5% - figura 20. Distanța față de obiectivul propus de OMS nu este încă și mai mare deoarece amoxicilina-clavulanat, cel mai folosit antibiotic în România, este încadrat în categoria de utilizare nerestricționată.

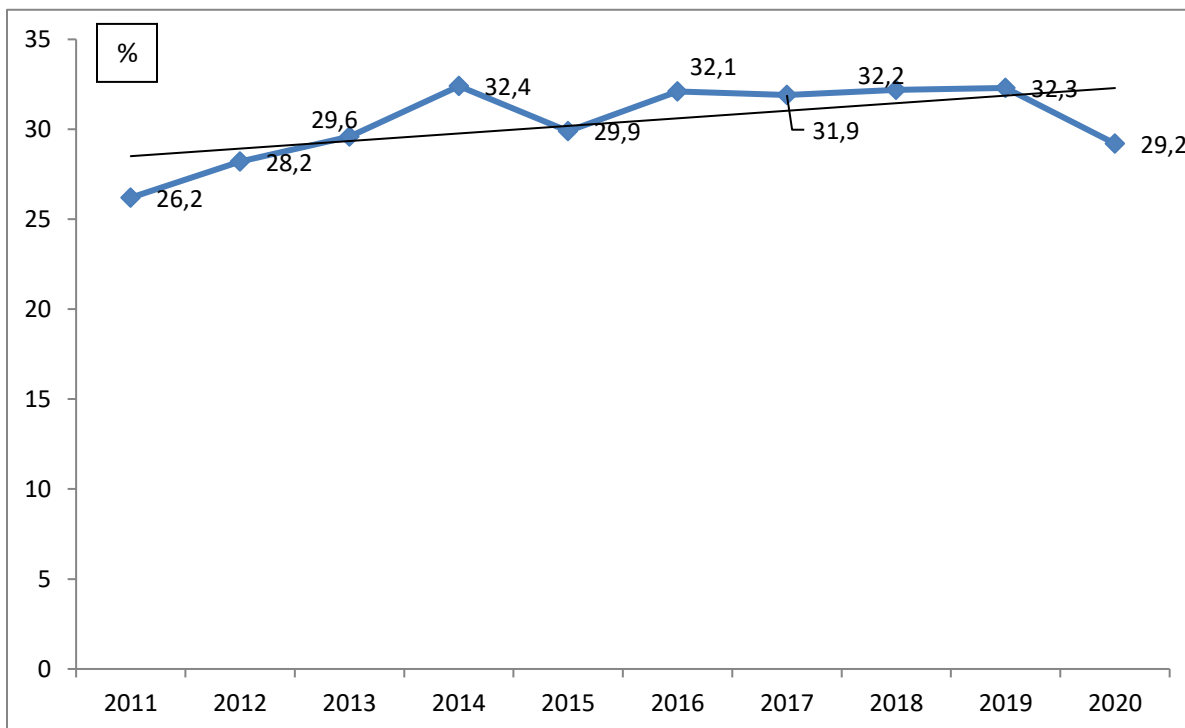
Figura 20 – Ponderea antibioticelor de primă linie din totalul consumului de antibiotice în România (2011-2020)



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

Începând cu anul 2011 în România s-a constatat emergența ICD și creșterea 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 în 2011 la 8,79 DDD/1000loc/zi în 2019, cu un maxim de 8,86 DDD/1000 loc/zi în 2014. În anul 2020 acest consum a fost de 7,72 DDD/1000 loc/zi. Exprimat 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 2011-2020 – figura 21. Scăderea ușoară a ponderii acestor antibiotice, la 29,2% din consumul total de antibiotice în anul 2020 survine în condițiile unei creșteri importante a consumului de macrolide, ceea ce a redus ponderea relativă a celorlalte clase de antibiotice.

Figura 21 – Ponderea antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD din totalul consumului de antibiotice în România (2011-2020)



2. Rezistența bacteriană la antibiotice

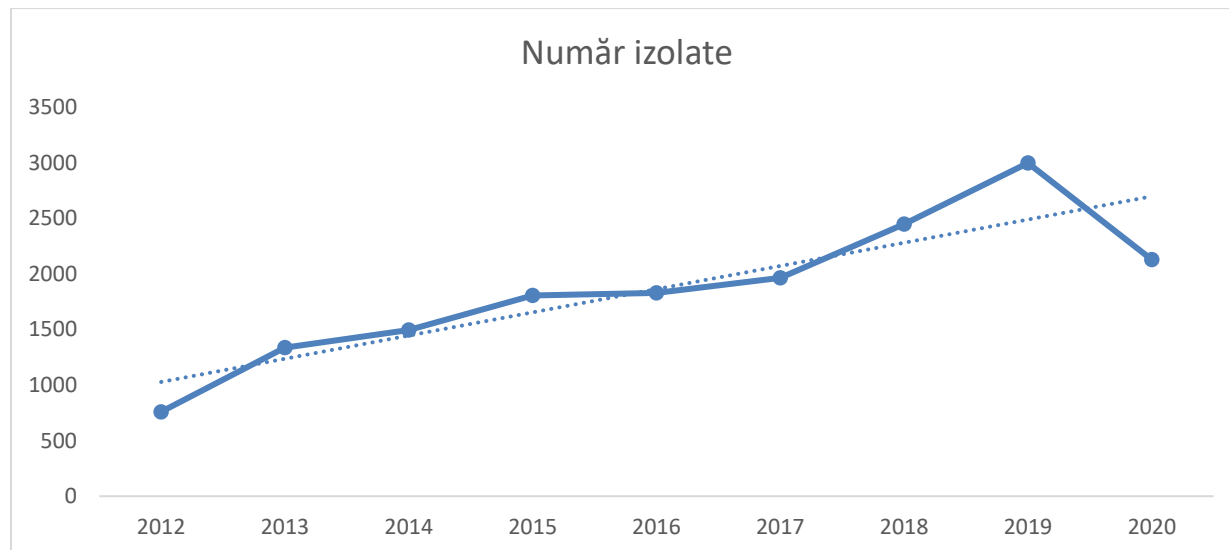
Pentru rezistența bacteriană, putem furniza date doar despre tulpini implicate în infecții invazive, izolate prin hemoculturi sau culturi LCR, pentru speciile raportate în cadrul sistemului de supraveghere EARS-Net. Datele au fost colectate de la laboratoarele a 16 spitale din țară:

- 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 (3 spitale): Spitalul Județean de Urgență 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 4,2% 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 din totalul tulpinilor bacteriene implicate în 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 redusă.

Tendința de creștere a numărului de izolate comunicate înregistrată pentru perioada 2012-2019 a fost inversată în 2020, an al pandemiei SARS-CoV-2 – figura 22; o explicație este aceea că spitalele de Boli Infecțioase au fost aproape exclusiv dedicate îngrijirii pacienților cu COVID-19, boală virală în care asocierea infecțiilor bacteriene comunitare este foarte rară, iar cazurile de bacteriemii identificate în acestea provenind majoritar din secțiile de terapie intensivă – IAAM. În plus, unul dintre spitalele participante în 2019 nu a mai comunicat date pentru anul 2020.

Figura 22 – 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. Modificările privind semnificația categoriei I privind testarea rezistenței bacteriene, care a devenit sensibilitate la doze mai mari de antibiotic, a făcut ca analiza să nu mai includă grupări de izolate I+R. 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 11 spitale care au comunicat date în fiecare an din perioada 2014-2020 (G11); întrucât între acestea se află cele cinci spitale de Boli Infecțioase, ponderea izolatelor furnizate de acestea a scăzut față de anul anterior.

Coci Gram-pozitivi

a. Enterococi

Enterococii fac parte dintre comensalii florei intestinale și sunt considerați germeni cu o virulență redusă. Totuși, în condiții de afectare a mecanismelor de apărare locale intestinale (inflamații cronice, intervenții chirurgicale, neoplazii intestinale) acești germeni pot cauza infecții invazive, mai ales la vârstnici: endocardite, septicemii. 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 utilizabile clinic); în plus, ei pot dobândi 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 terapeutică deoarece rămân disponibile foarte puține alternative.

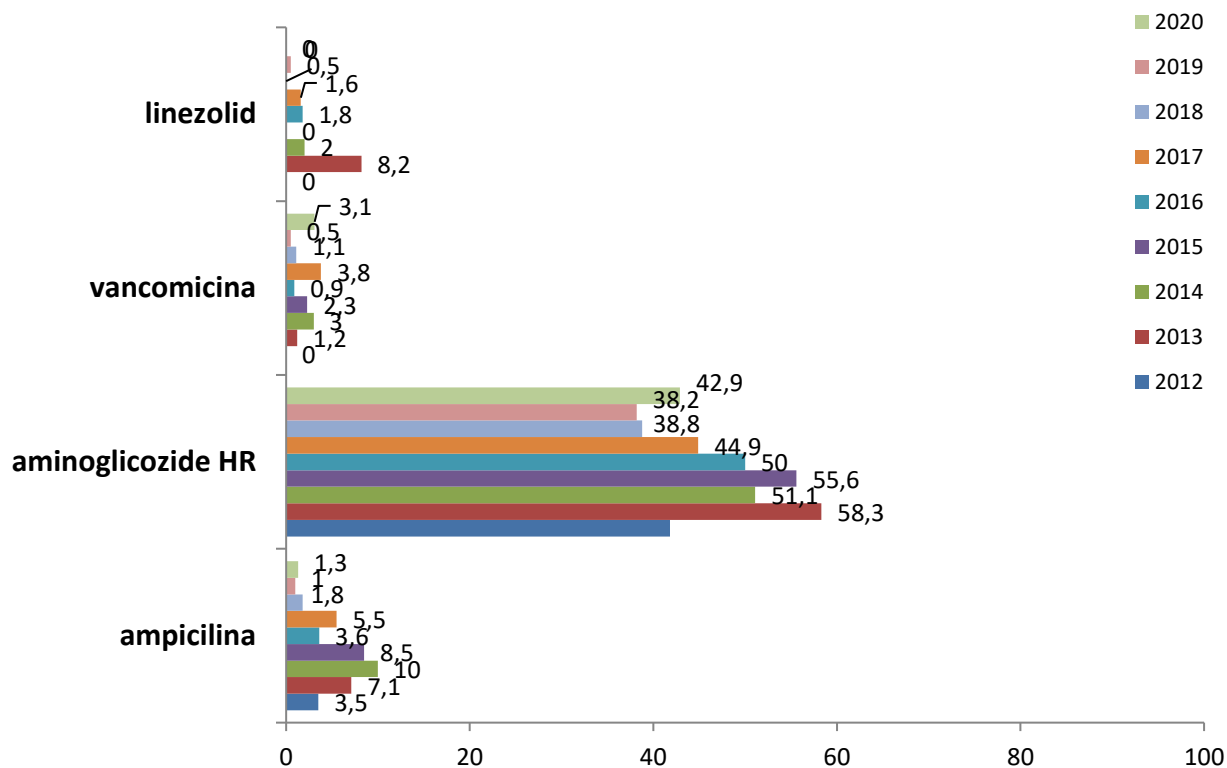
Enterococcus faecalis

În anul 2020, doar 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat *Enterococcus faecalis*, un total de 167 izolate. Deși numărul izolatelor este în scădere față de anul 2019, când s-a atins un maxim pentru perioada 2012-2020, tendința generală pentru acest interval este una crescătoare, $R^2=0,87$. Spitalele G11 au comunicat 109 izolate – 65,3% din total.

- Nivelul rezistenței la ampicilină se menține extrem de redus: 1,3% și este apropiat, 1,9% pentru spitalele G11
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, cu un procent de 42,9% dintre cele 156 tulpini testate; a fost al treilea cel mai ridicat nivel înregistrat în 2020 în statele

participante la EARS Net, după Polonia și Bulgaria. Pentru G11 procentul este mai ridicat, 47,2% fără ca diferența față de celelalte spitale să fie semnificativă statistic ($p=0,22$).

Figura 23. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecalis* 2012-2020



- Nu au fost comunicate izolate cu rezistență la linezolid
- Au fost identificate cinci izolate rezistente la vancomicină (5/162; 3,1%), la pacienți provenind de la spitale din cinci localități diferite; patru dintre acestea erau sensibile la teicoplanină. Singurul izolat cu rezistență la ambele glicopeptide provine dintr-un spital din Iași.

Discuții: Deși activitatea *in vitro* a ampicilinei este în continuare foarte bună (peste 98% din tulpini), clinicienii au reticențe în a prescrie acest antibiotic util, necostisitor și slab inductor de rezistență bacteriană, preferând în antibiotice de rezervă/salvare (glicopeptide, linezolid), ceea ce continuă să mențină presiunea de selectare a rezistenței bacteriene față de acestea pentru enterococi, dar și pentru alți coci Gram pozitivi, în primul rând stafilococi.

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 redusă până în ultimul deceniu. Din păcate, prezența de tulpini rezistente la vancomicină a crescut semnificativ în perioada 2012-2020 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 16 laboratoare de spital participante la colectarea de date au identificat *Enterococcus faecium*, în total 122 izolate; se remarcă aceeași scădere a numărului de izolate față de 2019 ca și în cazul *E. faecalis*. Totuși tendința pentru perioada 2012-2020 rămâne una de creștere a numărului de izolate comunicate, cu $R^2=0,70$; spitalele din G11 au furnizat datele pentru 67 de izolate, reprezentând 54,9%.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide a fost 70,8%, foarte apropiată de valoarea din 2019, confirmând tendința semnificativă de scădere, $R^2=0,79$, pentru perioada 2012-2020. Procentul acestor tulpini a fost mai mare în spitalele G11: 76,1% (51/67) față de 63,5% (33/52) în celelalte spitale, dar nu atinge pragul semnificației statistice, $p = 0,13$
- rezistența față de ampicilină a fost aproape constantă, în proporție de 97,4%
- au fost semnalate două tulpini cu rezistență la linezolid, la pacienți îngrijiți în același spital din București, în august și septembrie 2020.
- proporția izolatelor rezistente la vancomicină a fost de 41,7% (45 din 108 testate), cea mai ridicată din perioada 2012-2020, $R^2=0,73$ - figura 24. Pentru al șaptelea an consecutiv acest nivel depășește media ponderată europeană, în 2020 de 2,48 ori, pe locul al 4-lea între statele care comunică date la EARS Net – figura 25. Proporția izolatelor rezistente la vancomicină a fost mai redusă în laboratoarele G11 (36,1%) față de restul spitalelor (48,9%), fără semnificație statistică evidentă, $p=0,183$.
- Dintre cele 45 de izolate rezistente la vancomicină, 39 au fost testate și pentru teicoplanină și 27 erau rezistente și la teicoplanină (van A). Distribuția geografică a izolatelor rezistente la vancomicină a fost: Cluj – 20, București - 8, Iași - 5, Bacău - 4, Mureș – 3, Arad – 3, Timișoara - 2.

Discuții: Menținerea nivelurilor ridicate de rezistență la glicopeptide a *E. faecium* impune adoptarea de măsuri care să limiteze transmiterea interumană a germenilor și utilizarea judicioasă a glicopeptidelor; 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 reprezenta o motivație pentru a păstra această situație.

Figura 24. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2012-2020

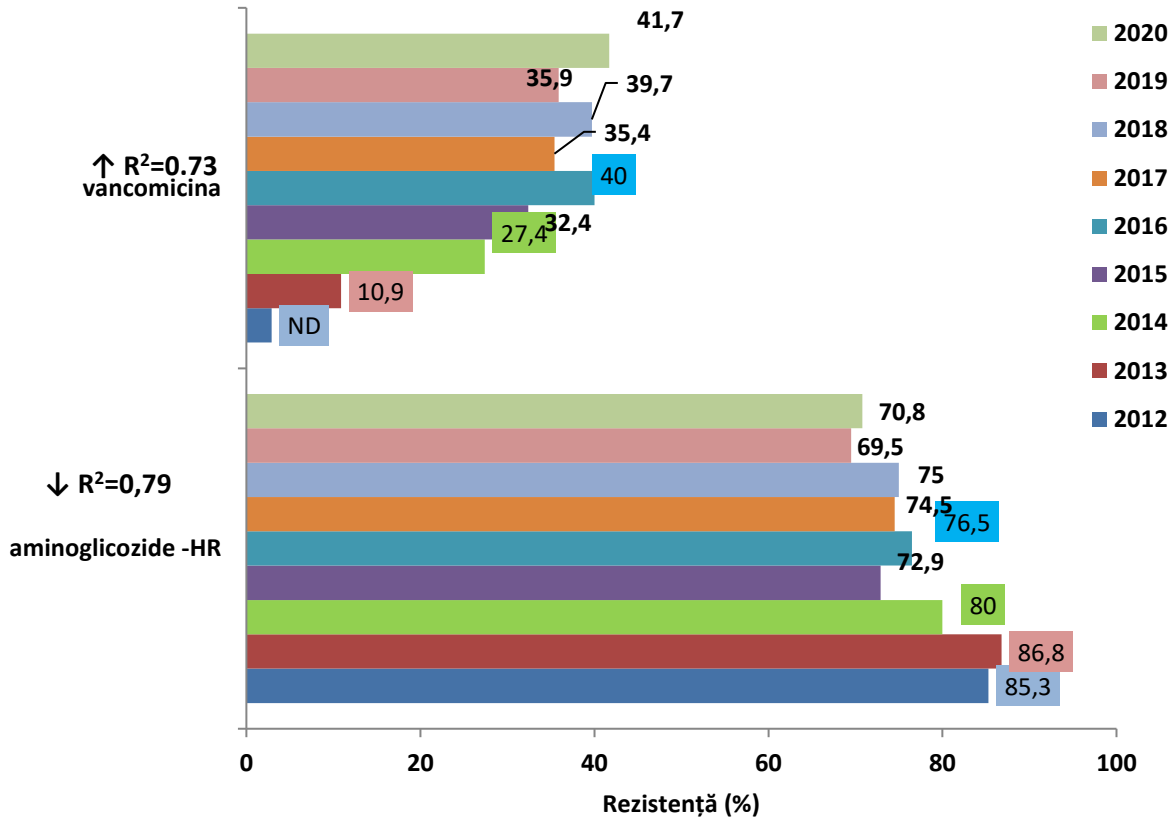
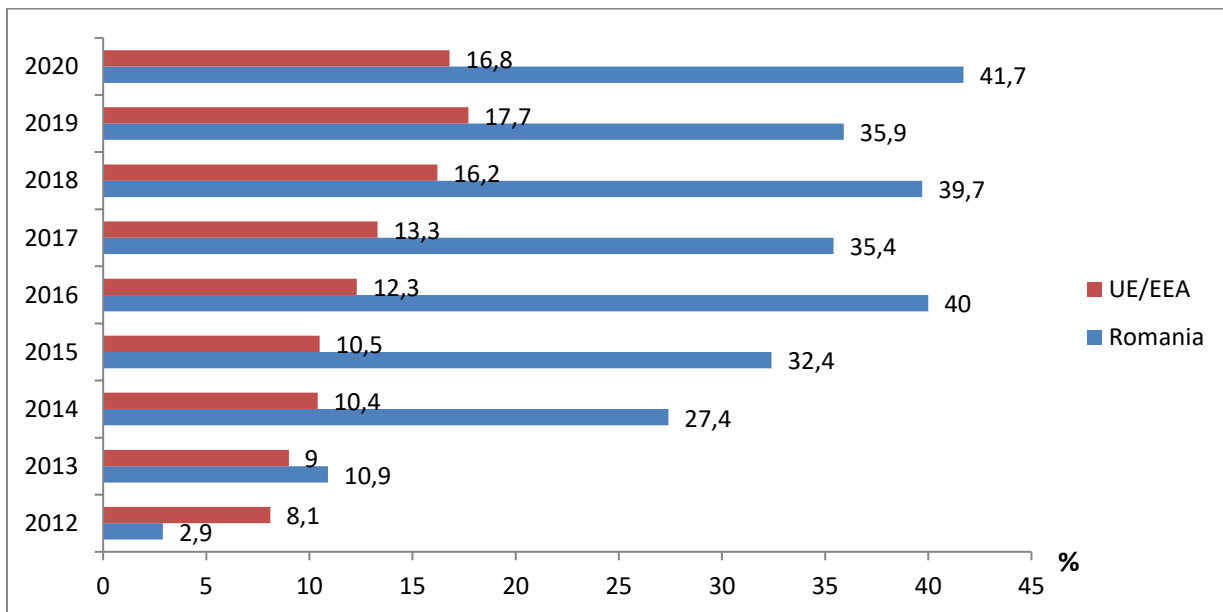


Figura 25. Rezistența *Enterococcus faecium* la vancomicină: România - comparativ cu UE/EEA



b. Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae este o bacterie care colonizează arborele respirator superior, dar care poate determina infecții invazive, mai frecvent la persoane imunodeprimate 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**).

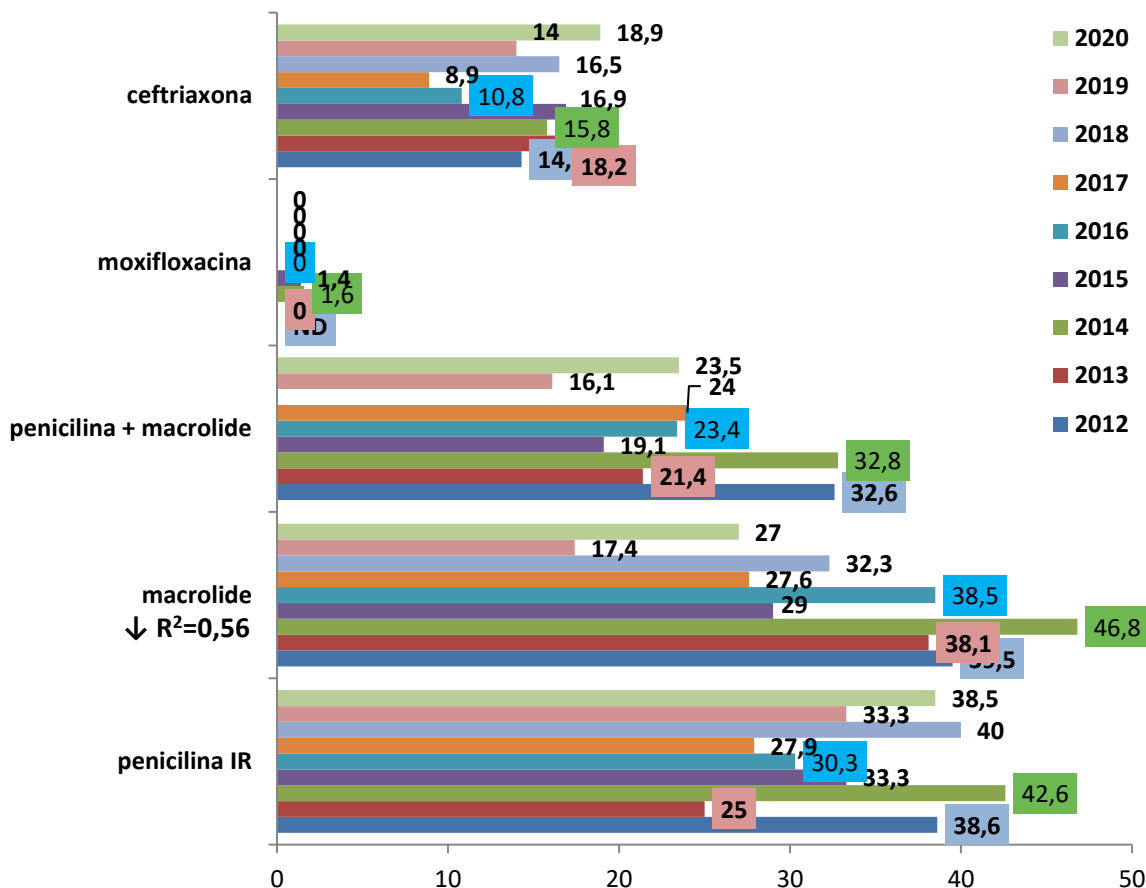
În anul 2020, 11 dintre cele 16 laboratoare participante au izolat 42 tulpini de *S pneumoniae* dintre care 7 tulpini din LCR și alte 35 din hemoculturi. . A fost cel mai mic număr de izolate din perioada analizată, anulând tendința generală de creștere a acestui număr pentru intervalul 2012-2020. Deși pentru majoritatea bacteriilor supravegheate ponderea izolatelor provenind din afara G11 a crescut în 2020, doar trei izolate de *S pneumoniae* au provenit din aceste spitale.

Beta-lactamine

Dintre cele 39 de izolate testate la penicilină, un număr de 15 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 38,5%. Dintre aceste 15 izolate, 6 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 G11. Procentul de izolate cu sensibilitate diminuată este al treilea dintre cele ale statelor EARS Net, după ce în anii anteriori, 2018-2019, fusese cel mai ridicat. Analiza privind diferențele de sensibilitate între izolatele din LCR și din sânge nu a putut fi efectuată având în vedere numărul foarte redus al celor provenind din LCR.

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 18,9% (7 din 37 izolate). Dintre tulpinile cu sensibilitate diminuată 5 proveneau din hemoculturi, iar alte 2 din LCR. Nu s-a conturat o tendință a procentului acestor izolate pentru perioada 2012-2020, existând fluctuații importante între ani consecutivi.

Figura 26. Evoluția rezistenței *Streptococcus pneumoniae* 2012-2020



Macrolide

Au fost testate 37 din cele 42 izolate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 27% au fost rezistente; există o creștere cu 9,6% față de 2019, într-un an în care consumul de macrolide a crescut cu 49% față de anul anterior. Datele acumulate indică o tendință lentă și cu semnificație incertă de scădere a rezistenței pentru perioada 2012-2020, care are însă un factor de eroare important prin diferențele de izolate testate în fiecare an. Procentul de rezistență este al 5-lea dintre cele comunicate către EARS Net, după ce în anul 2019 era al 8-lea.

Rezistență duală (penicilină și macrolide)

Au fost testate pentru evaluarea sensibilității atât la penicilină cât și la macrolide 34 dintre cele 42 izolate de *S pneumoniae*. A fost înregistrată rezistență la macrolide și nonsusceptibilitate la penicilină simultan la 8 izolate, 23,5%, în creștere față de anul 2019, când era 16,1%. Nu poate fi individualizată însă o tendință evolutivă pentru perioada 2012-2020.

Fluorochinolone

Au fost testate toate cele 42 de izolate și nu s-a constatat rezistență pentru niciunul dintre acestea.

Discuții

Numărul de izolate de *S pneumoniae* analizate rămâne unul foarte redus pentru a permite concluzii ferme. Din păcate, recoltarea hemoculturilor în cazul pacienților spitalizați cu pneumonii comunitare suspicionate 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; tendința de scădere lentă a rezistenței la macrolide a fost anulată în condițiile creșterii semnificative a utilizării acestei clase de antibiotice.
- 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 asocierie 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 date s-au acumulat privind capacitatea stafilococilor de a rezista acțiunii acestor antibiotice:

- Primul mecanism de rezistență descris a fost cel al sintezei de penicilinaze; 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 tulpini de stafilococ auriu capabile să reziste acțiunii oricăror beta-lactamine, inclusiv penicinelor "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:

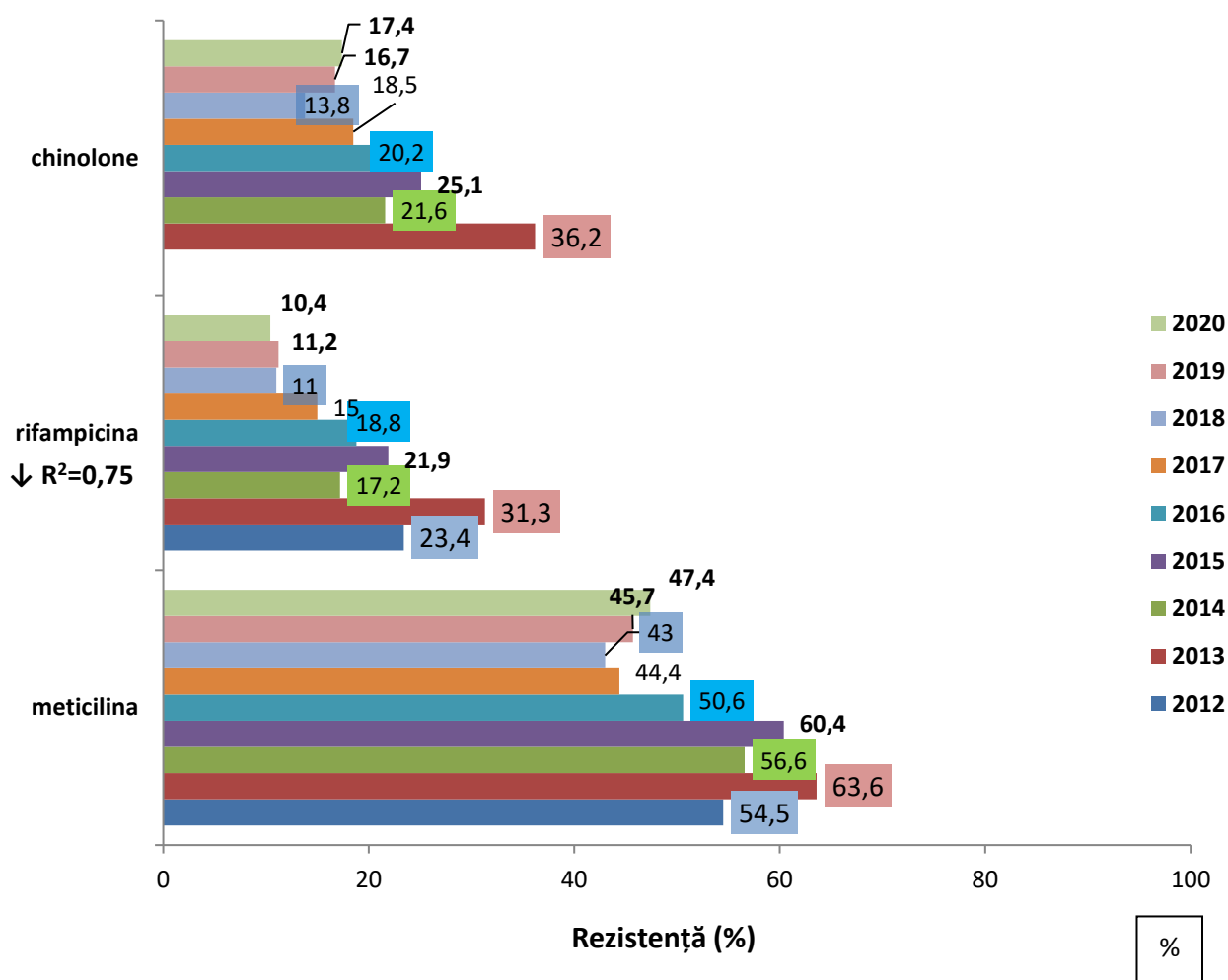
- Rifampicina, activă împotriva unui procent important de tulpini MSSA și MRSA; în prezent, este un antibiotic util în cazul infecțiilor grefate pe un corp străin și în infecțiile osoase.
- Fluorochinolonele – introduse în anii '80 ca antibiotice sistemice anti-MRSA și-au pierdut mult din activitatea 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 – sunt antibiotice de rezervă/de salvare, iar 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 16 laboratoare participante în 2020 au comunicat izolarea de *Staphylococcus aureus*, în total fiind raportate 418 izolate, ceea ce reprezintă o scădere semnificativă față de cele 751 izolate comunicate în anul anterior.

Pentru tulpinile izolate în 2020 se constată – figura 27:

Figura 27. Evoluția rezistenței *Staphylococcus aureus* în perioada 2012-2020

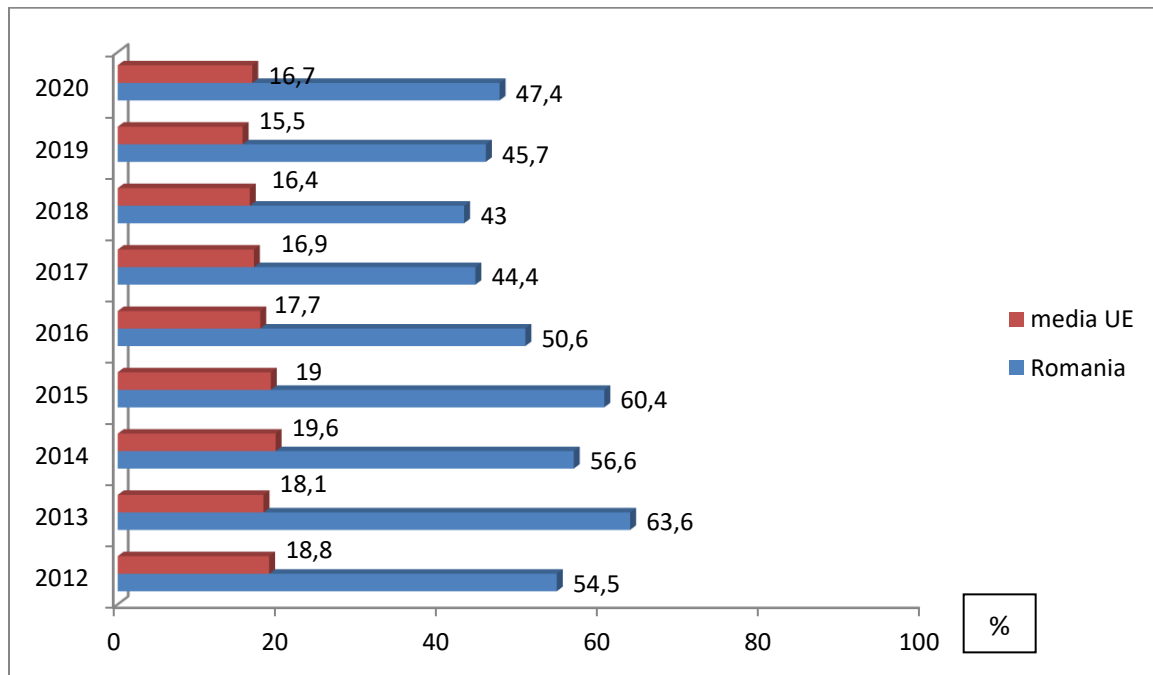


- un nivel ridicat al meticilinorezistenței pentru cele 405 izolate testate: 47,4%. A fost al treilea an consecutiv cu valori sub 50%, cu tendință de scădere a meticilinorezistenței pentru

perioada 2012-2020, $R^2=0,60$; aceeași situație se remarcă și pentru izolatele din G11, cu 45,2% MRSA. Există o diferență între spitalele G11 și cele nou intrate: 45,2% vs 53%, care nu mai atinge ca în 2019 pragul semnificației statistice, $p=0,157$. Ponderea MRSA este a doua pentru statele europene participante la EARS Net, după Cipru, pentru prima dată în perioada 2012-2020 nefiind cea mai ridicată; procentajul de MRSA depășește de 2,84 ori media ponderată a MRSA pentru aceste state – figura 28.

- Izolatele rezistente la rifampicină au reprezentat 10,4% din totalul celor 299 testate. Continuă evoluția de scădere lentă a nivelului de rezistență pentru perioada 2012-2020, față de 23,4% în 2012 și un maxim de 31,2% în 2013, $R^2=0,75$; aceeași evoluție este înregistrată și în analiza celor 258 izolate testate care au fost comunicate de spitalele G11, pentru care rezistența la rifampicină a fost 9,3%
- au fost rezistente la fluorochinolone 68 dintre cele 390 izolate testate, ceea ce reprezintă 17,4%, o valoare foarte apropiată de cea înregistrată în anul precedent, când era de 16,7%; spitalele G11 au înregistrat un procent al izolatelor rezistente de 12,7% pentru cele 283 izolate testate, semnificativ mai scăzut față de 29,9% în celelalte spitale, $p=0,0001$;
- au fost identificate două tulpini rezistente la linezolid din cele 413 testate, la pacienți îngrijiți în Cluj și Timișoara.

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



Diferențe regionale: au fost comunicate 177 izolate din Transilvania-Banat, 100 izolate din Moldova și 141 izolate din București; s-au analizat diferențele ponderilor rezistenței la meticilină și la rifampicină între diverse regiuni geografice - figura 29.

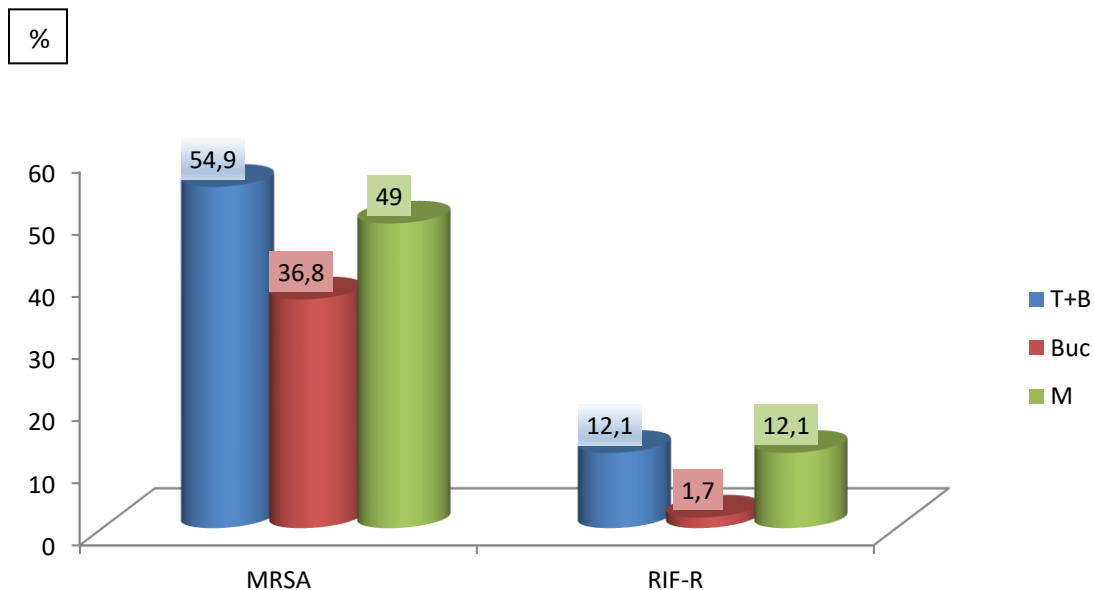
- a. nivelul MRSA a fost mai ridicat printre izolatele din Transilvania-Banat, 54,9% față de cele din Moldova, 49% și din București, 36,8%; există o diferență semnificativ statistică între Transilvania-Banat și București, care $p=0,0017$. Principalele ipoteze explicative sunt distribuția diferită a infecțiilor comunitare/asociate asistenței medicale și structura diferită a spitalelor participante între cele două regiuni. În plus, procentajul de rezistență pentru izolatele din București continuă tendința de scădere
- b. Procentajul de izolate rezistente la rifampicină a fost semnificativ mai mare pentru izolatele din Transilvania-Banat, 17,6% și Moldova, 13,4% față de cele din București, 1,7%. Între Transilvania-Banat și Moldova, diferențele nu sunt semnificative statistic. Aceste diferențe sunt similare celor înregistrate în anul 2019.

Ponderea MRSA nu diferă semnificativ între spitalele generale – 47% (162 din 345 izolate) și spitalele de boli infecțioase – 50% (30 din 60 izolate), scor $z=0,44$, $p = 0,659$.

Discuții:

În anul 2020, nivelul MRSA în România a rămas unul dintre cele mai ridicate din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în anii anteriori, 2012-2019; tendința de scădere a acestui nivel a stagnat, dar numărul mult mai redus de izolate comunicate în 2020 poate altera interpretarea acestor date. 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* (2020)



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, 15 laboratoare au identificat și testat 455 izolate de *E coli* din infecții invazive, față de 757 izolate în anul anterior, întrerupând tendința semnificativă de creștere a numărului acestora pentru perioada 2012-2019. Dintre acestea, 327 izolate provin din spitalele G11, reprezentând 71,9% din totalul izolatelor de *E coli*, apropiat de procentul înregistrat în 2019 (73,3%).

Aminopeniciline

Dintre cele 366 izolate testate, 230 au fost rezistente la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de 62,8%, în interiorul intervalului 60-75% așa cum s-a situat în perioada 2012-2020; se continuă o tendință lentă de scădere a acestui nivel începută din anul 2016. Ponderea izolatelor rezistente la ampicilină este a 5-a cea mai ridicată valoare înregistrată între statele EARS Net. Nu a mai fost regăsită o diferență semnificativă între spitalele G11 - 63,8% și celelalte spitale – 59,5%, scor $z=0,70$, $p=0,484$.

Asocierea cu inhibitori de beta-lactamază restabilește parțial acțiunea aminopenicinelor asupra *E coli*, cu o pondere a rezistenței de 33,3% din tulpinile testate la amoxicilină-clavulanat; această valoare poate să fi fost semnificativ influențată de faptul că doar 171 de izolate din cele 455 au fost evaluate pentru rezistență la amoxicilină-clavulanat.

Cefalosporine de generația a 3-a

Au fost testate 454 din cele 455 izolate, iar dintre acestea 78 au fost încadrate drept rezistente la cefalosporine de generația a 3-a din punct de vedere clinic (nicio cefalosporină de generația a 3-a de administrare injectabilă nefiind activă), ceea ce reprezintă 17,2% CI95% (14%; 20,9%). Tendința de scădere a rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a pentru perioada 2012-2020 s-a accentuat, $R^2=0,74$. Cu aceste rezultate, România a avut al 8-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, în coborâre cu două locuri față de anul anterior. În analiza care a luat în calcul afectarea sensibilității pentru cel puțin o cefalosporină de generația a 3-a injectabilă, procentul tulpinilor rezistente a fost de 19,8%, de asemeni în scădere față de anul 2019. Nu a fost înregistrată o diferență semnificativă statistic între ponderile izolatelor rezistente comunicate de G11 – 18,7% și celelalte spitale – 13,3%, scor $z=1,38$, $p=0,167$; contrar situației din anul 2019 s-a constatat un nivel mai ridicat al rezistenței în spitalele de boli infecțioase, 23,6% față de cele generale, 18%, fără a se atinge pragul semnificației statistice. Dintre cele 90 izolate cu rezistență la cel puțin o cefalosporină de generația a 3-a au fost identificate drept producătoare de ESBL un

număr de 71 (87,7% din cele testate), iar pentru 9 izolate nu a fost menționată prezența sau absența acestui mecanism de rezistență.

Fluorochinolone

Au fost testate 450 dintre cele 455 izolate pentru rezistența la fluorochinolone; 117 au fost rezistente la ciprofloxacina și/sau levofloxacina, reprezentând 26%. Aceasta este cea mai scăzută valoare pentru intervalul 2012-2020; se constată că nivelul de rezistență are o tendință lentă de scădere pe acest interval, de la 30,6% la 26%. În anul 2019, acesta a fost al 12-lea nivel dintre statele participante la EARS Net, mai bine cu două locuri față de anul anterior; valoarea înregistrată depășește cu 9,2% media estimată la nivelul statelor participante. Izolatele spitalelor din G11 au avut un procent de rezistență foarte apropiat de al celorlalte spitale, 26,4% față de 25%.

Aminoglicozide

Dintre cele 454 izolate testate la unul sau mai multe aminoglicozide (cele mai multe la amikacina – 406), 46 au fost rezistente la cel puțin unul dintre acestea, reprezentând 10,1%. Se constată o continuare a tendinței de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2012-2020, $R^2=0,68$. Pentru anul 2020 România a avut al 13-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, pentru prima dată în perioada analizată fiind mai redus față de media europeană estimată. Dintre cele 326 izolate provenind de la spitalele G11, 9,2% au fost rezistente la aminoglicozide; diferența față de restul izolatelor nu este semnificativă, scor $z = 1,05$, $p=0,29$.

Carbapeneme

Toate izolatele cu excepția unuia au fost testate pentru cel puțin o carbapenemă; doar trei izolate au fost clasificate drept rezistente. Aceste 3 izolate au provenit de la pacienți îngrijiți în Timișoara, Iași și București. Este al șaselea an în care sunt identificate astfel de tulpini, într-o proporție foarte redusă, de maxim 1,9% (în 2015).

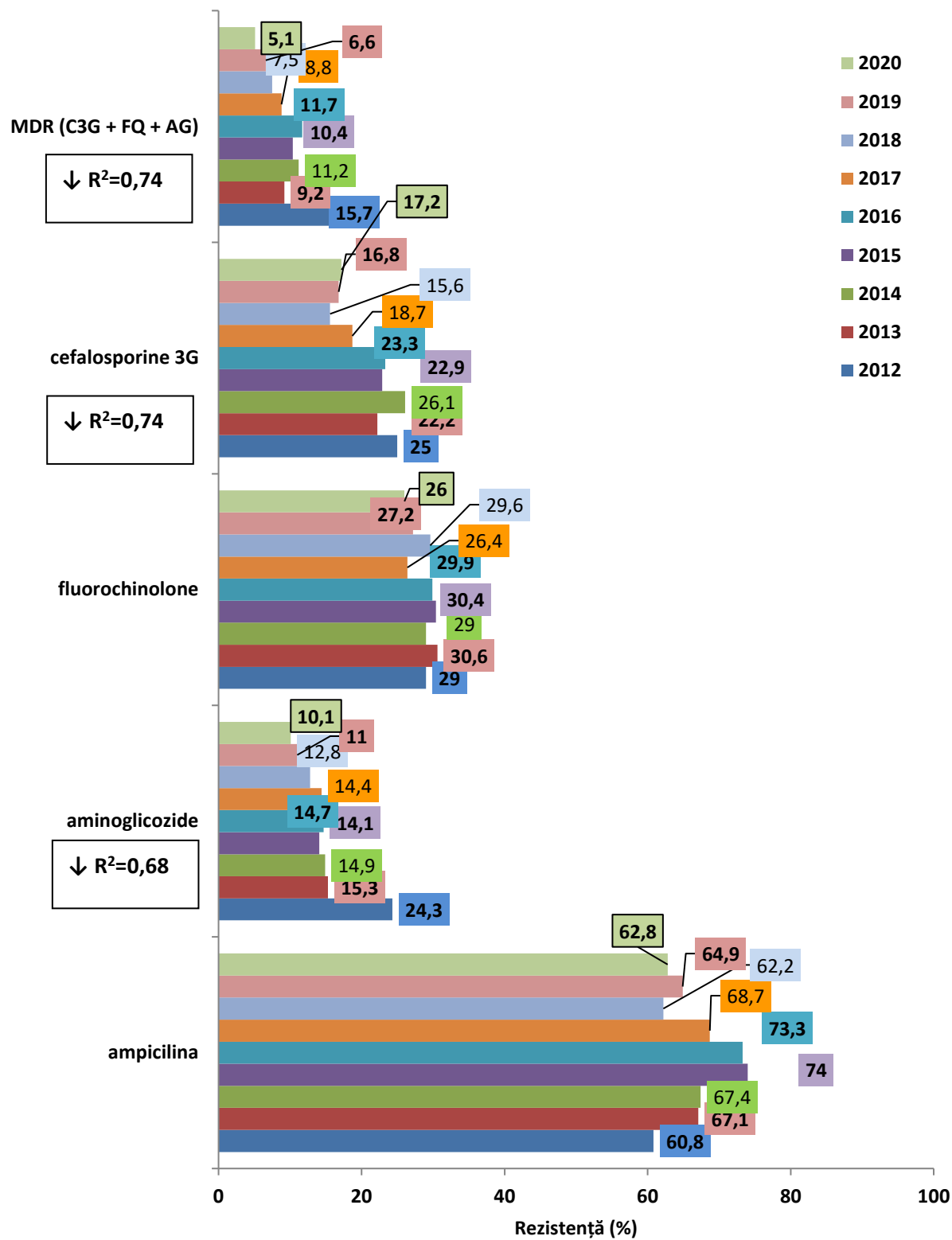
Colistin

Dintre cele 252 izolate testate, unul singur a fost rezistent la colistin, fără a avea sensibilitate modificată la carbapeneme; izolatul provenea de la un pacient îngrijit în Iași.

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

Din cele 448 tulpini testate în anul 2020 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 23 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 5,1% CI95% (3,4%; 7,6%). Nivelul înregistrat este cel mai scăzut din intervalul 2012-2020, cu trend de scădere stabil, $R^2=0,74$. Acesta este al 14-lea nivel din statele EARS Net și pentru prima dată în perioada 2012-2020 este sub media europeană. Pentru spitalele din G11 s-a înregistrat un nivel al multirezistenței *E coli* de 4,7%, mai redus față de cel din celelalte cinci spitale, unde a fost de 6,3%, fără a atinge semnificația statistică: scor $z = 0,70$, cu $p=0,48$. Frecvența izolatelor multirezistente a fost semnificativ mai mare în spitalele de Boli Infecțioase față de restul spitalelor: 12,7% vs 4,1%, scor $z = 2,72$, $p=0,007$.

Figura 30. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2012-2020



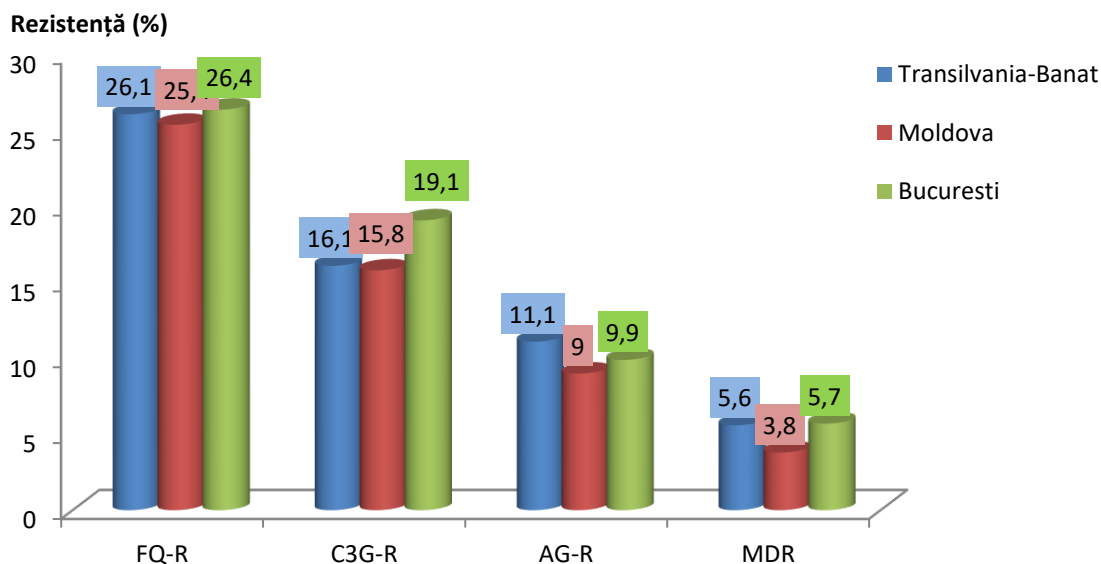
Diferențe regionale (figura 31) :

Au fost comunicate 181 izolate din Transilvania și Banat, 133 izolate din Moldova și 141 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluorochinolone, aminoglicozide și la cefalosporine de generația a 3-a între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost foarte apropiat în Transilvania și Banat, 26,1%, în Moldova, 25,4% și în București, 26,4%;
- nivelul rezistenței la aminoglicozide nu au diferit semnificativ statistic între Transilvania și Banat, 11,1%, București, 9,9% și Moldova, 9%.
- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a nu a diferit semnificativ statistic între București, 19,1%, Transilvania și Banat, 16,1% și Moldova, 15,8%
- nivelul multirezistenței la antibiotice nu a diferit semnificativ statistic între București, 5,7%, Transilvania și Banat, 5,6% și Moldova, 3,8%.

Se constată o accentuare a tendinței înregistrate din anii precedenți, de diminuare a diferențelor dintre valorile maxime și minime regionale, de această dată nefiind nicio diferență semnificativă statistic pentru datele analizate.

Figura 31 – Distribuția regională a rezistenței *Escherichia coli* (2020)



Discuții

Se constată o tendință de scădere lentă a rezistenței la antibiotice a *Escherichia coli* pentru antibioticele analizate, mai puțin evident în cazul fluorochinolonei, ceea ce se poate explica pentru această specie implicată majoritar în infecții comunitare prin scăderea consumului acestor clase de antibiotice în comunitate în anul 2020.

O îngrijorare este cea legată de existența izolatelor rezistente la carbapeneme și respectiv la colistin; utilizarea judicioasă a antibioticelor și măsuri riguroase de control al infecțiilor sunt

modalitățile care ar putea limita răspândirea tulpinilor de *E coli* producătoare de carbapenemaze sau rezistente la colistin.

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 *Enterobacterales*. 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 2020 colistinul, tigeciclina, ceftazidim-avibactam, ceftolozan-tazobactam și TMP/SMX.

În anul 2020 cele 16 laboratoare au identificat și testat 478 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive; numărul de izolate comunicate este cu 10% mai redus față de anul 2019, o scădere semnificativ mai mică decât cea a numărului total de izolate comunicate, care a scăzut cu 29%. Această evoluție divergentă este explicată de implicarea tot mai frecventă a *Klebsiella pneumoniae* în infecții invazive asociate asistenței medicale, ceea ce a compensat parțial numărul mai redus de spitalizări din 2020.

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 324 dintre ele au fost rezistente la cel puțin o cefalosporină injectabilă de generația a 3-a, un procent de 67,9%. Se constată reluarea creșterii nivelului de rezistență, întreruptă în perioada 2016-2018. O valoare extrem de apropiată, 68,5%, și aceeași tendință evolutivă s-a înregistrat și pentru izolatele G11. Pentru anul 2020 acest nivel de rezistență, care depășește de 2 ori media statelor EARS Net, plasează România pe locul al 3-lea între statele UE/EEA, după Grecia și Bulgaria, la fel ca în anul precedent. Dintre cele 324 izolate cu rezistență la cefalosporine de generația a 3-a, 266 au fost testate pentru prezența ESBL; dintre acestea 135 au fost identificate drept producătoare de ESBL (50,8%).

Aminoglicozide

Au fost testate 463 izolate la cel puțin un aminoglicozid, cel mai frecvent la amikacină (n=418); pentru mai puține izolate a mai fost testată sensibilitatea la gentamicină și tobramicină. Dintre cele 463 izolate testate, 227 au fost rezistente la cel puțin un aminoglicozid, ceea ce reprezintă 49%; nu se poate defini o tendință a evoluției acestei rezistențe în perioada 2012-2020. Dintre aminoglicozide, activitatea cea mai bună a avut-o amikacina, cu rezistență descrisă pentru 27,5% dintre izolatele testate. Pentru izolatele G11 s-a înregistrat o rezistență la aminoglicozide de

45,9%, semnificativ mai redusă față de nivelul rezistenței din celelalte spitale, 56,8%, scor $z = 2,11$, $p=0,034$. Nivelul rezistenței înregistrat în 2020 este al 4-lea cel mai ridicat în Europa (un loc mai bine decât în 2019), după Bulgaria, Grecia și Polonia, depășind de 2,07 ori media estimată europeană.

Fluorochinolone

Dintre cele 475 tulpini testate, 312 au fost rezistente la fluorochinolone, reprezentând 65,7%; o valoare de 67,8% a fost înregistrată pentru izolatele provenind din G11, ceea ce nu depășește semnificativ statistic procentul de 60,6% înregistrat pentru celelalte spitale, scor $z=1,49$, $p=0,136$. Nu există o tendință de evoluție a rezistenței la fluorochinolone conturată pentru perioada 2012-2020. Pentru anul 2020 acesta este al 3-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței, după Grecia și Bulgaria (un loc mai bine decât în 2019), de 1,94 ori mai mult decât media europeană estimată.

Carbapeneme

Toate cele 478 izolate au fost testate la cel puțin o carbapenemă, aproape la fel de frecvent la meropenem – 457 izolate și la imipenem – 451 izolate. Un număr de 227 izolate au fost rezistente la cel puțin o carbapenemă, reprezentând 47,5%. Creșterea înregistrată față de anul 2019 este una importantă, de la 31,8% la 47,5%, probabil în contextul circulației tot mai frecvente ale unor tulpini rezistente în spitale. Tendința rezistenței la carbapeneme pentru perioada 2012-2020 este una crescătoare – figura 32. Pentru anul 2020 România a înregistrat al 2-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței în UE/EEA după Grecia, iar media europeană pentru tulpini rezistente la carbapeneme de generația 1 a fost depășită de 4,75 ori – figura 35. Mai relevant din punct de vedere clinic este sensibilitatea la cel puțin o carbapenemă, înregistrată la 60,5% dintre izolate; acest procent este mai scăzut, 57,8%, pentru izolatele comunicate de G11 față de celelalte spitale pentru care a fost de 67,9%, o diferență semnificativă statistic, $p=0,04$.

Analizarea rezistenței la ertapenem are un grad ridicat de imprecizie deoarece doar 179 izolate au fost testate (37,4%).

Figura 32 – Evoluția procentului de izolate de *Klebsiella pneumoniae* rezistente la carbapeneme 2012-2020

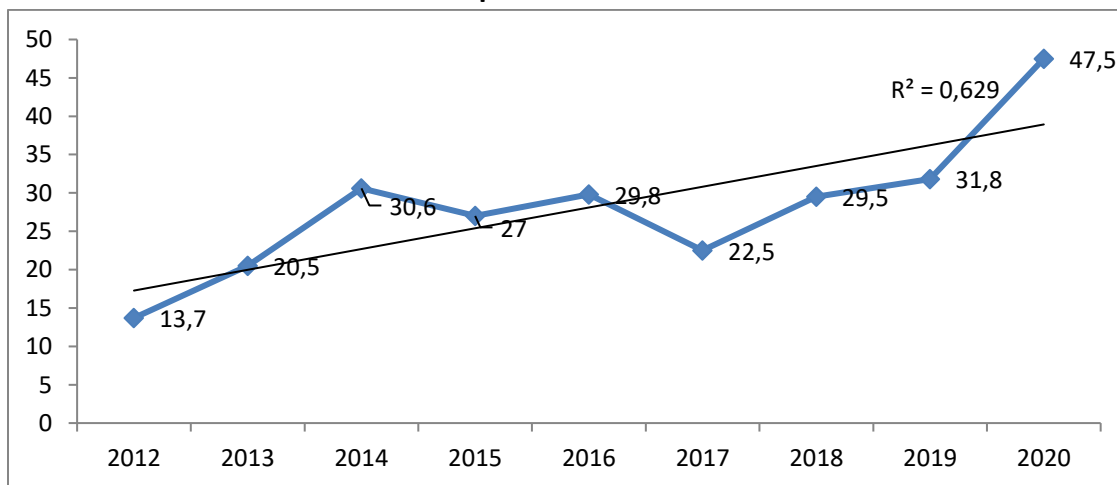
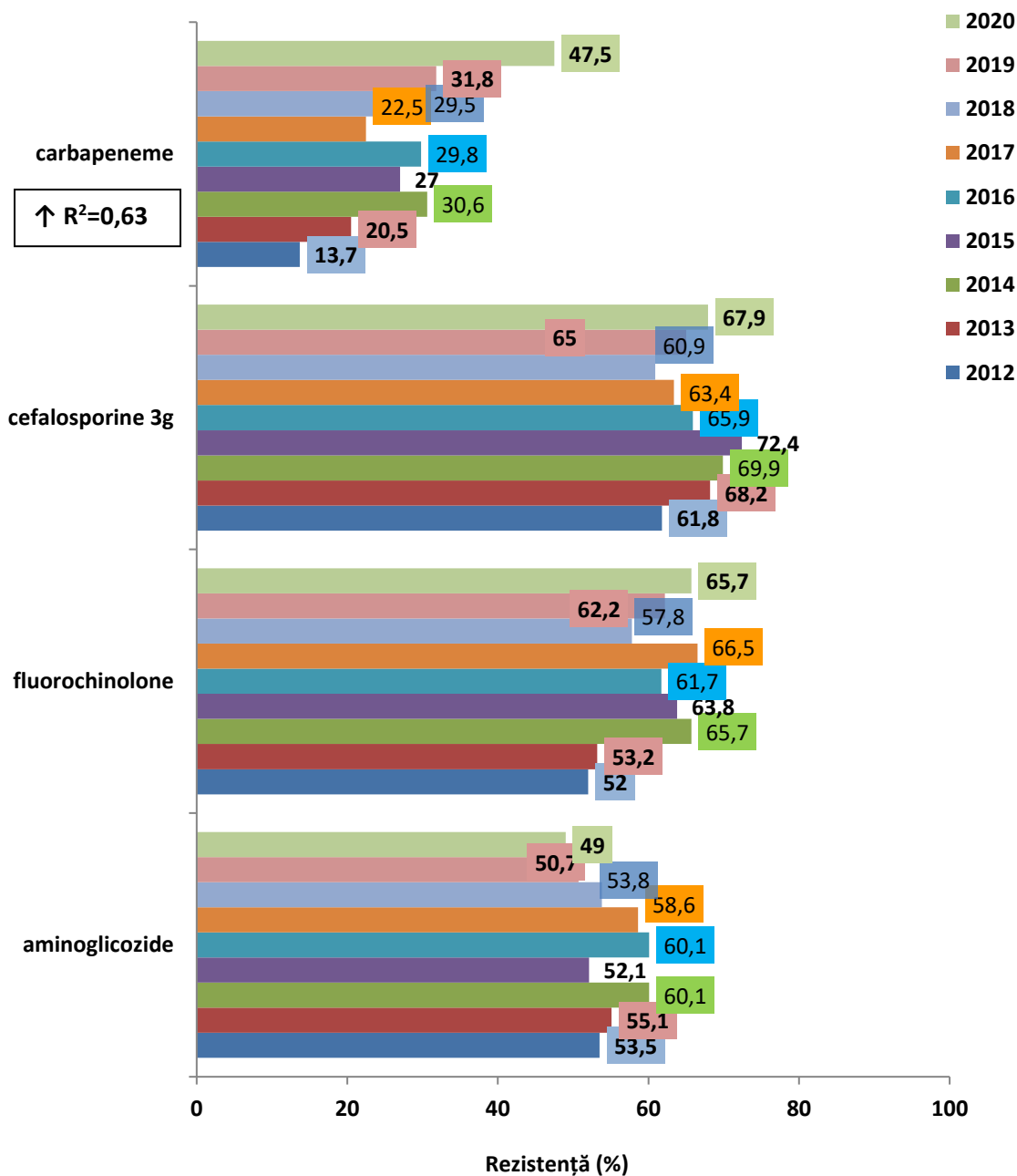


Figura 33. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2012-2020



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

Din cele 461 izolate testate în anul 2020 pentru cele trei categorii de antibiotice, 215 nu au fost sensibile la niciunul dintre acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente: 46,5%, o valoare ușor mai redusă decât în fiecare din cei patru ani anteriori. Valoarea înregistrată pentru spitalele G11 a fost mai scăzută față de cea din celelalte spitale, 45,1% vs 50,4%, fără semnificație statistică, p=0,31. Rezultatul din anul 2020 reprezintă al 3-lea cel mai ridicat nivel

din statele UE/EEA, după Grecia și Bulgaria, și depășește de 2,21 ori media europeană, estimată la 21%.

Figura 34. Evoluția ponderii izolatelor de *Klebsiella pneumoniae* MDR (aminoglicozide, fluorochinolone și cefalosporine generația a 3-a), 2012-2020

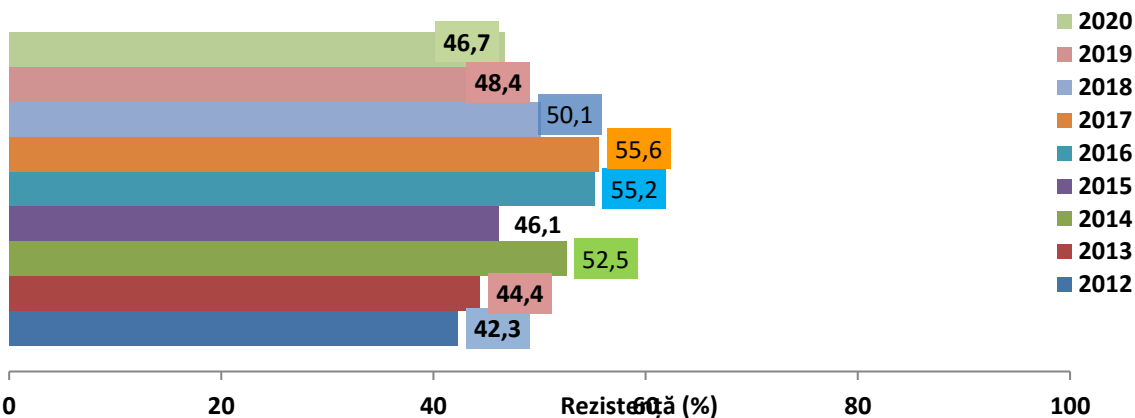
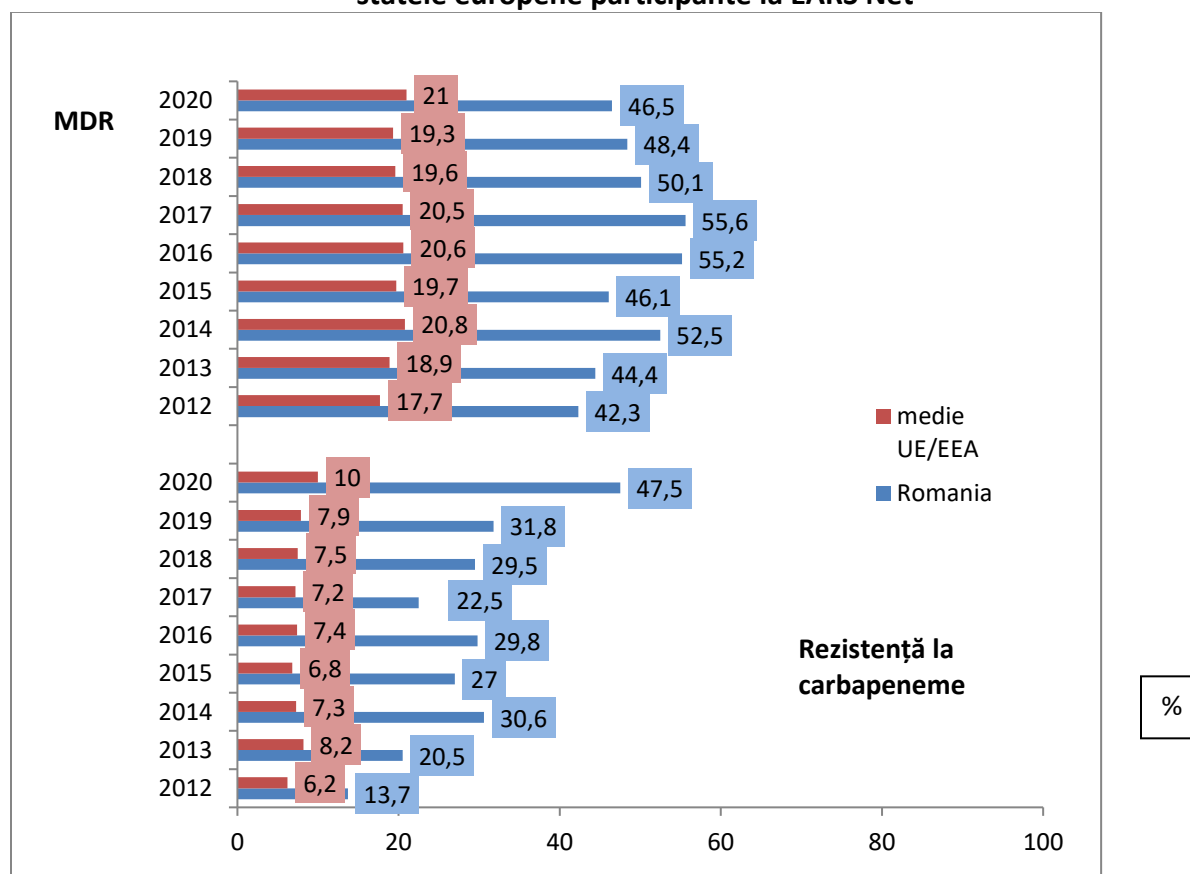


Figura 35. Rezistența *Klebsiella pneumoniae*: România comparativ cu media estimată pentru statele europene participante la EARS Net



Colistin

Au fost testate 348 izolate pentru sensibilitatea la colistin, dintre care 93 au fost rezistente – 26,8%. Procentele de rezistență la colistin au fost de 38,8% pentru izolatele rezistente la carbapeneme și 16,5% pentru celelalte izolate. Izolate rezistente la colistin au fost comunicate de 13 dintre cele 16 spitale participante.

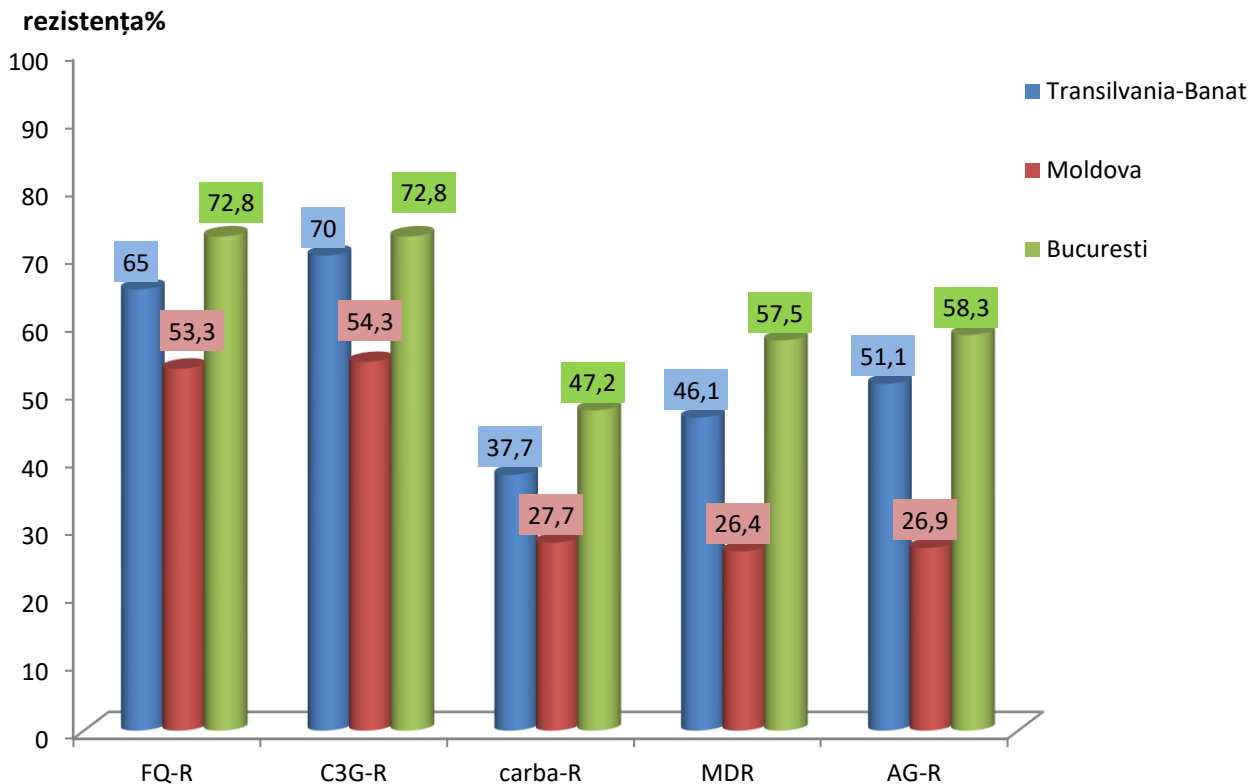
Diferențe regionale - figura 36 :

Au fost comunicate 204 izolate din Transilvania și Banat, 94 izolate din Moldova și 180 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 București, 72,8% față de Moldova, 53,3%, $z=3,22$, $p=0,0013$; izolatele comunicate de spitalele din Transilvania și Banat au fost rezistente în proporție de 65%, iar diferențele față de celelalte două regiuni nu au atins pragul semnificației statistice (în anul 2019 aceste diferențe aveau semnificație statistică)
- față de anul 2019 s-a înregistrat o creștere a ponderii rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a în București (72,8% față de 62,1%); nivelul de rezistență din București și cel din Transilvania și Banat, 70%, au fost semnificativ mai mari decât cel din Moldova, 54,3%, $z = 3,08$, cu $p=0,002$, respectiv $z = 2,64$, cu $p=0,008$; diferența dintre valorile pentru București și Transilvania-Banat nu sunt semnificative, $p=0,54$
- rezistența la aminoglicozide este la cel mai scăzut nivel în Moldova, 26,9% semnificativ statistic mai redus decât în Transilvania-Banat, 51,1% și București, 58,3%, $z=3,86$, $p=0,00012$, respectiv $z=4,93$, $p<0,00001$; între București și Transilvania-Banat diferența este nesemnificativă statistic, $p=0,16$
- nivelul rezistenței la carbapeneme a crescut în fiecare regiune față de anul 2019: în București de la 34,9% la 47,2%, în Moldova de la 18,9% la 27,7% și în Transilvania și Banat, de la 35,3% la 37,7%. În anul 2020 nivelul rezistenței la carbapeneme în București a fost semnificativ mai mare decât cel din Moldova, scor $z = 3,13$, $p=0,007$; celelalte diferențe au fost în apropierea pragului semnificației statistice.
- cel mai ridicat nivel al tulpinilor MDR a fost înregistrat în București, 57,5% urmat de Transilvania și Banat, 46,1% ambele semnificativ mai mari decât cel din Moldova, 26,4%, $z=4,85$, $p < 0,00001$, respectiv $z=3,16$ cu $p=0,002$; diferența este semnificativă și între București și Transilvania-Banat, $z=2,10$ cu $p=0,027$. Față de anul precedent s-a înregistrat o creștere a nivelului MDR în București și o scădere în Transilvania-Banat.

Se constată că în București nivelurile rezistenței la toate clasele de antibiotice analizate au fost în creștere față de anul 2019 și că au depășit nivelurile înregistrate în celelalte regiuni; în schimb în Moldova nivelurile rezistenței s-au modificat puțin față de anul 2019 și rămân cele mai scăzute dintre cele trei regiuni.

Figura 36 – Distribuția regională a rezistenței *Klebsiella pneumoniae* (2020)



Analiza situației rezistenței *K pneumoniae* în raport cu tipul de spital arată că există nivelurile de rezistență din spitalele de boli infecțioase, care erau mult mai scăzute în anul 2019, s-au apropiat și au depășit pe cele din celelalte spitale:

- rezistență la cefalosporine de generația a 3-a: 69,3% față de 67,7%, $p=0,78$
- rezistență la aminoglicozide: 52,2% față de 48,5%, $p=0,57$
- MDR: 54,7% față de 45,3%, $p=0,16$

Diferență fără semnificație statistică s-au menținut la fluorochinolone: 70,3% față de 64,8%, $z=0,90$, $p=0,368$; în schimb rezistența la carbapeneme a fost mai frecventă la izolatele din spitale de boli infecțioase: 51,3% față de 37,1%, $z=2,33$, $p=0,02$.

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. În anul 2020 diferențele între tipurile de spitale și interregionale s-au

estompat destul de mult. 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.

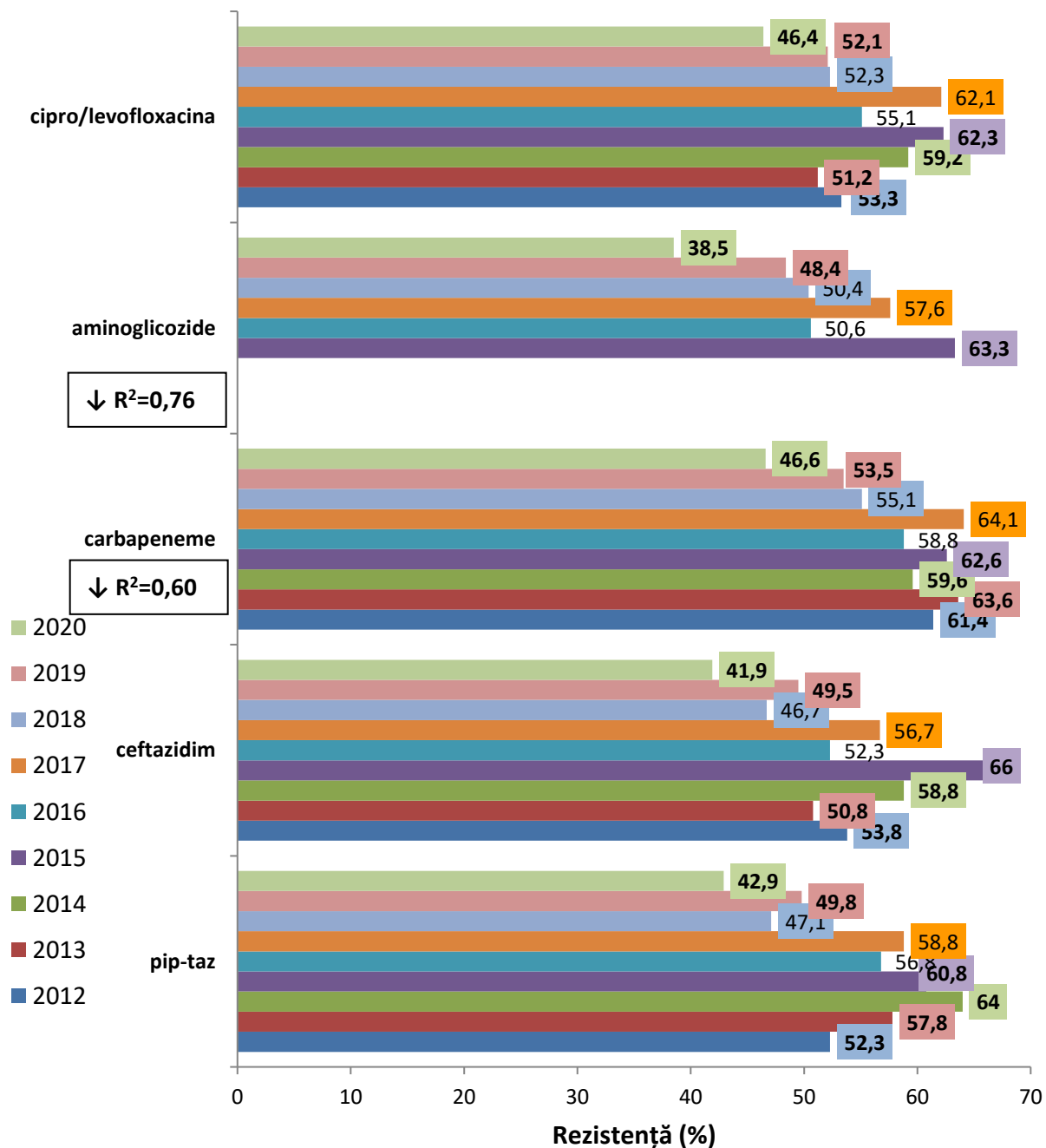
c. *Pseudomonas aeruginosa*

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, de infecții urinare sau de infecții sistemice asociate asistenței medicale. În plus, a mai fost descrisă implicarea sa în infecții de părți moi (în special la pacienți cu arsuri întinse), în otite externe și în acutizările bronșitelor cronice, mai frecvent la pacienți cu fibroză chistică. *P. aeruginosa* are rezistență intrinsecă la majoritatea claselor de antibiotice (din cauza membranei externe dificil de traversat); antibioticele cu activitate împotriva *P. aeruginosa* folosite în practica medicală din ultimii 30 de ani sunt: fluoroquinolone (ciprofloxacina și levofloxacina), aminoglicozide (gentamicina, tobramicina și amikacina) și beta-lactamine (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, carbapeneme cu excepția ertapenemului). De aceea, fiecare nou mecanism de rezistență dobândit poate limita drastic opțiunile terapeutice existente. În ultimii ani, nivelul acestei rezistențe a depășit 50-60% în spitalele de urgență din România. Au fost identificate și tulpini rezistente la antibioticul ultimei speranțe - colistin, ceea ce aduce în actualitate necesitatea optimizării administrării acestuia pe criterii farmacocinetice, dar și a evaluării eficienței asocierilor de antibiotice și a noi antibiotice, cum este cazul cu asocierea ceftazidim-avibactam sau cefiderocol.

În anul 2020, 15 dintre cele 16 laboratoare participante au comunicat date privind *P. aeruginosa*, un total de 148 izolate. Este o scădere cu 32,1% față de numărul de izolate din anul 2019; totuși, tendința pentru perioada 2012-2020 rămâne una de creștere semnificativă, $R^2=0,76$. Fiind un agent etiologic în marea majoritate a cazurilor doar pentru IAAM, analiza regională își pierde din relevanță în fața unei analize pentru fiecare spital în parte.

- Rezistența la ceftazidimă: toate cele 148 izolate au fost testate, iar 62 au fost rezistente la ceftazidimă, 41,9%; nu se individualizează o tendință evolutivă pentru perioada 2012-2020. Nivelul de rezistență este 44,9% pentru spitalelele G11 și 36% pentru celelalte spitale, diferența neavând semnificație statistică, $p=0,29$. Acest procent de rezistență la ceftazidim este al doilea cel mai ridicat dintre statele care au comunicat date către EARS Net, după Bulgaria; este pentru prima dată în perioada 2012-2020 când nu este înregistrat cel mai ridicat nivel de rezistență la ceftazidim în România. Decalajul față de media ponderată europeană s-a redus de la 3,46 în 2019 la 2,70 în 2020.

Figura 37. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2020



- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 126 izolate testate, 54 au fost rezistente la piperacilină-tazobactam: 42,9%; se constată o tendință insuficient susținută de scădere a acestui nivel, care a atins un maxim de 64% în anul 2014. Nu există diferențe semnificative între spitalele G11 – nivel rezistență 46,3% și celelalte spitale, cu 32,3%, $z=1,37$ cu $p=0,17$.

Acest procent de rezistență la piperacilină-tazobactam este al doilea cel mai ridicat dintre statele care au comunicat date către EARS Net, după Bulgaria; este pentru prima dată în perioada 2012-2020 când nu este înregistrat cel mai ridicat nivel de rezistență la piperacilină-tazobactam în România, iar depășirea mediei ponderate europene s-a redus la 2,28 ori față de 2,95 ori în 2019.

- Rezistența la fluoroquinolone a fost de 46,4% din cele 140 de izolate testate, cea mai scăzută valoare pentru perioada 2012-2020, dar nu se poate individualiza o tendință evolutivă pentru acest interval de timp. Pentru izolatele comunicate de G11, nivelul rezistenței este mai ridicat, 51,1%, dar nu diferă semnificativ de celelalte spitale unde s-a înregistrat un nivel al rezistenței de 37,5%, $z=1,53$, $p=0,126$. Acest procent de rezistență la fluoroquinolone este al treilea cel mai ridicat dintre statele care au comunicat date către EARS Net, după Bulgaria și Slovacia; este pentru prima dată în perioada 2012-2020 când nu s-a înregistrat în România unul dintre primele două niveluri de rezistență la fluoroquinolone, iar depășirea mediei ponderate europene s-a redus la de 2,15 ori față de 2,76 ori în 2019.
- Rezistența la aminoglicozide: izolatele au fost testate la amikacină ($n=145$), gentamicină ($n=71$) și tobramicină ($n=124$), iar nivelurile de rezistență au fost de 24,8%, 45,1% și 39,5%. Un număr de 57 de izolate au fost rezistente la cel puțin o aminoglicozidă, 38,5%; tendința de scădere este evidentă pentru intervalul 2015-2020, $R^2=0,76$. Acesta este cel mai ridicat nivel înregistrat într-un stat participant la EARS Net, așa cum s-a întâmplat în fiecare an al perioadei 2012-2020. Media ponderată europeană a fost depășită în 2020 de depășind de 4,09 ori, în scădere de la 4,21 ori în anul 2019. Pentru izolatele G11 procentul de rezistență a fost mai ridicat, 42,9%, dar diferența față de celelalte spitale nu atinge pragul semnificației statistice, $z=1,52$, $p=0,129$.
- Toate cele 148 izolate au fost testate la cel puțin una dintre carbapenemele de generația 1, imipenem și meropenem; rezistență la cel puțin o carbapenemă a fost detectată la 69 izolate – 46,6% (50% pentru izolatele G11). Tendința este una de scădere lentă pentru perioada 2012-2020, accentuată în ultimii doi ani. În 2020 pentru prima dată pe acest interval de timp nivelul de rezistență înregistrat de România nu mai este cel mai ridicat dintre statele EARS Net, fiind pe locul al 2-lea, în urma Slovaciei. Media ponderată europeană a fost depășită de 2,62 ori, față de 3,24 ori în anul precedent.
- Multirezistență și rezistență extinsă (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluoroquinolone, aminoglicozide și carbapeneme): toate cele 148 izolate au fost testate la minimum patru dintre aceste antibiotice/clase de antibiotice, iar 118 izolate (79,7%) au fost testate la toate acestea; rezultatele obținute au indicat:
 - 58 izolate au fost rezistente la cel puțin trei dintre aceste antibiotice, 39,2%, pentru primul an din perioada 2012-2020 fiind al doilea cel mai ridicat nivel din statele europene, în urma Bulgariei, după ce anterior fusese cel mai ridicat nivel în fiecare an. În 2020 media ponderată europeană a fost depășită de 3,24 ori, în scădere față de 4,06 ori în 2019.

- 51 izolate din cele 148 testate au fost rezistente la patru clase/antibiotice (34,5%), fiind potențiale izolate XDR, iar 16 izolate au fost rezistente la toate cele cinci clase, 10,8%. Toate aceste 16 izolate au fost testate la colistin și 15 au fost sensibile; în schimb unul dintre acestea, provenind din București, era rezistent și la colistin, ceea ce ridică problema lipsei alternativei terapeutice.
- Rata testării pentru sensibilitate la colistin a crescut la 94,6% din totalul izolatelor. Dintre cele 8 izolate netestate la colistin, șase 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 patru izolate rezistente provenind din București (2) și Cluj (2); trei dintre aceste izolate nu erau sensibile la niciunul dintre antibioticele monitorizate.

Discuții: Datele obținute confirmă următoarele tendințe evolutive în România:

- Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele au o eficiență asupra *Ps aeruginosa* care a crescut cu 6-10% în anul 2020 față de 2019 și această constatare pare să se coreleze cu mai multe infecții cu tulpină cu fenotip natural (fără rezistențe dobândite), care în anul 2020 au reprezentat 25% din izolatele comunicate.
- Rezistența multiplă și cea extinsă au devenit situații extrem de frecvente pentru tulpinile de *P 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.

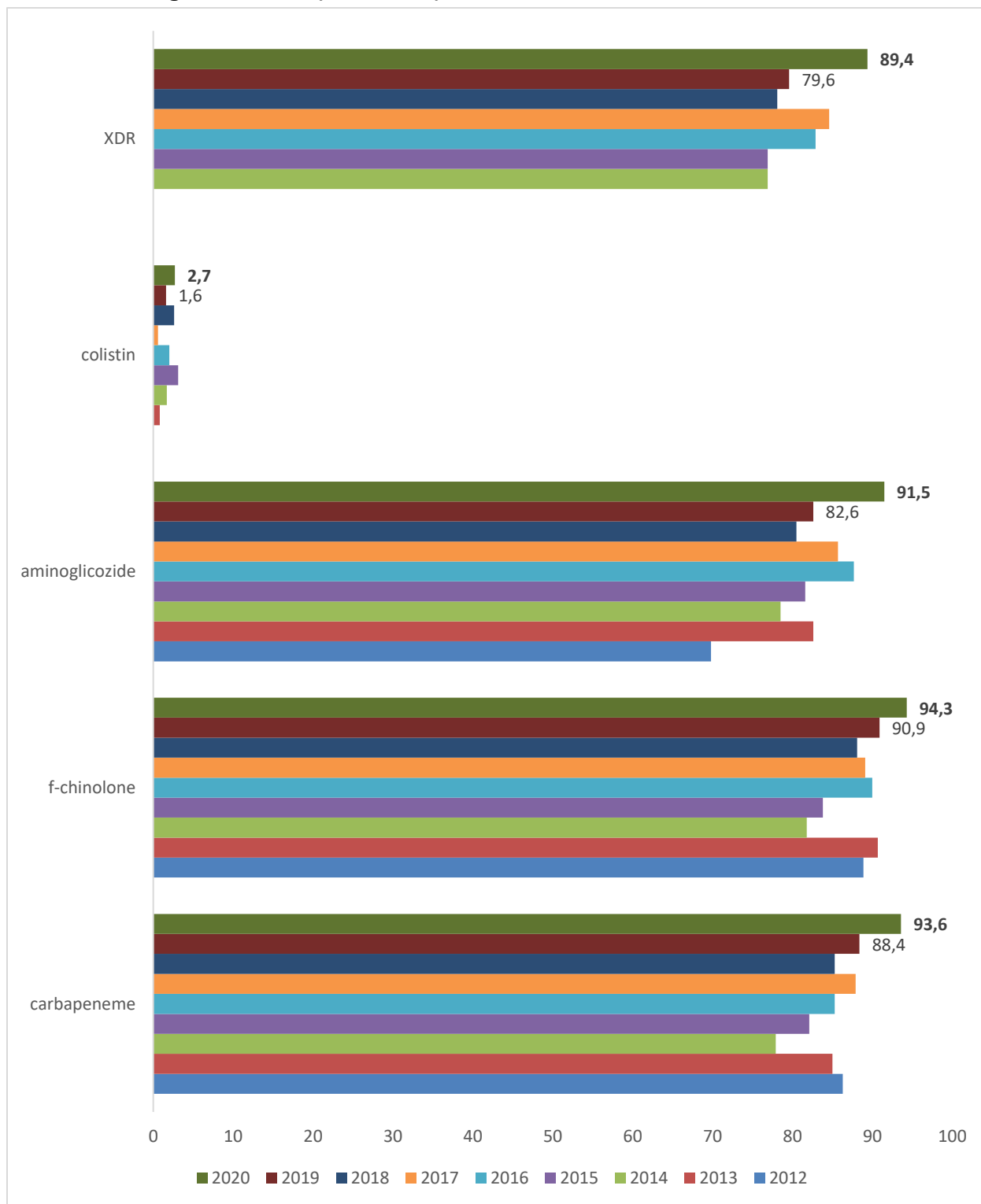
d. *Acinetobacter baumannii*

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 tulburări ale funcțiilor 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 2020 un număr de 15 dintre cele 16 spitale au comunicat identificări de *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 297 izolate, fiind singura specie bacteriană monitorizată pentru care numărul de izolate a fost mai mare decât cel din 2019. Această situație reflectă creșterea circulației sale în mediul spitalicesc, în special în compartimentele de terapie intensivă, în condițiile pandemiei COVID-19. Tendința crescătoare a numărului de izolate pentru perioada 2012-2020 a fost evidentă, $R^2 = 0,84$. 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 296 izolate și a fost detectată la 93,6% dintre acestea; este cea mai ridicată valoare din perioada 2012-2020. Acest nivel de rezistență ne plasează pe al 3-lea loc între statele ESAC Net, după Grecia și Croația, la fel ca în anul 2019, depășind de 2,46 ori media ponderată calculată pentru toate statele participante. În cazul izolatelor din spitalele G11 s-a obținut o rată a rezistenței de 96,5%, care o depășește semnificativ pe cea de 83,8% înregistrată în celelalte spitale, $z=3,74$, $p=0,0002$.
- Rezistența la cipro/levofloxacină a fost testată pentru 296 izolate din cele 297, obținându-se un nivel de rezistență de 94,3%, cea mai ridicată valoare înregistrată în perioada 2012-2020. Această rată a rezistenței ne plasează pe al 3-lea loc, depășind de 2,26 ori media ponderată pentru statele ESAC Net (față de locul al 4-lea, dar depășirea de 2,46 ori a mediei europene în anul 2019). Rata rezistenței pentru izolatele G11 a fost 96%, semnificativ mai ridicată decât în restul spitalelor, unde a fost 88,4%, $z=2,38$, $p=0,017$.
- În privința aminoglicozidelor, în anul 2020 au fost testate gentamicina (251 izolate), tobramicina (197 izolate) și amikacina (220 izolate). Pentru gentamicină rezistența a fost de 89,6%, pentru tobramicină a fost 78,2%, iar pentru amikacină 88,2%. Analiza rezultatelor a indicat că dintre cele 294 izolate testate la cel puțin un aminoglicozid, 269 erau rezistente la cel puțin unul dintre acestea, 91,5%. Este cea mai ridicată valoare înregistrată în perioada 2012-2020; există o tendință de creștere a ratei de rezistență pentru această perioadă. Rata de rezistență este a 3-a cea mai ridicată dintre statele ESAC Net și depășește de 2,47 ori media ponderată estimată pentru acestea, aproape identic cu valoarea de 2,50 ori din anul precedent. Pentru izolatele din spitalele G11, rata rezistenței la aminoglicozide a fost 94,3% semnificativ mai mare decât 79,4% în celelalte spitale, $z=3,74$, $p=0,0002$.
- Rezistența concomitentă la carbapeneme, chinolone și aminoglicozide, a fost descrisă la 89,4% dintre cele 292 izolate testate la toate cele trei clase de antibiotice; este cea mai ridicată valoare pentru perioada 2012-2020. Acest nivel al rezistenței este al treilea cel mai ridicat dintre statele ESAC Net, în urma Croației și Greciei și depășește de 2,62 ori media ponderată a statelor participante la ESAC Net. Pentru izolatele din spitalele G11, rata rezistenței extinse a fost 92,5% semnificativ mai mare decât 78,5% în celelalte spitale, $z=3,24$, $p=0,0012$.
- Colistinul a fost testat pentru 271 izolate (91,2%); au fost identificate șapte izolate rezistente față de acest antibiotic „de salvare”, în creștere față de anul precedent. Lase dintre aceste izolate proveneau din același spital din Cluj, cu o agregare a cazurilor în lunile mai-august (4 izolate) și noiembrie (2 izolate).

Figura 38. Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2020

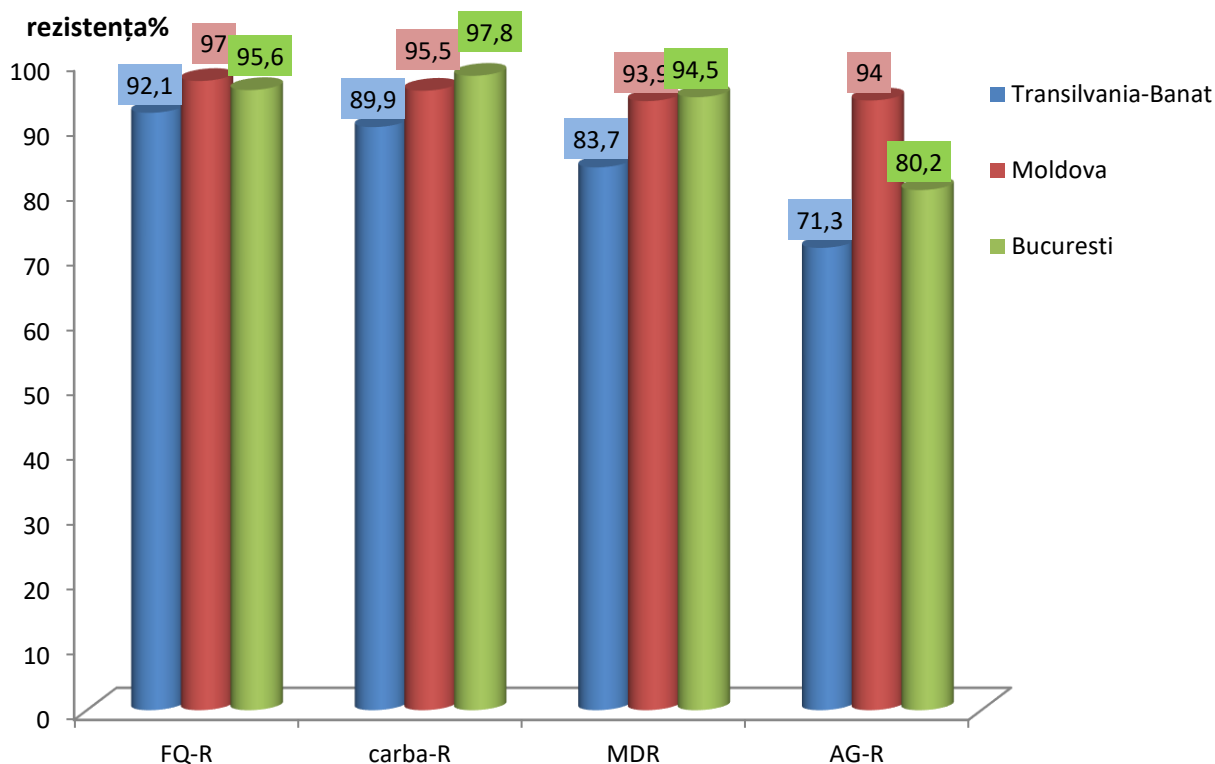


Diferențe regionale (figura 39) :

Au fost comunicate 139 izolate din Transilvania și Banat, 66 izolate din Moldova și 92 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluorochinolone, aminoglicozide, carbapeneme și a rezistenței extinse la antibiotice între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost foarte apropiat în Transilvania și Banat, 92,1%, în Moldova, 97% și în București, 95,6%; analiza statistică nu a regăsit diferențe semnificative între aceste valori
- nivelul rezistenței la aminoglicozide a fost de 94% pentru izolatele din Moldova, 80,2% pentru cele din București și 71,3% pentru cele din Transilvania și Banat. Rata rezistenței a fost semnificativ mai mare în Moldova atât față Transilvania-Banat, $z=3,72$, $p=0,0002$, cât și față de București, $z=2,48$, $p=0,013$
- nivelul rezistenței la carbapeneme a fost de 97,8% în București, 95,5% în Moldova și 89,9% în Transilvania-Banat. Singura diferență semnificativă statistic este cea dintre izolatele din București și cele din Transilvania-Banat, $z=2,33$, $p=0,02$.
- nivelul multirezistenței la antibiotice a fost 94,5% în București, 93,9% în Moldova și 83,7% în Transilvania-Banat. Rata rezistenței în Transilvania-Banat a fost semnificativ mai redusă atât față de cea din București, $z=2,45$, $p=0,0148$ cât și față de cea din Moldova, $z=2,03$, $p=0,042$

Figura 39 – Distribuția regională a rezistenței *Acinetobacter spp* (2020)



Se constată și în cazul *Acinetobacter* o accentuare a tendinței de diminuare a diferențelor dintre valorile maxime și minime regionale.

Discuții

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

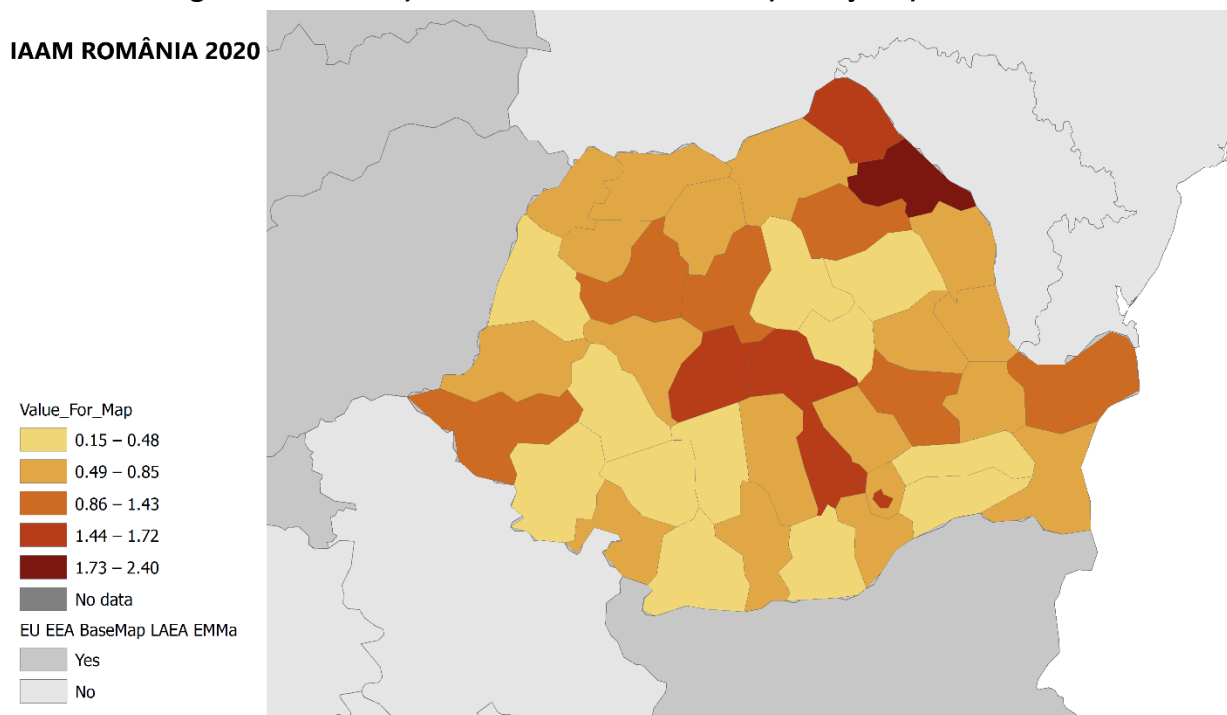
- carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele nu mai sunt utile pentru tratamentul infecțiilor în care se suspicionează implicarea *Acinetobacter spp.*
- colistinul reprezintă antibioticul activ în marea majoritate a acestor cazuri
- tobramicina este o posibilă soluție pentru administrare inhalatorie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

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

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 2020 la nivel național a fost de 1,04% din totalul pacienților externați; 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 40.

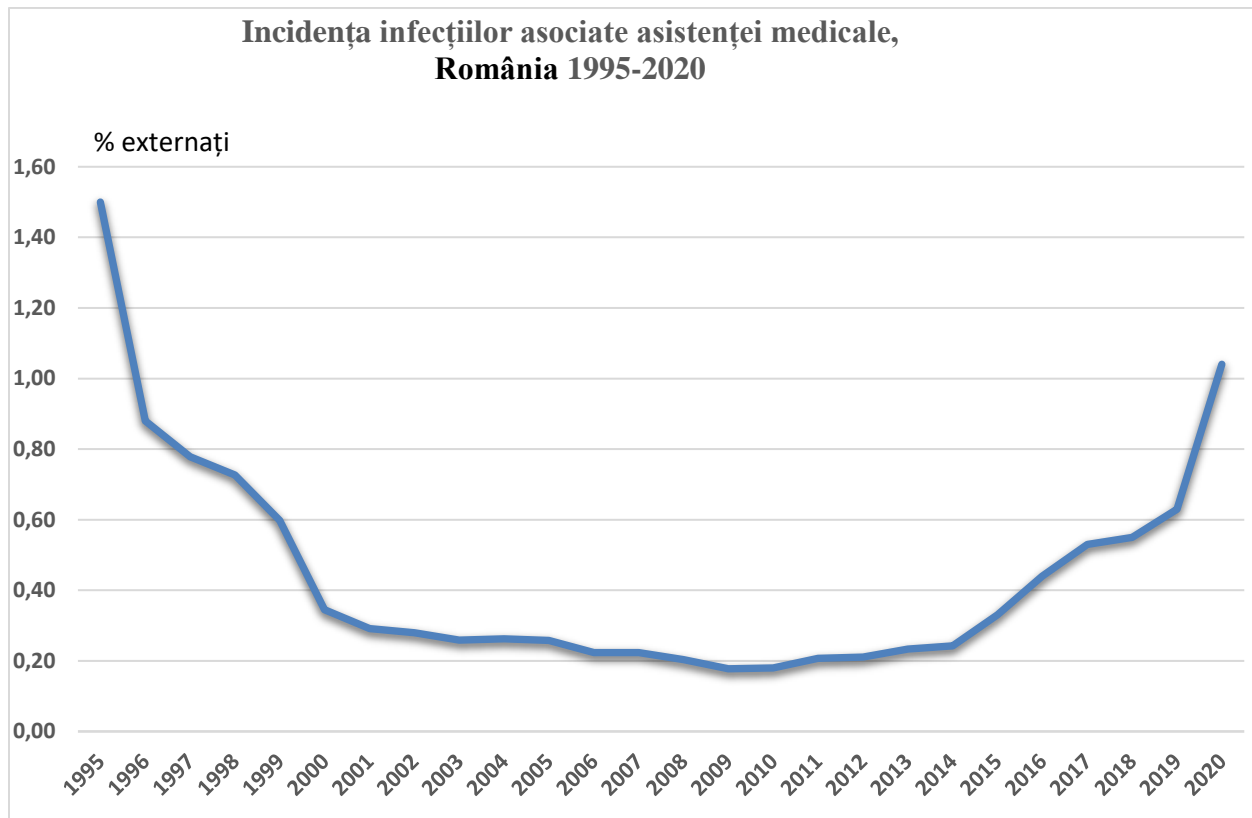
Figura 40. Incidența IAAM în România în funcție de județ – 2020



Rezultatele înregistrate pentru anii **1995-2020** indică un nivel extrem de scăzut al incidenței cazurilor comunicate de IAAM – figura 41; 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 creștere a numărului de cazuri raportate în fiecare an succesiv începând cu 2013 – Tabelul 1, tendință care s-a accelerat începând cu anul 2016. Un 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.

În anul 2020 au fost raportate de 2,8 ori mai multe IAAM față de anul 2012 (anul când au fost înregistrate cele mai puține raportări din perioada 2005-2020). Incidența calculată pe baza raportării de către spitale a IAAM către DSP a fost 1,04%, în creștere față de anii precedenți.

Figura 41. Incidența IAAM în România în perioada 1995-2020



Pentru perioada 2014-2020 la creșterea numărului de cazuri IAAM raportate a avut o contribuție importantă implementarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridoides difficile* în unitățile sanitare; rolul raportării ICD este confirmat de schimbarea ierarhiei diverselor sindroame infecțioase din cadrul IAAM în favoarea infecțiilor digestive începând din 2014 – Tabelul 1.

În anul 2020 se constată creșterea numărului de IAAM de cauză respiratorie, de 2,01 ori în raport cu anul precedent, ceea ce se suprapune evoluției pandemiei SARS-CoV-2 (cazuri de COVID-19 sau de pneumonii bacteriene asociate ventilației mecanice invazive); se constată creșterea ponderii acestor infecții din totalul IAAM și scăderea ponderii infecțiilor digestive. Un alt factor explicativ pentru numărul mare de infecții respiratorii este continuarea tendinței de creștere a raportării cazurilor de infecții respiratorii din perioada prepandemică. Față de anul 2019 când infecțiile digestive au reprezentat 37,8% din totalul IAAM, în anul 2020 ponderea lor a scăzut la 30% din totalul IAAM, în timp ce infecțiile respiratorii au reprezentat 37% în anul 2020, față de numai 18,5% în anul 2019.

Pentru IAAM cu alte localizări mai frecvente, numărul de cazuri a scăzut, cel mai mult pentru infecțiile de plagă chirurgicală, în condițiile în care intervențiile chirurgicale programate au fost temporizate în anumite perioade ale anului 2020.

Tabelul 1 – IAAM raportate statistic 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
2020	23208	1390	8589	7003	2525	140	1451	816	1294

Analiza datelor raportate privind IAAM, atât statistic agregat cât și pe fișa de raportare individuală a IAAM pentru anul 2020 evidențiază următoarele aspecte:

- Datele cuprinse în fișele individuale IAAM au reprezentat 41,4% dintre cazurile raportate statistic agregat; cele mai reduse procente de raportare pe fișe individuale s-au înregistrat în București, Iași, Timișoara, Dâmbovița – figura 42.
- 44,18% din fișele IAAM au avut etiologie ICD
- 15,6% din fișele IAAM au avut etiologie Covid 19
- Mediana zilelor de spitalizare a fost de 16 zile
- Mediana vârstei a fost de 65 ani
- Nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative privind distribuția pe sex
- Cele mai frecvente etiologii bacteriene identificate au fost *Klebsiella spp*, *Clostridoides difficile* și *Acinetobacter spp*.
- Au fost raportate un număr de 2698 focare IAAM Covid 19 (9316 cazuri) în spitale și în centre rezidențiale, numărul cel mai mare înregistrându-se în luna noiembrie (figurile 43 și 44)

Figura 42 - Raportarea agregată a IAAM versus raportarea pe fișă specifică - 2020

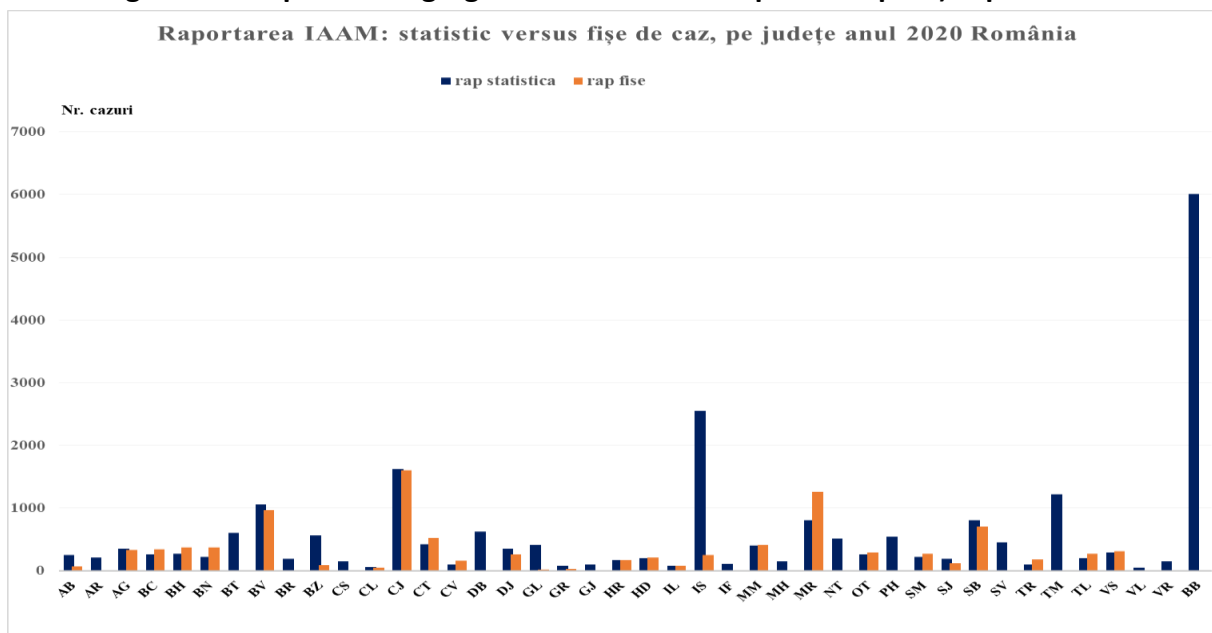


Figura 43 - Distribuția focarelor IAAM –Covid 19 pe județe în anul 2020

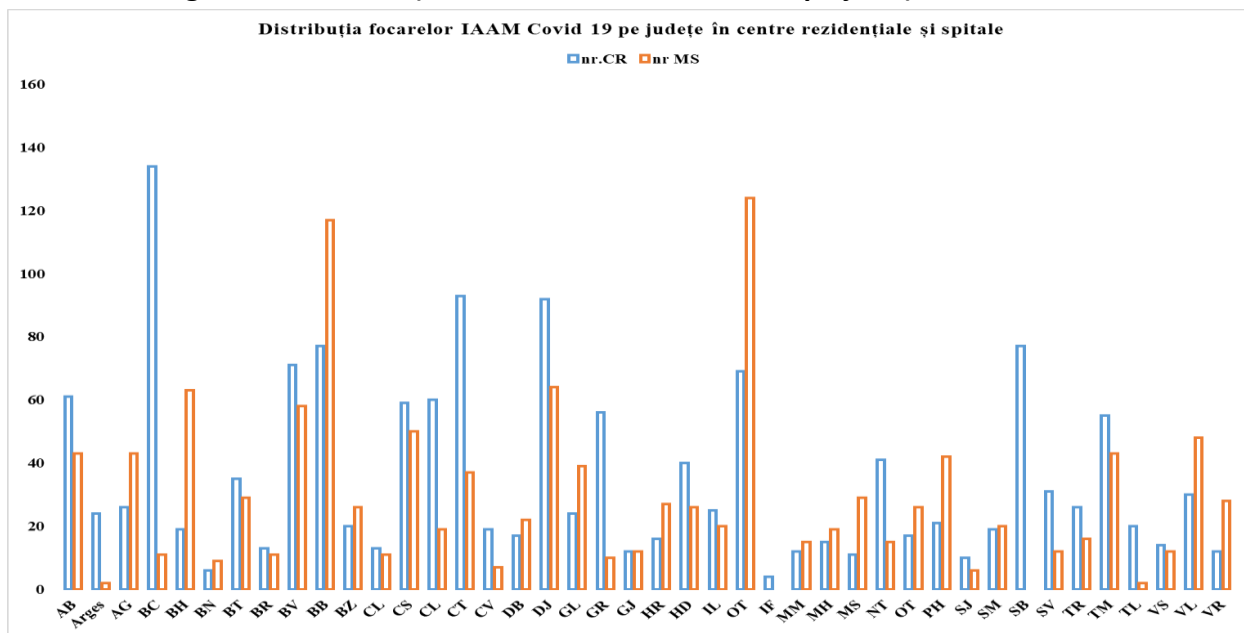
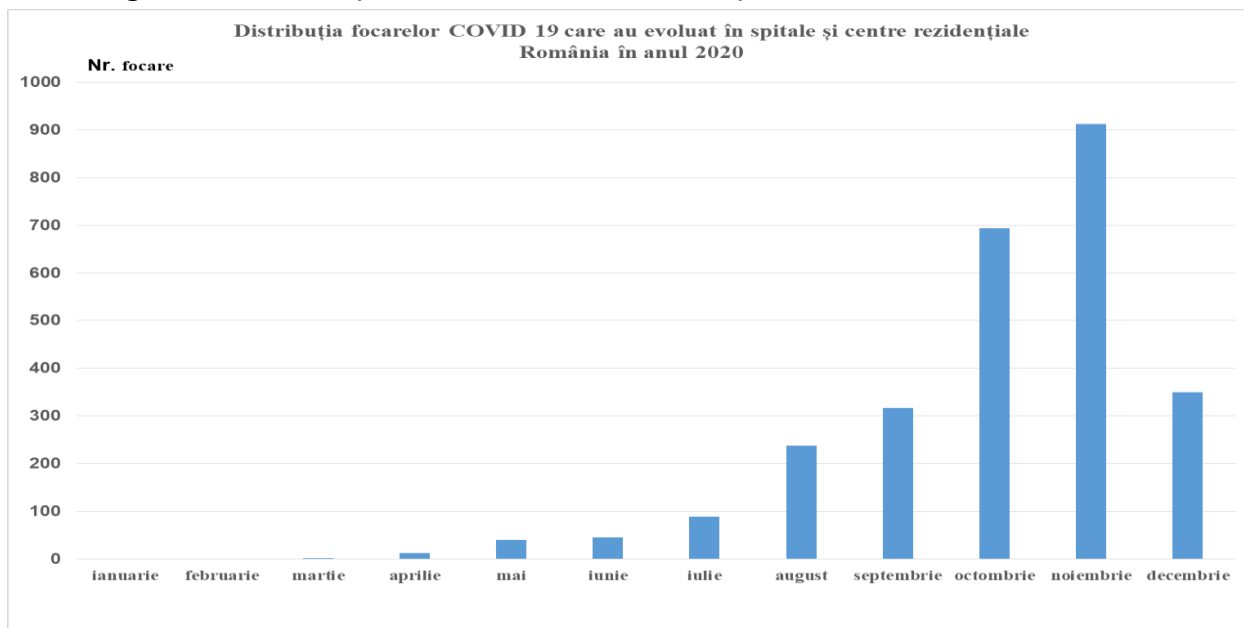


Figura 44 - Distribuția focarelor Covid 19 în funcție de luna debutului în anul 2020



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

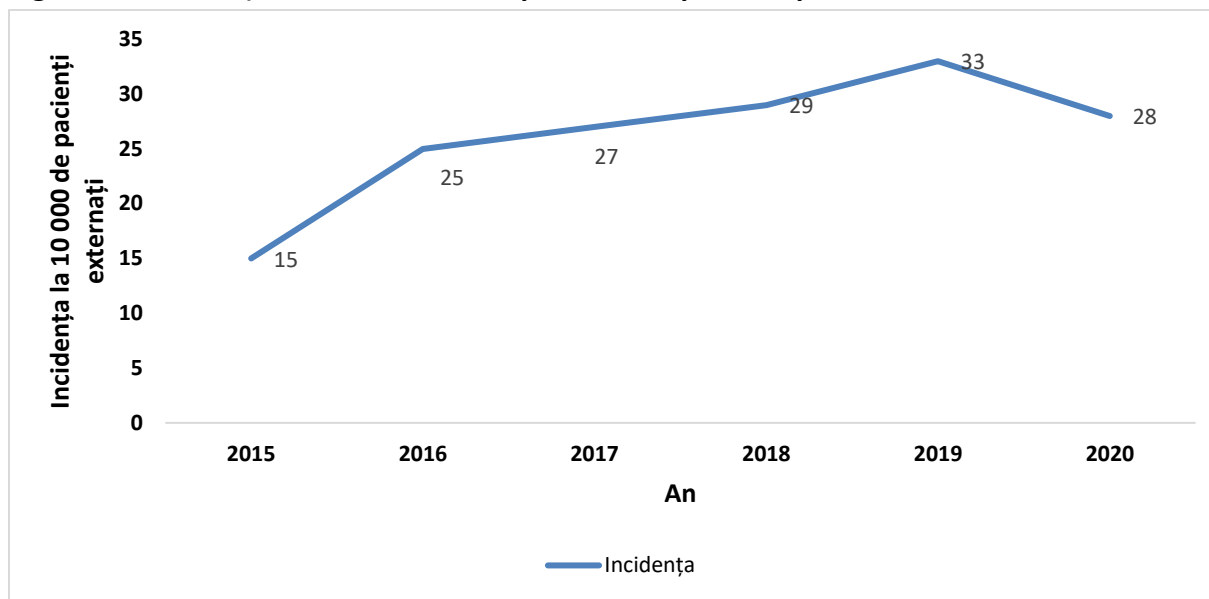
Clostridioides (ex-Clostridium) difficile, un bacil Gram-pozitiv anaerob sporulat, este principalul agent etiologic al sindromului diareic corelat cu administrarea de antibiotice; ICD este cea mai frecventă dintre IAAM digestive, dar poate avea și origine comunitară. Emergența ICD în ultimele două decenii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

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

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

În anul 2020 au fost comunicate către sistemul de supraveghere al ICD un număr de 6.126 cazuri confirmate, cu 49% mai puține cazuri decât în anul 2019 (n = 12.068), în condițiile în care și numărul internărilor analizate a fost cu 38% mai redus. De aceea, incidența calculată pentru anul 2020 a fost de 28 la 10.000 de pacienți externați, cu doar 15,2% mai redusă față de anul 2019 - figura 45.

Figura 45. Incidența cazurilor de ICD raportate de spitale în perioada 2015-2020

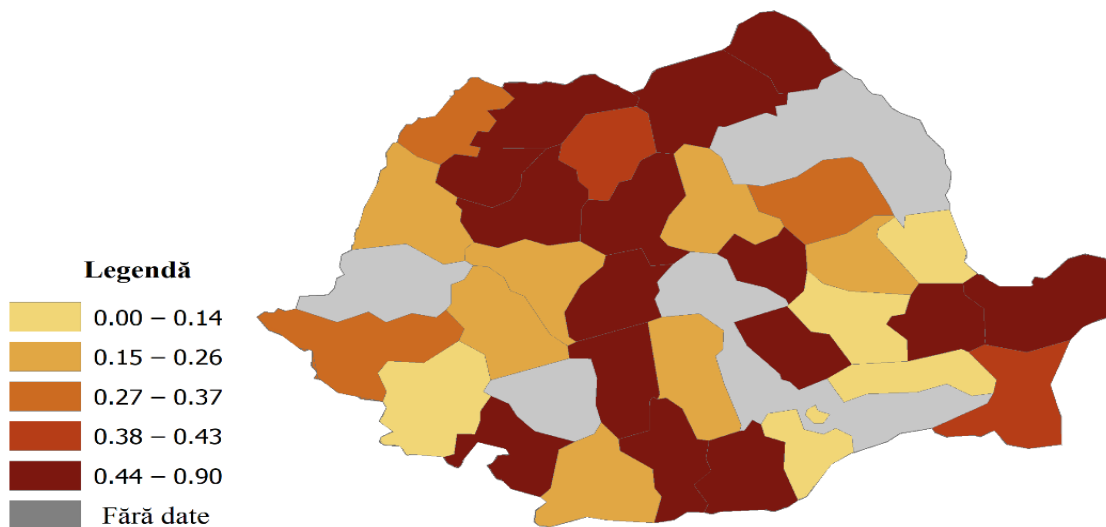


Mediana vârstei pacienților cu episoade de ICD comunicate a fost de 67 de ani (0-102 ani), iar 51% dintre pacienți au fost de sex masculin.

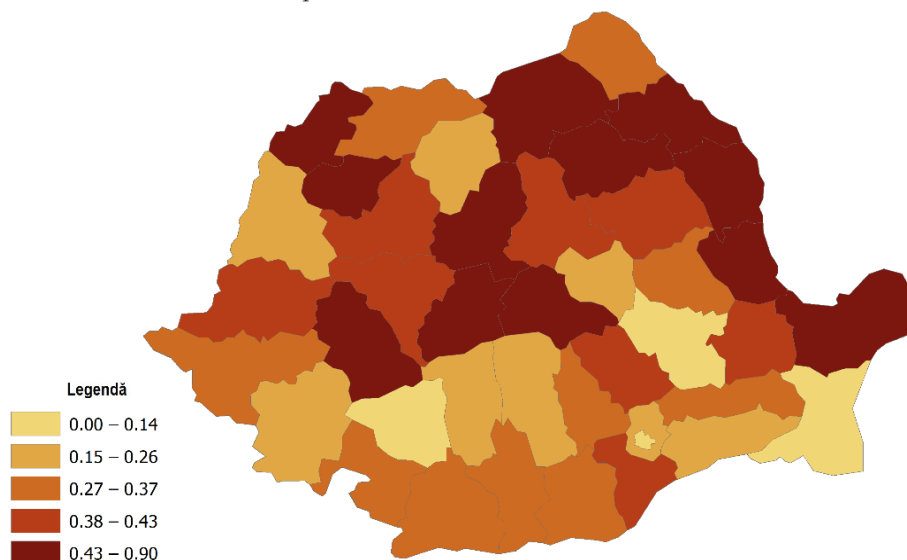
În anul 2020 distribuția incidenței ICD la 100 de pacienți externati în funcție de județul raportor a evidențiat o creștere față de anul 2019 în 18 județe, în special în județele Botoșani, Caraș-Severin, Constanța, Teleorman, Tulcea și o scădere în 15 județe (2 cazuri raportate în Galați, 3 cazuri în municipiul București și 8 cazuri în Giurgiu), iar 9 județe nu au raportat niciun caz de ICD – figura 46 a,b.

Figura 46a,b. Distribuția geografică a incidenței ICD raportate de către spitale în 2020 vs 2019

Incidența la 100 de externati a cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România în anul 2020

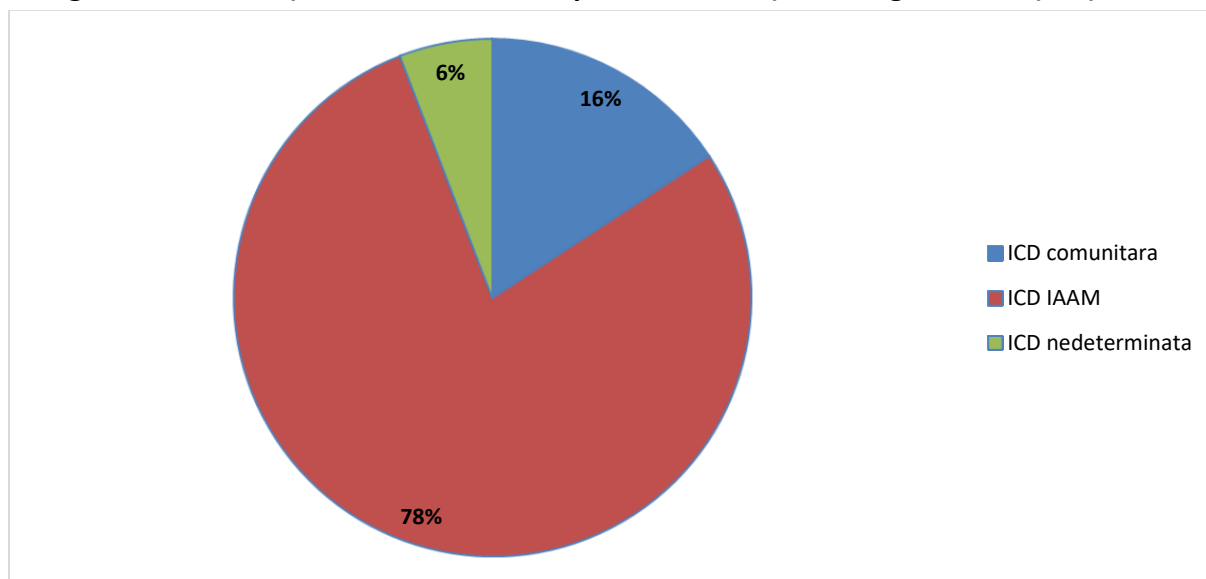


Incidența la 100 de externai a cazurilor de ICD raportate de către spitalele din România în anul 2019



Din totalul de 6.126 de cazuri confirmate de ICD, 4.804 (78%) au fost clasificate ca fiind infecții asociate asistenței medicale, 967 (16%) infecții de origine comunitară și 355 (6%) infecții cu origine nedeterminată – figura 47.

Figura 47. Distribuția cazurilor de ICD raportate în funcție de originea infecției (N = 6126)



Factorii de risc asociați ICD sunt prezentați în tabelul 2. Astfel, principalii factori de risc asociați ICD au fost internarea în ultimul an (49%), urmat de tratamentul antibiotic administrat în ultimele 3 luni anterior internării (35%), administrarea de antisecretorii gastrice (31%) și statusul de

imunodeprimat (20%). Acești factori au ponderi semnificativ mai mari în cazul ICD IAAM comparativ cu ICD comunitară:

- Factorii de risc asociați cazurilor de ICD IAAM au fost internarea în ultimul an (55%), tratamentul antibiotic administrat în ultimele 3 luni anterior internării (39%), administrarea de antisecretorii gastrice (35%) și statusul de imunodeprimat (24%).
- În cazul ICD comunitare ponderile factorilor de risc au fost: tratamentul antibiotic administrat în ultimele 3 luni anterior internării (22%), internarea în ultimul an (21%) și administrarea de antisecretorii gastrice (18%).

Tabel 2. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de factorii de risc identificați și de originea infecției, România, 2020

Factori de risc	Total ICD		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Administrare recentă de antibiotice	2143	35	1852	39	216	22	75	21
Administrare antisecretorii gastrice	1926	31	1700	35	175	18	51	14
Administrare citostatice	226	4	207	4	11	1	8	2
Administrare imunosupresoare	342	6	295	6	29	3	18	5
Intervenții chirurgicale tub digestiv în ultimele 2 săptăm	244	4	224	5	11	1	9	3
Boală imunodeprimantă	1216	20	1129	24	46	5	41	12
Internare în ultimul an	3013	49	2659	55	205	21	149	42
Contact cu pacient ICD	62	1	58	1	4	0	0	0

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

Analiza comparativă cu anul 2018-2019 arată că se agravează subevaluarea importantă a rolului declanșator al administrării de antibiotice în perioada de trei luni anterior debutului simptomatologiei ICD, doar 35% în 2020, față de 51% în 2019 și de 48% în 2018; foarte probabil este o problemă de subraportare a acestui factor, în condițiile în care statisticile existente arată că administrarea recentă de antibiotice este descrisă la 80-85% dintre pacienții cu ICD.

Cele mai utilizate clase de antibiotice care au fost administrate anterior debutului simptomatologiei cu cel mult trei luni au fost cefalosporinele de generația 3 (52%) și fluorochinolonele (23%). Dacă în cazul infecțiilor cu *Clostridioides difficile* asociate asistenței medicale, clasele de antibiotice administrate cel mai frecvent au fost cefalosporinele de generația a 3-a (55%) și fluorochinolonele (23%), în cazul ICD de origine comunitară, pe primul loc s-au aflat aminopenicilinele, cu sau fără inhibitori de betalactamază (29%), cefalosporinele de generația a 3-a (28%) și fluorochinolonele (21%) – tabel 3.

Tabel 3. Distribuția antibioticelor administrate anterior declanșării ICD în raport cu originea cazurilor, România, 2020

Clasa de antibiotice	Total ICD		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Fluorochinolone	485	23	417	23	46	21	22	29
Cefalosporine gen 2	175	8	142	8	23	11	10	13
Cefalosporine gen 3	1110	52	1011	55	60	28	39	52
Carbapeneme	265	12	257	14	5	2	3	4
Antibiotice cu risc major de ICD	2035	95	1827	99	134	62	74	99
Aminopeniciline	349	16	261	14	63	29	25	33
Cefalosporine gen 1	12	1	12	1	0	0	0	0
Macrolide	195	9	159	9	25	12	11	15
Rifamicine	122	6	101	5	13	6	8	11
Izoxazolilpeniciline	10	0	9	0	0	0	1	1
Antibiotice cu risc mediu de ICD	688	32	542	29	101	47	45	60
Tetraciline	19	1	13	1	5	2	1	1
Sulfamide	30	1	27	1	3	1	0	0

Aminoglicozide	109	5	98	5	6	3	5	7
Linezolid	44	2	43	2	1	0	0	0
Colistin	20	1	19	1	0	0	1	1
Antibiotice cu risc scăzut de ICD	222	10	200	11	15	7	7	9

Notă! Intrucât unii pacienți cu ICD au avut administrate în ultimele 3 luni anterioare internării antibiotice din mai multe clase, suma procentelor depășește 100%; 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.

Pentru fiecare dintre categoriile de origine ale ICD există o dominanță a utilizării antibioticelor cu risc major de a declanșa ICD – tabelul 3. Ponderile relative ale principalelor clase de antibiotice utilizate arată menținerea tendinței de scădere a procentului de utilizare a fluorochinolonelor (favorizată de utilizarea mai restrânsă în timpul pandemiei SARS-CoV-2), asociată cu creșteri compensatorii ale utilizării cefalosporinelor de generația a 3-a și a macrolidelor (contribuția azitromicinei a cărei utilizare a crescut cu 297% în 2020 față de 2019).

Metodele de diagnostic utilizate au fost:

- detectarea toxinelor A și/sau B: 99%
- detecția genelor care codifică toxinele prin PCR: 2%.

Doar la 1% din cazuri diagnosticul a constat într-un algoritm care a inclus ambele metode. În 15 cazuri a contribuit la diagnostic și aspectul macroscopic/microscopic de la nivelul colonului.

Tabel 4. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de modul de diagnostic, România, 2020

METODA DE DIAGNOSTIC	Număr cazuri	Procent (%)
Detecție de toxine B ± A	6024	98,3
Detecția genelor care codifică toxinele prin PCR	41	0,7
Colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	3	< 0,1
Detectare de toxine A și/sau B și detecție gene care codifică toxinele prin amplificare genică (PCR)	48	0,8
Detectare de toxine A și/sau B și colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	8	0,1
Detectare de toxine A și sau B, colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă și examen histopatologic cu aspect caracteristic	2	< 0,1
Total	6126	100

Dintre toți pacienții înregistrați în sistemul de supraveghere, 740 au decedat în timpul internării, reprezentând 12% din totalul cazurilor de ICD comunicate, semnificativ mai mulți față de anii precedenți. Diferența are semnificație statistică față de anul 2019 (1.143 decese din

12.068 cazuri reprezentând 9,5%), $p < 0,0001$. Ca și în anii precedenți, rata deceselor a fost mai ridicată pentru cazurile asociate asistenței medicale, 13,9% (663 decese din 4.804 cazuri) față de cazurile cu origine comunitară, 5,1% (49 decese din 967 cazuri), $p < 0,0001$. Marea majoritate a deceselor au fost raportate ca neavând legătură cu ICD, 75% dintre acestea.

ICD recidivante

În anul 2020 din cele 6.126 cazuri ICD raportate, un număr de 251 au fost recidive (4,1%). Acest procent este unul mai mic față de datele din literatură: 15-25%, uneori chiar mai mult; explicația este foarte probabil rapoartarea doar a primului episod de ICD pentru un pacient, fără a mai fi comunicate recidivele. Acest procent este încă și mai redus față de anul 2019, când 6,1% dintre cazurile raportate au fost ICD recidivante; diferența are semnificație statistică majoră, $p < 0,0001$. Principalii factori de risc asociați cu recidiva ICD au fost internarea în ultimul an (86%), administrarea de antibiotice recent, altele decât metronidazol sau vancomicină (63%) și administrarea de antisepticii gastrice (37%) - tabelul 5.

Tabel 5. Distribuția cazurilor de ICD recidivate în funcție de factorii de risc asociați și clasificarea cazului, România, 2020

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	94	37	85	40	5	21	4	24
Administrare citostatice	16	6	14	7	0	0	2	12
Administrare imunosupresoare	20	8	18	9	1	4	1	6
Interventii chirurgicale în ultimele 2 săptăm	5	2	5	2	0	0	0	0
Status de imunodeprimat	32	13	28	13	2	8	2	12
Internare în ultimul an	216	86	185	88	16	67	15	88
Contact cu un caz ICD	2	1	2	1	0	0	0	0
Tratament antibiotic în ultimele 3 luni	159	63	144	69	8	33	7	41

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

Pentru cazurile de ICD recidivante la care administrarea anterioară de antibiotice a fost unul dintre factorii de risc se înregistrează aceeași ierarhie a claselor de antibiotice folosite ca pentru ansamblul pacienților raportați – tabelul 6.

Tabel 6. Distribuția antibioticelor administrate anterior ICD recidivante în raport cu originea cazurilor, România, 2020

Clasa de antibiotice	Total ICD, din care		ICD IAAM		ICD comunitară		ICD nedeterminată	
	Nr. cazuri	Procent (%) *	Nr. cazuri	Procent (%) **	Nr. cazuri	Procent (%) ***	Nr. cazuri	Procent (%) ****
Fluorochinolone	38	24	35	24	3	38	0	0
Cefalosporine gen 2	8	5	8	6	0	0	0	0
Cefalosporine gen 3	64	40	60	42	2	25	2	29
Carbapeneme	17	11	17	12	0	0	0	0
Antibiotice cu risc major de ICD	127	80	120	83	5	63	2	29
Aminopeniciline	22	14	19	13	2	25	1	14
Cefalosporine gen 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Macrolide	13	8	12	8	0	0	1	14
Rifamicine	13	8	13	9	0	0	0	0
Izoxazolilpeniciline	0	0	0	0	0	0	0	0
Antibiotice cu risc mediu de ICD	48	30	44	31	2	25	2	29
Tetraciline	3	2	3	2	0	0	0	0
Sulfamide	2	1	2	1	0	0	0	0
Aminoglicozide	6	4	5	3	0	0	1	14
Linezolid	3	2	3	2	0	0	0	0
Colistin	4	3	3	2	0	0	1	14
Antibiotice cu risc scăzut de ICD	18	11	16	11	0	0	2	29

Dintre cei 251 pacienți cu ICD recidivantă comunicați, 233 s-au externat cu simptomatologie atenuată sau complet remisă, în timp ce 18 au decedat în timpul internării (7,2%); toate decesele au fost înregistrate în cazuri asociate asistenței medicale. Rata de decese a fost mai mare față de cea înregistrată în anul 2019 - 5,3%, fără a atinge semnificația statistică, $p=0,34$. Dintre decese, 11 au fost considerate de medicii curanți că nu au legătură cu ICD.

Limitările sistemului de supraveghere a ICD au fost:

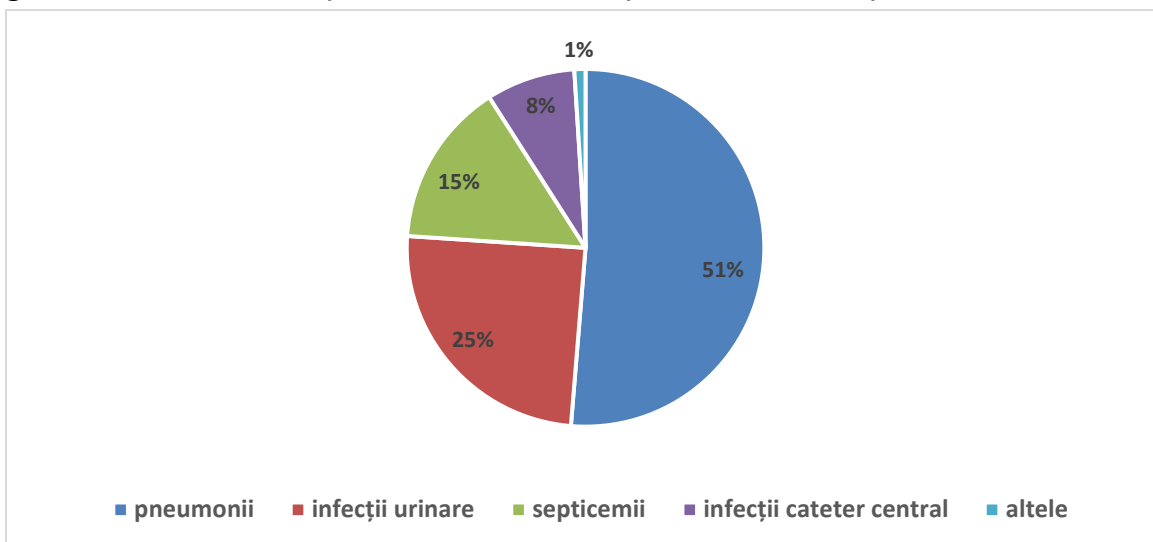
- în situația epidemiologică din anul 2020, resursele logistice și de personal au fost majoritar canalizate către managementul pandemiei SARS-CoV-2, prin urmare raportarea cazurilor ICD a constituit o preocupare secundară;
- o parte din unitățile sanitare cu paturi care raportaseră anterior un număr mare de cazuri ICD (în primul rând spitalele și secțiile de Boli Infecțioase), au fost transformate în unități de îngrijire a pacienților diagnosticați cu COVID-19, unde incidența ICD a fost mai redusă;
- 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;
- perioada lungă între data diagnosticării cazului de ICD 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 de către Direcțiile de Sănătate Publică către Institutul Național de Sănătate Publică.

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. Raportarea datelor în Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a IAAM în anul 2020 a înregistrat o scădere semnificativă, determinată în principal de evoluția pandemiei SARS-CoV-2.

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 950 cazuri de IAAM, cele mai frecvente fiind pneumoniile (51%), infecțiile urinare (24,6%) și septicemiile (14,8%) – figura 48; se constată o creștere a ponderii pneumoniilor și a infecțiilor urinare.

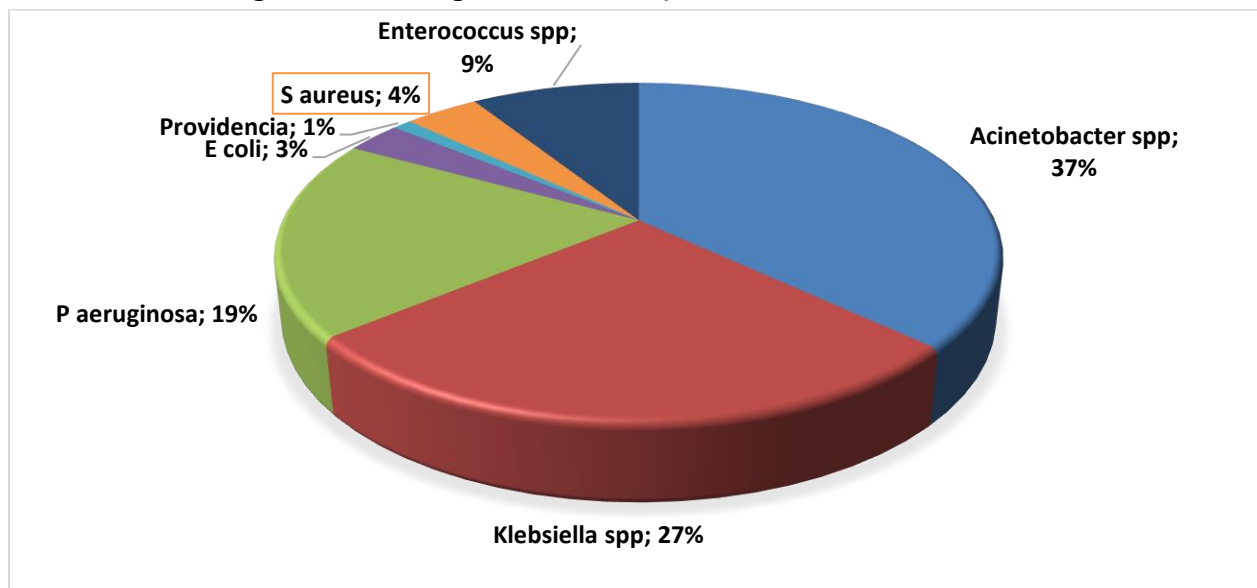
Fig 48 - Sindroamele infecțioase asociate asistenței medicale în secțiile ATI sentinelă, 2020



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

- mediana vârstei pacienților cu IAAM a fost de 65 de ani
- mediana duratei dintre data internării și data debutului a fost de 10 zile
- mediana duratei spitalizării a fost de 22 zile
- 89% dintre IAAM au apărut la pacienți care fuseseră/erau purtători ai unui dispozitiv medical, cel mai adesea fiind implicată sonda de intubație orotraheală (42,4%)

Figura 49. Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinelă, 2020



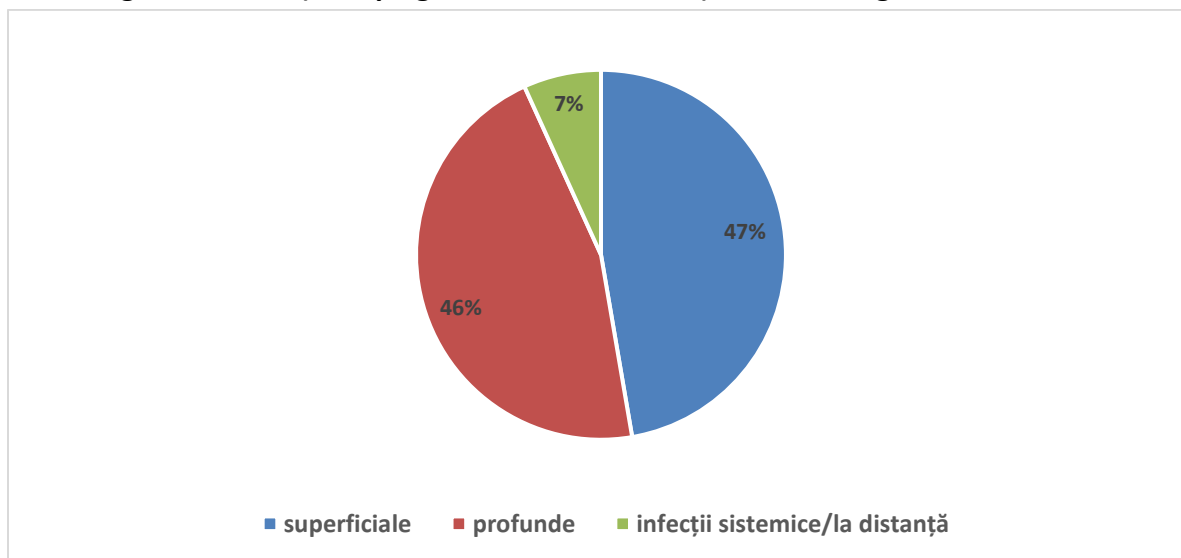
Etiologia a fost dominată de bacili Gram–negativi, care au reprezentat 87% dintre germeni izolați – figura 49. Ponderea reprezentată de *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* și *Enterococcus* a crescut cu 3-4% față de anul anterior, iar cea a *P aeruginosa* și a stafilococilor a

rămas constantă; în schimb a scăzut ponderea reprezentată de alți bacili Gram negativi. 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.

Din secțiile de chirurgie participante au fost comunicate un număr de 715 cazuri de infecții ale plăgii operatorii. Datele înregistrate au fost:

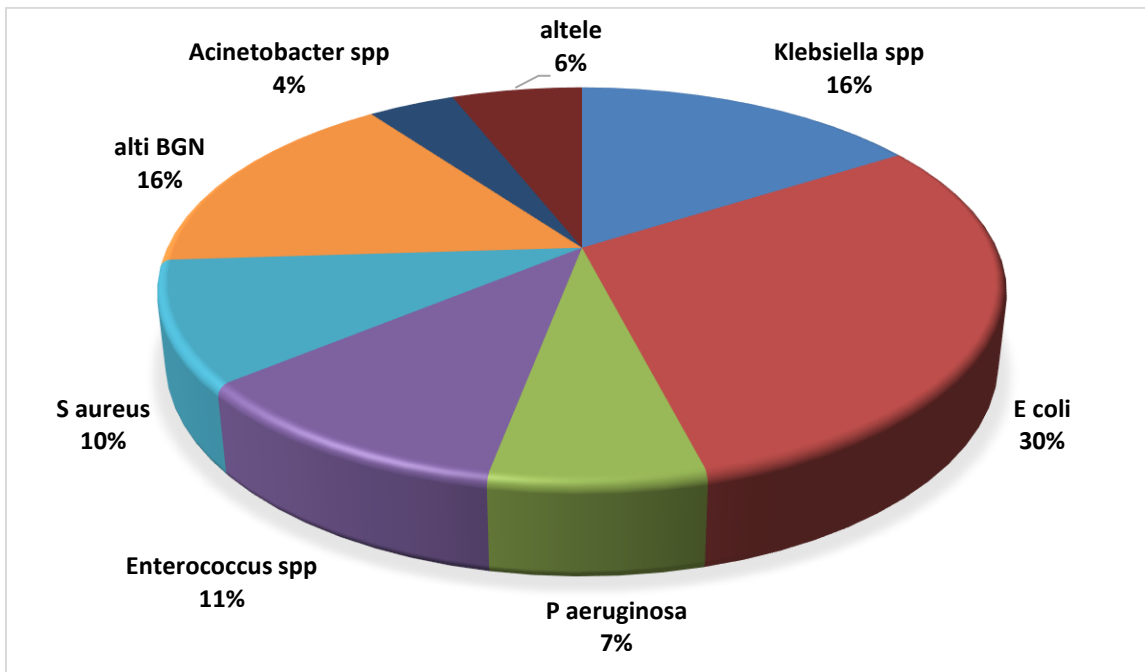
- Nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative privind distribuția pe sexe a cazurilor comunicate
- Media de vârstă a pacienților a fost de 65 de ani
- Mediana duratei dintre momentul intervenției și debutul IAAM a fost de 10 zile
- Mediana duratei spitalizării a fost de 21 zile
- Nu există diferențe semnificative statistice 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 cu cea din anul 2019 - figura 50.

Figura 50. Infecții de plagă comunicate de secțiile de chirurgie-santină, 2020



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

Figura 51. Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-santină, 2020



CONCLUZII

1. În România anul 2020 a fost o șansă ratată pentru reducerea consumului de antibiotice

Consumul de antibiotice a scăzut cu 3% față de anul 2019, în condițiile pandemiei SARS-CoV-2, cu mai puține internări pentru chirurgie electivă și cu patologia infecțioasă dominată de această viroză; totuși, având în vedere scăderea consumului mediu european, cu 18%, se poate considera că s-au folosit pe scară largă antibiotice în mod nejustificat (în special macrolide) și că vorbim despre o șansă ratată în reducerea consumului total de antibiotice.

2. În România utilizarea antibioticelor este de o calitate tot mai redusă

Deși de câțiva ani a fost tras un semnal de alarmă în privința îmbolnăvirilor determinate de *Clostridides difficile*, iar infecțiile cu germeni multirezistenți sunt frecvent semnalate, s-a accentuat utilizarea preferențială a categoriilor de antibiotice puternic inductoare de ICD, a celor cu spectru larg și a celor cu risc major de selectare de bacterii MDR/XDR. Indicele consumului de antibiotice cu spectru larg a atins un maxim, iar ponderea antibioticelor de primă linie a scăzut la un minim pentru perioada 2011-2020, ceea ce ne îndepărtează de obiectivul propus de OMS, de a reprezenta 60% din totalul antibioticelor utilizate în 2023. În schimb a continuat scăderea utilizării unor antibiotice de primă linie precum penicilinele.

3. În România datele disponibile indică un nivel ridicat și în creștere al rezistenței bacteriene pentru unele specii implicate mai frecvent în IAAM

Pentru mai multe bacterii patogene, ponderea izolatelor rezistente la antibiotice în România este în continuare una dintre cele mai ridicate din Europa (ex: *P aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, MRSA, VRE). Aceste valori au crescut încă și mai mult pentru rezistența la carbapeneme și rezistența extinsă în cazul a două specii implicate majoritar/exclusiv în etiologia IAAM: *K pneumoniae* (creștere explozivă a rezistenței la carbapeneme) și *Acinetobacter spp.* 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 rezistența la antibiotice a *P aeruginosa* și a bacteriilor implicate în infecții comunitare este în scădere

S-au menținut tendința de scădere a 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 respectiv sunt în concordanță cu scăderea ponderii MRSA la nivel european. O evoluție specifică anului 2020 este scăderea importantă a rezistenței *P. aeruginosa* la antibioticele analizate.

5. În România raportarea IAAM cunoaște o progresie lentă

Cu toate că s-au înregistrat creșteri ale numărului de IAAM (număr total, pneumonii, infecții de părți moi), **fenomenul subraportării rămâne unul important**, ceea ce împiedică recunoașterea dimensiunilor reale a acestor situații clinice, stabilirea unui răspuns adecvat și evaluarea eficienței măsurilor de prevenire și control. Acest fenomen s-a accentuat pentru raportarea ICD

și a IAAM depistate în sistem sentinelă, în condițiile în care majoritatea resurselor și atenției au fost dedicate COVID-19.

Formarea personalului medical poate crește calitatea prescrierii antibioticelor (incluzând reducerea excesului de antibiotice), a recunoașterii și raportării IAAM în special cu microorganisme cu rezistențe crescute, ceea ce contribuie la limitarea transmiterii acestora, un deziderat actual în contextul îngrijorător al creșterii alarmante a rezistenței microbiene.

Un aspect asupra căruia trebuie să ne aplecăm mai mult este educarea publicului nespecialist care poate contribui la atingerea aceluiași obiective, prin reducerea utilizării de antibiotice fără prescripție medicală și evitarea gesturilor care cresc riscul de transmitere bacteriană.