

Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România - 2014

Gabriel Adrian Popescu, Roxana Șerban, Adriana Pistol

București

2016

**Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții
Nosocomiale în România - 2014**

ISSN 2537-1541

Autori

Gabriel Adrian Popescu, Roxana Șerban , Adriana Pistol

Următoarele persoane/instituții au fost implicate în colectarea de date

IMSHealth România a pus la dispoziție datele privind consumul de antibiotice în România.

Microbiologi ce au participat la colectarea de date privind rezistența bacteriană la antibiotice în cadrul rețelei EARS-Net.

Microbiologi și epidemiologi care au participat la colectarea de date în cadrul studiului infecției determinate de *Clostridium difficile*.

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

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Prezentul raport reprezintă o continuare a inițiativei de a publica asemenea date anual; în plus față de edițiile anterioare, am încercat completarea datelor utilizate pentru raportarea situației din România către organismele europene cu alte informații provenind din articole publicate în această perioadă.

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 nosocomiale și Monitorizare a utilizării antibioticelor și Antibiotico-Rezistenței. Realizarea raportului a fost coordonată de către INSP/CNSCBT.

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
- Infecțiile nosocomiale reprezintă zona cea mai vizibilă a manifestării rezistenței microbiene la antibiotice, întrucât ele sunt cel mai adesea determinate de germeni cu rezistență la antibiotice de prima linie și tot mai frecvent și la antibiotice de rezervă;
- Îngrijirea pacienților cu infecții nosocomiale presupune utilizarea mai frecventă a unor antibiotice de rezervă; ce amplifică astfel nivelul rezistenței microbiene față de acestea.

Considerăm că îmbogățirea bazei de date existente cu informațiile privind anul 2014 va permite o definiție mai exactă a necesităților de intervenție în încercarea de a construi programe de bună practică a terapiei antibiotice care să reducă riscurile pentru pacienții sistemului medical din România.

REZUMAT

Raportul CARMIN 2014 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și infecțiile nosocomiale în România. Scopul principal este prezentarea datelor pentru anul 2014, dar și schițarea unor tendințe evolutive așa cum rezultă din compararea acestor rezultate cu cele obținute în perioada 2011-2013.

Consumul de antibiotice. Consumul de antibiotice în România în anul 2014 este caracterizat de persistența unui volum extrem de mare al acestuia și de accentuarea utilizării preferențiale a antibioticelor cu risc de a selecta rezistență bacteriană și de a induce infecții determinate de *Clostridium difficile*. Nivelul consumului de antibiotice a fost de 32,08 DDD/1000 loc/zi, apropiat de cel din anii 2011-2013; la nivel european această valoare a consumului ne plasează pe locurile 2-3, în urma Greciei și la egalitate cu Franța. Principalele grupe de antibiotice utilizate sunt penicilinele – 51,6%, cefalosporinele – 16,6% și chinolonele – 11,7%. Indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a crescut și în 2014, atingând valoarea de 11,88, față de 11,02 (2013), de 8,39 (2012) și 6,44 (2011). O proporție de 27,6% din totalul consumului au reprezentat-o antibioticele cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridium difficile* (ICD): fluorochinolone, cefalosporine de generație 2-4, carbapeneme și clindamicină, menținând un trend crescător semnificativ pentru perioada 2011-2014, cu $R^2=0,98$; creșterea consumului acestor categorii de antibiotice este de 1,86 DDD/1000loc/zi față de anul 2011, chiar dacă incidența ICD a crescut semnificativ în România exact în această perioadă. Principalele modificări în raport cu 2013 au fost: creșterea utilizării unor antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și dismicrobisme: cefuroximă, ceftriaxonă și levofloxacină precum și a unor antibiotice de salvare precum meropenem, linezolid și colistin, respectiv scăderea consumului unor antibiotice cu spectru îngust: ampicilină, oxacilină, penicilina V și tetraciline.

Rezistența bacteriană la antibiotice. Rezultatele au fost obținute prin analiza tulpinilor izolate de la pacienți cu infecții invazive (hemoculturi și culturi LCR), îngrijiiți în 17 spitale din România. Nu s-au înregistrat progrese notabile în controlul rezistenței bacteriene, problemele descrise în rapoartele precedente continuând să persiste și în 2014; iar numărul mai mare de izolate bacteriene analizate crește și încrederea în relevanța acestor date. Dintre problemele existente câteva pot fi considerate majore: a) MRSA au reprezentat 56,6% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; chiar dacă s-a înregistrat o scădere față de anul 2013, acesta rămâne cel mai ridicat nivel al MRSA dintre statele europene participante la EARS Net și singurul care depășește 50%. Situația MRSA se explică prin consumul mare de beta-lactamine și prin lipsa de măsuri eficiente de control al infecțiilor. b) O problemă emergentă privind rezistența la antibiotice a cociilor Gram pozitivi este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în doar patru ani, 2011-2014, aceasta a crescut de la 0% la 27,4%, $R^2=0,90$, ceea ce a determinat situarea pe locul 4 între statele europene privind rata de VRE. c) Pentru bacilii Gram-negativi nonfermentativi frecvent implicați în infecții nosocomiale, rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne extrem de frecventă: pentru *Pseudomonas aeruginosa* 59,6%

rezistență la carbapeneme și 60,2% rezistență bacteriană multiplă (cele mai ridicate niveluri raportate de statele EARS Net) , iar pentru *Acinetobacter baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 77,9% (al 4-lea loc între statele EARS Net); singura alternativă activă pentru aceste specii bacteriene rămâne colistinul, dar și față de acesta s-au comunicat două tulpini de *Acinetobacter baumannii* rezistente. d) Rezistența principalelor *Enterobacteriaceae* implicate în infecții comunitare și nosocomiale (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) s-a menținut la nivel ridicat; și în acest caz cea mai mare îngrijorare este legată de rezistența la carbapeneme a izolatelor de *Klebsiella pneumoniae* care a crescut în doar patru ani de la 0% la 34,3%, $R^2=0,98$. Rezultatele anului 2014 ne situează pe al doilea loc între statele europene în această privință. Din păcate nu s-a confirmat tendința de reducere a rezistenței *Streptococcus pneumoniae* la penicilină. Nu au fost constatate diferențe majore ale nivelurilor de rezistență ale MRSA sau ale rezistenței *K pneumoniae* la carbapeneme între regiunile analizate (Transilvania-Banat, Moldova și București); în schimb, nivelul rezistenței *Enterobacteriaceaelor* la fluorochinolone și cefalosporine de generația a 3-a au fost semnificativ mai ridicate în Transilvania și Banat, parțial explicabil prin structura ușor diferită a spitalelor participante.

Infecțiile nosocomiale raman si in 2014 o patologie mult subestimata in Romania, cu o incidenta calculata pe baza raportarilor statistice ale spitalelor de 0,25% din pacienții externati.

Începând cu august 2014 a fost implementat la nivel național un sistem de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridium difficile* care a determinat o creștere a raportării infecțiilor nosocomiale digestive și în consecință și a numărului total de infecții nosocomiale comunicate. Rezultatele înregistrate pentru perioada august-decembrie 2014 indică un număr de 2970 ICD raportate, din care 8.4 % au avut o evoluție severă.

Concluzii: Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice și numărul ridicat al infecțiilor determinate de *Clostridium difficile* sunt consecințe majore ale consumului excesiv de antibiotice, alături de care contribuie și ineficiența măsurilor de limitare a transmiterii interumane de bacterii (multi)rezistente. Aceste fenomene nu sunt limitate geografic, ci se regăsesc în diverse regiuni ale țării.

Aplicarea unor programe de utilizare rațională a antibioticelor și de control al infecțiilor nosocomiale eficiente și unitare la nivel național reprezintă una dintre modalitățile de limitare a fenomenului.

REZULTATE

1. Consumul de antibiotice

Datele de consum de antibiotice utilizate pentru acest raport au fost obținute de către IMSHealth, societate privată de cercetare de piață. Datele pentru anul 2014 au fost analizate comparativ cu cele disponibile pentru anii anteriori, 2011-2013. În paralel, datele de consum din alte state europene au fost disponibile pentru anii 2011-2014, așa cum în bazele de date publicate pe pagina de internet a ESAC-Net (1)

Se mențin incertitudinile în privința diferențierii între cantitățile de antibiotice utilizate în spitale și cele utilizate în ambulatoriu. Pentru încadrarea consumului de antibiotice drept ambulatoriu, respectiv spitalicesc, principalii factori de eroare identificați sunt:

- a. **Eliberarea de antibiotice injectabile, de uz spitalicesc, prin farmaciile cu circuit deschis.**
- b. **Eliberarea prin farmaciile de spital** a unor antibiotice utilizate în tratamentul ambulatoriu al unor infecții cronice precum **HIV/SIDA sau tuberculoza**.
- c. **Arbitrariul definirii unora dintre categoriile de medicamente cuprinse în clasificarea ATC.** Probabil cea mai importantă este includerea metronidazolului de administrare orală ca și antiparazitar, deși el este tot mai frecvent utilizat ca și medicație antibacteriană (în tratamentul infecției determinate de *Clostridium difficile*).

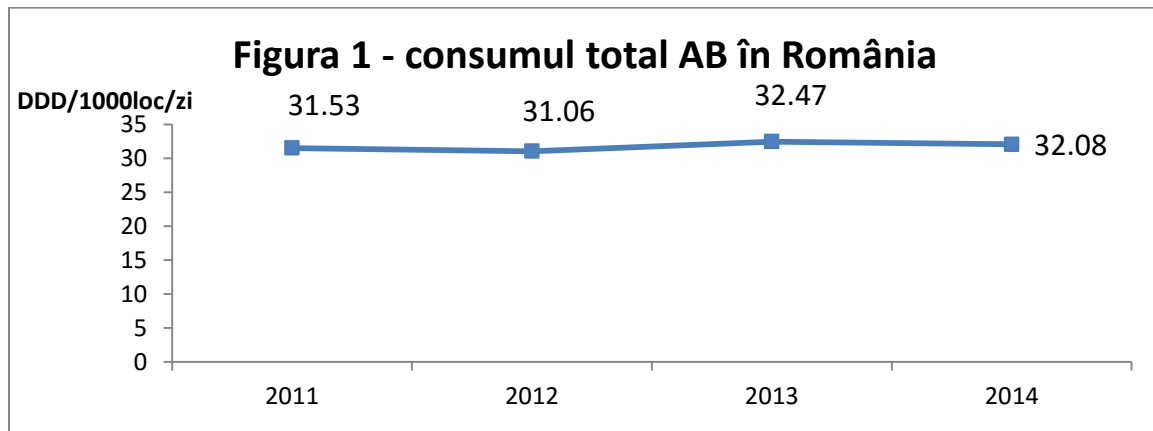
Datorită acestor situații, pentru a nu utiliza date imposibil de susținut, analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai păstra diferențierea ambulatoriu versus spitalicesc; de altfel, și raportarea către ESAC Net a datelor 2011-2014 s-a efectuat în acest mod.

Preliminarii tehnice:

- cantitatea de antibiotice utilizată a fost exprimată în DDD (defined daily dose)/1000 locuitori/zi; pentru fiecare antibiotic a fost folosită valoarea DDD-ului din cadrul versiunii 2013 a ATC/DDD (OMS)
- analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai ține seama de diferențierea spital versus ambulatoriu (vezi mai sus):
- au fost incluse între antibacteriene și câteva medicamente încadrate ATC în alte categorii, respectiv: rifaximina, fidaxomicina, nifuroxazid și metronidazol de administrare orală
- calculele au fost efectuate considerând populația României de 19,947 milioane de locuitori la 1 iulie 2014, conform datelor furnizate de Institutul Național de Statistică
- 30 de state au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice: statele membre UE, Norvegia și Islanda.

A. Consumul total de antibiotice

Pentru anul 2014, consumul total de antibiotice a fost de 32,08 DDD/1000 loc/zi, în scădere cu 1,24% față de anul precedent. Dinamica acestui indicator pentru intervalul 2011-2014 este cea din figura 1:



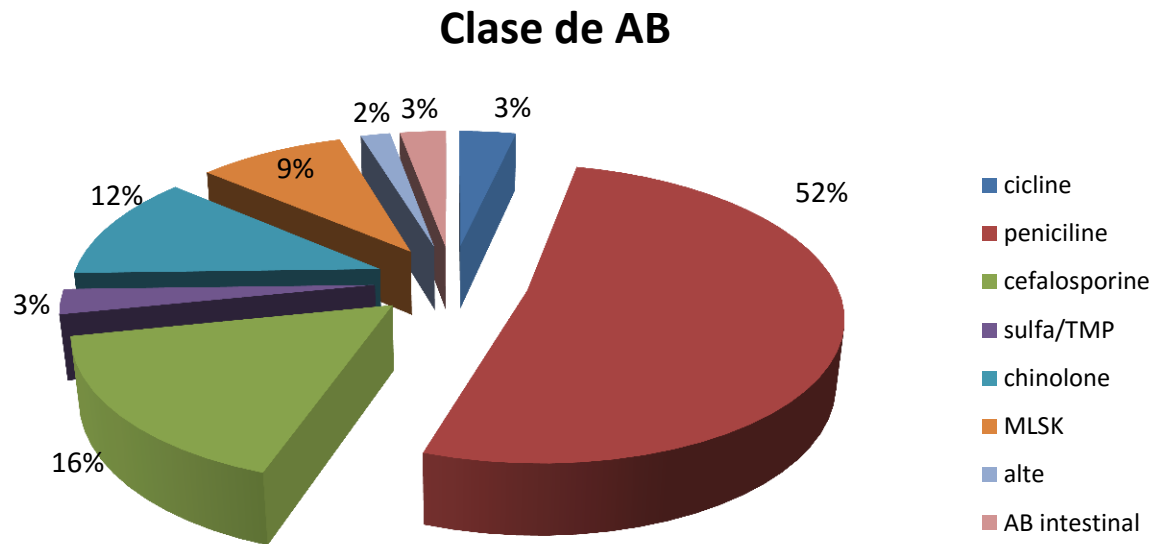
În această perioadă de patru ani, nivelul consumului de antibiotice în România (doar pentru produsele din categoria J01 a clasificării ATC) a fost unul ridicat în comparație cu alte state europene, între primele patru state pentru fiecare an în parte. În anul 2014 doar Grecia a înregistrat un consum mai mare de antibiotice (34DDD/1000loc/zi), iar Franța a avut un consum identic (31,2DDD/1000loc/zi).

B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

Pentru subcategoriile de antibiotice definite de ESAC-Net, consumurile din România au fost următoarele (figura 2):

- Cicline (J01A) – 1,13 DDD/1000loc/zi
- Peniciline (J01C) – 16,57 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 5,33 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,88 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) – 2,91 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,74 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,18 DDD/1000loc/zi;
- Antibiotice rar folosite (fenicoli, aminoglicozide, altele) – 0,41 DDD/1000loc/zi
- Antibiotice neresorbabile sau cu indicație pentru infecții digestive (din A07, metronidazol oral) – 0,92 DDD/1000 loc/zi

Figura 2. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Cicline (J01A)

Din păcate, în perioada 2011-2014 se constată o scădere a ponderii ciclinelor din totalul antibioticelor utilizate, de la 4,26% în 2011 și 4,28% în 2012 la 3,66% în 2013 și 3,52% în 2014. Valoarea consumului de cicline raportat la numărul de locuitori a scăzut cu 15,7% în perioada 2011-2014, cu o tendință constantă, $R^2=0,92$ și se află sub media europeană (figura 3); în anul 2013 nivelul consumului de cicline la 1000 de locuitori situa România pe al 24-lea loc între statele participante la ESAC Net, iar în 2014 pe locul al 25-lea.

Această situație este una nedorită, deoarece ciclinele, în special doxiciclina:

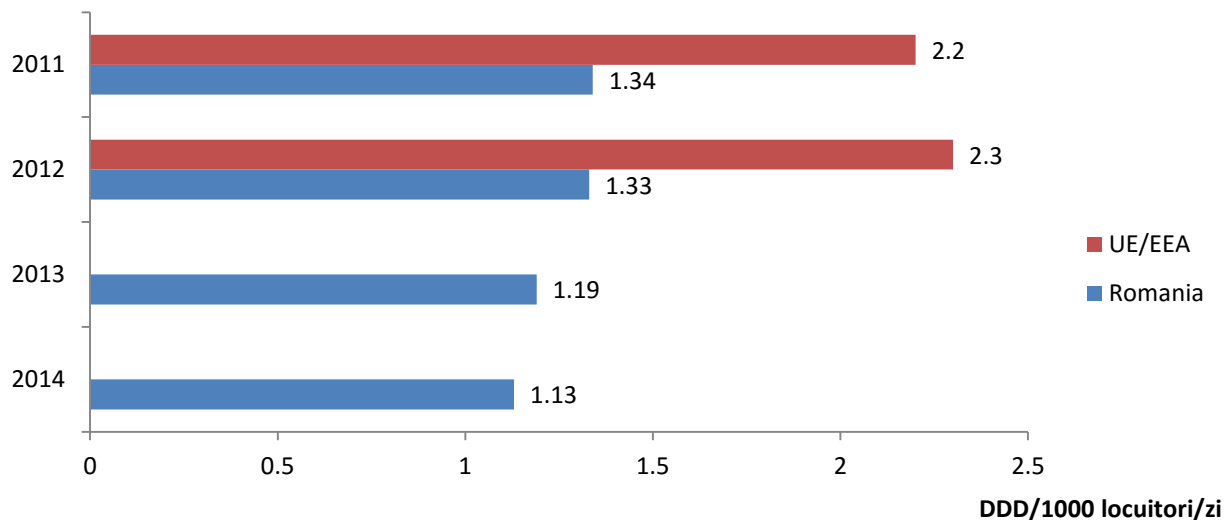
- au capacitate redusă de a induce ICD.
- au un spectru de acțiune util în numeroase situații în care sunt implicate bacterii atipice (*Chlamydia*, *Mycoplasma-Ureaplasma*, *Rickettsii*) și până în prezent nu s-a descris rezistență față de acestea (spre deosebire de macrolide)

Explicațiile posibile ale acestui consum redus sunt:

- utilizarea de doze insuficiente (în principal prin extrapolarea dozei de 100mg/zi de la uretrite și la infecțiile respiratorii, acolo unde ar fi necesar dublu)
- lipsa de atractivitate comercială a unui antibiotic extrem de ieftin pentru producători-distribuitori-prescriptori, dar și pentru unii pacienți.

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclina, cu 74,5% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. În România, la această dominație contribuie și absența aproape totală a consumului de minociclină.

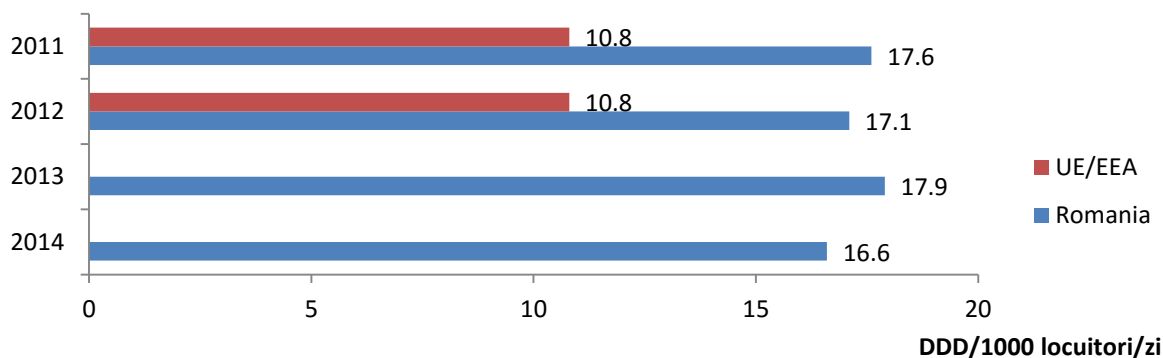
Figura 3 – Dinamica utilizării ciclinelor în România – comparativ cu media ESAC Net (state UE/EEA)



b. Peniciline (J01C)

Penicilinele au rcontinuat să reprezinte și în anul 2014 mai mult de jumătate din consumul total de antibiotice din România, 51,65%. Valoarea consumului de peniciline raportată la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană (figura 4), ne plasează pe locul al treilea în Europa (după Franța și Belgia) pentru anul 2014; în perioada 2011-2014 România a avut alături de Franța și Belgia în mod constant, cele mai mari consumuri de peniciline.

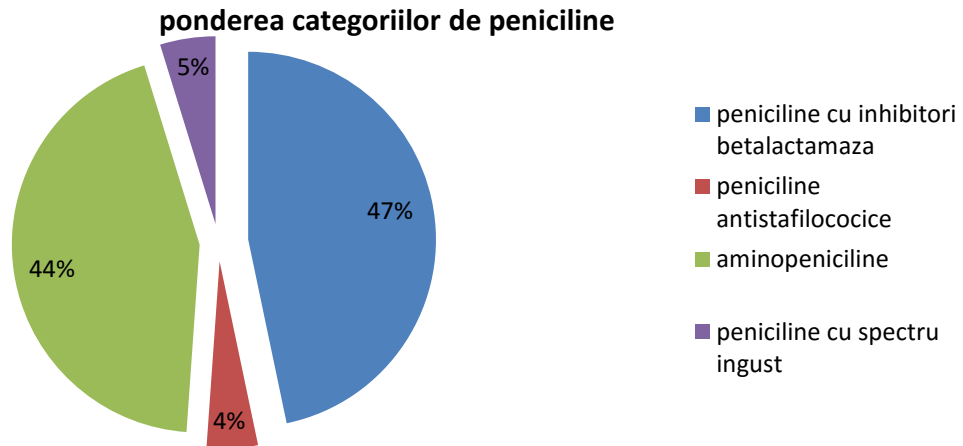
Figura 4 – Dinamica utilizării penicinelor în România – comparativ cu UE/EEA



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 5.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 7,74 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 7,31 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,79 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,73DDD/1000 loc/zi

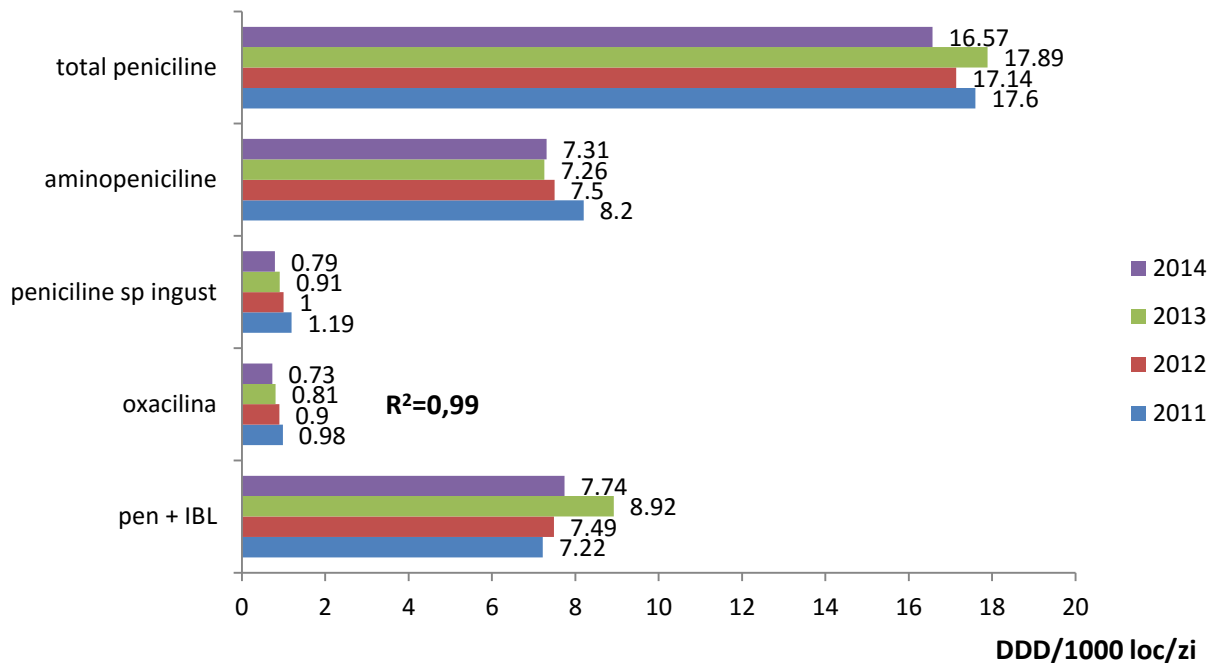
Figura 5 – Penicilinele utilizate în România în 2013



Dintre toate penicilinele utilizate 46,71% sunt peniciline cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze (mai ales amoxicilină-acid clavulanic), având un spectru larg de acțiune, dar care:

- nu aduce un plus față de aminopeniciline în infecții streptococice, pneumococice sau enterococice
- exercită presiune de selecție a multirezistenței asupra *Enterobacteriaceaelor* atât de frecvent implicate în infecții comunitare (urinare, digestive).

Figura 6 – Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2013



Consumul total de peniciline a fluctuat în perioada 2011-2014: de la 17,60 (2011) la 17,14 (2012), 17,89 (2013) și 16,57 DDD/1000 loc/zi în 2014 așa încât nu poate fi identificată o tendință de evoluție a consumului global al acestor antibiotice. Fenomenul îngrijorător de

creștere rapidă a consumului de peniciline cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze din perioada 2011-2013 a cunoscut o inversare în anul 2014; excluzând valoarea extremă din 2013, pare să existe un trend lent crescător al consumului acestei categorii de peniciline. Din păcate, continuă reducerea semnificativă a utilizării penicinelor cu spectru mult mai îngust care ar fi de dorit să se utilizeze cât mai frecvent, ori de câte ori este posibil (figura 6).

a. Alte beta-lactamine (J01D)

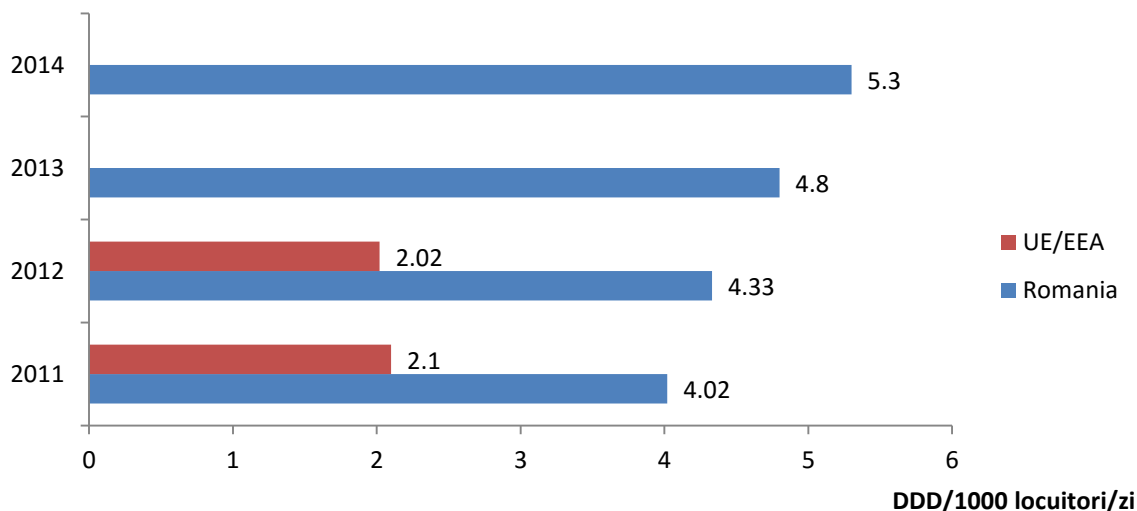
Excluzând penicilinele, celelalte beta-lactaminele (cefalosporinele și carbapenemele) au reprezentat 16,61% din totalul consumului de antibiotice din România în 2014, rămânând a doua categorie de antibiotice din acest punct de vedere. Raportat la consumul de cefalosporine în alte state europene, pentru anul 2014 ne plasăm pe locul al 2-lea, doar în urma Greciei, un indicator al unei calități mai scăzute a utilizării antibioticelor (figura 7).

Distribuția pe categorii a cefalosporinelor utilizate a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,34 DDD/1000 loc/zi (6,4% din total)
- cefalosporine de generația a 2-a: 3,91 DDD/1000 loc/zi (73,5% din total)
- cefalosporine de generația a 3-a: 1,05 DDD/1000 loc/zi ($R^2=0,74$) (19,7% din total)
- cefalosporine cuplate cu inhibitori de beta-lactamază (cefoperazona-sulbactam): 0,02 DDD/1000 loc/zi (0,4% $R^2=0,98$)

În plus, pentru un al doilea an consecutiv a fost înregistrat și un consum minim de ceftarolină, de 6070 DDD (sub 0,001 DDD/1000loc/zi)

Figura 7 – Dinamica utilizării cefalosporinelor în România – comparativ cu UE/EEA

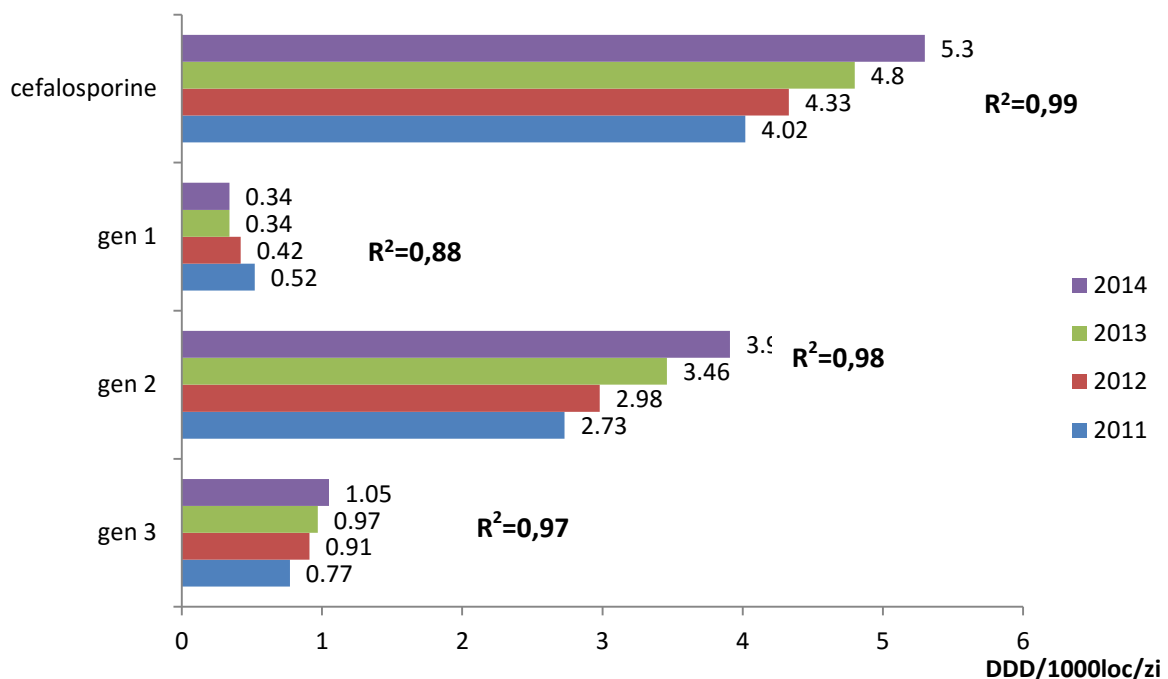


În 2014 se întrerupe tendința de creștere a consumului de cefaloperazonă-sulbactam, la un antibiotic care nu este folosit în marea majoritate a statelor UE/EEA și care produce

probleme serioase legate de selecția de germeni rezistenți atât față de cefalosporine, cât și față de inhibitorii de beta-lactamază, fără a aduce în schimb un beneficiu clinic sporit față de antibiotice cu spectru de activitate mai îngust.

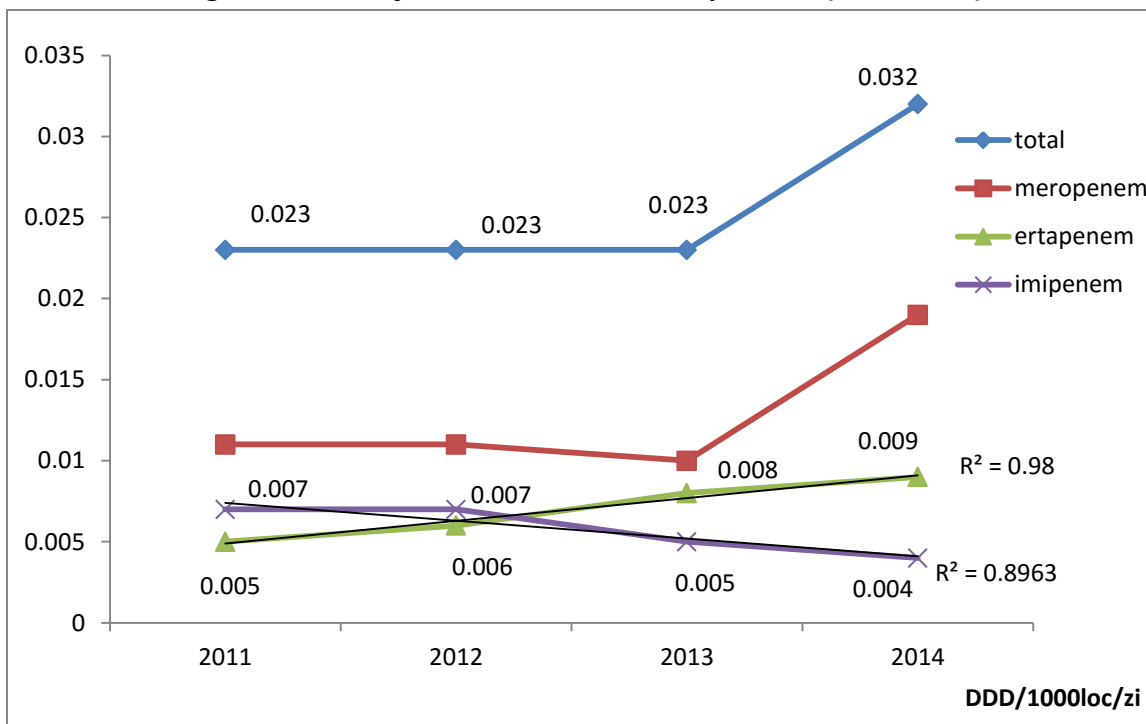
Consumul total de cefalosporine a crescut semnificativ în perioada 2011-2014, pe seama utilizării cefuroximei (cu 49,2%, până la 3,61 DDD/1000 loc/zi) și a ceftriaxonei (cu 53,4%, până la 0,56 DDD/1000 loc/zi) și în pofida scăderii consumului de cefalosporine de generația 1 (figura 8). Această situație contribuie și mai mult la selectarea de germeni cu probleme serioase de rezistență la antibiotice (de ex *Enterobacteriaceae* producătoare de ESBL)..

Figura 8 – Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2014)



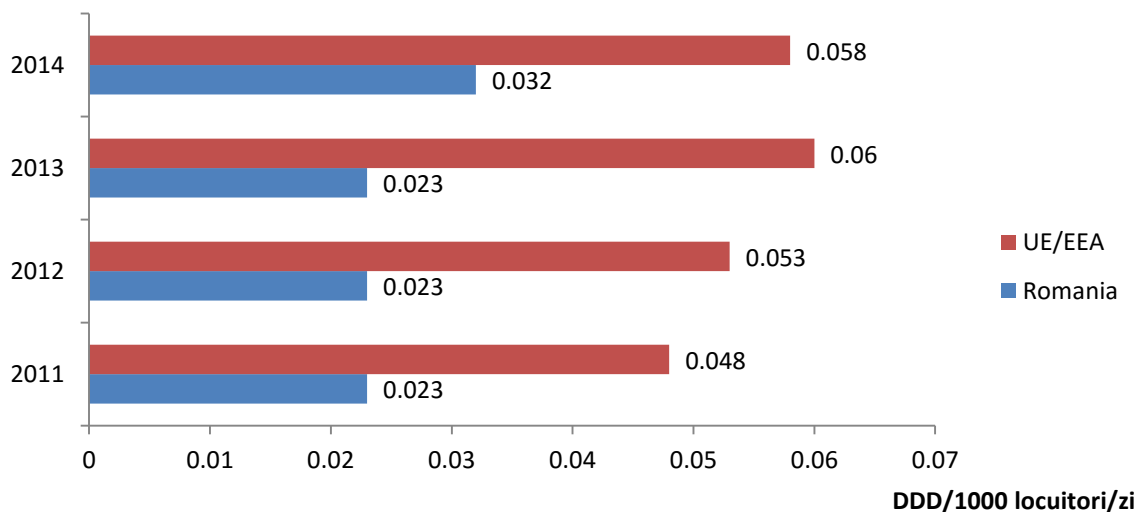
Carbapenemele sunt antibiotice de salvare pentru infecțiile severe cu bacili gram+negativi. De aceea, utilizarea lor este urmărită cu atenție la nivel mondial, astfel încât să se poată interveni pentru limitarea erodării eficienței lor. În România consumul de carbapeneme a fost în 2014 de 0,032 DDD/1000 loc/zi, marcând o creștere de 39,1% față de anul 2013; este primul an în care creșterile consumului de meropenem (cu 77,3%) și de ertapenem (cu 10%) au contrabalansat tendința constantă de scădere a utilizării imipenemului (R²=0,90), generând această evoluție globală (figura 9). Evoluția consumului fiecărei carbapeneme reflectă în bună măsură modul de promovare al acestora, imipenemul fiind primul care a pierdut protecția produsului original și pentru care au apărut generice nepromovate; mai recent meropenemul are generice, în timp ce pentru ertapenem rămâne până în 2017 produsul original.

Figura 9 – Evoluția consumului de carbapeneme (2011-2014)



Cu toate acestea, consumul de carbapeneme în România rămâne sub media statelor europene – 0,058DDD/1000loc/zi; de aceea, nu creșterea volumului consumului de carbapeneme pare a fi principala cauză a procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze, ci precaritatea măsurilor luate pentru împiedicarea transmiterii interumane a acestor germeni în condițiile unei „liberalizări” a utilizării carbapenemelor chiar în cantități reduse.

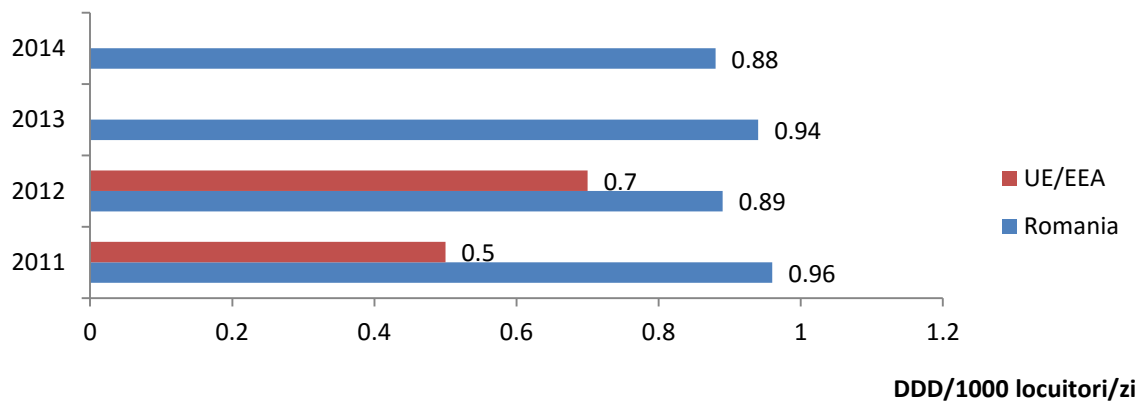
Figura 10 – Dinamica utilizării carbapenemelor în România – comparativ cu UE/EEA



b. Sulfamide și trimetoprim (J01E)

Sulfamidele asociate sau nu cu trimetoprim reprezintă 2,74% din totalul consumului de antibacteriene în anul 2014; nivelul utilizării a fost mai crescut față de media UE/EEA în anii 2011-2012 (figura 9), în bună parte probabil prin existența unui număr important de pacienți cu infecție HIV care primesc profilaxie pentru pneumocistoză. În anul 2014 România avea al 6-lea consum la 1000 locuitori între statele ESAC Net. În schimb, nu s-a constatat un trend crescător al utilizării în România, așa cum pare să se înregistreze în Europa unde cotrimoxazolul este tot mai folosit în infecții determinate de tulpini MRSA sensibile la acesta. Aproape întreg consumul din categoria J01E este reprezentat de cotrimoxazol (99,2%).

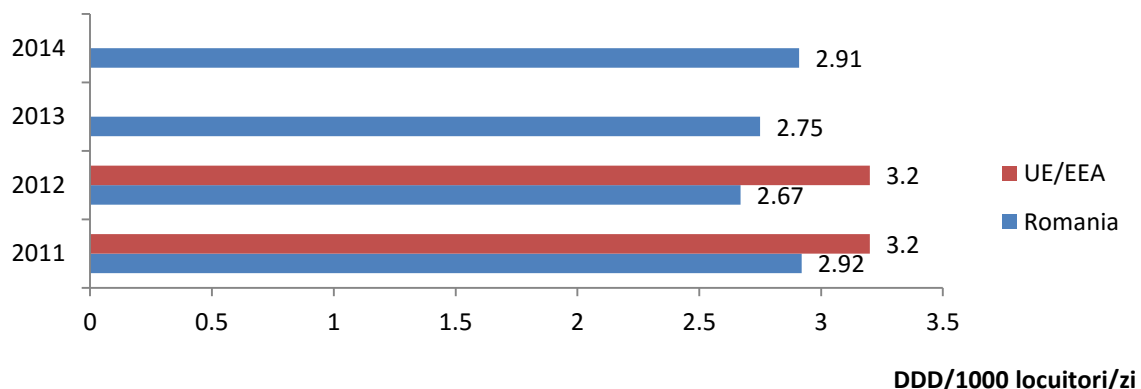
Figura 11 – Utilizarea sulfamidelor/trimetoprimului în România - comparativ cu UE/EEA



c. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 9,07% din consumul de antibiotice. Această pondere le plasează pe a 4-a poziție între grupele de antibiotice analizate (după peniciline, cefalosporine și chinolone), în timp ce în majoritatea statelor europene ele sunt pe al doilea loc, după una dintre categoriile de beta-lactamine (fie peniciline, fie cefalosporine). De altfel, consumul de macrolide și lincosamide din România s-a aflat sub media europeană pentru anii 2011-2012 (figura 12), iar în anul 2014 înregistra al 17-lea consum dintre statele ESAC Net.

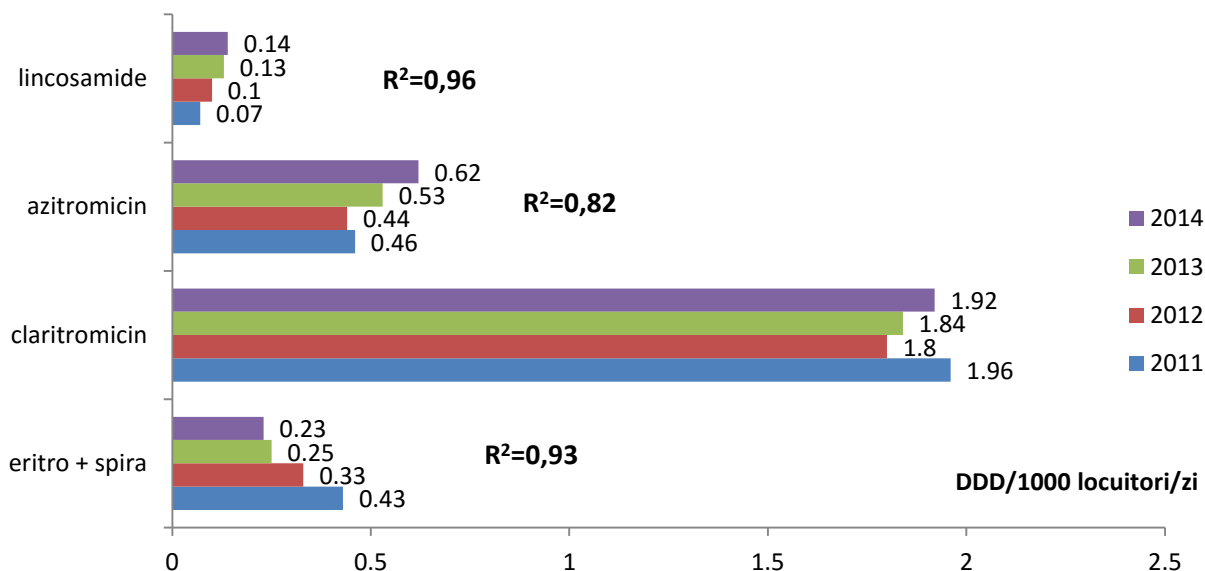
Figura 12 – Utilizarea de macrolide și lincosamide în România - comparativ cu UE/EEA



Distribuția pe subcategorii este (figura 13):

- macrolide: 2,78 DDD/1000 loc/zi (95,5% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,13 DDD/1000 loc/zi (4,5% din totalul categoriei).

Figura 13 – Evoluția consumului de macrolide și lincosamide (2011-2014)



Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, rovamicină): 0,23 DDD/1000 loc/zi, 8,3% din totalul macrolidelor, în scădere constantă pe intervalul analizat (figura 13).
- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,92 DDD/1000 loc/zi (69,1% din totalul macrolidelor); ponderea lor din totalul macrolidelor consumate continuă să depășească cea mai recent comunicată medie europeană, cea din 2012 (65%)
- macrolide cu durată prelungită de acțiune (azitromicina): 0,62 DDD/1000 loc/zi, 22,3% din totalul macrolidelor, ceea ce, în pofida unei creșteri față de anii anteriori se află încă sub media europeană (calculată pentru 2012), de 28,5% din totalul de macrolide utilizate.

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

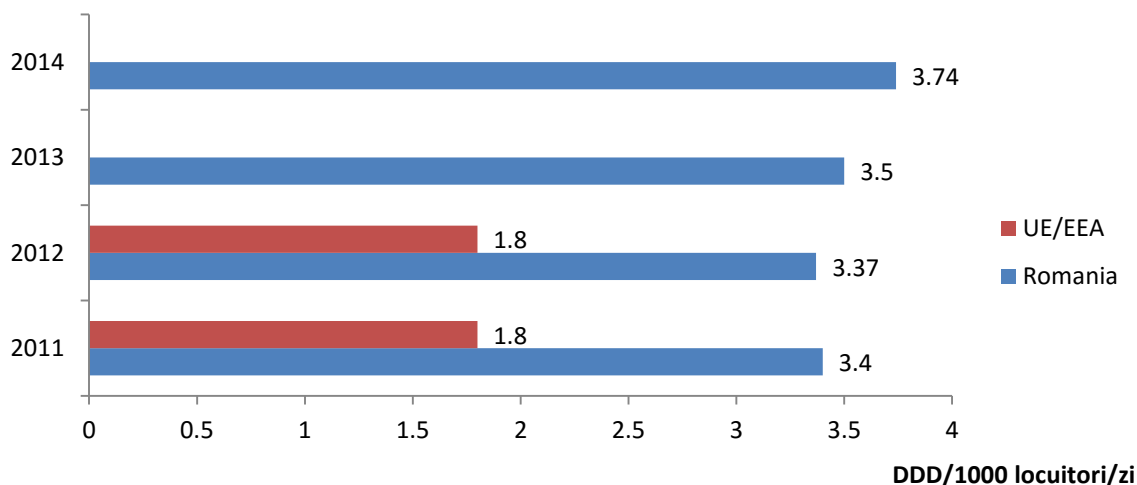
Consumul de clindamicină este redus, reflectând reticențele care au persistat în România în legătură cu utilitatea acestui antibiotic apărut târziu pe piața românească (din anul 2002) și

despre care se cunoștea mai ales implicarea în apariția de diaree postantibiotică și mai puțin eficiența sa în infecții osteoarticulare, în faringite recidivante sau ca alternativă la pacientul alergic la peniciline în infecții de severitate ușoară-medie. În plus, la limitarea utilizării sale se adaugă în prezent și erodarea eficienței în urma utilizării extensive a claritromicinei, inclusiv constatarea unei ponderi foarte ridicate a tulpinilor de coci Gram-pozitivi aparent sensibile, dar care au rezistență inductibilă față de aceasta.

d. Chinolone (J01M)

Chinolonele au reprezentat 11,7% din totalul consumului de antibiotice în 2014, ceea ce le situează drept a treia cea mai folosită categorie. Nivelul consumului a avut o tendință ușoară de creștere ($R^2=0,78$) în perioada 2011-2014, fiind unul dintre cele mai ridicate din Europa (figura 14): al 3-lea nivel de consum în anii 2011-2013 și al doilea (în urma Italiei) în anul 2014.

Figura 14 – Utilizarea de chinolone în România - comparativ cu UE/EEA



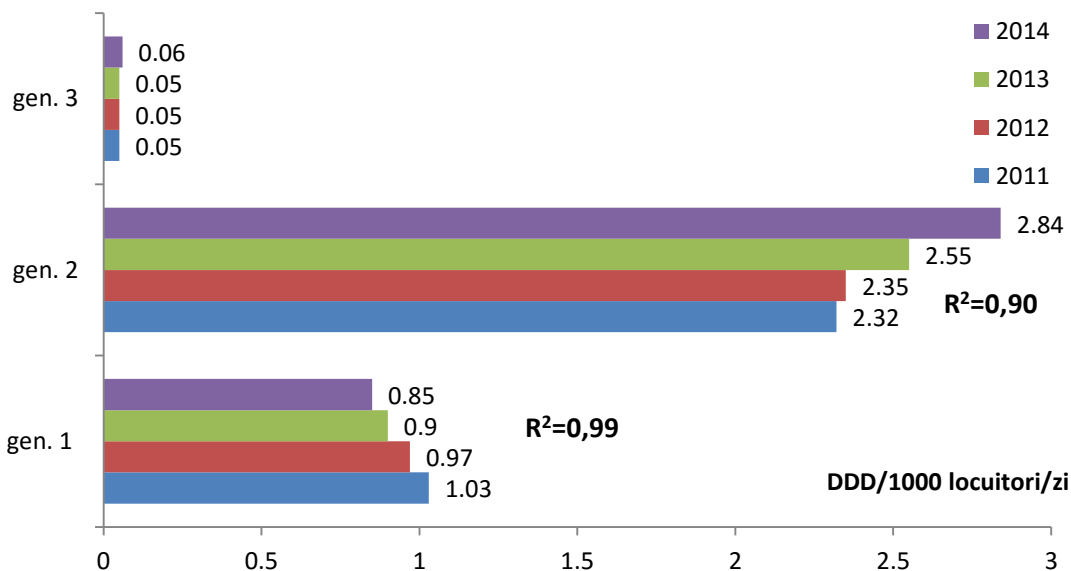
Dintre diversele chinolone au fost utilizate (figura 15):

- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacină): 0,85 DDD/1000 locuitori/zi (22,6%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina): 2,84 DDD/1000loc/zi (75,9%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacina): 0,06DDD/1000loc/zi (1,5%).

O încadrare perfectă a chinolonelelor în generații este imposibil de realizat. Am adoptat pentru acest an clasificarea chinolonelelor folosită de ESAC Net, care diferă de cea din raportul precedent prin includerea levofloxacinei 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 și în tendința de înlocuire în prescripții a ciprofloxacinei cu levofloxacina (după apariția genericelor de levofloxacina) și efectul mai redus antipneumococic al levofloxacinei în raport cu chinolonele antipneumococice. Dinamica utilizării chinolonelelor grupate în aceste categorii este reprezentată în figura 15.

Dintre chinolone, ciprofloxacina a rămas cea mai utilizată: 1,77 DDD/1000loc/zi (47,3% din totalul clasei). În paralel se constată creșterea constantă a utilizării levofloxacinii: 0,24 DDD/1000 loc/zi (2011), 0,33 DDD/1000 loc/zi (2012), 0,56 DDD/1000 loc/zi în 2013 și 0,77DDD/1000loc/zi în 2014, $R^2 = 0,97$.

Figura 15 – Evoluția consumului de chinolone (2011-2014)



e. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2013 a fost de 0,40 DDD/1000 loc/zi (1,2% din totalul consumului de antibiotice). Deși în perioada 2011-2014 s-a înregistrat o scădere de 15% a consumului acestor antibiotice, România a avut și în anul 2014 cel mai ridicat consum de aminoglicozide la 1000 de locuitori dintre toate statele ESAC Net. Dintre aminoglicozide, gentamicina a fost cea mai utilizată (75%).
- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,10 DDD/1000 loc/zi în 2014, ceea ce reprezintă 0,31% din totalul consumului de antibiotice. Ele sunt principalele opțiuni de tratament pentru cistitele acute și bacteriuriile asimptomatice cu indicație de tratament, situații clinice responsabile de o bună parte din consumul de antibiotice în tratamentul ambulatoriu, întrucât concentrează foarte bine urinar fără a difuza semnificativ în restul organismului. Din păcate ele sunt mult prea puțin prescrise în România față de nivelul real al indicațiilor lor. În schimb, alte antibiotice, cu risc ridicat de a genera dismicrobisme în diverse zone ale organismului și de a selecta germeni rezistenți sunt utilizate în exces în cistite (chinolone, cefalosporine, aminopeniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamaze). În perioada 2011-2014 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,10 DDD/1000 loc/zi, $R^2=0.98$; totuși,

în privința nitrofurantoinului (pentru care există date analizabile ale ESAC Net), România se află în 2014 pe locul 27 ca volum al consumului acestuia.

- Antibiotice „intestinale” (rifaximin, fidaxomicină, nifuroxazid, metronidazol) au reprezentat 2,87% din consumul total de antibiotice (0,92 DDD/1000 loc/zi). Având indicații multiple, nu toată cantitatea de metronidazol a fost utilizată pentru tratamentul unor infecții cu *Clostridium difficile*; este imposibil de a estima în ce proporție a fost folosit metronidazolul în această indicație, însă în mod cert în perioada actuală reprezintă principala sa utilizare. În perioada 2011-2014 a existat o creștere cu 41,5% a consumului acestor antibiotice, în principal prin creșterea utilizării rifaximinei; tendința crescătoare a fost semnificativă pentru cei patru ani, $R^2=0,99$.
- Antibiotice de salvare (glicopeptide, linezolid, daptomicină, colistin) au reprezentat 0,05 DDD/1000 loc/zi. Și în acest caz există o supraevaluare a utilizării lor ca antibiotice de rezervă/salvare, deoarece vancomicina este tot mai frecvent folosită ca și tratament al ICD. Dacă volumul consumului de vancomicină s-a menținut la același nivel ca în 2013, în schimb s-a înregistrat o creștere de colistinul (un plus de 42,6% în 2014 față de 2011, $R^2=0,92$), legat de emergența infecțiilor cu germeni Gram-negativi rezistenți la carbapeneme (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*).

Indicatori de calitate

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

Dintre cei 12 indicatori de calitate ai utilizării antibioticelor în comunitate, au putut fi calculați doar primii 10; pentru variația sezonală a consumului total de antibiotice și a celui de chinolone nu am avut date care să ne permită evaluarea lor. Există un factor de eroare legat de faptul că am utilizat datele consumului total de antibiotice, dar dimensiunile erorii sunt limitate, ponderea componentei spitalicești nedeășind 8-9% în statele UE/EEA.

Indicatorii reflectă :

- a. valori ale consumului la 1000 locuitori (5 indicatori): cu excepția consumului de macrolide unde ne-am situat în anul 2014 în jumătatea favorabilă a ierarhiei europene, în rest consumul din România a fost în primele locuri pentru consumul total de antibiotice, consumul de peniciline, de cefalosporine și chinolone, 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 o prescriere corectă): reprezintă doar 2,46% din totalul consumului de antibiotice. Pentru anul 2014 ne situăm aproape de jumătatea ierarhiei statelor ESAC Net, locul 14.
 - peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, cefalosporine de generația 3-4, fluoroquinolone: în anul 2014 ne-am situat cu fiecare dintre aceste categorii de antibiotice în jumătatea nefavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (iar pentru cefalosporine și chinolone chiar în ultimul sfert)

Deși pentru indicatorii din acest grup s-au înregistrat valori mai bune față de cele din primul grup de indicatori, această situație reflectă mai degrabă o dispersie a prescrierii nejustificate a antibioticelor cu spectru larg (fără o dominantă națională) și nu o prescriere judicioasă a lor.

c. ponderea antibioticelor cu spectru larg (1 indicator)

Calculat ca raport între antibioticele cu spectru larg (cefalosporine de generații 3-4, peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, macrolide cu spectru extins) și cele cu spectru îngust (cefalosporine de generația 1, eritromicină, penicilina V și similare), a avut în 2014 o valoare de 11,88, în creștere față de 11,02 (2013), de 8,39 (2012) și de 6,44 (2011). Raportul nu are o valoare și mai mare datorită dispersiei mari a antibioticelor utilizate, incluzând folosirea celor cu spectru îngust (mai ieftine și deci mai accesibile persoanelor cu venituri mici din România), dar tendința către utilizarea preferențială a antibioticelor cu spectru larg este tot mai evidentă, $R^2=0,97$.

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

Începând cu anul 2011 în România s-a constatat emergența ICD. Antibioticele cu cel mai mare risc de a declanșa această infecție sunt fluorochinolonele, cefalosporinele de generații 2-4, carbapenemele și clindamicina; de aceea, reducerea consumului lor este de dorit pentru a limita incidența acestor infecții. În mod contrar acestui principiu de intervenție pentru limitarea numărului de ICD, în anii 2011-2013 a crescut consumul acestor antibiotice cu 26,4%, de la 7,01 DDD/1000 loc/zi (2011) la 7,39 DDD/1000 loc/zi (2012), la 8,09 DDD/1000 loc/zi (2013) și 8,86 DDD/1000loc/zi în 2014; exprimată prin ponderea în consumul total de antibiotice (pentru a elimina impactul fluctuației consumului total): de la 22,22% (2011) la 23,78% (2012), 24,90% (2013) și 27,62% în 2014, $R^2=0,96$.

2. Rezistența bacteriană la antibiotice

Pentru acest domeniu în anul 2014 putem furniza date doar despre tulpini implicate în infecții invazive, izolate prin hemoculturi sau culturi LCR, pentru speciile raportate în cadrul sistemului de supraveghere EARS-Net. Datele au fost colectate de către Institutul Național de Sănătate Publică de la 17 spitale din țară:

- București (6 spitale): Spitalul de Urgență Elias, Spitalul CC Iliescu, Spitalul Grigore Alexandrescu, Spitalul Colțea, Institutul Național de Boli Infecțioase Matei Balș, Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș
- Moldova (4 spitale): Spitalul Județean de Urgență Iași, Spitalul Județean de Urgență Bacău, Institutul de Boli Cardiovasculare Iași și Spitalul de Boli Infecțioase Sf Parascheva din Iași
- Transilvania și Banat (7 spitale): Spitalul Județean de Urgență din Cluj, Spitalul Județean de Urgență Târgu Mureș, Spitalul Județean de Urgență Brașov, Spitalul Județean de Urgență din Timisoara, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Fodor din Cluj, Spitalul de Boli Infecțioase din Cluj și Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș din Timișoara

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

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

Variațiile nivelurilor de rezistență față de anii precedenți pot fi în oarecare măsură explicate și de modificarea bazei de selecție a datelor (înlocuirea a două laboratoare participante în anul 2013 cu alte două laboratoare de spital).

Coci Gram-pozitivi

a. Enterococii

Enterococii fac parte dintre comensalii florei intestinale și sunt considerați germeni cu o virulență redusă. Totuși, în condiții de afectare a mecanismelor de apărare locale intestinale (inflamații cronice, intervenții chirurgicale, neoplazii intestinale) acești germeni pot cauza infecții invazive, mai ales la vârstnici: endocardite, septicemii, supurații intraabdominale. Infecțiile enterococice invazive sunt determinate aproape exclusiv de două specii, *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*. În ultimele trei decenii s-a constatat o creștere constantă a incidenței acestor infecții, fenomen cauzat de creșterea populației ce prezintă factorii de risc

amintiți. Enterococii au o rezistență intrinsecă la diverse categorii de antibiotice, cum ar fi cefalosporinele și aminoglicozidele (la doze utilizate clinic); în plus, ei pot dobândi relativ facil, inclusiv prin transfer de fragmente genice de la alte specii, mecanisme de rezistență față de peniciline, glicopeptide și aminoglicozide. Rezistența față de peniciline este cauzată cel mai adesea de modificarea proteinelor țintă (în special PBP5) și extrem de rar de producția de beta-lactamaze, ceea ce se transpune clinic în lipsa unui beneficiu al asocierilor de penicilină cu inhibitori de beta-lactamaze (ampicilină-sulbactam, amoxicilină-clavulanat) față de aminopeniciline.

O problemă care a limitat suplimentar baza de selecție pentru caracterizarea rezistenței la antibiotice a enterococilor a fost lipsa dotărilor necesare pentru a diferenția între speciile acestui genș de aceea, nu toate spitalele participante au putut fi incluse în această analiză.

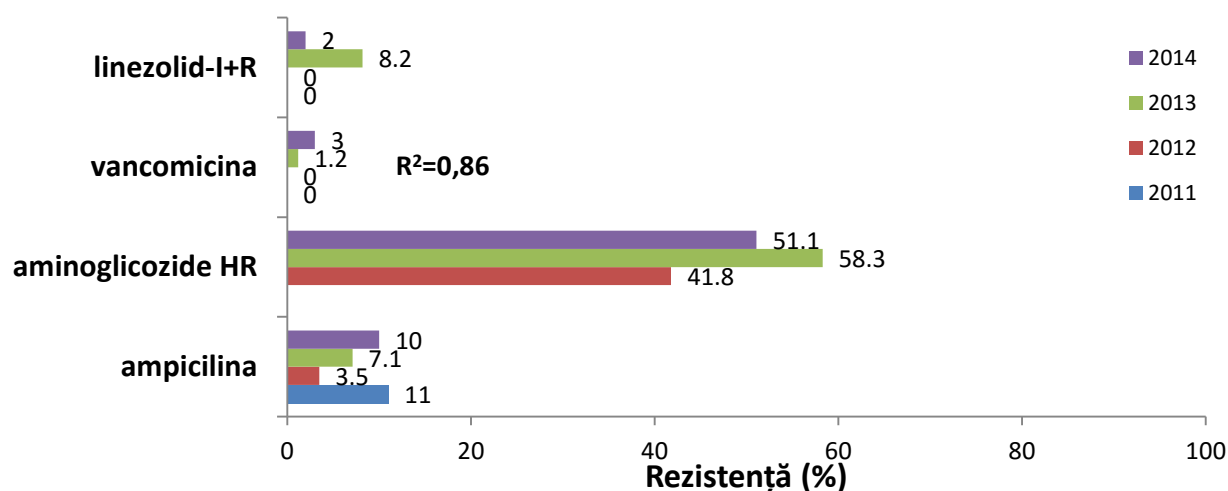
Enterococcus faecalis

În anul 2014, 15 dintre cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat 100 de tulpini de *Enterococcus faecalis*.

- Nivelul sensibilității la ampicilină se menține extrem de ridicat: 90%, CI95% (82,6%; 94,5%)
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, un procent de 51,1% dintre cele 90 de tulpini testate, CI95% (41%; 61,2%)
- Au fost comunicate două situații de sensibilitate diminuată la linezolid. De menționat că ambele tulpini erau sensibile la glicopeptide, ceea ce poate evoca generarea rezistenței prin expunere (prelungită) la linezolid, situație frecventă în practica medicală. Cele 7 tulpini proveneau de la pacienți îngrijiți în Spitalul Colțea și în INBI Matei Balș.
- a fost identificate trei tulpini cu rezistență la glicopeptide (atât la vancomicină, cât și la teicoplanină) la pacienți îngrijiți în spitale din Cluj (Boli Infecțioase, respectiv Județean de Urgență) și Iași (Spitalul Județean de Urgență) și există o tendință de creștere lentă a numărului acestor izolate (figura 16).

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

Figura 16. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecalis* 2011-2014



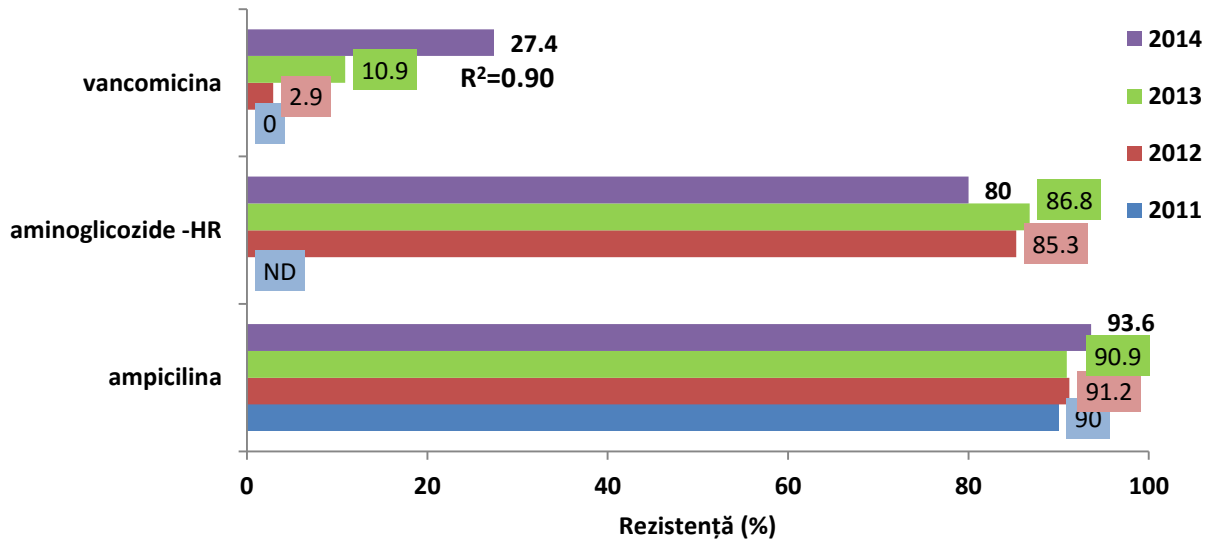
Enterococcus faecium

Infecțiile invazive determinate de *Enterococcus faecium* au devenit pe parcursul ultimelor decenii tot mai dificil de tratat, în măsura în care cele câteva clase de antibiotice active și-au pierdut treptat eficiența: mai întâi penicilinele (în special ampicilina), apoi apariția rezistenței de nivel înalt față de aminoglicozide, și a celei față de glicopeptide. Rezistența față de glicopeptide a fost descrisă de mai bine de trei decenii, dar frecvența ei la izolatele din Europa a fost extrem de redusă până în ultimii ani. Unul dintre puținele lucruri pozitive în domeniul rezistenței bacteriene la antibiotice în România de până acum a fost menținerea eficienței glicopeptidelor asupra enterococilor la un nivel apropiat de 100%; din păcate, apariția de tulpini rezistente descrisă în anul precedent s-a amplificat simțitor în 2014. Este astfel confirmat ritmul rapid de extensie a rezistenței la glicopeptide și dificultăți majore în a controla focarele de infecții intraspitale determinate de tulpini de *Enterococcus faecium* rezistente la vancomicină. În anul 2014, 13 dintre cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat 62 de tulpini de *Enterococcus faecium*.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide este frecventă: 80% CI95% (67%; 88,8%)
- rezistența față de ampicilină este și ea aproape constantă: 93,6% CI95% (84,6%;97,5%)
- s-a amplificat rezistența la vancomicină: 27,4% CI95% (17,9%;39,6%), R2=0,90 pentru tendința crescătoare în perioada 2011-2014 (figura 17). Anul 2014 este al doilea an în care nivelul acestei rezistențe în România depășește media europeană, plasându-ne pe locul al 4-lea între statele UE/EEA, după Irlanda Cipru și Grecia (figura 18). Mai mult, creșterea înregistrată în România este discordantă cu tendința de ușoară scădere a nivelului acestei probleme la nivel european

- a fost semnalată o tulpină cu sensibilitate diminuată la linezolid, CMI=4, la un pacient îngrijit în Bucuresti (spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș)

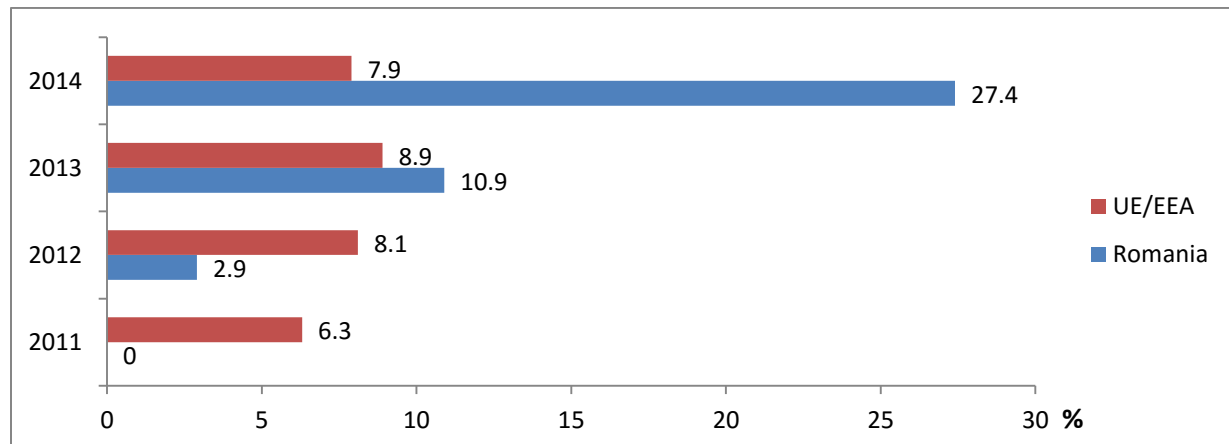
Figura 17. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2011-2014



Dintre cele 17 izolate rezistente la vancomicină, 13 erau rezistente și la teicoplanină (van A), iar alte trei tulpini au fost sensibile la teicoplanină (probabil vanB); un izolat nu era testat la teicoplanină. Distribuția geografică a acestor tulpini a fost: Cluj (4izolate vanA și 2 izolate vanB), București (6 izolate vanA), Iași (3 izolate vanA).și Targu Mures (1 izolat vanB).

Discuții: Glicopeptidele pot fi folosite încă drept tratament de primă intenție pentru infecții cauzate de *Enterococcus faecium*; ele ar trebui preferate linezolidului sau tigeiclinei din cauza unei mai bune difuziuni la nivelul endocardului (endocardul fiind o localizare frecventă a infecțiilor sistemice produse de enterococi). Este necesară adoptarea de măsuri care să limiteze transmiterea interumană a tulpinilor de *Enterococcus faecium* rezistente la glicopeptide.

Figura 18. Rezistența *Enterococcus faecium* la vancomicină: România - comparativ cu UE/EEA



b. Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae este o bacterie care colonizează arborele respirator superior, dar care poate determina și infecții, în special la persoane imunodeprimite și la grupele de vârstă extreme. Tabloul clinic produs este reprezentat de infecții respiratorii (bronșite, pneumonii), infecții ORL (sinuzite, otite), meningite sau infecții sistemice. 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; totuși, se estimează un minimum de 3 milioane de decese anual cauzate de infecțiile pneumococice, marea majoritate în țări mai puțin dezvoltate.

Principalele antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor pneumococice sunt:

- beta-lactaminele,
 - macrolidele (în infecțiile cu severitate redusă la pacienți alergici la beta-lactamine),
 - glicopeptidele (infecțiile severe produse de pneumococi rezistenți la beta-lactamine),
 - fluorochinolonele "antipneumococice" (în cazul infecțiilor pneumococice în sfera ORL sau respiratorie având severitate moderată-mare).
- i) Rezistența la beta-lactamine este determinată de modificările PBP-urilor și de aceea asocierile cu inhibitori de beta-lactamază nu restabilesc activitatea penicilinelor asupra pneumococilor rezistenți la acestea; în schimb, cefalosporinele de generație 3-4 pot păstra activitatea împotriva izolatelor cu sensibilitate diminuată la penicilină. Capacitatea de legare a penicilinelor la PBP este afectată cumulativ de mutațiile produse și de aceea și creșterile de CMI la penicilină sunt treptate. Consecința clinică este că infecțiile ORL sau cele respiratorii determinate de tulpini de pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină pot fi tratate eficient cu doze mai mari de penicilină/aminopeniciline. În schimb meningitele pneumococice necesită tratament cu ceftriaxonă sau cefotaximă la care, dacă există posibilitatea rezistenței și față de acestea, se adaugă și vancomicină.
- ii) Rezistența față de macrolide și antibiotice înrudite (lincosamide, streptogramine, ketolide) este cel mai adesea determinată de:
- metilază (*erm*) care determină rezistență înaltă la macrolide, lincosamide și la streptogramine (MLS)
 - un sistem de eflux (*mef*) care determină rezistență doar față de macrolide.
- La nivel populațional rezistența pneumococilor față de macrolide este rapid stimulată de utilizarea lor excesivă, fapt constatat în mai multe regiuni ale globului (Africa de Sud, Asia de Est și Sud-Est, unele state europene); în schimb, limitarea drastică a consumului macrolidelor determină reducerea nivelului acestei rezistențe (în Europa, exemplele Franței și al Sloveniei în ultimii 15 ani).
- iii) Rezistența față de fluorochinolone poate fi determinată atât de mutații (la nivelul ADN-girazei și al topoizomerazei), cât și de stimularea mecanismelor de eflux din celula

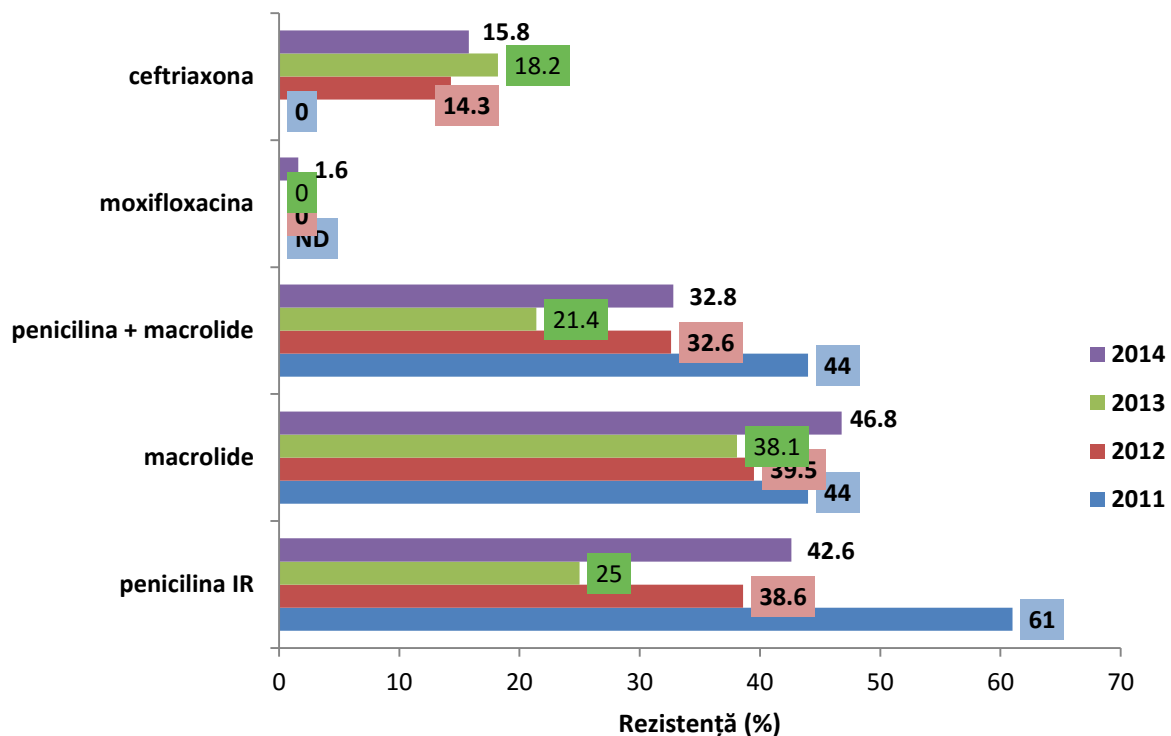
bacteriană. Aceste mecanisme de rezistență au un efect aditiv asupra nivelului CMI-ului respectivei tulpini. Din păcate, expunerea tulpinilor de pneumococ care colonizează arborele respirator la diverse fluorochinolone (de ex la cele utilizate în tratamentul infecțiilor urinare – ciprofloxacină, norfloxacină...) stimulează selecția treptată a acestor mecanisme de rezistență cu impact inclusiv asupra fluorochinolonei "antipneumococice".

În anul 2013, 12 dintre cele 17 laboratoare participante au izolat 62 tulpini de *S pneumoniae* dintre care din LCR 33 de tulpini și din hemoculturi alte 29 tulpini.

Beta-lactamine

Testarea sensibilității la penicilină a arătat inversarea tendinței de scădere surprinsă în anii precedenți; dintre cele 61 de izolate testate la penicilină, un număr de 26 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 42,6% CI95% (31%; 55,1%).

Figura 19. Evoluția rezistenței *Streptococcus pneumoniae* 2011-2014



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 rezistență față de cefalosporinele din acest grup de 15,8%, CI95% (8,5%; 27,4%), estimată pe baza rezultatelor pentru 57 de izolate. Dintre tulpinile rezistente la ceftriaxonă 5 proveneau din hemoculturi, iar alte 4 din LCR. Rata de rezistență la penicilină a fost mai ridicată pentru izolatele din LCR față de cele din hemoculturi: 45,5% versus 39,3%, fără a atinge pragul semnificației statistice, p=0,79.

Macrolide

Toate cele 62 de izolate au fost testate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 46,8% CI95% (34,9%; 59%) au fost rezistente.

Rezistență duală (penicilină și macrolide)

Au fost testate pentru evaluarea sensibilității atât la penicilină cât și la macrolide 61 dintre cele 62 de izolate de *S pneumoniae*. A fost demonstrată rezistențe la ambele tipuri de antibiotice la 20 de izolate, 32,8%, CI95% (22,3%; 45,3%).

Fluorochinolone

Au fost testate 61 de tulpini pentru evaluarea sensibilității la fluorochinolone antipneumococice (levo- sau moxifloxacină). O singură tulpină a fost rezistentă, la un pacient îngrijit în București (INBI Matei Balș).

Discuții

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

- rezistența *S pneumoniae* rămâne cea mai ridicată dintre statele UE/EEA (ca și în anii precedenți), atât în privința macrolidelor cât și a penicilinei. Este probabil ca nivel actual al consumului de macrolide în România, sub media europeană, să permită o reducere în viitor a nivelului acestei rezistențe.
- Tendințele de scădere a rezistenței la macrolide și la penicilină și de creștere a rezistenței la ceftriaxonă nu s-au menținut, posibil și din cauza lărgirii bazei de selecție a datelor.
- În schimb, fluorochinolonele antipneumococice s-au dovedit constant active împotriva *S pneumoniae*; aceasta ar putea reprezenta un argument în favoarea utilizării lor preferențiale în infecțiile pneumococice invazive (fără afectare meningiană) în raport cu asocierile de beta-lactamine și macrolide.
- Nivelul rezistenței la ceftriaxonă rămâne suficient de ridicat pentru a considera obligatorie utilizarea vancomicinei în asociere cu ceftriaxonă în meningita purulentă cu etiologie nedemonstrată în țara noastră.

c. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus este unul dintre principalii colonizatori ai organismului uman. În unele situații tulpina colonizatoare poate deveni agent patogen, determinând infecții localizate sau sistemice; uneori apar infecții stafilococice prin contaminare exogenă. Infecțiile stafilococice pot evolua nefavorabil din cauza unei agresivități sporite a tulpinii bacteriene, a unei capacități de apărare antiinfecțioasă a pacientului compromisă sau datorită dificultății de a trata un pacient infectat cu o tulpină rezistentă la antibiotice. Întrucât beta-lactaminele sunt

antibioticele cel mai frecvent folosite în practica medicală, cele mai multe studii au investigat capacitatea stafilococilor de a rezista acțiunii acestor antibiotice:

- Primul mecanism de rezistență descris a fost cel al sintezei de beta-lactamaze; acestea inactivează penicilina și ampicilina. În prezent sunt extrem de rare tulpinile de stafilococ auriu care nu inactivează penicilina (mai puțin de 10% din totalul izolatelor clinice).
- Ulterior au fost descrise și tulpini de stafilococ auriu capabile să reziste acțiunii oricăror beta-lactamine, inclusiv penicilinelor "antistafilococice"; singura beta-lactamină activă împotriva lor este ceftarolina. Mecanismul implicat este modificarea structurii țintă PBP. Aceste tulpini sunt denumite MRSA (stafilococ auriu metilino-rezistent).

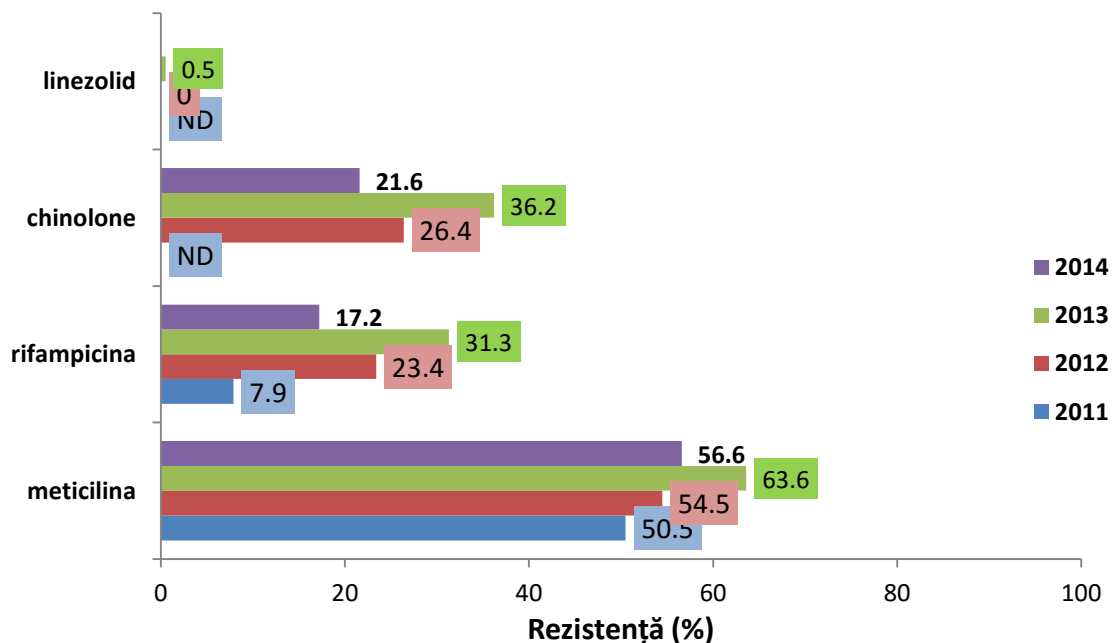
Dintre celelalte clase de antibiotice sunt de interes clinic pentru infecțiile stafilococice invazive:

- Rifampicina, activă împotriva unui procent important de tulpini MSSA și MRSA; în prezent, este un antibiotic extrem de util în cazul infecțiilor grefate pe un corp străin (proteză valvulară sau articulară, șunt ventricular) și în infecțiile osteoarticulare. Utilizarea rifampicinei a fost limitată de constatarea că rezistența față de aceasta se instalează "într-o singură treaptă" (o singură mutație la nivelul genei care codifică ARN-polimeraza crește CMI-ul bacterian de 1000-4000 de ori).
- Fluorochinolonele – introduse în anii '80 ca antibiotice sistemice anti-MRSA și-au pierdut mult din activitatea lor după aproape 3 decenii de utilizare.
- Linezolid, glicopeptide, daptomicină, tigeciclină – rezistența *S aureus* față de acestea este extrem de rară, de aceea în cazul în care testele microbiologice indică o astfel de situație este obligatorie o determinare corectă a CMI-ului pentru confirmarea suspiciunii.

În anul 2014, 15 dintre cele 17 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat 417 de tulpini de *Staphylococcus aureus*. Au fost excluse datele furnizate de un al 16-lea laborator deoarece proveneau exclusiv de la pacienți internați în secția de ATI, în condițiile în care pacienți cu bacteriemii stafilococice se pot interna și în alte secții clinice, unde infecțiile pot fi mai frecvent comunitare, cu tulpini de regulă MSSA și utilizarea acelor tulpini selectate doar din ATI ar fi condus la supraevaluarea rezistenței bacteriene a *S aureus*. Dintre cele 417 tulpini, doar 9 au fost izolate din LCR (2,2%) în timp ce 408 proveneau din sânge (97,8%), ceea ce a făcut imposibilă o analiză a diferențelor de rezistență între tulpinile care au determinat meningite și cele care au determinat bacteriemii fără afectare meningiană.

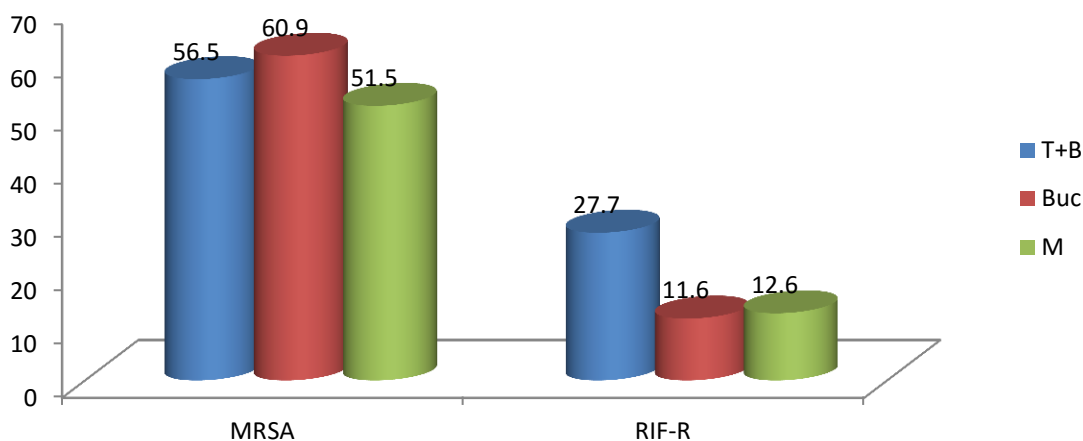
- Se constată un nivel extrem de ridicat al metilino-rezistenței: 236/417 tulpini reprezentând 56,6% CI95%(51,8%; 61,3%). Chiar dacă se constată o ușoară reducere față de 2013, rămâne cel mai ridicat nivel înregistrat în statele europene participante la EARS Net.
- Tulpinile cu sensibilitate diminuată la rifampicină (rezistente sau intermediare) au reprezentat 17,2% din totalul celor 396 testate; acest rezultat reprezintă o inversare a tendinței de creștere anterioare și este legată de modificarea unor tulpini sensibile drept intermediare, fenomen care era cauzat de o gamă inadecvată de CMI testate de către sistemele semiautomate de determinare a rezistenței bacteriene

Figura 20. Evoluția rezistenței *Staphylococcus aureus* în perioada 2011-2014



- au fost rezistente la fluorochinolone 90 dintre cele 417 tulpini testate, ceea ce reprezintă 21,6% CI95% (17,9%; 25,8%)
- a fost identificată o tulpină rezistentă la linezolid din cele 416 testate, cu un CMI \geq 8 mg/l
- diferențe regionale: au fost comunicate 131 izolate din Transilvania și Banat, 130 izolate din Moldova și 156 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la metilina și la rifampicină între diverse regiuni geografice (figura 21)
 - nivelurile MRSA nu au diferit semnificativ statistic: 60,9% CI95%(53,1%; 68,2%) în București, 56,5% CI95%(47,9%; 64,7%) în Transilvania și Banat și 51,5% CI95% (43%; 60%) în Moldova
 - se menține un nivel mult mai ridicat al rezistenței la rifampicină în Transilvania și Banat, situație constatată și în anul anterior 27,7% CI95%(20,7%; 35,9%) față de: 12,6% CI95% (7,8%; 19,8%) în Moldova, scor $z=2,9467$, $p=0,003$ și de 11,67% CI95% (7,3%; 17,7%) în București, scor $z=3,405$, $p=0,0006$; nivelurile de rezistență au fost însă mai scăzute în fiecare dintre cele trei regiuni

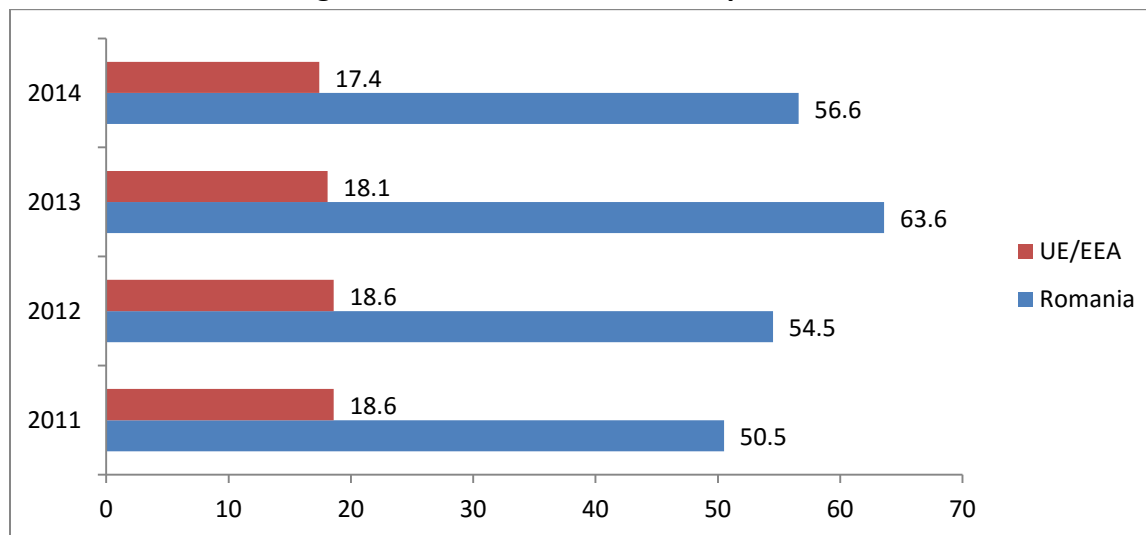
Figura 21 – Distribuția regională a rezistenței *Staphylococcus aureus*



Discuții:

- În anul 2014, nivelul MRSA în România a rămas cel mai ridicat din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în 2013; în acești doi ani am fost singurul stat european cu un nivel al MRSA de peste 50%. Această situație este explicată de diferențele de eficiență a măsurilor de limitare a transmiterii interumane de germeni între spitalele din alte state și cele din România precum și de consumul mult mai mare de beta-lactamine în România. .
- O situație nedorită este și semnalarea de tulpini de stafilococ auriu rezistente la linezolid (pentru al doilea an consecutiv), cel mai probabil selectate în urma tratamentelor prelungite cu acest antibiotic

Figura 22. MRSA: România - comparativ cu UE/EEA



Bacili Gram-negativi

a. *Escherichia coli*

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

Rezistența *E. coli* la beta-lactamine este cel mai adesea mediată enzimatic:

- aminopenicilinele sunt mai frecvent inactivate de betalactamaze TEM, mai rar SHV
- cefalosporinele sunt cel mai adesea inactivate de ESBL, mai rar de AmpC
- carbapenemele sunt inactivate de serincarbapenemaze (ceal mai adesea KPC) și de metaloproteinaze (VIM, NDM, IMP) care au capacitatea de a inactiva practic toate beta-lactaminele existente în uz clinic în România; tot mai frecvent sunt semnalate tulpini producătoare de enzime de tip OXA (cea mai cunoscută fiind OXA-48) care reduc sensibilitatea bacteriei la carbapeneme, dar nu și la cefalosporine cu spectru larg.

Rezultate

În anul 2014, 16 laboratoare au identificat și testat 352 izolate de *E coli* din infecții invazive, cu 15% mai multe față de anul 2013. Toate tulpinile au provenit din hemoculturi.

Aminopeniciline

Dintre cele 325 tulpini testate, 219 nu au fost sensibile la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de rezistență de 67,4% CI95% (62,1%; 72,6%). Nu poate fi definită o tendință evolutivă pentru perioada 2011-2014.

Cefalosporine de generația a 3-a

Dintre cele 352 tulpini testate, 92 au fost rezistente la cefalosporine de generația a 3-a, ceea ce reprezintă 26,1% CI95% (21,8%; 31%). Nu s-a putut defini o tendință în evoluția acestei rezistențe pentru intervalul 2011-2014. Pentru anul 2014 România a avut al 5-lea nivel de rezistență între statele UE/EEA și depășește de 2,2 ori media europeană estimată.

Fluorochinolone

Dintre cele 352 de tulpini testate, 104 au fost rezistente la ciprofloxacina, reprezentând 29,55% CI95% (25%; 34,5%). Acest nivel este în scădere față de 2013, menținându-se însă unul ridicat, fiind al 8-lea dintre statele EARS Net și depășind cu 32% media europeană estimată.

Aminoglicozide

Dintre cele 348 tulpini testate, 56 au avut sensibilitate diminuată (intermediare sau rezistente) la gentamicină, reprezentând 16,1% CI95% (12,6%; 20,3%). Acest rezultat plasează România pe locul al 6-lea între statele UE/EEA și depășește cu 64% media europeană estimată. Acest nivel este extrem de apropiat de cel din 2013 și conturează o tendință de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2011-2014, $R^2=0,57$.

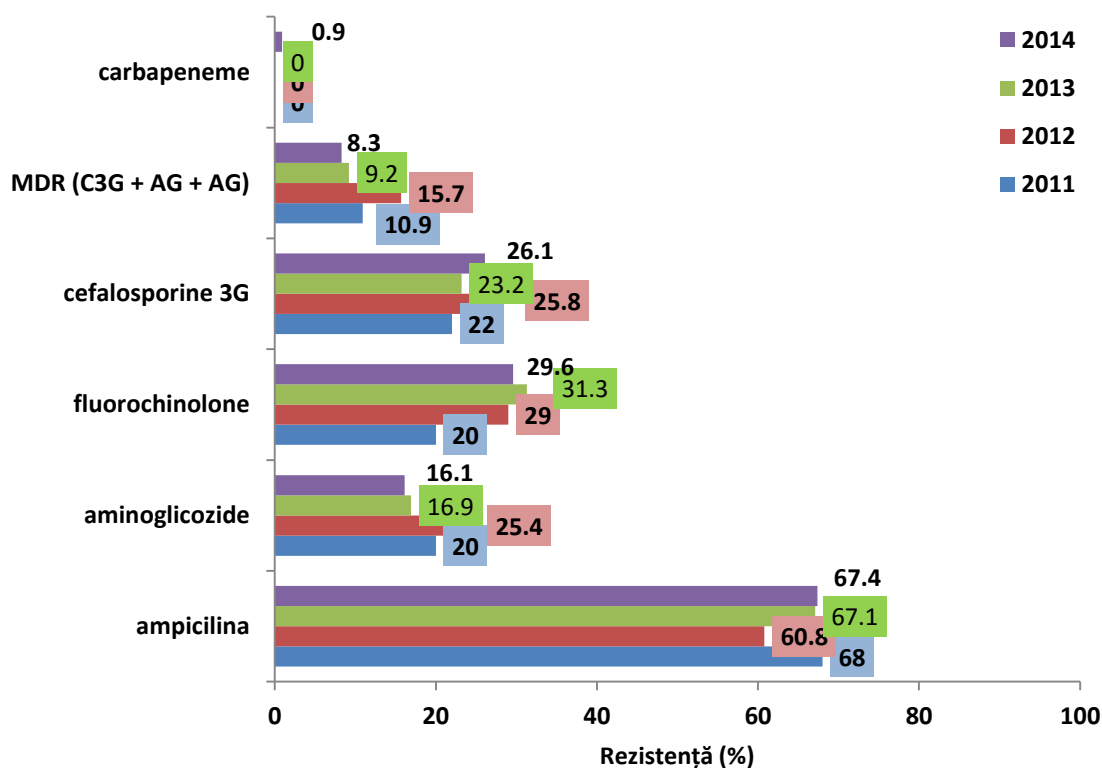
Carbapeneme

Din cele 348 tulpini testate în anul 2014, două au fost rezistente iar una cu rezistență intermediară la carbapeneme. Este primul an în care sunt identificate astfel de tulpini; apariția lor poate fi o consecință a schimbului de material genetic cu alte specii de Enterobacteriaceae la care o astfel de rezistență este mult mai frecvent întâlnită. Identificarea de tulpini rezistente este încă extrem de rară în Europa, cu o medie estimată pentru anul 2014 de 0,1%.

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

Din cele 348 de tulpini testate în anul 2014 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 29 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 8,3% CI95% (5,9%; 11,7%). Se continuă astfel tendința de scădere a ponderii tulpinilor MDR, fără a se putea contura o tendință bine individualizată pentru perioada 2011-2014, $R^2=0,33$; totuși, chiar și acest nivel depășește cu 73% media estimată la nivel european pentru aceste tulpini .

Figura 23. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2011-2014



Diferențe regionale (figura 24) :

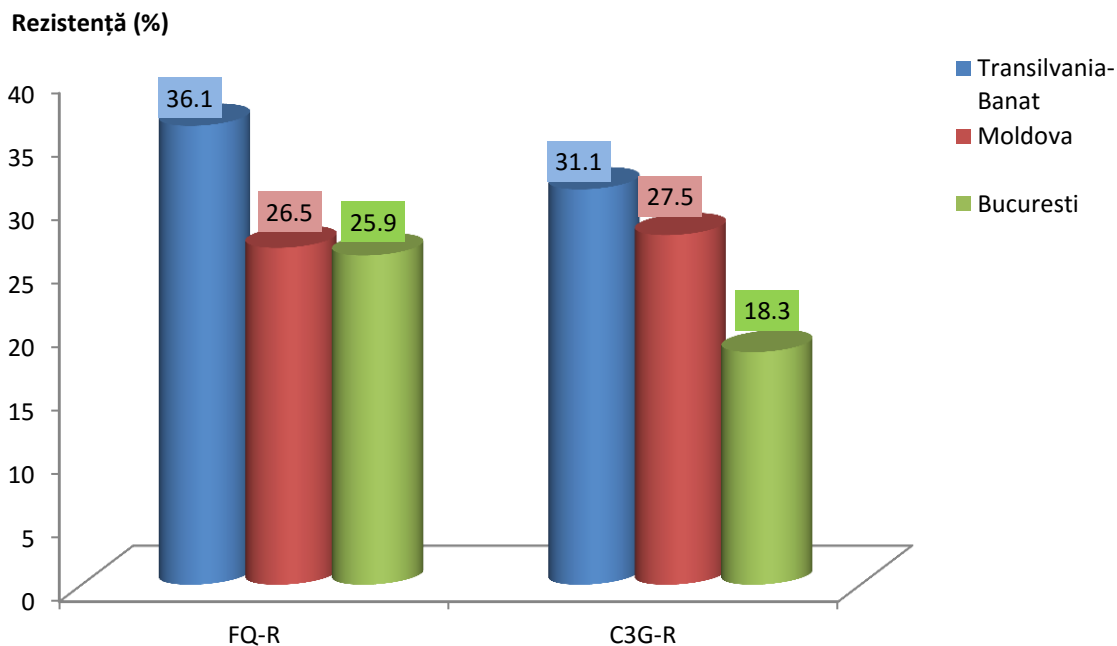
Au fost comunicate 119 izolate din Transilvania și Banat, 102 izolate din Moldova și 131 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluorochinolone și la cefalosporine de generația a 3-a între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost semnificativ mai scăzut în București, 25,9% și în Moldova, 26,5% față de 36,1% CI95% în Transilvania și Banat, dar diferența nu atinge pragul semnificației statistice de 95%.
- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost cel mai scăzut în București, 18,3%, CI95%(12,6%; 25,8%) semnificativ mai redus față de cel din Transilvania și Banat, 31,1%CI95%(23,5%;39,9%), scor $z=2,35$ cu $p=0,019$. Pentru laboratoarele din Moldova nivelul rezistenței a fost de 27,5% CI95%(19,7%; 36,8%), care nu este diferit statistic semnificativ de valorile înregistrate în celelalte regiuni.

Discuții

Nivelul crescut al rezistenței *E coli* la fluorochinolone este extrem de îngrijorător întrucât utilizarea acestei clase de antibiotice este extrem de răspândită în România; în lipsa unor măsuri eficiente de control al utilizării lor (de ex: recomandări terapeutice adecvate situației actuale, eliberare doar cu prescripție specială) procesul de creștere a rezistenței *E coli* față de acestea va continua și de asemenea va fi imposibil de controlat evoluția epidemiei de ICD ribotip O27. În schimb, se constată un regres al rezistenței la aminoglicozide, ceea ce ar putea crește interesul pentru aceste antibiotice în infecții urinare și intraabdominale îngrijite în spital. Utilizarea judicioasă a antibioticelor bazată și măsuri riguroase de control al infecțiilor sunt singurele intervenții majore care ar putea limita răspândirea tulpinilor de *E coli* multirezistente sau producătoare de carbapenemaze.

Figura 24 – Distribuția regională a rezistenței *Escherichia coli*



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 adesea vehiculat de mâinile personalului medical). *Klebsiella pneumoniae* determină infecții la pacienți imunodeprimați (diabetici, alcoolici) sau la purtători de proteze. Ca incidență, reprezintă a doua etiologie Gram-negativă a infecțiilor sistemice; totuși cele mai frecvente sunt infecțiile localizate (cele pulmonare și urinare). Severitatea infecțiilor este variabilă; în cazurile de infecție sistemică la pacienți imunodeprimați, eventual produse de tulpini multirezistente la antibiotice, letalitatea este ridicată. Acest germene reprezintă o problemă majoră de sănătate publică legat de rezistența bacteriană la antibiotice, deoarece este "un laborator" de producere a noi carbapenemaze, ulterior transmițând altor *Enterobacteriaceae* materialul genetic care le codifică. 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 extrem de limitate, pentru infecțiile invazive intrând în discuție doar colistinul și tigeciclina. Rezistența *K pneumoniae* la beta-lactamine se produce prin mecanisme asemănătoare celor descrise pentru *E coli*; ca și diferență, *K. pneumoniae* este intrinsec rezistentă la ampicilină. În ceea ce privește ESBL-urile, acestea au fost inițial descrise la *K pneumoniae* și apoi regăsite și la tulpini de *E coli*. Carbapenemele au fost utilizate în unele locuri pe scară largă, justificat sau nu de implicarea enterobacteriilor ESBL-pozitive sau a nonfermentativilor; consecința a fost emergența rezistenței față de acestea, mai ales a nonfermentativilor și a *K. pneumoniae*:

- Tulpini de *K pneumoniae* producătoare de KPC descrise inițial în SUA, afectează pe scară largă și state din zona EURO-OMS: Grecia, mai recent Israel și Italia.
- Tulpini producătoare de metalobetalactamaze plasmidice (VIM, NDM) sunt descrise tot mai frecvent, cele din urmă legate de turismul medical în subcontinentul indian
- tulpini producătoare de carbapenemază OXA-48 circulă endemic în Africa de Nord, Turcia, Orientul Mijlociu; importate în Europa, astfel de tulpini au putut achiziționa și alte gene producătoare de beta-lactamaze (de exemplu CTX-M15), rezultând clone bacteriene extrem de rezistente la antibiotice, ce au generat focare epidemice intraspitalicești în mai multe state europene.

În anul 2014, 15 laboratoare au identificat și testat 266 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive, cu 21% mai multe față de anul 2013. Doar 8 tulpini au provenit din LCR.

Cefalosporine de generația a 3-a

Dintre cele 266 tulpini testate, 186 au fost rezistente la cefalosporine de generația a 3-a, un procent de 69,9% CI95% (64,2%; 75,1%). Există o tendință crescătoare a acestui nivel în perioada 2011-2014, $R^2=0,84$. Rezultatul din anul 2014 ne aduce pe locul al 3-lea între statele UE/EEA (după Grecia și Bulgaria), cu un nivel de 2,5 ori mai mare față de media europeană, estimată la 28%.

Aminoglicozide

Dintre cele 258 tulpini testate, 155 au fost rezistente la gentamicină, reprezentând 60,1% CI95% (54%; 65,9%). Există o tendință evidentă de creștere a acestui nivel în perioada 2011-2014, $R^2=0,96$. Rezultatul din anul 2014 ne păstrează pe locul al 4-lea între statele UE/EEA (ca și în 2012-2013), cu o diferență semnificativă față de media europeană, estimată la 23,1%.

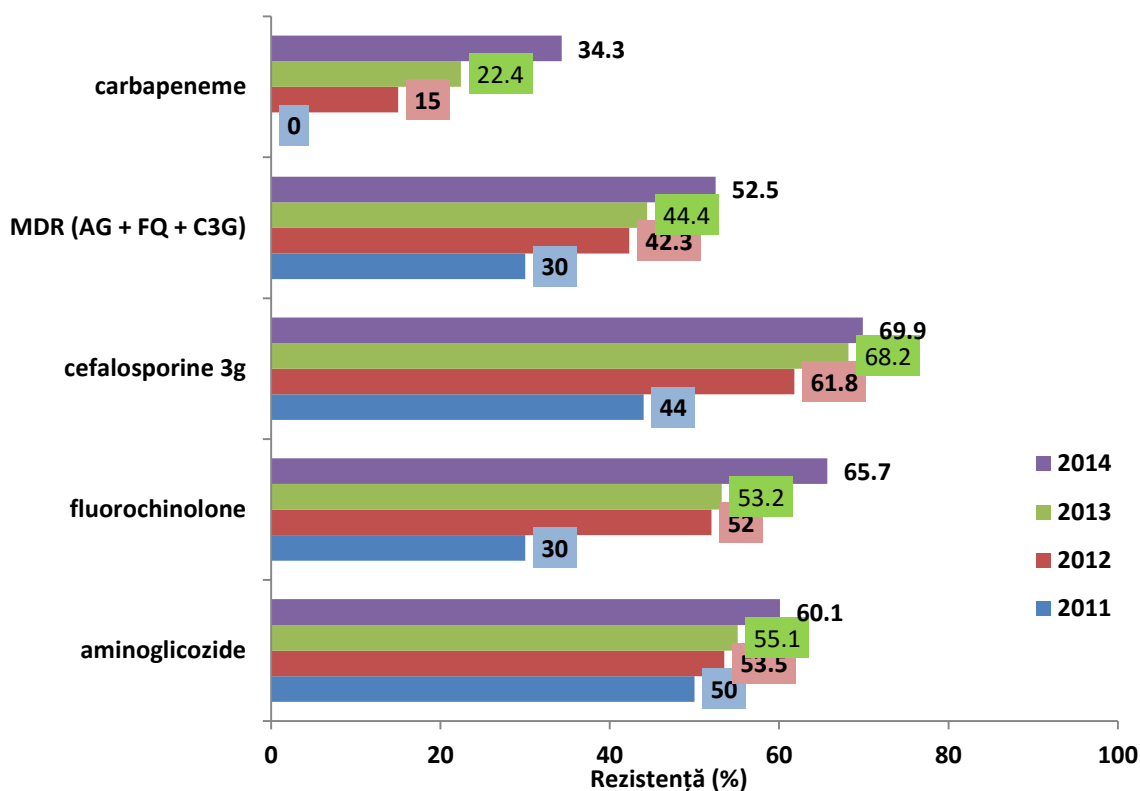
Fluorochinolone

Dintre cele 265 tulpini testate, 174 au fost rezistente la ciprofloxacină și/sau la levofloxacină, reprezentând 65,7% CI95% (59,8%; 71,1%). Se constată o creștere importantă față de anul precedent, de 14,5%, $p=0,007$ și menținerea tendinței de creștere pe intervalul 2011-2014, $R^2=0,89$. Rezultatul din anul 2014 ne aduce pe locul al 3-lea între statele UE/EEA (după Grecia și Slovacia), cu o valoare de 2,4 ori mai mare față de media europeană.

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

Din cele 257 tulpini testate în anul 2013 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 135 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente – 52,5% CI95% (46,4%; 58,6%). Se constată o creștere față de anul precedent, care nu atinge însă pragul de semnificație statistică, $p=0,096$; aceasta este în schimb atinsă pentru creșterile din intervalul 2011-2014, $R^2=0,93$. Rezultatul din anul 2014 reprezintă al 3-lea cel mai ridicat nivel din statele UE/EEA, de 2,68 ori mai mult față de media europeană, estimată la 19,6%.

Figura 25. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2011-2014



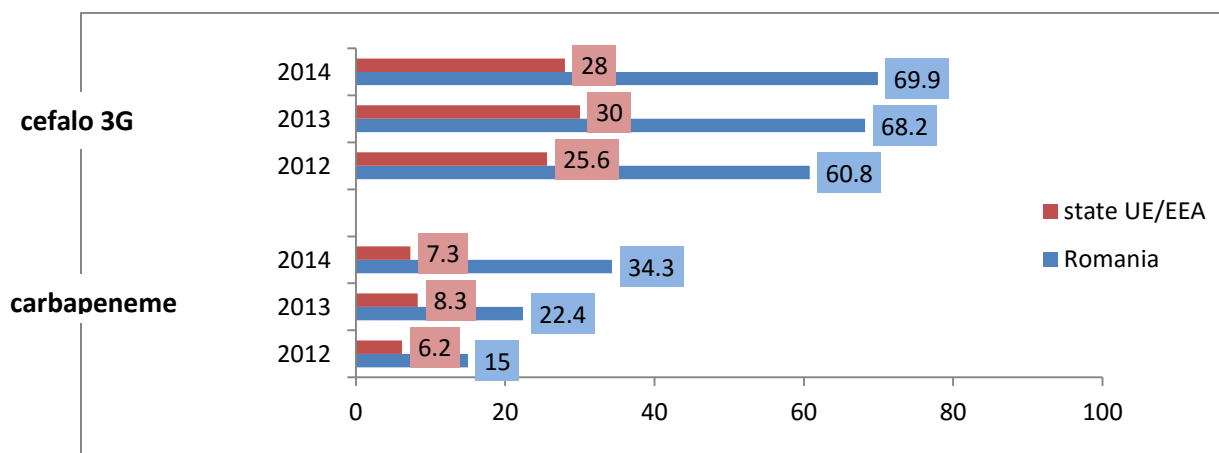
Carbapeneme

Din cele 265 tulpini testate în anul 2013, 91 nu au fost sensibile la carbapeneme (intermediare sau rezistente), 34,3% CI95% (28,9%; 40,2%). Aceste date confirmă tendința crescătoare semnificativă din ultimii ani, $R^2=0,98$. Pentru anul 2014 acesta este al 2-lea cel mai ridicat nivel al rezistenței în UE/EEA după cel înregistrat de Grecia, iar media europeană estimată a fost depășită de 4,8 ori .

Colistin

Dintre izolatele cu sensibilitate scăzută la carbapeneme un număr de 62 au fost testate pentru rezistența la colistin; nivelul rezistenței pentru colistin a fost de 54,8% CI95%(42,5%; 66,6%). Tulpinile rezistente la colistin provin din 9 spitale acoperind cele trei regiuni geografice.

Figura 26. Rezistența *Klebsiella pneumoniae*: România comparativ cu media estimată pentru statele europene participante la EARS Net

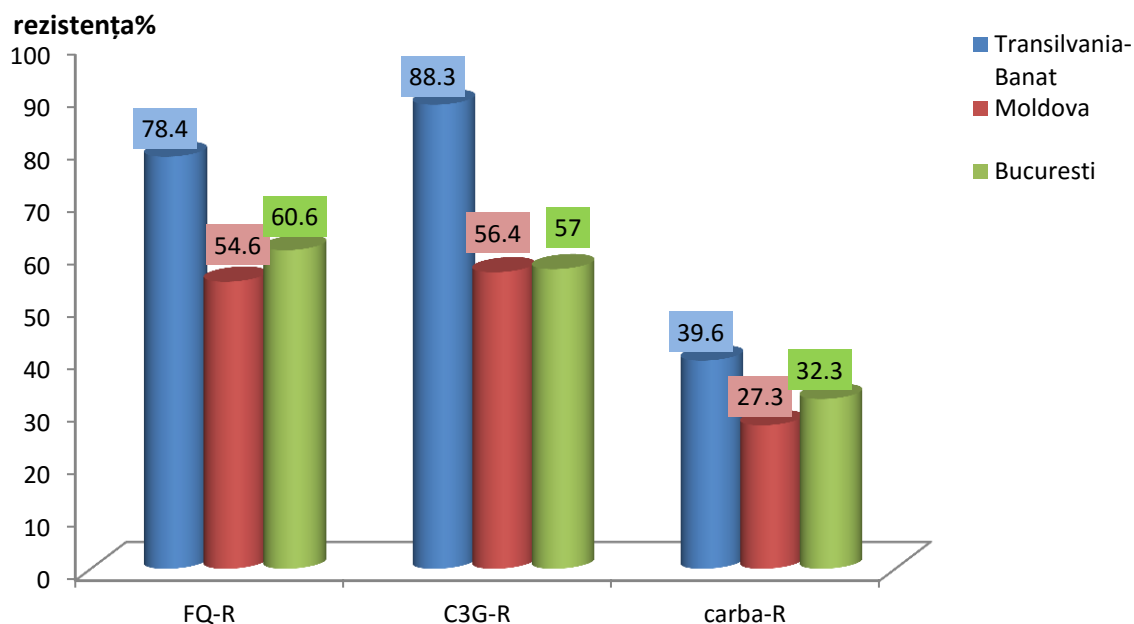


Diferențe regionale (figura 27) :

Au fost comunicate 111 izolate din Transilvania și Banat, 55 izolate din Moldova și 100 izolate din București; s-au analizat diferențele dintre ponderile rezistenței la fluorochinolone, la cefalosporine de generația a 3-a și la carbapeneme între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost semnificativ mai ridicat în Transilvania și în Banat, 78,4%CI95%(69,8%;85%) față de București 60,6%CI95%(50,8%;69,7%), scor $z=2,80$, $p=0,005$ și față de Moldova, 54,6%CI95%(41,5%;67%), scor $z=3,168$, $p=0,001$.
- cel mai ridicat nivel al rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 88,3%CI95%(81%;93%) semnificativ mai mare decât cel din București, 57%CI95%(47,2%;66,3%) și cel din Moldova, 56,4%CI95%(43,3%;68,6%)
- nivelul rezistenței la carbapeneme a fost de asemenea mai ridicat în Transilvania și Banat, 39,6%CI95%(31%;48,9%) față de București, 32,3% și Moldova, 27,3%, fără ca diferența să fie semnificativă statistic

Figura 27 – Distribuția regională a rezistenței *Klebsiella pneumoniae*



Discuții

Rezistența *K pneumoniae* la antibiotice (în special multirezistența sau rezistența extinsă, inclusiv la carbapeneme), ca și capacitatea de a transfera elemente genetice către specii înrudite fac din această specie o problemă majoră de sănătate publică. În plus, din punct de vedere clinic, nivelul ridicat al rezistenței la colistin în cazul tulpinilor care sunt rezistente la carbapeneme atrage atenția asupra riscului de a ne confrunța cu infecții cu tulpini panrezistente la antibiotice. Multirezistența și rezistența extinsă a *K pneumoniae* nu mai pot fi considerate probleme localizate la un anumit centru medical și rezultatele obținute indică o dispersie deja importantă a acestor izolate bacteriene. Recursul la programe de bună practică a terapiei antibiotice cu eliminarea tratamentelor nejustificate reprezintă măsura optimă pentru limitarea acestui fenomen; limitarea transmiterii de bacterii între pacienți este o intervenție complementară utilă. Este necesară întărirea capacității de a testa rezistența bacteriană în mod corect și complet (inclusiv cu detecția prezenței de carbapenemaze dacă este necesar).

c. *Pseudomonas aeruginosa*

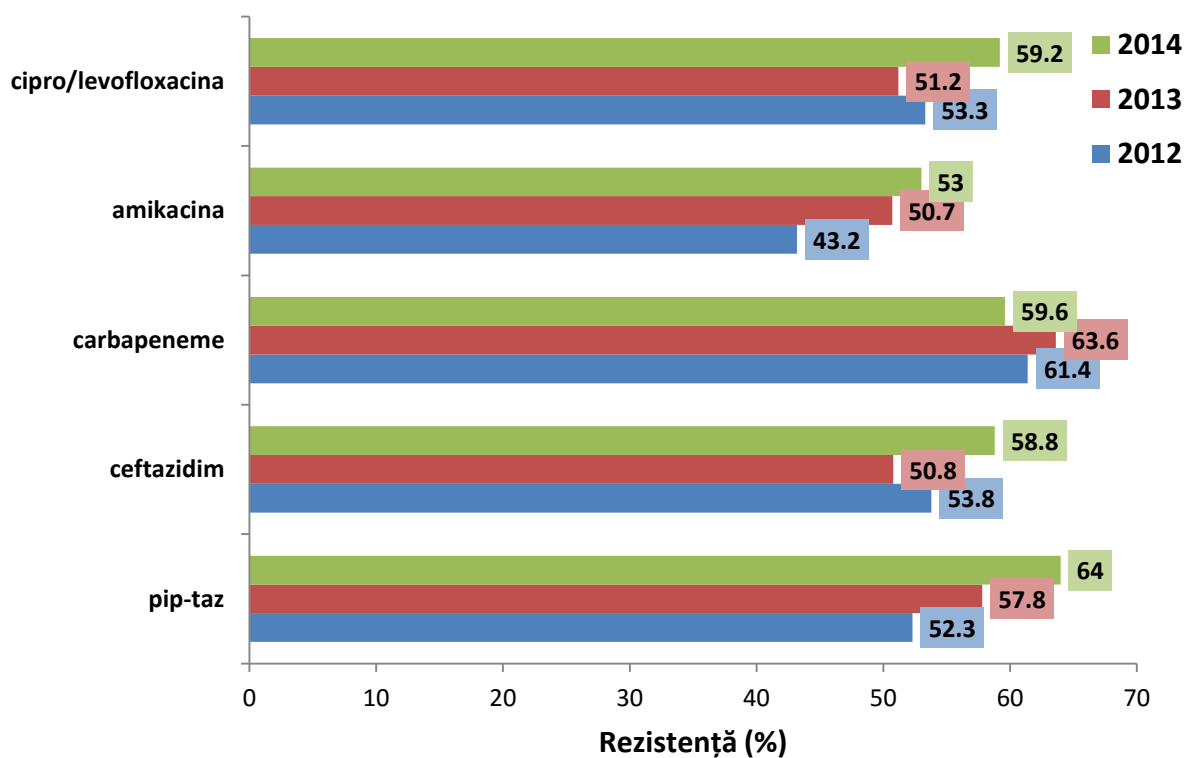
Pseudomonas aeruginosa este un bacil Gram-negativ "nonfermentativ" ubicuitar, cunoscut ca agent etiologic al infecțiilor nosocomiale la pacienți cu spitalizări prelungite sau cu afectare severă a barierelor de apărare antiinfecțioasă. El a fost identificat ca una dintre cauzele majore de pneumonie nosocomială (inclusiv cea asociată ventilației mecanice), de infecții urinare nosocomiale sau de infecții sistemice. În plus, a mai fost descrisă implicarea sa în infecții de părți moi (în special la pacienți cu arsuri întinse), în otite externe și în acutizările bronșitelor cronice, mai frecvent la pacienți cu fibroză chistică. *Ps aeruginosa* are rezistență intrinsecă la majoritatea claselor de antibiotice (datorită membranei externe dificil de traversat); antibioticele cu activitate împotriva *Ps aeruginosa* folosite în practica medicală din ultimii 30 de ani sunt: fluoroquinolone (ciprofloxacină și levofloxacină), 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. Prezența sa intraspitalicească s-a asociat cu expunerea repetată la antibiotice, ceea ce a determinat selectarea de tulpini rezistente inclusiv la antibiotice de rezervă (carbapenemele). În ultimii ani, nivelul acestei rezistențe a depășit 50-60% în marile spitale din România. Au fost identificate și tulpini rezistente la antibioticul ultimei speranțe - colistin, ceea ce aduce în actualitate necesitatea optimizării administrării acestuia pe criterii farmacocinetice, dar și a evaluării eficienței asocierilor de antibiotice.

România comunicase pentru anul 2011 doar 9 izolate de *Ps aeruginosa* din infecții invazive; datorită acestui număr extrem de redus, rezultatele obținute pentru anul 2014 pot fi comparate doar cu cele din 2012-2013. În anul 2014, 16 dintre cele 17 laboratoare participante au izolat un total de 104 tulpini, dintre care 4 din LCR (3,9%) și 100 din hemoculturi (96,1%). Datele obținute confirmă reducerea activității acelor antibiotice utilizabile în tratamentul infecțiilor determinate de acest microorganism cu atingerea în România a unor nivele de rezistență ce depășesc pe cele comunicate de alte state ale UE (figura 28).

- Rezistența la ceftazidimă: din cele 97 de izolate testate, 57 au fost rezistente la ceftazidimă, 58,8% CI95% (48,8%; 68%); se constată o creștere nesemnificativă față de nivelurile de rezistență din anii 2012-2013, $R^2=0,38$. În schimb, se menține o supremație nedorită la nivel european și o diferență majoră față de media rezistențelor raportate de statele UE/EEA, care este de 4,5 ori mai redusă.
- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 100 izolate testate, 64 au fost rezistente la piperacilină-tazobactam: 64% CI95% (54,2%; 72,7%); se constată un trend ascendent evident în perioada 2012-2014, cu o creștere de 11,7% față de nivelul din anul 2012, $R^2=1$. Această valoare este, ca și în anii anteriori, cea mai ridicată din UE/EEA și depășește din nou semnificativ media europeană, de 3,3 ori.

- Rezistența la fluorochinolone a fost de 59,2% CI95% (49,6%; 68,2%), mai ridicată față de cea din anii 2012-2013, fără a exista o tendință crescătoare semnificativă ($R^2=0,50$). Și în cazul acestui antibiotic, nivelul rezistenței este cel mai ridicat dintre statele ce raportează date la ESAC Net, depășind de 3,1 ori media estimată la nivel european
- Rezistența la amikacină a fost de 53% CI95% (43,3%; 62,3%), o creștere ne semnificativă statistic față de anul anterior, dar care permite conturarea unei tendințe crescătoare pe intervalul 2012-2014, $R^2=0,91$; amikacina s-a dovedit ușor superioară *in vitro* gentamicinei (nivel de rezistență – 62,7%), dar dintre cele 99 de tulpini testate la ambele aminoglicozide, doar pentru nouă s-au descris rezultate discordante (sensibilitate la amikacină și rezistență la gentamicină). A fost depășit și în această privință nivelul mediu european de 3,6 ori, dar și nivelul comunicat de fiecare stat în parte în 2014
- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost detectată la 62 dintre cele 104 tulpini testate – 59,6% CI95% (50%; 68,5%); au fost decelate discrepanțe între rezultatele obținute pentru cele două carbapeneme (sensibil respectiv intermediar) la o singură tulpină. A fost depășit și în această privință nivelul european de 18,3% înregistrat în 2014, dar și nivelul comunicat de fiecare stat european în parte în 2013

Figura 28. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2014



- multirezistență (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme): toate tulpinile au fost testate la minimum trei dintre aceste antibiotice (clase de antibiotice); rezultatele obținute au indicat:
 - 62 din 103 tulpini au fost rezistente la cel puțin trei dintre acestea – 60,2% , față de 13,3% înregistrat la nivel european în 2014
 - 36 din cele 92 de tulpini testate la cele cinci categorii au fost rezistente la toate acestea, 39,1% CI95% (29,8%; 49,4%), in creștere nesemnificativă față de anul precedent
- Spre deosebire de anul anterior, rata testării pentru sensibilitate la colistin a scăzut la 75%, aceasta și din cauza luării în calcul doar a testărilor cu determinare de CMI. Nu s-au mai înregistrat tulpini rezistente, ceea ce ar putea fi un argument că izolatele descrise în anii precedenți drept rezistente la colistin să fi fost testate eronat.

Discuții: Datele obținute confirmă următoarele tendințe evolutive în România:

- Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele au o eficiență asupra *Ps aeruginosa* care nu depășește 50% ceea ce face riscantă utilizarea lor în terapia inițială a infecțiilor invazive în care se bănuiește implicarea acestei bacterii
- Rezistența extinsă a devenit o situație frecventă pentru tulpinile de *Ps aeruginosa* izolate în infecții invazive în România, mult mai mult decât în alte state europene; colistinul reprezintă antibioticul de folosit în aceste cazuri, dar și eficiența sa poate fi pierdută (mai ales în condițiile administrării de doze insuficiente)
- Utilizarea judicioasă a antibioticelor și o abordare extrem de eficientă a problemei controlului infecțiilor intraspitalicești ar putea limita riscul agravării situației actuale.

Pentru a identifica apariția rezistenței *Ps aeruginosa* față de colistin este necesară dotarea laboratoarelor, în primul rând cele care deservește spitale cu departamente de terapie intensivă sau cu secții de îngrijire a pacienților arși, cu consumabile necesare determinării CMI-ului la colistin; de asemenea, este utilă și capacitatea de a evalua sinergia între două antibiotice, fiecare insuficient activ (de ex. asocieri între colistin și rifampicină).

d. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii este un alt bacil Gram-negativ "nonfermentativ" implicat în infecții nosocomiale la pacienți cu afectare severă a mecanismelor de apărare antiinfecțioasă. Importanța sa epidemiologică a crescut odată cu numărul de pacienți ce supraviețuiesc perioade îndelungate în condiții de disfuncții vitale, cu numeroase manopere invazive (ventilație mecanică, plasare de șunturi ventriculare, intervenții chirurgicale majore). În plus, "rezidența" ca microorganism al infecțiilor nosocomiale s-a asociat cu expunerea repetată la antibiotice, ceea ce a determinat selectarea de tulpini rezistente inclusiv la antibioticele de rezervă; prima îngrijorare majoră a fost legată de "explozia" rezistenței față de carbapeneme. Cele mai frecvente infecții determinate de *A baumannii* sunt pneumonii asociate ventilației mecanice, infecții ale plăgilor postoperatorii, infecții urinare asociate cateterizării urinare permanente, infecții sistemice sau meningite asociate unui șunt ventricular. În ultimii ani,

nivelul rezistenței față de carbapeneme a depășit 80% în marile spitale din România (infecții localizate și invazive analizate nediferențiat). Recent a fost comunicată rezistență față de antibioticele ultimei speranțe - colistin și tigeciclină, ceea ce aduce în actualitate optimizarea administrării acestora pe criterii farmacocinetice și rolul asocierilor de antibiotice.

Anul 2012 a fost primul pentru care s-au colectat în cadrul rețelei EARS-Net date privind tulpinile de *Acinetobacter baumannii* implicate în infecții invazive și doar 4 dintre cele 10 laboratoare participante în acel an comunicaseră date privind izolate din această specie. În anul 2014 în schimb toate cele 17 laboratoare participante au identificat participarea *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 132 de tulpini, un număr ușor mai redus față de cele 140 de tulpini înregistrate în anul 2013. Dintre aceste tulpini 13 au fost izolate din LCR (9,8%) și 1119 din hemoculturi (90,2%). Datele obținute indică lipsa de eficiență a antibioticelor utilizate până de curând în tratamentul infecțiilor determinate de acest microorganism:

- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost detectată la 102 dintre cele 132 de tulpini testate – 77,9% CI95% (70%; 84,1%); a fost detectată o singură discrepanță între rezultatele obținute pentru cele două carbapeneme (tulpină sensibilă la meropenem și rezistentă la imipenem) din cele 91 de tulpini testate la ambele carbapeneme
- Toate cele 132 de tulpini au fost testate pentru sensibilitate la cipro/levofloxacină și doar 24 au fost sensibile la acestea, ceea ce înseamnă un nivel de rezistență de 81,8% CI95% (74,4%; 87,5%)
- Dintre cele 130 de tulpini testate, 102 nu au fost sensibile la gentamicină – 78,5% CI95% (70,6%; 84,7%); în schimb, o activitate mult mai bună a demonstrat-o tobramicina, cu un nivel de rezistență de 27,7% CI95% (20,2%;36,6%)
- Colistinul a fost testat pentru 117 tulpini; au fost identificate două izolate rezistente față de acest antibiotic „de salvare”. Explicația netestării activității acestui antibiotic în 11,4% din cazuri este lipsa temporară a materialelor necesare determinării CMI-ului la colistin în unele laboratoare participante (singura metodă de testare validată de EUCAST și de CLSI).
- aceste niveluri de rezistență ne plasează pe locul al 4-lea între statele UE/EEA pentru carbapeneme (după Grecia, Croația și Italia), locul al 6-lea pentru fluoroquinolone și locul al 5-lea pentru aminoglicozide (după Grecia, Croația, Lituania și Italia)

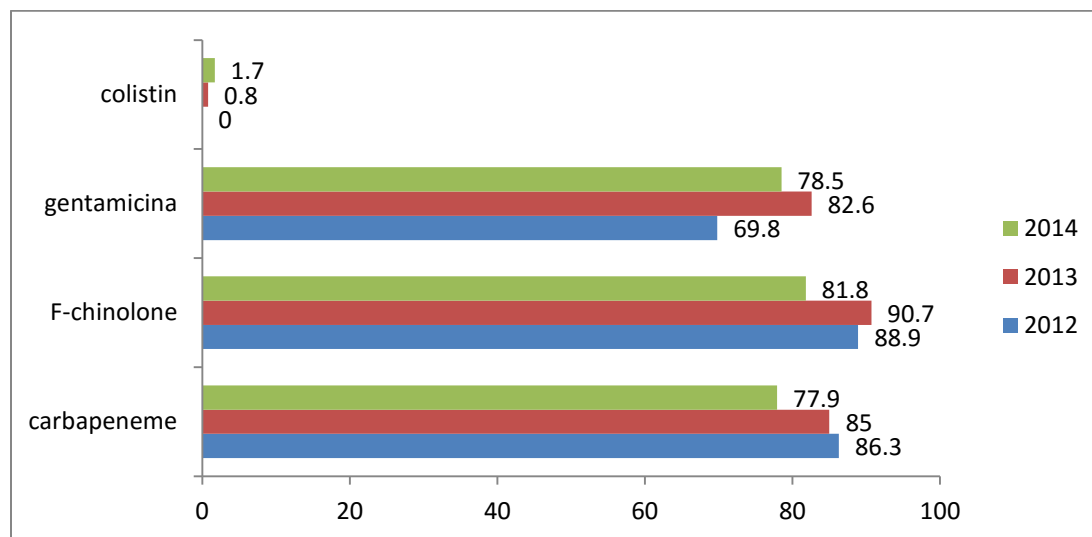
Discuții

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

- carbapenemele, fluoroquinolonele și într-o mare măsură aminoglicozidele nu mai sunt utile pentru tratamentul infecțiilor în care se suspicionează implicarea *Acinetobacter spp*
- colistinul reprezintă antibioticul de folosit în aceste cazuri
- tobramicina este o posibilă soluție pentru administrare inhalatorie la pacienții cu pneumonie determinată de *Acinetobacter baumannii*

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

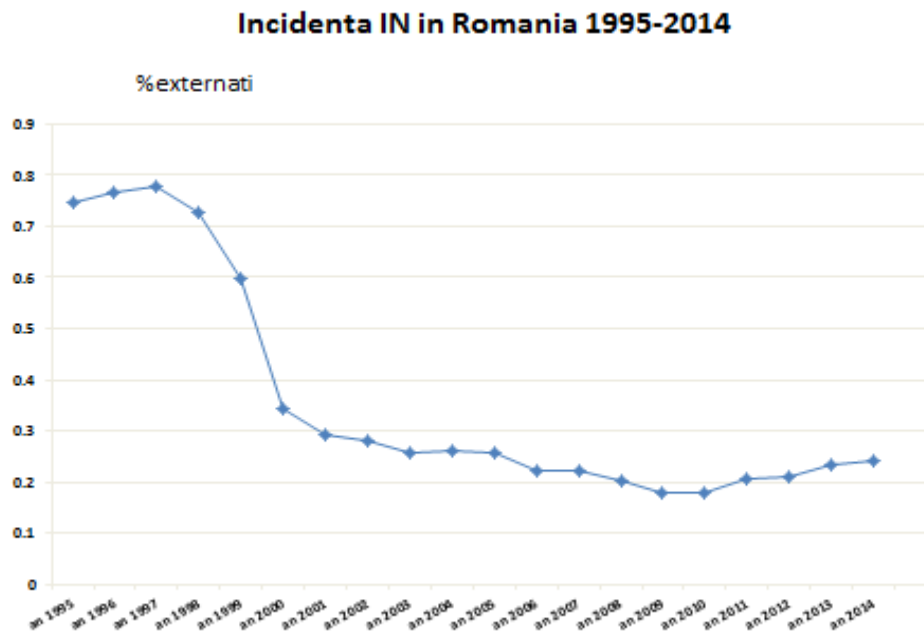
Figura 29 – Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2013



3. Infecțiile nosocomiale

a. Analiza raportării statistice a infecțiilor nosocomiale în România pentru anii **1995-2014** indică un nivel extrem de scăzut, de 25-30 de ori sub media Uniunii Europene în această perioadă (fig 30); această situație poate fi explicată prin subraportarea și probabil și subdiagnosticarea infecțiilor nosocomiale în spitalele din România.

Figura 30 Incidența infecțiilor nosocomiale în România în perioada 1995-2014



Din raportarea statistică pe cauze a infecțiilor nosocomiale în perioada 2005-2014 se remarcă o predominanță a infecțiilor nosocomiale de tip respirator până în anul 2013 (tabel 1), situație explicabilă prin contagiozitatea ridicată a infecțiilor cu această localizare.

În anul 2014, după implementarea la nivel național a supravegherii infecțiilor cu *Clostridium difficile* în spitale, se remarcă o creștere a infecțiilor nosocomiale digestive înregistrându-se un maxim de 3022 cazuri IN (28,4 % din totalul raportărilor).

Tabel 1 – Infecții nosocomiale raportate în funcție de localizarea acestora

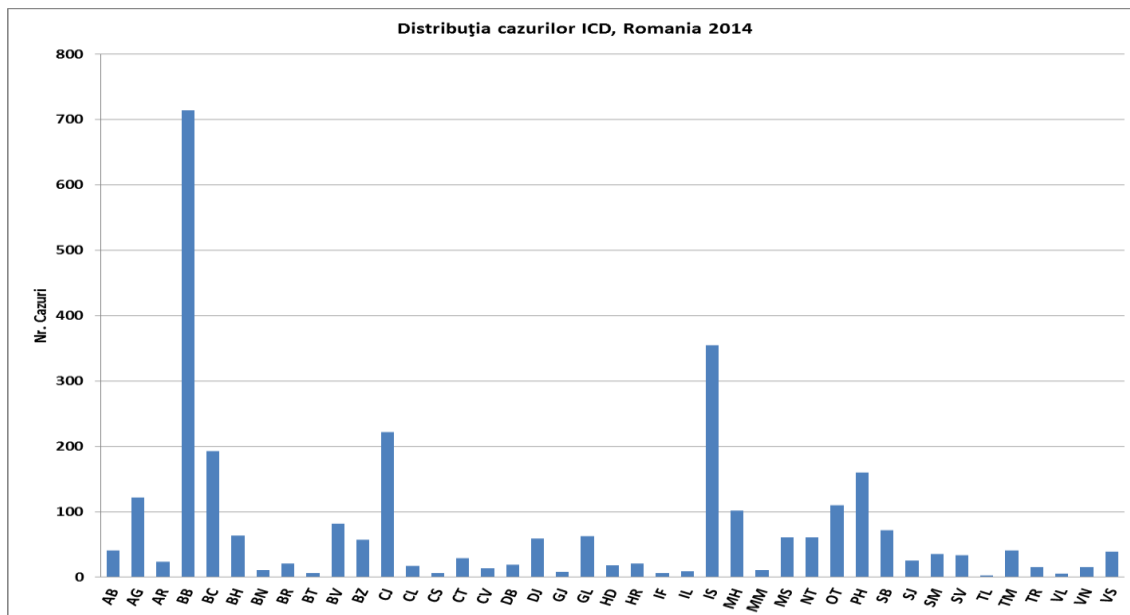
	TOTAL IN	SEPTI- CEMIE	RESPI- RATORII	DIGES- TIVE	URINARE	ORG. GENIT FEM	CUTA- NATE	INJ. PUNCT	PLAGA CHIR	ALTE
an 2005	10827	246	3963	949	1233	380	783	107	1833	1333
an 2006	10662	909	3048	948	1144	404	1017	118	1797	1277
an 2007	10019	313	3104	925	1401	372	965	88	1712	1139
an 2008	9677	483	2990	836	1491	281	739	116	1806	935
an 2009	8583	492	3025	611	1302	222	632	93	1578	628
an 2010	8105	450	2745	619	1404	215	483	130	1793	531
an 2011	8463	610	2753	682	1506	173	403	106	1679	551
an 2012	8278	502	2744	687	1488	182	320	135	1565	655
an 2013	9296	718	2617	1417	1685	223	293	158	1636	549
an 2014	10630	752	2457	3022	1769	186	296	174	1542	432

b. Activitatea sistemului național de supraveghere al infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) a fost implementată în septembrie 2014, motivat de semnalele privind numărul de cazuri diagnosticate în unele spitale din România, răspândirea acestora fiind la nivelul întregii țări.

Obiectivul supravegherii este estimarea prevalenței infecției și a factorilor de risc legați de apariția și de evoluția acestor cazuri în unitățile cu paturi în România în vederea limitării numărului de cazuri și de focare intraspitalicești prin implementarea măsurilor corespunzătoare.

În perioada septembrie-decembrie 2014 au fost raportate un număr de 2874 cazuri; cele mai multe dintre acestea au fost raportate de către DSP București și DSP Iași, ceea ce se poate corela atât cu existența unui număr crescut de cazuri cât și cu aplicarea mai bună a definiției de caz. (figura 31)

Figura 31 Distribuția geografică a cazurilor de ICD, septembrie-decembrie 2014, România



În urma analizei datelor colectate au rezultat următoarele:

- În ceea ce privește originea infecțiilor cu *Clostridium difficile* acestea au fost: 79,9% nosocomiale, 12,4% comunitare și 7,7% cu origine nedeterminată.
- ICD rămâne o boală care afectează cu prioritate vârstnicii, mediana vârstei fiind 67 de ani, dar aproximativ o treime dintre pacienți aparțin grupelor de vârstă sub 60 de ani (tabelul 2); aceasta reprezintă o modificare semnificativă față de descrierea clasică a ICD, în care marea majoritate a cazurilor erau descrise la pacienți peste 65 de ani.

Tabelul 2. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de grupa de vârstă

Grupa de vârstă	Număr cazuri	%
1-4 ani	17	0.6
5-9 ani	12	0.4
10-14 ani	8	0.3
15-19 ani	21	0.7
20-24 ani	48	1.7
25-29 ani	62	2.2
30-39 ani	125	4.3
40-49 ani	228	7.9
50-59 ani	394	13.7
60-69 ani	709	24.7
70 ani și peste	1250	43.5
Total	2874	100

- Evoluția cazurilor a fost majoritar favorabilă, cu un procent de 8,4% cazuri având evoluție severă.
- Din totalul cazurilor doar 5 % au fost etichetate drept recidive.
- Analiza factorilor de risc a evidențiat ca factor predominant: utilizarea antibioticelor, astfel:
 - o 81,5% dintre cazuri au primit tratament cu antibiotic în perioada imediat anterioară debutului bolii,
 - o 22,7% dintre pacienți au avut mai multe cure de tratament antibiotic, iar 20,2% dintre pacienți au primit asocieri de antibiotice,
 - o Cele mai utilizate antibiotic au fost cefalosporinele de generația a 3-a (51,2%) și fluorochinolonele (32,4%), mai ales ciprofloxacina (74% dintre prescrierile de fluorochinolone).
- Ceilalți factori de risc au fost evidențiați astfel :
 - 57,3 % contact anterior cu un caz de ICD,
 - 35,1% tratament antisecretor,
 - 7,6% intervenții chirurgicale în sfera gastro-intestinală .

Diagnosticul de laborator a fost efectuat în proporție de 93% prin evidențierea prezenței toxinei A/B.

Într-un studiu anterior care s-a derulat pe parcursul a 4 luni (noiembrie 2013-februarie 2014) în 11 spitale din diverse regiuni ale României au fost evaluate din punct de vedere microbiologic toate tulpinile izolate de la pacienții identificați în această perioadă; 78,5% dintre tulpinile evaluate aparțineau variantei epidemice și hipervirulente a *Clostridium difficile*, ribotipul 027.

c. Supravegherea infecțiilor nosocomiale în sistem sentinelă a început în anul 2011 și a cuprins 12 unități sanitare desfășurându-se după o metodologie europeană (ECDC).

Ratele medii de incidență obținute pentru ATI au fost:

- în anul 2011: media 1.5 % externați
- în anul 2012 : media 4 % externați
- în anul 2013: media 4.69 % externați
- în anul 2014: media 3.14 % externați

Etiologia infecțiilor nosocomiale diagnosticate la pacienți din secția de ATI a fost dominată de bacili gram-negativi; pe primele locuri ale etiologiei fiind *Acinetobacter baumannii* (23,38%) și *Klebsiella pneumoniae* 18 %.

Rezistența microbiană a relevat o prezență crescută a *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (93%) și a *Acinetobacter baumannii* rezistent la carbapeneme (52.2%).

CONCLUZII

1. În România consumul de antibiotice este excesiv și în continuă creștere

Datele pentru anul 2014 indică o persistență a modelului social și cultural cu un consum mult exagerat de antibiotice, caracteristic societăților cu un nivel scăzut de aplicare a reglementărilor și unde există acces liber la marea majoritate a antibioticelor; în Europa acest pattern comportamental este caracteristic zonei mediteraneene și sud-est europene. Explicațiile sunt:

- lipsa de informare și/sau informarea eronată a populației privind rolul, beneficiile și riscurile administrării de antibiotice (viziunea "antibiotic = panaceu")
- accesibilitatea relativ facilă la antibiotice, cu nerespectarea reglementărilor privind eliberarea lor doar pe bază de prescripție
- prescrieri excesive (inclusiv prescrierea încă pe scară largă de antibiotice procurate din comunitate pentru administrare în spital)

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

A putut fi demonstrată utilizarea preferențială a categoriilor de antibiotice cu spectru larg și a celor puternic inductoare de dismicrobisme (în special ICD) în detrimentul celor cu spectru îngust ; exemple: utilizare excesivă de cefalosporine, chinolone, peniciline-inhibitori de beta-lactamază și neglijarea aproape completă a altora (ciclone, cotrimoxazol, fosfomicină, nitrofurantoin)

3. În România, consumul exagerat și eronat de antibiotice, alături de lacunele programelor de control al infecțiilor se reflectă într-un nivel extrem de ridicat al rezistenței bacteriene.

Pentru mai multe bacterii patogene, nivelul rezistenței la antibiotice în România este unul dintre cele mai ridicate din Europa. Exemple: proporția de MRSA între infecțiile sistemice stafilococice (contribuție esențială a insuficienței măsurilor de transmitere interumană în spitale); *Ps aeruginosa*, *A baumannii* și *K pneumoniae* rezistente la carbapeneme (cauzată de consumul excesiv și de circulația intraspitalicească a acestor tulpini); *E coli* și *K pneumoniae* rezistente la chinolone și la cefalosporine de generația a 3-a (secundar utilizării lor excesive); *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicina

4. Un alt efect advers al abuzului de antibiotice și al eficienței scăzute a programelor de control al infecțiilor în România este nivelul ridicat al incidenței infecției determinate de *Clostridium difficile*.

Utilizarea excesiva a fluorochinolonei, a cefalosporinelor și a carbapenemelor, precum și insuficiența măsurilor de limitare a transmiterii interumane a germenilor explică circulația majoritară a tipului epidemic și hipervirulent al *Clostridium difficile*, ribotipul 027.

5. Infecțiile nosocomiale reprezintă o problemă de sănătate publică în România .

Numărul extrem de redus de infecții nosocomiale comunicate reprezintă o barieră importantă în cunoașterea dimensiunilor și caracteristicilor acestui fenomen în România. Introducerea sistemului de supraveghere al infecțiilor determinate de *Clostridium difficile* a stimulat

raportarea cazurilor de infecție nosocomială cu această etiologie. Elaborarea și implementarea unei strategii complexe, cu intervenții dedicate fiecărei verigi a procesului de generare și multiplicare a infecțiilor nosocomiale (abordare în echipă multidisciplinară, activități de pregătire și conștientizare a importanței identificării infecțiilor nosocomiale, a unei politici de utilizare a antibioticelor, dezinfectantelor, alocare de bugete dedicate, angajarea de personal, etc.) rămâne o prioritate care nu se poate concretiza decât prin intermediul unei strategii multimodale cu programe de supraveghere unitare axate pe tinte multiple.