

CARMIN
ROMÂNIA

2015

CARMIN-ROM 2015

**(Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în
România - 2015)**

INTRODUCERE

Autori

Gabriel Adrian Popescu

Roxana Șerban

Andreea Niculcea

Următoarele persoane/instituții au fost implicate în colectarea de date

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

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*.

Epidemiologii care au participat la colectarea datelor privind supravegherea infecțiilor asociate asistenței medicale în sistem sentinela

Colegilor de la INSP-CNSISP care ne-au pus la dispoziție datele statistice naționale privind raportarea infecțiilor asociate asistenței medicale.

Rezultatele înregistrate la nivel european au fost obținute din următoarele surse

- European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union . Stockholm: ECDC; 2016. ESAC-Net surveillance data November 2016
- ESAC-Net Interactive Database. Accesat la 25.01.2016 la adresa de internet: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/database.aspx>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.
- Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Accesat la 25.01.2016 la adresa de internet: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Last-line antibiotics are failing: options to address this urgent threat to patients and healthcare systems. Stockholm: ECDC; 2016.

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

IMPORTANȚA PROBLEMEI

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

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

- Consumul de antibiotice este principalul determinant al apariției de noi mecanisme de rezistență microbiană, inclusiv al multirezistenței, dar și un factor declanșator al unor infecții precum cele determinate de *Clostridium difficile* sau al candidozelor
- Rezistența bacteriană reduce alternativele terapeutice ale infecțiilor, în primul rând în cazul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale, ceea ce face tratamentul lor mai dificil și cu un risc de evoluție nefavorabilă mai ridicat
- Infecțiile asociate îngrijirilor medicale reprezintă zona cea mai vizibilă a manifestării rezistenței microbiene la antibiotice, întrucât ele sunt cel mai adesea determinate de germeni cu rezistență la antibiotice, tot mai frecvent multirezistenți sau cu rezistență extinsă, inclusiv la antibiotice de rezervă sau de salvare
- tratamentul pacienților cu infecții asociate înosocomiale 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 2015 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 îngrijiți în România. Anul 2015 cu evenimentul tragic din 30 octombrie urmat de punerea în lumină pe scară largă a circulației de germeni cu rezistență extinsă în mai multe spitale din România ar trebui să constituie un imbold major pentru o atitudine judicioasă în această privință.

REZUMAT

Raportul CARMIN 2015 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și infecțiile nosocomiale în România. Scopul principal este prezentarea datelor pentru anul 2015, dar și schițarea unor tendințe evolutive așa cum rezultă din compararea acestor rezultate cu cele obținute în perioada 2011-2014.

Consumul de antibiotice. Consumul de antibiotice în România în anul 2015 este caracterizat de persistenta 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 34,33 DDD/1000 loc/zi, reprezentând o creștere cu 6,5% față de anul 2014 și încadrându-se pe o pantă ascendentă pentru perioada 2011-2015, $R^2=0,72$; la nivel european această valoare a consumului ne plasează pe locul al 2-lea, în urma Greciei. Principalele grupe de antibiotice utilizate au fost penicilinele – 54,6%, cefalosporinele – 15,4% și chinolonele – 10,3%. Indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a atins valoarea de 13,2, o creștere cu 105% față de 2011, cu tendință certă de creștere pe intervalul 2011-2015, $R^2=0,96$. Consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridium difficile* (ICD) s-a ridicat la un nivel ridicat, 8,62DDD/1000loc/zi (25,1% din totalul consumului de antibiotice), în scădere cu doar 0,27 DDD/1000loc/zi față de anul 2014. Principalele modificări în raport cu 2014 au fost: creșterea consumului de antibiotice "de salvare", carbapeneme și colistin (al 2-lea nivel al consumului pentru colistin); continuarea creșterilor de consum pentru antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și dismicrobisme: cefuroximă, ceftriaxonă și levofloxacină; creșterea consumului de vancomicină, legat foarte probabil de incidența crescândă a ICD; 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), îngrijiți în 15 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 menține nivelul de încredere anterior în relevanța acestor date. Dintre problemele existente câteva pot fi considerate majore: a) MRSA au reprezentat 60,4% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; pentru al patrulea an consecutiv în România se înregistrează cel mai ridicat nivel al MRSA dintre statele europene participante la EARS Net și de 3,5 ori mai ridicat față de media ponderată pentru aceste state (în 2015 fiind singurul stat care depășește 50%). Situația MRSA se explică prin consumul mare de beta-lactamine și prin lipsa de măsuri eficiente de control al infecțiilor în unitățile medicale. b) O problemă emergentă privind rezistența la antibiotice a cociilor Gram pozitivi este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în intervalul 2011-2015, aceasta a crescut de la 0% la 32,4%, $R^2=0,94$, ceea ce reprezintă al doilea nivel după cel comunicat de Irlanda. c) Pentru bacilii Gram-negativi frecvent implicați în infecții asociate îngrijirilor medicale, rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne

extrem de frecventă: pentru *Pseudomonas aeruginosa* 62,6% rezistență la carbapeneme și 57% multirezistență bacteriană (cele mai ridicate niveluri raportate de statele EARS Net) , pentru *Acinetobacter baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 82,1% (al 3-lea loc între statele EARS Net), iar pentru izolatele de *Klebsiella pneumoniae* rezistența la carbapeneme a crescut în cinci ani de la 0% la 35,8% (al 2-lea loc între statele EARS Net), $R^2=0,95$. Una dintre foarte puținele alternative active pentru aceste specii bacteriene rămâne colistinul; față de acesta s-a înregistrat 47,5% rezistență pentru izolatele de *Klebsiella pneumoniae* rezistente la carbapeneme; de asemenea au fost raportate două izolate de *Pseudomonas aeruginosa* și șase izolate de *Acinetobacter baumannii* rezistente la colistin. d)

Multirezistența la antibiotice a principalelor *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) s-a menținut la nivel ridicat: 10,4%, respectiv 46,1%. (al 6-lea și respectiv al 3-lea nivel între statele EARS Net).

Tendința de reducere a nivelului de rezistență a *Streptococcus pneumoniae* la antibiotice este una ne semnificativă, valorile înregistrate fiind cele mai ridicate pentru penicilină și pe locul 4 pentru macrolide între statele EAS Net. Diferențele regionale ale nivelurilor de MRSA, ale rezistenței *K pneumoniae* la carbapeneme și al rezistenței *Enterobacteriaceaelor* la fluoroquinolone și cefalosporine de generația a 3-a sunt cel mai probabil o consecință a diferențelor privind tipul și numărul de spitale participante pentru fiecare regiune.

Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) rămân și în 2015 o patologie mult subestimată în România, cu o incidență medie calculată de 0,33% pacienți externati, pe baza raportărilor statistice a majorității spitalelor din România

Începând cu august 2014 a fost implementat la nivel național un sistem de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridium difficile* (ICD) care a determinat o creștere a raportării infecțiilor nosocomiale digestive și în consecință și a numărului total de infecții nosocomiale comunicate. Pe parcursul anului 2015 acest fenomen s-a accentuat, ajungându-se ca 33% dintre cele 12316 cazuri de IAAM raportate să aibă localizare digestivă, iar numărul de IAAM raportate să crească cu 15,9% față de anul 2014. La nivelul întregului an 2015 au fost raportate 5845 cazuri de ICD îngrijite în spitale. Tendința la subraportare persistă și în cadrul acestui sistem de supraveghere, având în vedere numărul de spitale care nu au raportat cazuri, nivelul extrem de redus al recidivelor (4,9%) și al cazurilor cu evoluție severă (6,7%).

Concluzii: Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice și numărul ridicat al infecțiilor determinate de *Clostridium difficile* sunt consecințe majore ale consumului excesiv de antibiotice. Există un consum nejustificat de mare de antibiotice cu risc sporit de inducere a ICD și de selectare a rezistenței bacteriene. Insuficiența măsurilor de limitare a transmiterii interumane de bacterii (multi)rezistente contribuie la accentuarea acestor probleme. Aceste fenomene nu sunt limitate geografic, ci se regăsesc în diverse regiuni ale țării.

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 2015 au fost analizate comparativ cu cele disponibile pentru anii anteriori, 2011-2014. Pentru perioada 2011-2015 am putut utiliza și date de rambursare a antibioticelor furnizate de CNAS. În paralel, datele de consum din alte state europene au fost disponibile pentru anii 2011-2015, așa cum în bazele de date publicate pe pagina de internet a ESAC-Net (1)

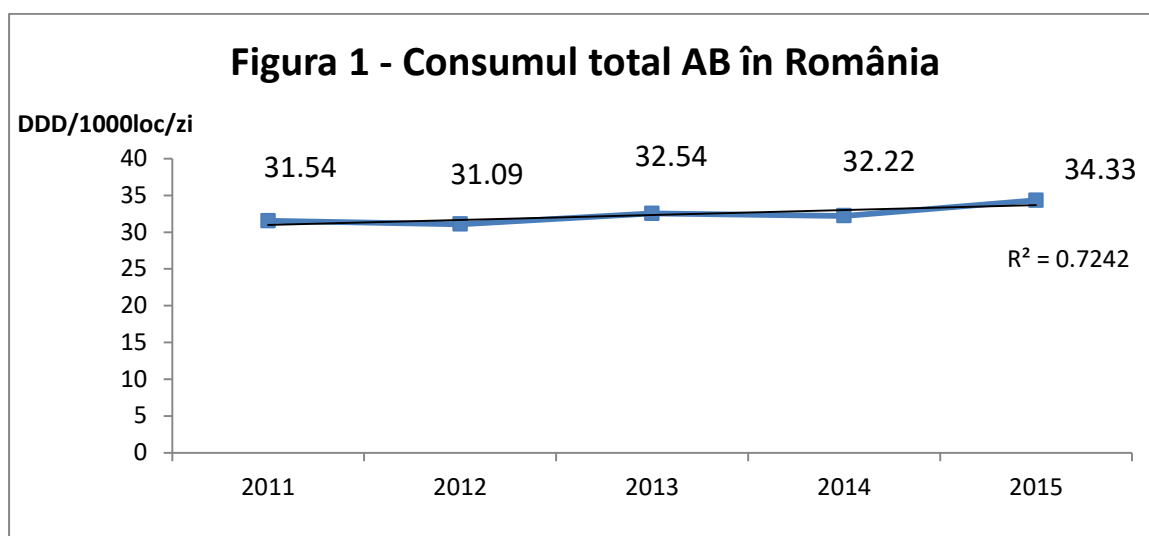
Am preferat să menținem și pentru anul 2015 tratarea consumului de antibiotice fără diferențierea dintre consumul atribuit farmaciilor de spital și cel atribuit farmaciilor cu circuit deschis, întrucât persistă incertitudinile în privința diferențierii între cantitățile de antibiotice utilizate în spitale și cele utilizate în ambulatoriu. Pentru încadrarea consumului de antibiotice drept ambulatoriu, respectiv spitalicesc, principalul factor de eroare identificat este **eliberarea de antibiotice injectabile prin farmaciile cu circuit deschis**. În anul 2015, conform datelor de vânzare, 22,9 % dintre antibioticele injectabile au fost eliberate în farmacii cu circuit deschis; în plus, prin farmaciile cu circuit deschis s-au eliberat în anul 2015 antibiotice injectabile de rezervă sau de salvare, care este extrem de improbabil să fi fost utilizate în tratamente ambulatorii: cefalosporine injectabile, 482668 DDD, carbapeneme, 1809 DDD, vancomicina, 4341 DDD sau colistin 15870 DDD. Din cauza acestei situații, 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 2011-2015 s-a efectuat cu date cumulate.

Preliminarii tehnice:

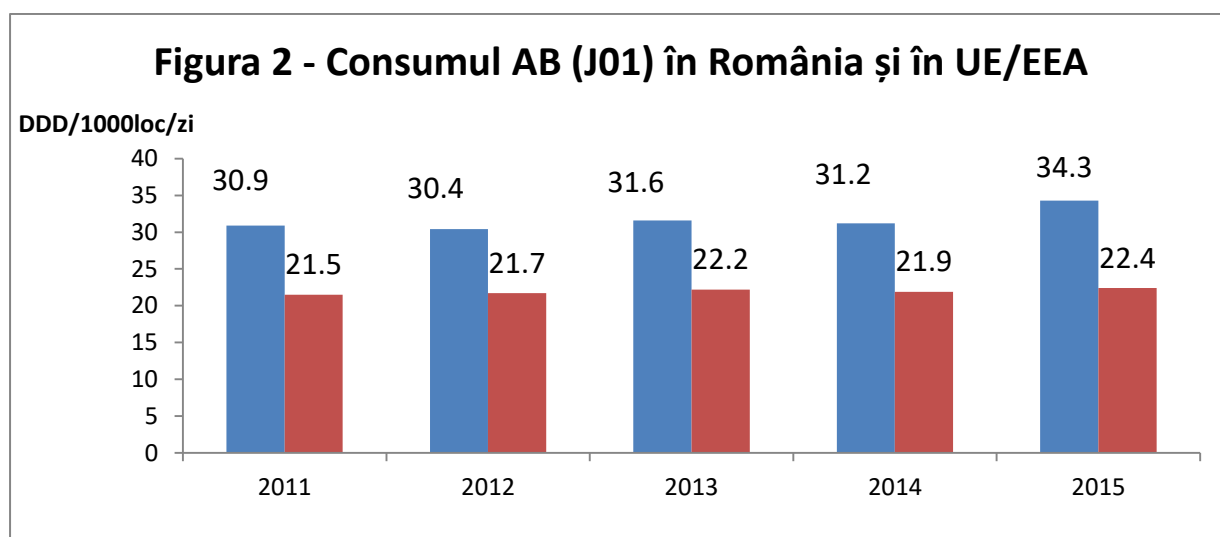
- cantitatea de antibiotice utilizată a fost exprimată în DDD (defined daily dose)/1000 loc/zi; pentru fiecare antibiotic a fost folosită valoarea DDD-ului din versiunea 2015 a ATC/DDD
- analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai ține seama de diferențierea spital versus ambulatoriu (vezi mai sus)
- în mod corect consumul de antibiotic compensat trebuie să fie inferior celui rambursat; acolo unde au existat date de rambursare mai ridicate decât datele de vânzare (12 antibiotice de utilizare parenterală) a fost utilizată valoarea de rambursare, existând probabil deficiențe de colectare ale datelor de vânzare
- 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, 861 milioane de locuitori la 1 iulie 2015, conform Eurostat
- 30 de state au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice pentru anul 2015: statele membre UE, Norvegia și Islanda.

A. Consumul total de antibiotice

Pentru anul 2015, consumul total de antibiotice a fost de 34,33 DDD/1000 loc/zi, în creștere cu 6,5% față de anul precedent. Tendința acestui indicator pentru intervalul 2011-2015 este una crescătoare, cu semnificație statistică ridicată (figura 1).



În această perioadă de cinci ani, datele ESAC Net pentru antibioticele din categoria J01 indică faptul că nivelul consumului din România a fost între primele patru state pentru fiecare an în parte. În anul 2015, consumul antibioticelor din categoria J01 în România depășea cu 48,7% media europeană (figura 2), iar dintre toate statele care au raportat date, doar Grecia a înregistrat un consum mai mare de antibiotice (38,3 DDD/1000loc/zi).

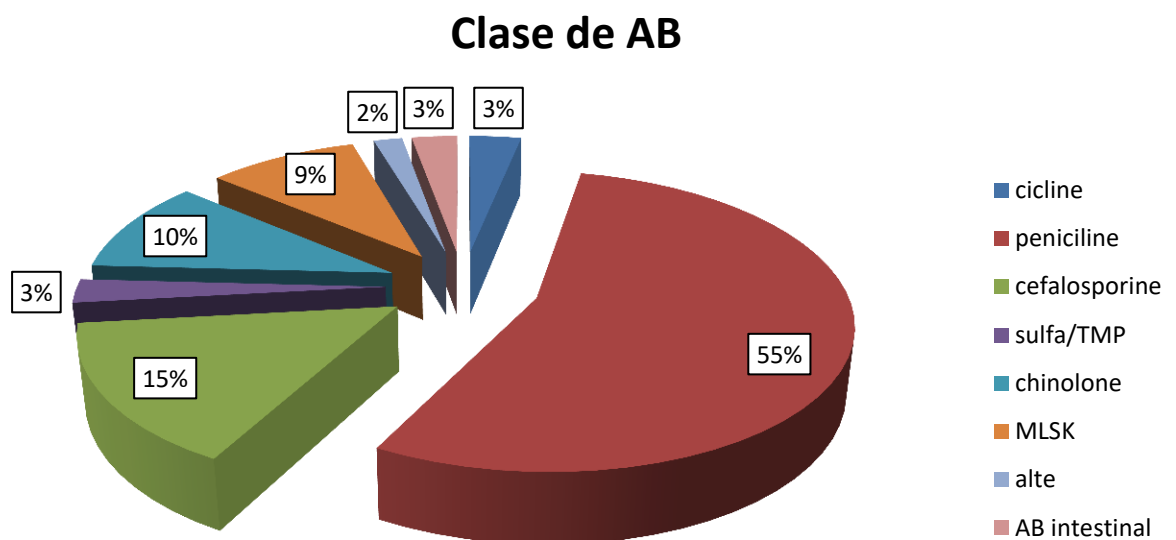


B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

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

- Cicline (J01A) – 1,10 DDD/1000loc/zi
- Peniciline (J01C) – 18,76 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 5,29 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,89 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) –3,18 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,53 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,20 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) – 0,97 DDD/1000 loc/zi

Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Cicline (J01A)

În perioada 2011-2015 se constată o scădere continuă a ponderii ciclinelor din totalul antibioticelor utilizate, de la 4,26% în 2011 la 3,43% în 2015. Valoarea consumului de cicline raportat la numărul de locuitori a scăzut cu 17,9% în perioada 2011-2015, de la 1,34 DDD/1000 loc/zi la 1,104DDD/1000loc/zi, cu o tendință descrescătoare constantă, $R^2=0,93$ (figura 3).

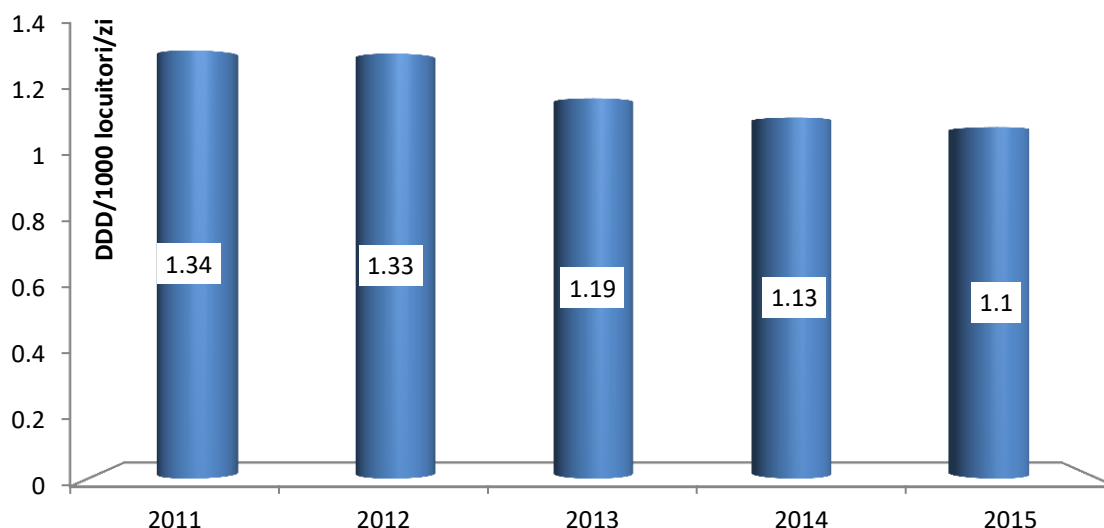
Pentru anul 2015, nivelul consumului de cicline este al 24-lea dintre cele raportate în cadrul sistemului de supraveghere ESAC Net.

Această situație este una nedorită, deoarece ciclinele sunt antibiotice cu capacitate redusă de a induce ICD, ceea ce a determinat o creștere a interesului pentru ele. În plus, riscul rezistenței bacteriilor atipice la teracicline este mult mai redus față de macrolide.

În România un asemenea consum redus este consecința dezinteresului pentru ciclone (lipsa de promovare și costurile reduse pentru tetraciclină și doxiciclină), cât și subdozării (folosirea dozei zilnice de 100mg/zi deși ar fi necesar 200mg/zi).

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclina, cu 75,1% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. În România, la această dominație contribuie și absența aproape totală a consumului de minociclină.

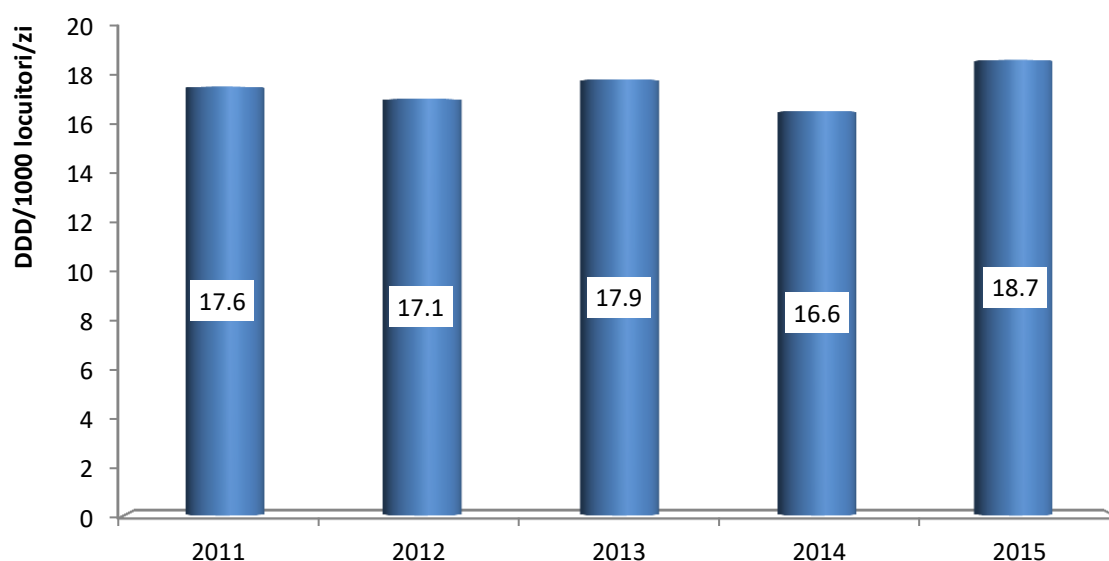
Figura 3 – Dinamica utilizării ciclinelor în România



b. Peniciline (J01C)

Penicilinele au continuat să reprezinte și în anul 2015 mai mult de jumătate din consumul total de antibiotice din România, 54,65%. Valoarea consumului de peniciline raportată la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană, fiind al doilea cel mai ridicat dintre cele raportate pentru anul 2015 (în urma Franței). De altfel, în perioada 2011-2014 România a avut alături de Franța și Belgia în mod constant, cele mai mari consumuri de peniciline.

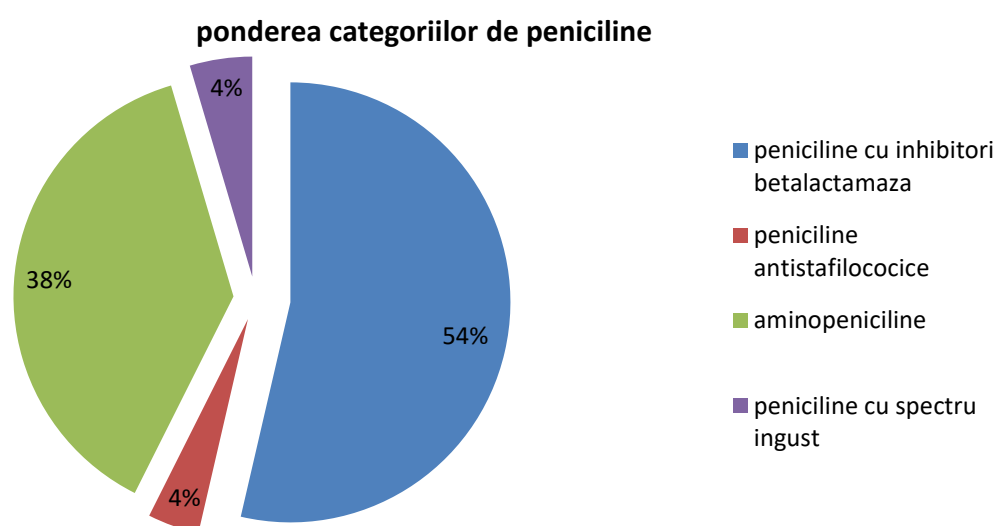
Figura 4 – Dinamica utilizării penicinelor în România



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 5.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 10,06 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 7,13 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,86 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,71DDD/1000 loc/zi

Figura 5 – Penicilinele utilizate în România în 2015



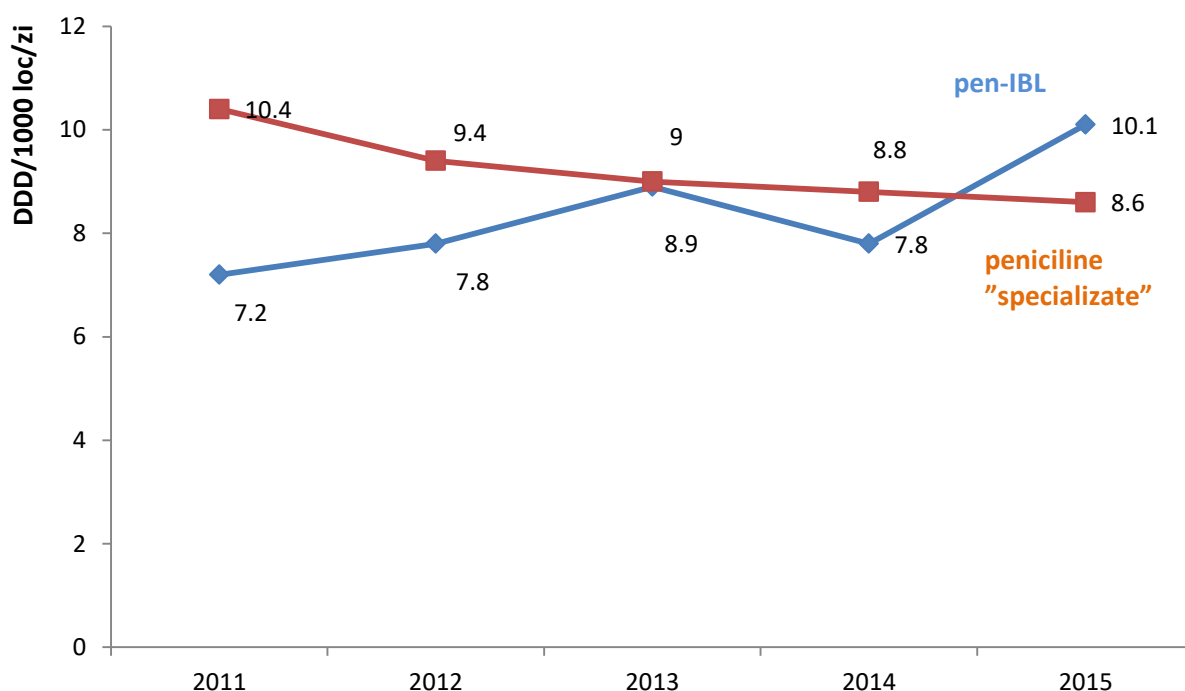
Dintre toate penicilinele utilizate 54% sunt peniciline cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze (mai ales amoxicilină-acid clavulanic), cu spectru mai larg față de celelalte peniciline. Pentru anul 2015, datele ESAC Net ne plasează pe al doilea loc în Europa la

consumul acestui grup de peniciline (în urma Italiei). Evoluția din perioada 2011-2015 a fost crescătoare: de la 40,9% (2011) la 54% (2015) din totalul penicinelor, respectiv de la 7,22 DDD/1000loc/zi (2011) la 10,06 DDD/1000loc/zi (2015), $R^2=0,63$. În schimb, celelalte peniciline (cele sensibile la penicilinază și cele antistafilococice) au cunoscut o scădere constantă a volumului consumului lor, de la 10,4 DDD/1000loc/zi la 8,6 DDD/1000loc/zi, $R^2=0,87$.

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

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

Figura 6 – Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2015



c. Alte beta-lactamine (J01D)

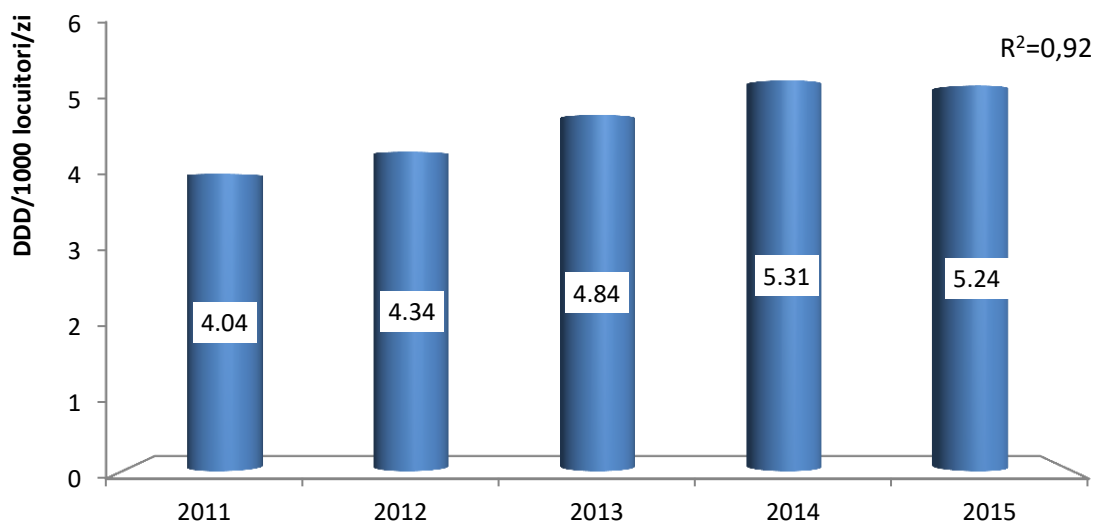
Celelalte beta-lactamine (cefalosporine și carbapeneme) au însumat 5,29DDD/1000loc/zi, reprezentând 15,4% din totalul consumului de antibiotice din România în 2015, cea ce le menține drept a doua categorie cea mai folosită de antibiotice la noi. Consumul de cefalosporine a fost al doilea cel mai ridicat dintre statele UE/EEA, ceea ce indică o calitate mai scăzută a utilizării antibioticelor. Se menține tendința de creștere a utilizării cefalosporinelor, de la 4,04DDD/1000loc/zi (2011) până la 5,245,24DDD/1000loc/zi, $R^2=0,92$ (figura 7).

Distribuția pe categorii a cefalosporinelor utilizate în anul 2015 a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,35 DDD/1000 loc/zi (6,6% din total) – loc 7 între statele din rețeaua ESAC Net
- cefalosporine de generația a 2-a: 3,62 DDD/1000 loc/zi (69% din total) - loc 4 între statele din rețeaua ESAC Net
- cefalosporine de generația a 3-a: 1,28 DDD/1000locuitori/zi (24% din total) – loc 3-4 între statele din rețeaua ESAC Net
- cefalosporine cuplate cu inhibitori de beta-lactamază (cefoperazona-sulbactam): 0,02 DDD/1000 loc/zi (0,4% din total).

În plus, a fost înregistrat un minim consum de cefalosporine de generația a 4-a și de ceftarolină, în total 6238 DDD (sub 0,001 DDD/1000loc/zi)

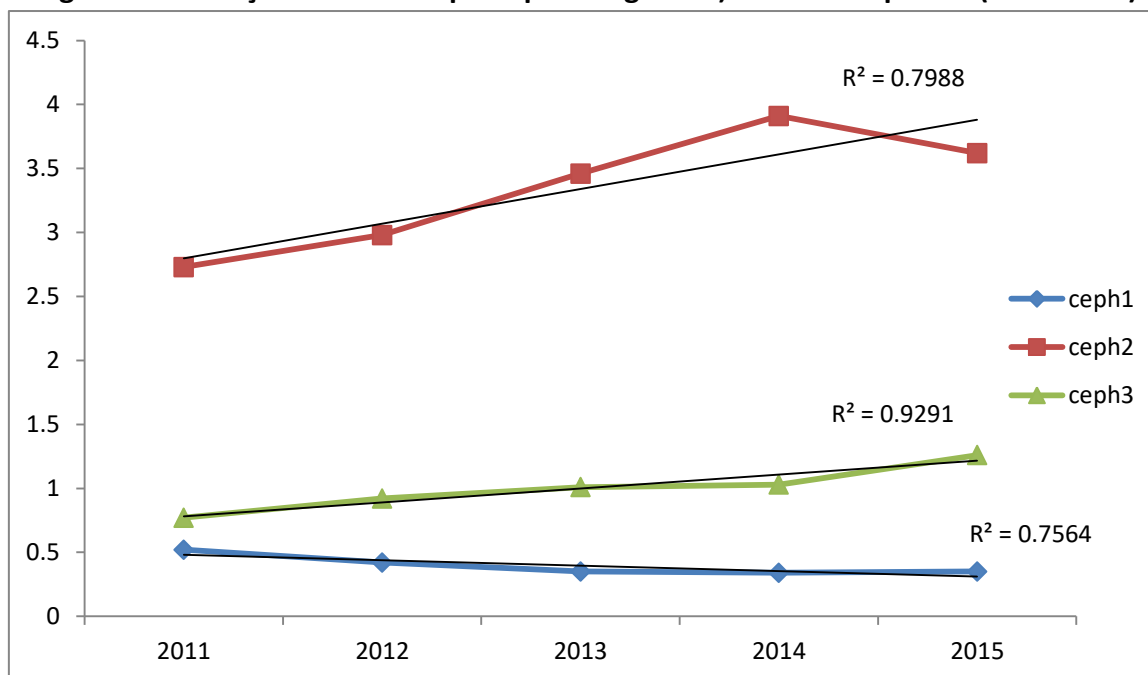
Figura 7 – Dinamica utilizării cefalosporinelor în România



Asemenea penicinelor, și în cadrul categoriei cefalosporinelor are loc un proces nedorit de trecere de la utilizarea de antibiotice cu spectru îngust la unele cu spectru mai larg (figura 8). Per ansamblu consumul total de cefalosporine a crescut semnificativ în perioada 2011-2015, pe seama utilizării cefuroximei (cu 35,6%, până la 3,28 DDD/1000 loc/zi) și a ceftriaxonei (cu 63,8%, până la 0,59 DDD/1000 loc/zi). Această situație contribuie și mai mult la selectarea de germeni cu probleme serioase de rezistență la antibiotice (de ex *Enterobacteriaceae* producătoare de ESBL).

În 2015 continuă tendința de creștere a consumului de cefaloperazonă-sulbactam, un antibiotic care nu este folosit în marea majoritate a statelor UE/EEA și care produce probleme serioase legate de selecția de germeni rezistenți 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; chiar dacă volumul absolut al consumului este destul de redus, tendința este constantă ($R^2=0,96$) și îngrijorătoare.

Figura 8 – Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2015)



Carbapenemele sunt antibiotice de salvare pentru infecțiile severe cu bacili Gram-negativi. De aceea, utilizarea lor este urmărită cu atenție la nivel mondial, astfel încât să se poată interveni pentru limitarea erodării eficienței lor. În anul 2016, ECDC a publicat un *policy briefing* privind emergența rezistenței bacteriene la antibioticele ultimei șanse și necesitatea de a interveni pentru a stopa această evoluție; carbapenemele și colistinul sunt antibioticele la care face referire acest document. În România consumul de carbapeneme a fost în 2015 de 0,054 DDD/1000 loc/zi, în creștere de 2,33 ori față de anul 2011 (figura 9); este primul an în care nivelul consumului în România atinge media UE/EEA. Tendințe crescătoare au înregistrat toate cele trei carbapeneme utilizate în prezent în România (figura 10). Evoluția consumului fiecărei carbapeneme reflectă în bună măsură modificările de preț și modul de promovare al acestora: imipenemul a fost primul care a pierdut protecția produsului original și pentru care au apărut generice, mai recent și pentru meropenem există generice, ceea ce a redus costul terapiei zilnice; în schimb, întrucât până în 2017 este disponibil doar produsul original pentru ertapenem, o explicație de analizat pentru creșterile consumului acestuia este eficiența promovării sale.

Figura 9 – Evoluția consumului de carbapeneme în România vs UE/EEA (2011-2015)

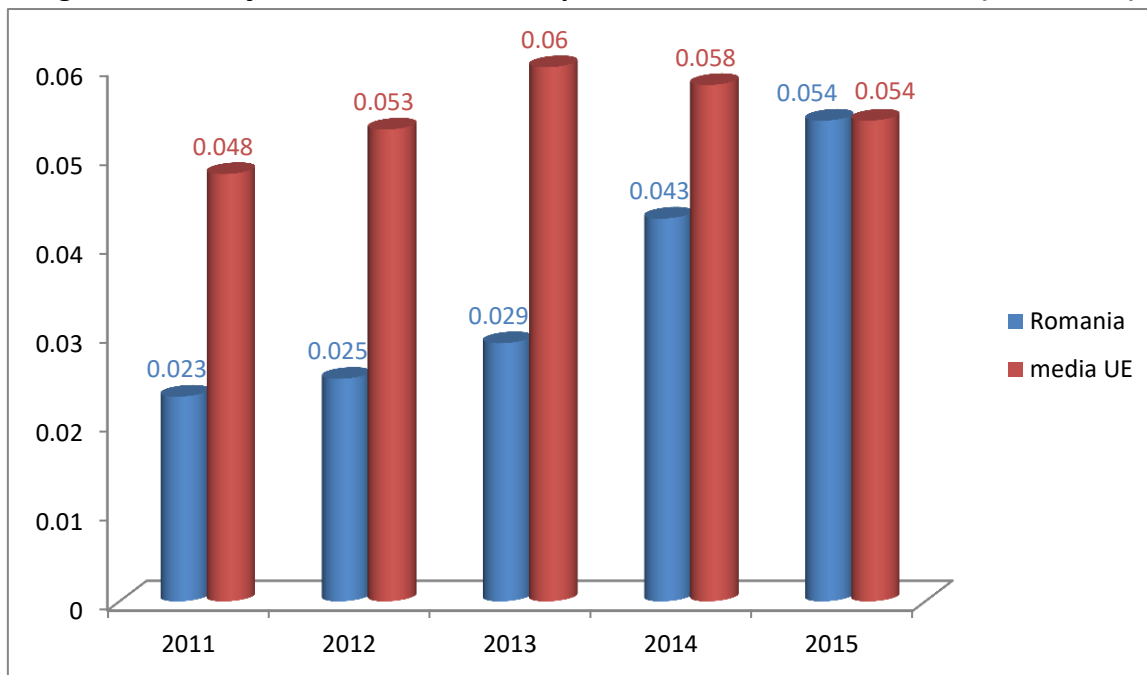
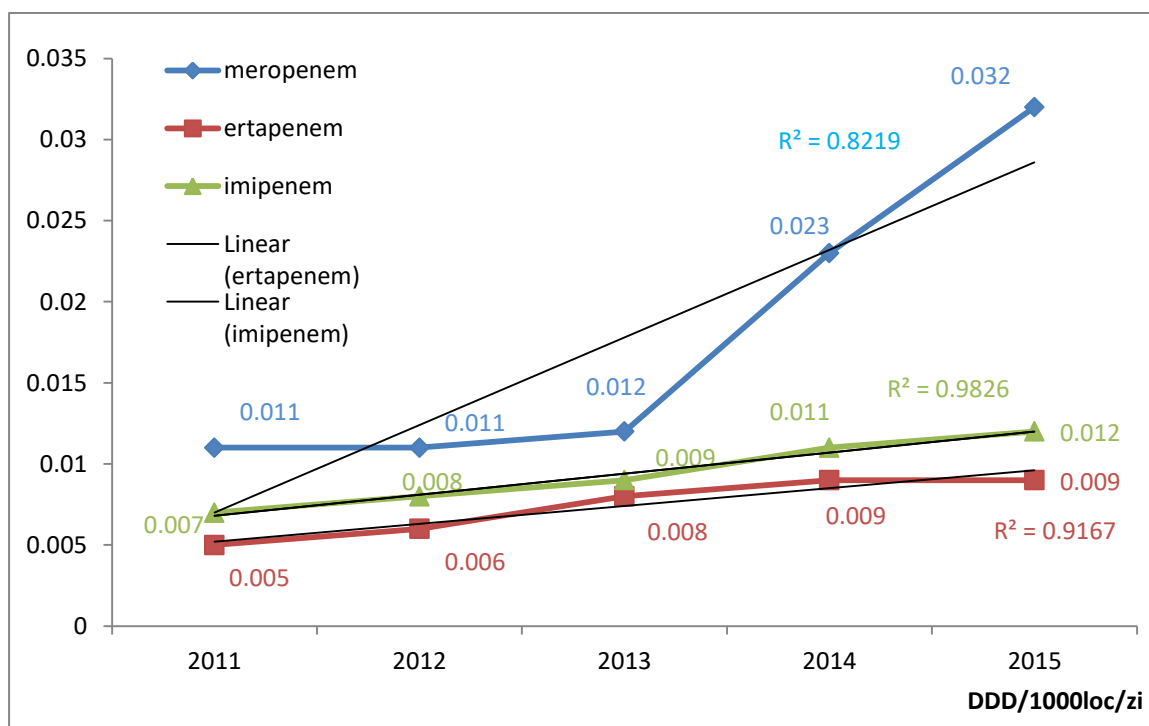


Figura 10 – Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2015)



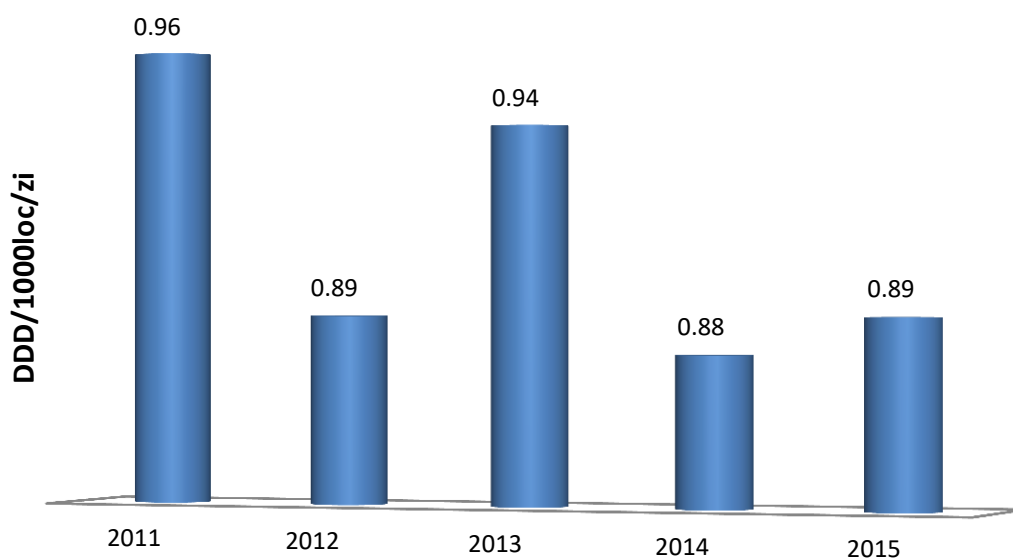
Anul 2015 este primul în care consumul de carbapeneme în România egalează media statelor europene; de aceea, nu creșterea volumului consumului de carbapeneme pare a fi principala cauză a procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze, ci precaritatea măsurilor luate pentru împiedicarea transmiterii

interumane a acestor germeni în condițiile unei „liberalizări” a utilizării carbapenemelor în unele unități medicale în care au fost disponibile (în special secții de Boli Infecțioase și ATI).

d. Sulfamide și trimetoprim (J01E)

Consumul de sulfamide asociate sau nu cu trimetoprim s-a menținut la un nivel relativ constant în perioada 2011-2015 (figura 11). În anul 2015 România avea al 6-lea consum la 1000 locuitori între statele care au raportat date la 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 (99,3%).

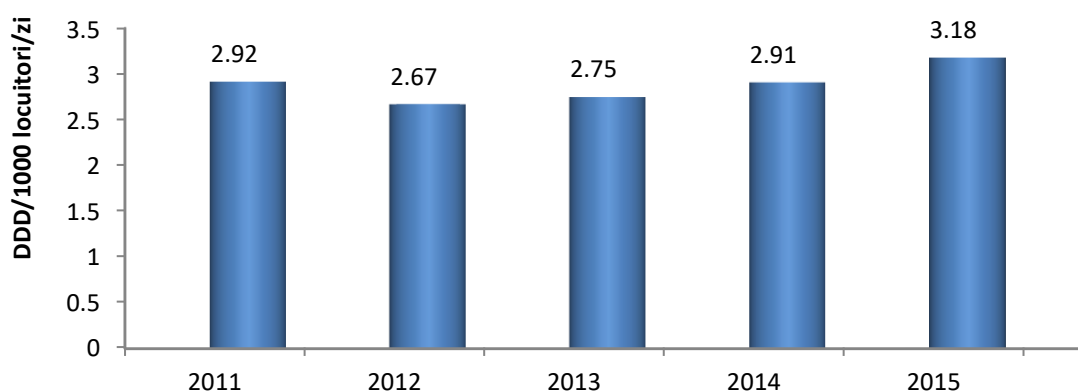
Figura 11 – Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România



e. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 9,26% 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). Există o tendință nu foarte evidentă de creștere a consumului acestor antibiotice, $R^2=0,37$. De altfel, consumul de macrolide și lincosamide din România s-a aflat sub media europeană pentru anii 2011-2012, iar în anul 2015 înregistra al 18-lea consum dintre statele raportoare ESAC Net.

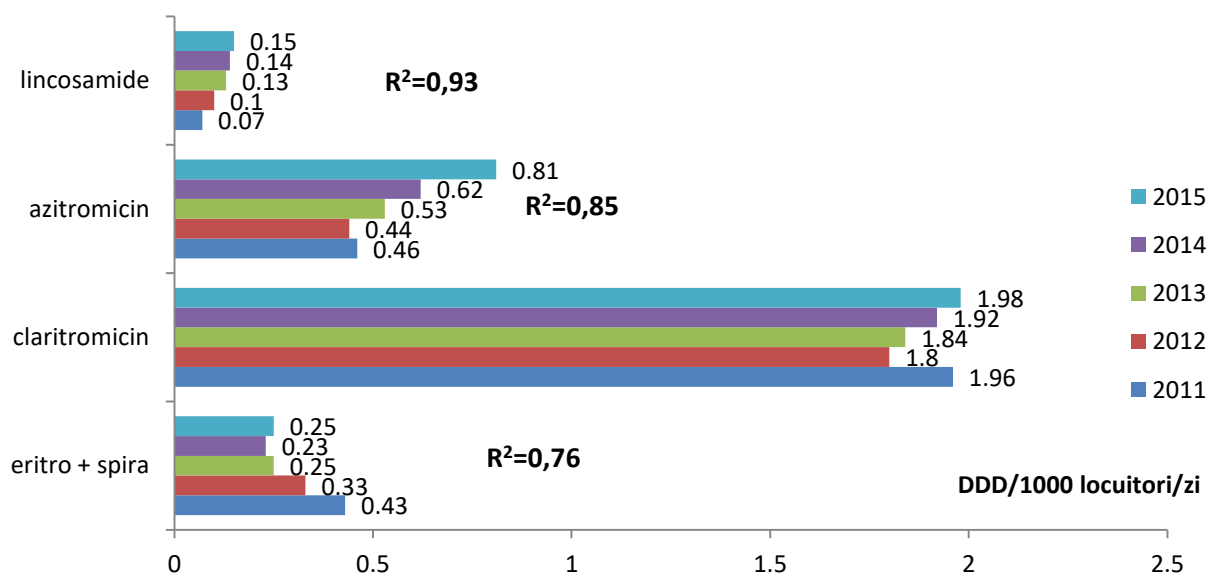
Figura 12 – Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor



Distribuția pe subcategorii este (figura 13):

- macrolide: 3,03 DDD/1000 loc/zi (95,3% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,15DDD/1000 loc/zi (4,7% din totalul categoriei).

Figura 13 – Evoluția consumului unor macrolide și lincosamide (2011-2015)



Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, rovamicină): 0,25 DDD/1000 loc/zi, 7,9% din totalul macrolidelor; tendința de scădere constantă din intervalul 2011-2014 a fost stopată, prin creșterea utilizării spiramicinei în anul 2015.
- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,98DDD/1000 loc/zi (62,2% din totalul macrolidelor)
- macrolide cu durată prelungită de acțiune (azitromicina): 0,81 DDD/1000 loc/zi, 25,5% 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.

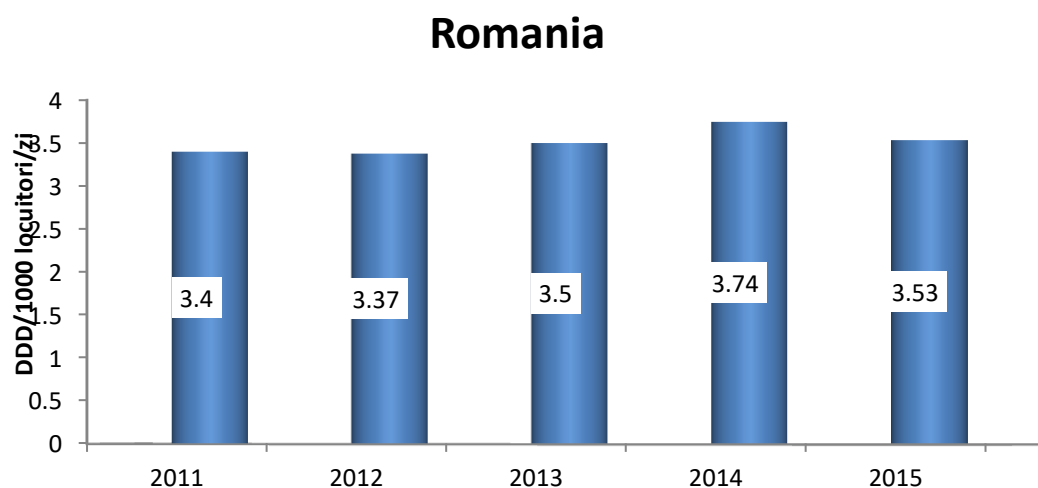
Datele existente indică o utilizare preferențială a claritromicinei, ceea ce reprezintă un risc suplimentar de inducere a rezistenței la întreg grupul de antibiotice macrolide-lincosamide-streptogramine-ketolide. În schimb, utilizarea macrolidelor cu durată scurtă de acțiune este tot mai redusă, probabil 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.

f. Chinolone (J01M)

Chinolonele au reprezentat 15,4% din totalul consumului de antibiotice în 2015, ceea ce le situează drept a treia cea mai folosită categorie. Nivelul consumului este unul dintre cele mai ridicate din Europa: al 3-lea nivel de consum în anii 2011-2013 și în 2015, respectiv al doilea (în urma Italiei) în anul 2014.

Figura 14 – Dinamica utilizării de chinolone în România



Dintre diversele chinolone au fost utilizate (figura 15):

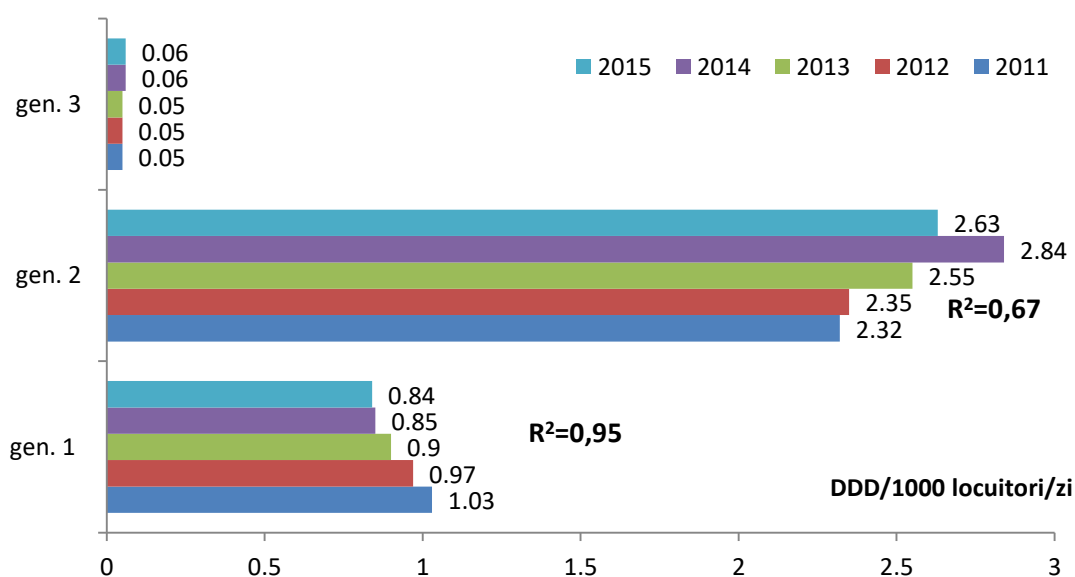
- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacină): 0,84 DDD/1000 locuitori/zi (23,8%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina): 2,63 DDD/1000loc/zi (74,5%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacina): 0,06DDD/1000loc/zi (1,7%).

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

Dinamica utilizării chinolonelor grupate în aceste categorii este reprezentată în figura 15.

Se menține o tendință de scădere continuă a consumului de chinolone de prima generație, $R^2=0,95$; în schimb consumul chinolonelor din generația a 2-a continuă tendința crescătoare, $R^2=0,67$. Dintre toate chinolonele în uz, ciprofloxacină a rămas cea mai utilizată: 1,58 DDD/1000loc/zi (44,8% din totalul clasei), în scădere față de anul precedent. În paralel se constată creșterea constantă a utilizării levofloxacină: 0,24 DDD/1000 loc/zi (2011), 0,33 DDD/1000 loc/zi (2012), 0,56 DDD/1000 loc/zi în 2013, 0,77DDD/1000loc/zi în 2014 și 0,82DDD/1000loc/zi în 2015, $R^2= 0,98$.

Figura 15 – Evoluția consumului unor chinolone (2011-2015)



g. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2013 a fost de 0,36 DDD/1000 loc/zi (1,05% din totalul consumului de antibiotice). A continuat scăderea utilizării acestor antibiotice. Deși pentru întreaga perioadă 2011-2015 s-a înregistrat o scădere de 21,7% a consumului acestor antibiotice, România a avut și în anul 2015 cel mai ridicat consum de aminoglicozide la 1000 de locuitori dintre toate statele ESAC Net. Dintre aminoglicozide, gentamicina a fost cea mai utilizată (83,3%).

- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,11 DDD/1000 loc/zi în 2015, ceea ce reprezintă 0,32% din totalul consumului de antibiotice. Ele sunt principalele opțiuni de tratament pentru episoadele izolate de cistită acută și pentru bacteriuriile asimptomatice cu indicație de tratament, întrucât concentrează foarte bine urinar fără a difuza semnificativ în restul organismului. Din păcate 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 2011-2015 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,11 DDD/1000 loc/zi, $R^2=0,98$; totuși, în privința nitrofurantoinului (pentru care există date analizabile ale ESAC Net), România se află în 2015 pe locul 27 ca volum al consumului acestuia.
- Antibiotice „intestinale” (rifaximin, fidaxomicină, nifuroxazid, metronidazol) au reprezentat 2,83% din consumul total de antibiotice (0,97 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 2011-2015 a existat o creștere cu 49,2% a consumului acestor antibiotice, în principal prin creșterea utilizării rifaximinei; tendința crescătoare a fost semnificativă pentru cei patru ani, $R^2=0,99$.

h. Antibiotice de salvare

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

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

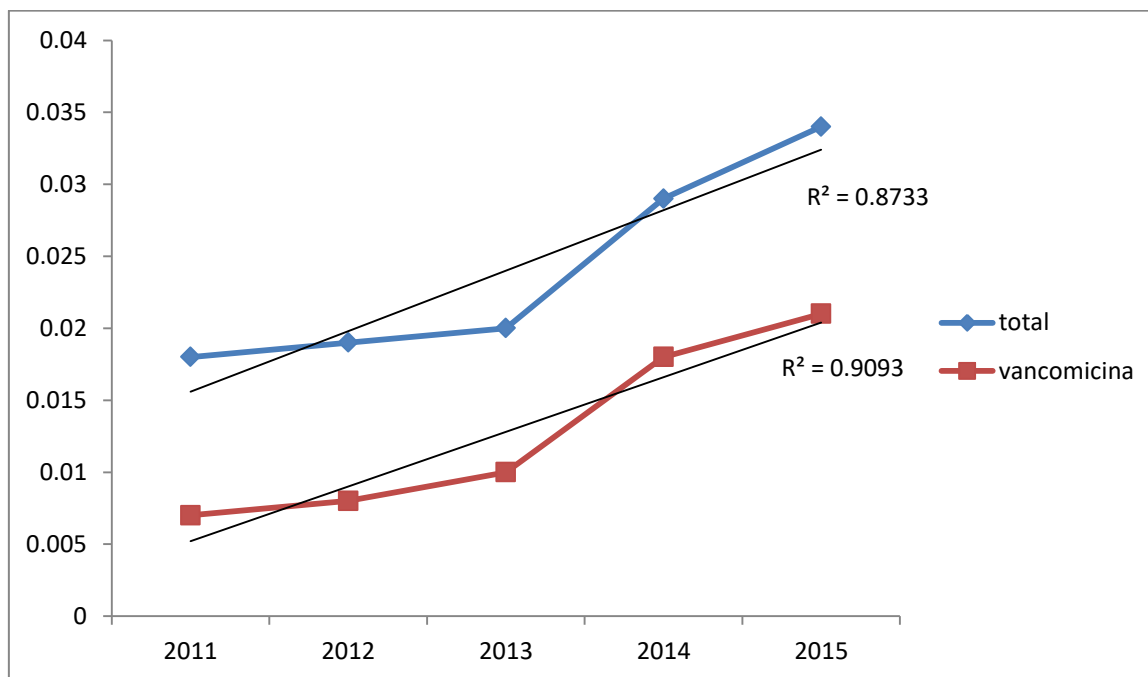
În această secțiune vor fi analizate doar antibiotice aparținând clasificării ATC J01X, fără a relua analiza pentru antibioticele din grupele deja descrise.

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

În această categorie vor fi analizate glicopeptidele, linezolidul și daptomicina; consumul lor total în anul 2015 a însumat 0,33 DDD/1000loc/zi, continuând o tendință de creștere evidentă pentru perioada 2011-2015, $R^2=0,87$. Deși există și alte antibiotice care sunt utilizate în infecții determinate de astfel de germeni, faptul că au și alte (multiple) utilizări ar falsifica analiza actuală, cu supraevaluarea consumului în astfel de indicații. Chiar și așa, există o supraevaluare a utilizării lor ca antibiotice de rezervă/salvare, deoarece

vancomicina este tot mai frecvent folosită ca și tratament al ICD; importanța acestei observații este corelată și cu faptul că în perioada 2011-2015 creșterea de consum în acest grup a fost determinată de vancomicină (figura 16).

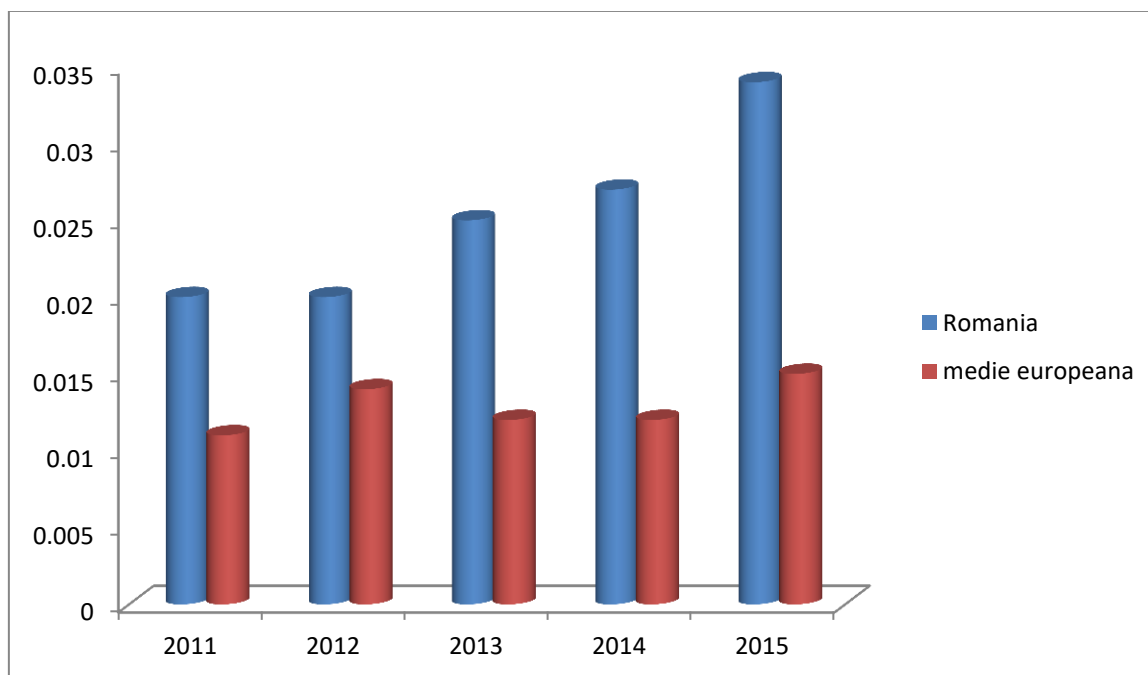
Figura 16 – Consumul de antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții cu coci Gram pozitivi (2011-2015)



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

Pentru această categorie ECDC subliniază importanța păstrării eficienței în perioada actuală, în special pentru carbapeneme și colistin. În ceea ce privește consumul de colistin, acesta a înregistrat o creștere semnificativă în perioada 2011-2015, de la 0,020 DDD/1000loc/zi (2011) la 0,034 DDD/1000loc/zi, un plus de 70%, $R^2=0,91$. Consumul din România s-a aflat în acest interval de timp pe locul al doilea (după Grecia) dintre țările participante la ESAC Net, depășind semnificativ media ponderată a consumului acestora (figura 17). Explicația acestui consum este legată de emergența infecțiilor cu germeni Gram-negativi rezistenți la carbapeneme (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), dar și de excese de utilizare în cazul evidențierii de colonizări cu astfel de germeni.

Figura 17 – Consumul de colistin în România și în Europa (2011-2015)



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 nedeșășind 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 2,6% din totalul consumului de antibiotice. Consumul din anul 2015 ne plasează în prima jumătate a topului ESAC Net, locul 13.
 - peniciline asociate cu inhibitori de beta-lactamază, cefalosporine de generația 3-4, fluorochinolone: în anul 2014 ne-am situat cu fiecare dintre aceste categorii de antibiotice în jumătatea n

- efavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (chiar în ultimul sfert pentru cefalosporine – locul 3 și chinolone – locul 7)

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 2015 o valoare de 13,2, în creștere față de 11,9 (2014), de 11,1 (2013), de 8,4 (2012) și de 6,4 (2011). Raportul nu are o valoare și mai mare datorită dispersiei mari a antibioticelor utilizate, incluzând folosirea celor cu spectru îngust (mai ieftine și deci mai accesibile persoanelor cu venituri mici din România), dar tendința către utilizarea preferențială a antibioticelor cu spectru larg este tot mai evidentă, $R^2=0,96$.

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

Începând cu anul 2011 în România s-a constatat emergența ICD. Antibioticele cu cel mai mare risc de a declanșa această infecție sunt fluorochinolonele, cefalosporinele de generații 2-4, carbapenemele și clindamicina; de aceea, reducerea consumului lor este de dorit pentru a limita incidența acestor infecții. În mod contrar acestui principiu de intervenție pentru limitarea numărului de ICD, în anii 2011-2014 a crescut consumul acestor antibiotice cu 26,4%, de la 7,01 DDD/1000 loc/zi (2011) la 7,42 DDD/1000 loc/zi (2012), 8,13 DDD/1000 loc/zi (2013) și 8,89 DDD/1000loc/zi în 2014; doar în anul 2015 s-a înregistrat o ușoară scădere, la 8,62DDD/1000loc/zi. Exprimată prin ponderea în consumul total de antibiotice (pentru a elimina impactul fluctuației consumului total): de la 22,2% (2011) la 23,9% (2012), 25% (2013) și 27,6% în 2014, scăzând la 25,1% în 2015.

2. Rezistența bacteriană la antibiotice

Pentru acest domeniu în anul 2015 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 15 spitale din țară:

- București (6 spitale): Spitalul de Urgență Elias, Spitalul CC Iliescu, Spitalul Colțea, Spitalul Universitar de Urgență, Institutul Național de Boli Infecțioase Matei Balș, Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș
- Moldova (3 spitale): Spitalul Județean de Urgență Iași, Spitalul Județean de Urgență Bacău și Spitalul de Boli Infecțioase Sf Parascheva din Iași
- Transilvania și Banat (6 spitale): Spitalul Județean de Urgență din Cluj, Spitalul Județean de Urgență Târgu Mureș, 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% din totalul spitalelor publice și aproximativ 3% din totalul spitalelor publice și private; totuși, faptul că între aceste spitale se află 5 spitale de boli infecțioase și alte spitale cu volum de servicii medicale extrem de ridicat constituie un argument că de fapt este analizată o proporție mult mai mare de din totalul tulpinilor izolate din infecții invazive la nivel național. În plus s-a urmărit includerea de laboratoare ce pot furniza date microbiologice valide, așa încât baza de selecție a fost mult redusă.

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

Variațiile nivelurilor de rezistență față de anii precedenți pot fi în oarecare măsură explicate și de modificarea bazei de selecție a datelor (neparticiparea a trei laboratoare care au furnizat date în anul 2014 și un spital nou inclus).

Coci Gram-pozitivi

a. Enterococci

Enterococci 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. Enterococci 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.

Enterococcus faecalis

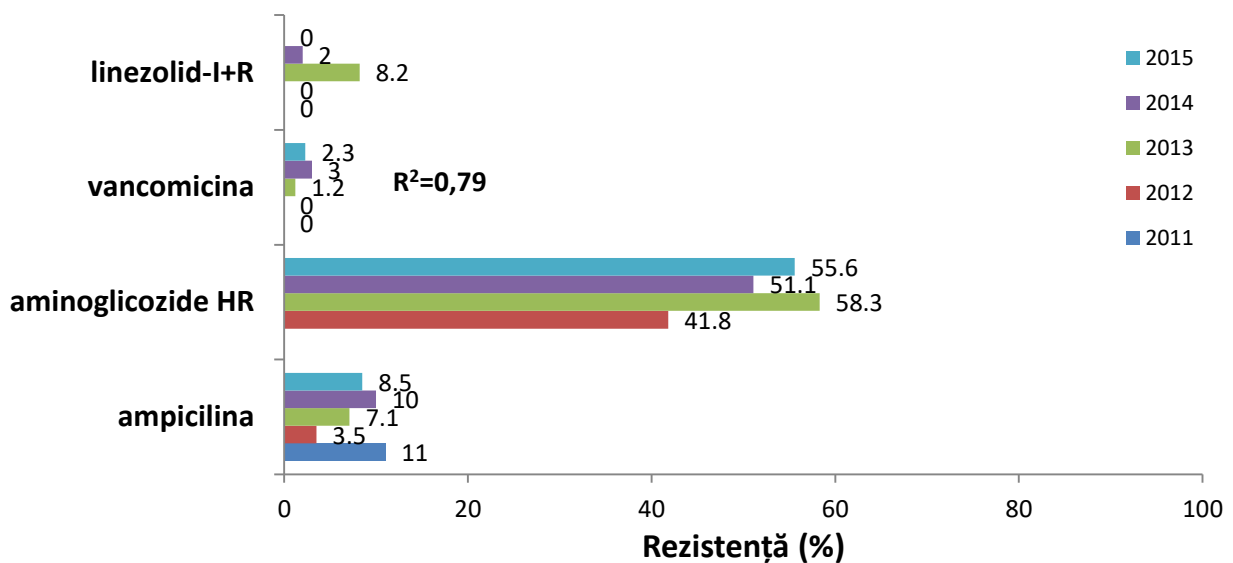
În anul 2015, 13 dintre cele 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat 129 de tulpini de *Enterococcus faecalis*. Există o tendință semnificativă de creștere a numărului acestor izolate, de la 56 în 2012 la 129 în 2015, $R^2=0,96$.

- Nivelul sensibilității la ampicilină se menține ridicat: 91,5%, CI95% (85,4%; 95,2%)
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, un procent de 55,6% dintre cele 90 de tulpini testate, CI95% (46,9%; 63,9%)
- Nu au mai fost comunicate izolate cu sensibilitate diminuată la linezolid.

- Au fost identificate trei tulpini cu rezistență la glicopeptide (două cu rezistență atât la vancomicină, cât și la teicoplanină iar o tulpină cu rezistență izolată la vancomicină) la pacienți îngrijiți în spitale din Cluj (Boli Infecțioase, respectiv Institutul Fodor) și București (Spitalul de Boli Infecțioase Victor Babeș).

Discuții: Deși activitatea *in vitro* a ampicilinei este în continuare foarte bună (peste 90% din tulpini), clinicienii au reticențe în a prescrie acest antibiotic util, necostisitor și slab inductor de rezistență bacteriană, preferând în 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* 2011-2015



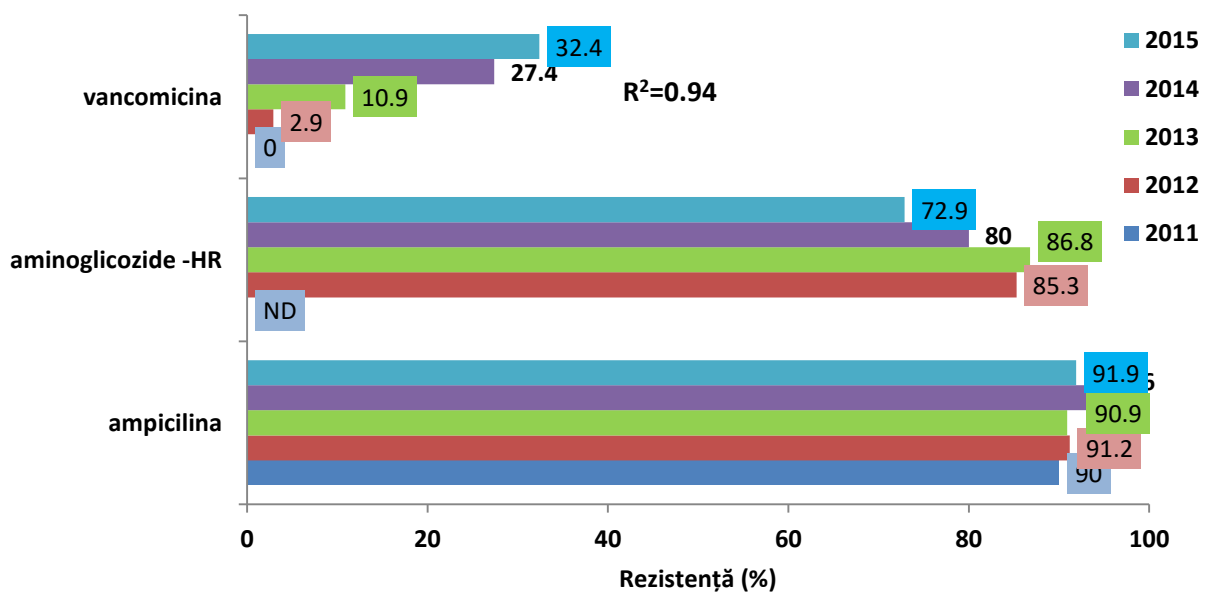
Enterococcus faecium

Rezistența față de glicopeptide a *Enterococcus faecium* fost descrisă de mai bine de trei decenii, dar frecvența ei la izolatele din Europa a fost extrem de redusă până în ultimii ani. Din păcate, prezența de tulpini rezistente la vancomicină s-a menținut la un nivel ridicat în 2015. Este astfel confirmat ritmul rapid de extensie a rezistenței la glicopeptide și dificultăți majore în a controla focarele de infecții intraspitalicești determinate de tulpini de *Enterococcus faecium* rezistente la vancomicină în absența unor măsuri susținute de limitare a transmiterii de germeni în mediu spitalicesc. În anul 2015, 12 dintre cele 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date au identificat 74 de tulpini de *Enterococcus faecium*; se constată o creștere a numărului de izolate comunicate pentru intervalul 2012-2015, de la doar 34 de izolate în 2012 la 55 izolate în 2013, 62 izolate în 2014 și 74 izolate în 2015, $R^2=0,95$.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide este frecventă: 72,9% CI95% (61,5%; 81,9%)
- rezistența față de ampicilină este și ea aproape constantă: 91,9% CI95% (83,4%;96,2%)

- a continuat să crească proporția izolatelor rezistente la vancomicină: 32,4% CI95% (22,9%;43,7%), $R^2=0,94$ pentru tendința crescătoare în perioada 2011-2015 (figura 17). Pentru al doilea an consecutiv acest nivel depășește de mai mult de 3 ori media europeană, fiind între primele patru cele mai ridicate niveluri dintre statele care comunică date la EARS Net (figura 18). Mai mult, creșterea înregistrată în România este discordantă cu tendința staționară a nivelului acestei probleme la nivel european
- nu a fost semnalată nicio tulpină cu sensibilitate diminuată la linezolid

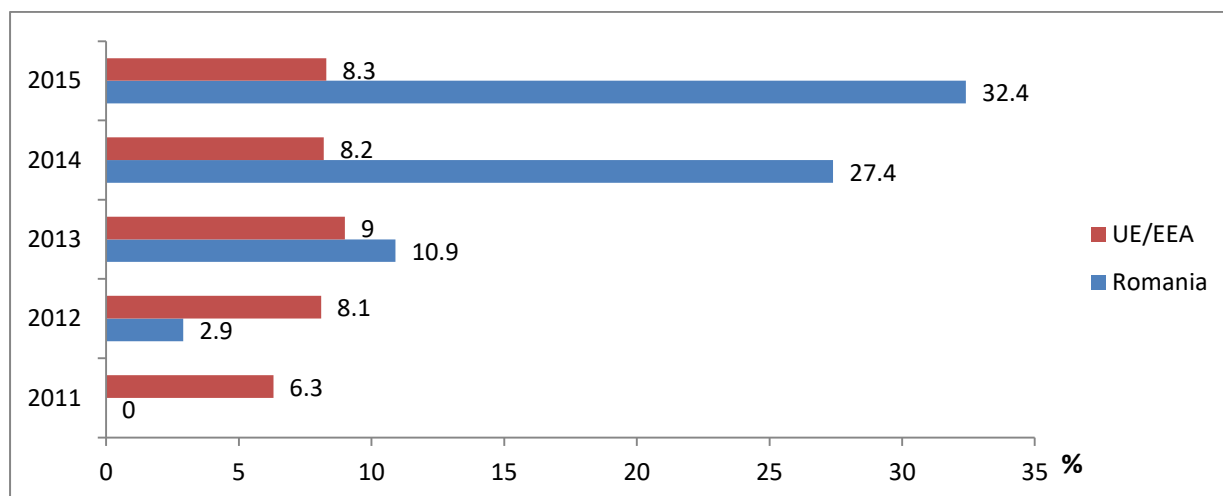
Figura 17. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2011-2015



Dintre cele 24 izolate rezistente la vancomicină, 21 erau rezistente și la teicoplanină (van A), iar alte două tulpini au fost sensibile la teicoplanină (probabil vanB); un izolat nu era testat la teicoplanină. Distribuția geografică a acestor tulpini a fost: Cluj (8izolate vanA), București (10 izolate vanA și două izolate vanB) și Iași (4 izolate vanA). Nu au mai fost comunicate tulpini rezistente la vancomicină din centrul Târgu Mureș.

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

Figura 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.

Principalele antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor pneumococice sunt:

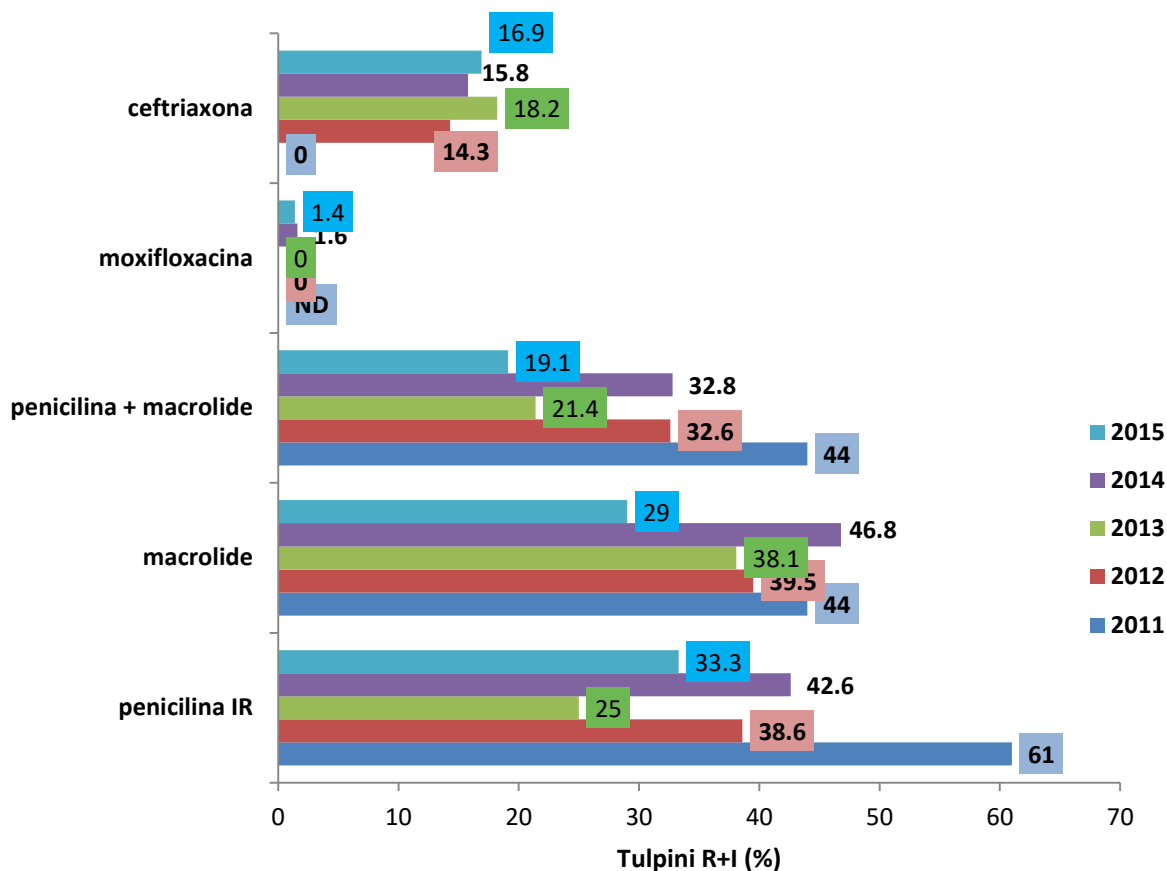
- beta-lactaminele,
- macrolidele (în infecțiile cu severitate redusă la pacienți alergici la beta-lactamine),
- glicopeptidele (infecțiile severe produse de pneumococi rezistenți la beta-lactamine),
- fluorochinolonele "antipneumococice" (în cazul infecțiilor pneumococice în sfera ORL sau respiratorie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

În anul 2015, 9 dintre cele 15 laboratoare participante au izolat 76 tulpini de *S pneumoniae* dintre care 30 de tulpini din LCR și alte 46 tulpini din hemoculturi. Numărul de izolate a crescut constant în intervalul 2012-2015, de la 44 izolate în 2012 și 2013 la 62 de izolate în 2014 și 76 în 2015, R²=0,90.

Beta-lactamine

Dintre cele 74 de izolate testate la penicilină, un număr de 25 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 33,8% CI95% (24%; 45,1%). Nu se poate defini o tendință certă de evoluție a acestei rezistențe pentru intervalul 2011-2015, probabil că în parte și din cauza fluctuațiilor privind spitalele participante la colectarea de date. Procentele de rezistență și de nonsusceptibilitate (R +I) sunt cele mai ridicate dintre cele comunicate de statele EARS Net.

Figura 19. Evoluția rezistenței *Streptococcus pneumoniae* 2011-2015



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 16.9%, CI95% (9,9%; 27,3%), estimată pe baza rezultatelor pentru 71 de izolate. Dintre tulpinile cu sensibilitate diminuată la ceftriaxonă 8 proveneau din hemoculturi, iar alte 5 din LCR. Nu a existat o diferență semnificativă de pondere a izolatelor cu sensibilitate diminuată între cele provenind din LCR față de cele din hemoculturi: 29,6% versus 40%. În schimb, tulpinile cu rezistență la penicilină (excluzându-le pe cele considerate intermediar sensibile) sunt semnificativ mai frecvente printre tulpinile izolate din LCR: 40% versus 11,4%, $p=0,003$.

Macrolide

Au fost testate 69 de izolate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 29% CI95% (19,6%; 40,6%) au fost rezistente. Procentele de rezistență și de nonsusceptibilitate (R +I) sunt pe locul al 4-lea dintre cele comunicate de statele EARS Net.

Rezistență duală (penicilină și macrolide)

Au fost testate pentru evaluarea sensibilității atât la penicilină cât și la macrolide 68 dintre cele 76 de izolate de *S pneumoniae*. A fost demonstrată rezistențe la ambele tipuri de antibiotice la 13 izolate, 19,1%, CI95% (11,5%; 30%).

Fluorochinolone

Au fost testate 72 de tulpini pentru evaluarea sensibilității la fluorochinolone antipneumococice (levo- sau moxifloxacină). O singură tulpină a fost rezistentă, la un pacient îngrijit în Iași (Spitalul de Boli Infecțioase Iași).

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:

- Tendințele evolutive ale rezistenței la macrolide și la penicilină 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 (posibil pneumococică) în țara noastră.

c. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus este unul dintre principalii colonizatori ai organismului uman. În unele situații tulpina colonizatoare poate deveni agent patogen, determinând infecții localizate sau sistemice; uneori apar infecții stafilococice prin contaminare exogenă. 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.
- 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 2015, toate cele 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date au comunicat izolarea de *Staphylococcus aureus*, în total 488 de izolate. Numărul acestor izolate este în creștere constantă în perioada 2012-2015: de la 235 tulpini în 2012, la 399 în 2013, 417 în 2014 și 488 în 2015, $R^2=0,88$.

Pentru tulpinile izolate în 2015 se constată

- un nivel extrem de ridicat al meticilinorezistenței: 60,4% CI95%(56%; 64,6%). Chiar dacă nu se poate identifica o tendință certă de creștere a acestui nivel, acesta rămâne cel mai ridicat înregistrat în statele europene participante la EARS Net, depășind de 3,5 ori media ponderată a MRSA din acestea (figura 21).
- Tulpinile rezistente la rifampicină au reprezentat 21,9% din totalul celor 439 testate CI95%(18,3%; 26%). Nu se poate identifica o tendință evolutivă a nivelului acestei rezistențe pentru perioada 2011-2015.
- au fost rezistente la fluorochinolone 121 dintre cele 483 tulpini testate, ceea ce reprezintă 25,1% CI95% (21,4%; 29,1%)
- a fost identificată o tulpină rezistentă la linezolid din cele 483 testate, cu un CMI ≥ 8 mg/l

Figura 20. Evoluția rezistenței *Staphylococcus aureus* în perioada 2011-2015

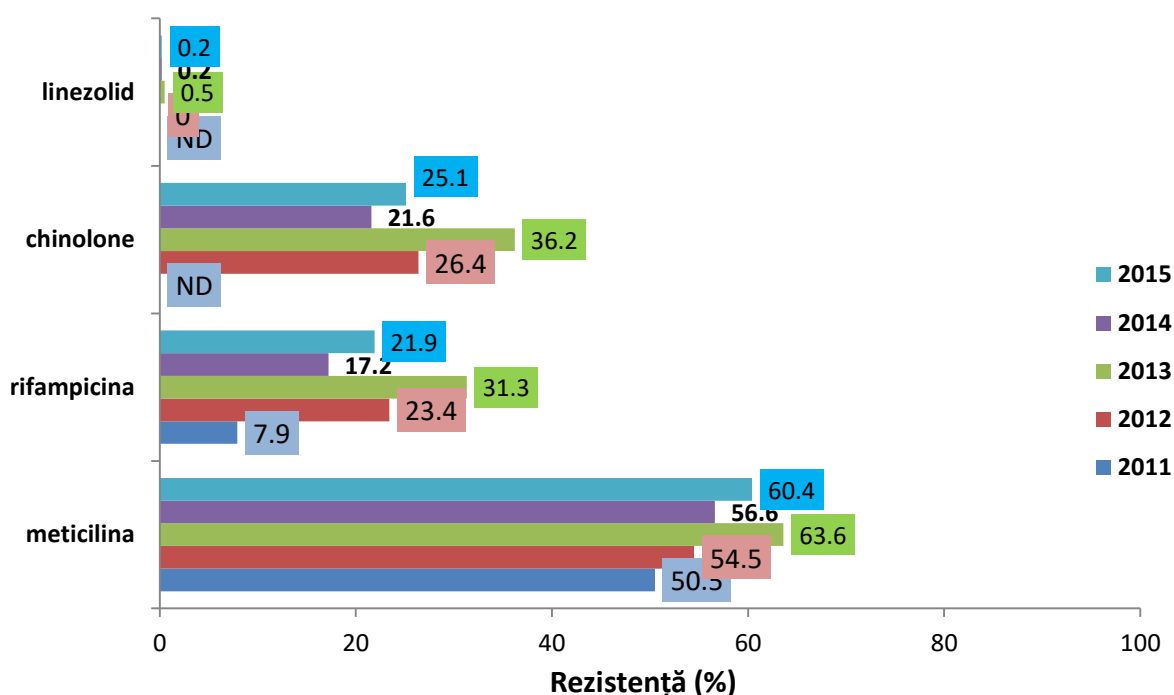
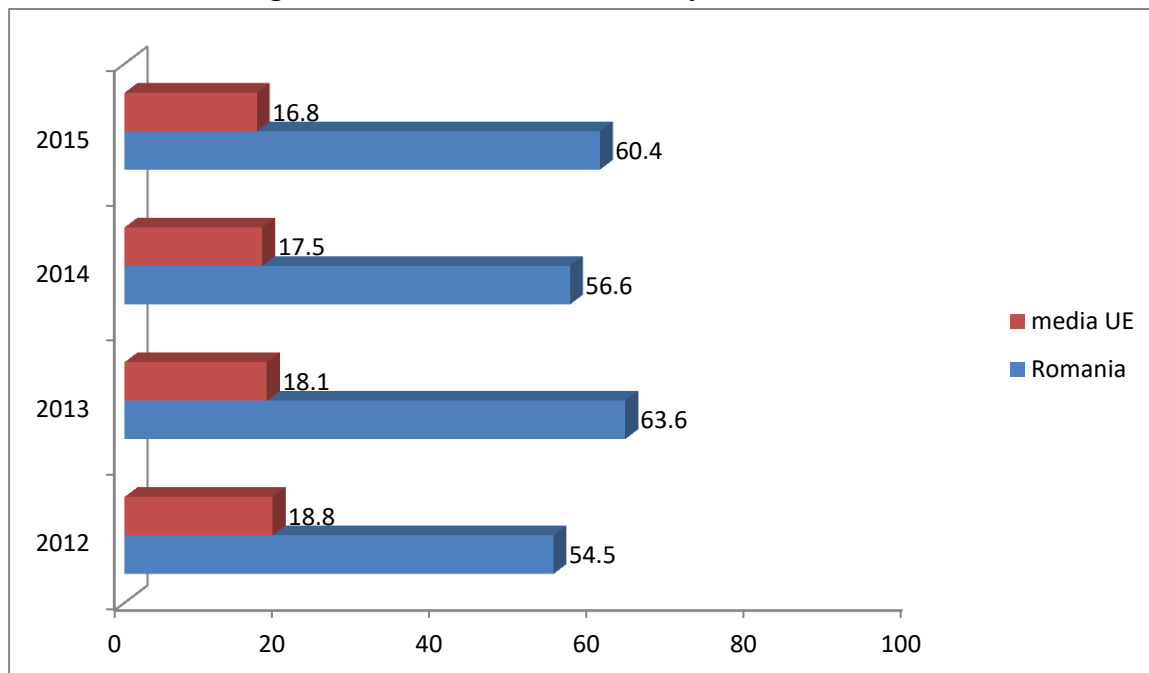


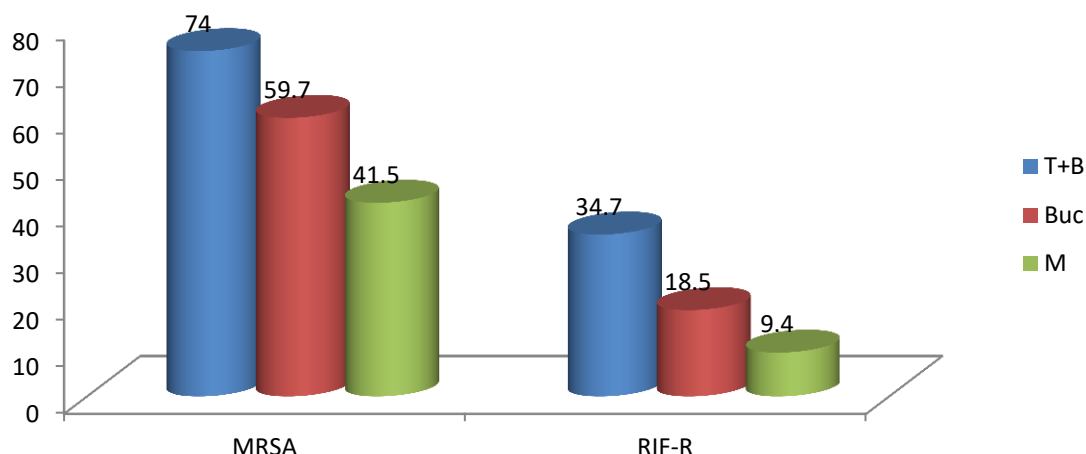
Figura 21 - MRSA: România - comparativ cu UE/EEA



Diferențe regionale: au fost comunicate 173 izolate din Transilvania și Banat, 118 izolate din Moldova și 197 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la meticilină și la rifampicină între diverse regiuni geografice (figura 21)

- nivelul MRSA a fost semnificativ mai ridicat printre izolatele din Transilvania și Banat față de celelalte două regiuni, 74% CI95%(67%;80%), scor z = 2,9 și p=0,004 respectiv scor z = 5,57 și p< 0,0001; cel din București, 59,7% CI95%(52,7%; 66,3%) a depășit și el semnificativ nivelul înregistrat la izolatele din Moldova 41,5% CI95%(33%; 50,6%), scor z = 3,12 și p = 0,002. O explicație majoră pentru diferența față de anul anterior, când procentele nu au diferit semnificativ este modificarea bazei de selecție – laboratoarele participante; este posibil să fi contribuit și creșterea numărului de izolate analizate.
- se menține un nivel mult mai ridicat al rezistenței la rifampicină în Transilvania și Banat, situație constatată și în 2013-2014, 34,7% CI95%(27,5%; 42,7%) față de: 18,5% CI95% (13,6%; 24,5%) în București, scor z=3,41, p=0,0006 și de 9,4% CI95% (5%; 16,9%) în Moldova, scor z=4,47, p<0,0001; de asemenea diferența dintre București și Moldova este semnificativă statistic, scor z = 2,02 și p = 0,044. Întrucât diferențele sunt asemănătoare celor din anii precedenți este puțin probabil ca diferențele de selecție a laboratoarelor participante să fie singura explicație.

Figura 22 – Distribuția regională a rezistenței *Staphylococcus aureus* (2015)



Discuții:

- În anul 2015, nivelul MRSA în România a rămas cel mai ridicat din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în anii anteriori, 2012-2014; în ultimii 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.

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.

Rezultate

În anul 2015, 14 laboratoare au identificat și testat 393 izolate de *E coli* din infecții invazive, continuând tendința de creștere a numărului acestor tulpini – de la 192 în 2012, la 306 în 2013, 352 în 2014, $R^2 = 0,93$.

Aminopeniciline

Dintre cele 366 tulpini testate, 271 nu au fost sensibile la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de 74% CI95% (69,3%; 78,3%). Nu poate fi definită o tendință evolutivă pentru perioada 2011-2015.

Cefalosporine de generația a 3-a

Au fost testate toate cele 393 tulpini, iar 96 au fost încadrate drept R sau I la cefalosporine de generația a 3-a, ceea ce reprezintă 24,4% CI95% (20,4%; 28,9%). Nu s-a putut defini o tendință în evoluția acestei rezistențe pentru intervalul 2011-2015. Pentru anul 2015 România a avut al 5-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, depășind cu 85% media europeană estimată.

Fluorochinolone

Dintre cele 392 de tulpini testate, 118 au avut sensibilitate diminuată (R + I) la ciprofloxacina, reprezentând 30,1% CI95% (25,8%; 34,8%). Tendința pentru intervalul 2011-2015 este una de creștere a proporției acestui nivel de nonsusceptibilitate, $R^2=0,52$. Pentru anul 2015, acesta este al 7-lea cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net.

Aminoglicozide

Dintre cele 348 tulpini testate, 56 au avut sensibilitate diminuată (intermediare sau rezistente) la gentamicina, reprezentând 15,4% CI95% (12,1%; 19,3%). Acest nivel este extrem de apropiat de cele din 2013-2014 și conturează o tendință de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2011-2015, $R^2=0,51$. Pentru anul 2015 România a avut al 6-lea nivel de rezistență între statele EARS Net.

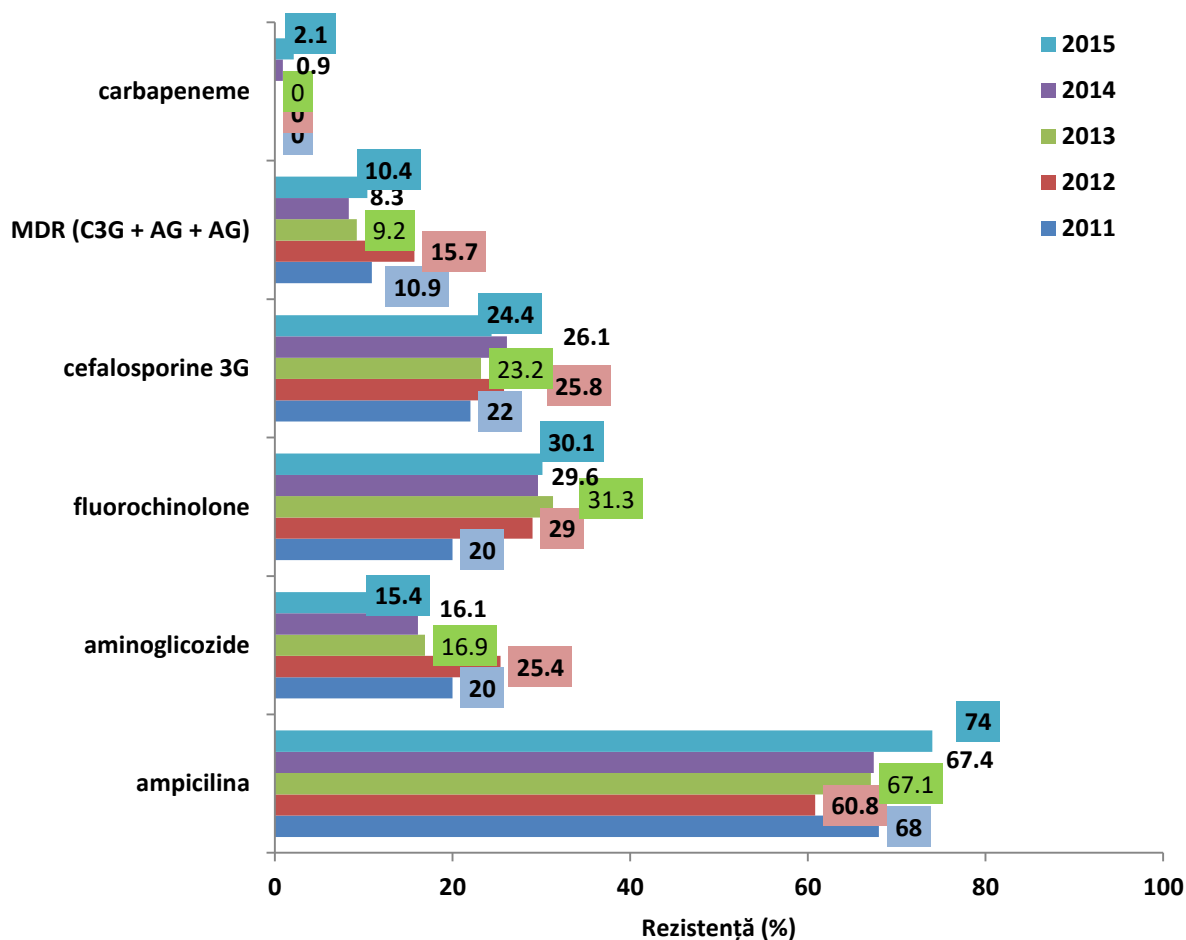
Carbapeneme

Din cele 389 tulpini testate în anul 2014, opt au fost rezistente la carbapeneme (2,1%). Este al doilea an în care sunt identificate astfel de tulpini, iar numărul lor este în creștere față de 2014. 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 384 de tulpini testate în anul 2015 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 40 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 10,4% CI95% (7,8%; 13,9%). Se continuă astfel tendința de scădere a ponderii tulpinilor MDR, fără a se putea contura o tendință bine individualizată pentru perioada 2011-2014, $R^2=0,51$; totuși, chiar și acest nivel depășește cu 96% media estimată la nivel european pentru aceste tulpini .

Figura 23. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2011-2015



Diferențe regionale (figura 24) :

Au fost comunicate 114 izolate din Transilvania și Banat, 135 izolate din Moldova și 144 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluorochinolone și la cefalosporine de generația a 3-a între diverse regiuni geografice:

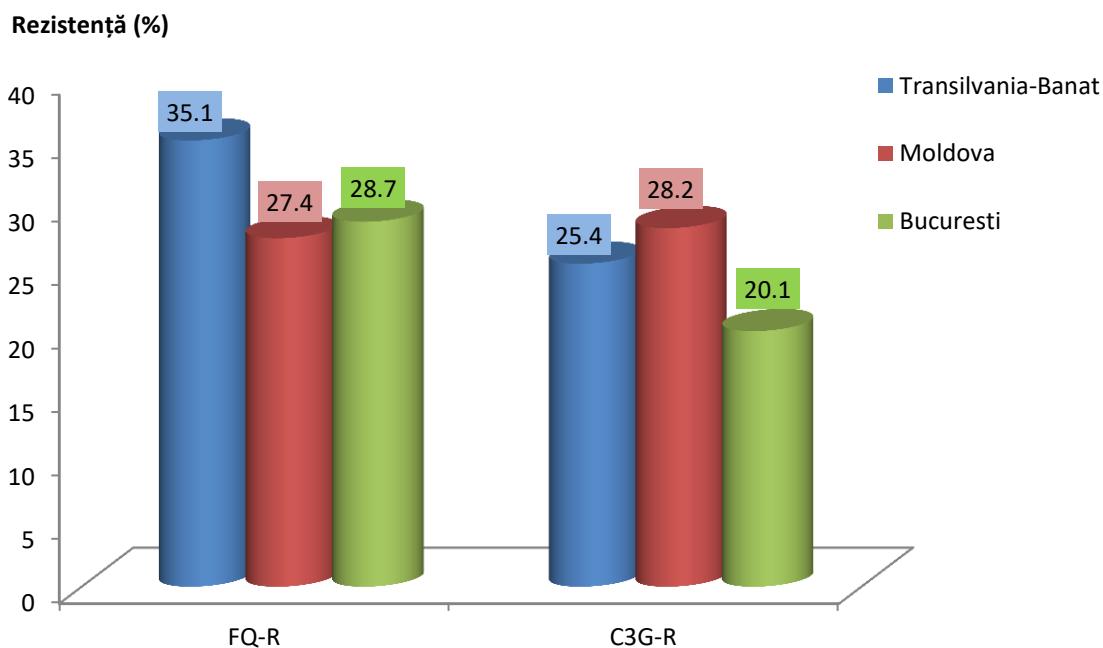
- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost mai scăzut în București, 28,7% și în Moldova, 27,4% față de 35,1% CI95% (27%; 44,2%) în Transilvania și Banat, dar diferența nu atinge pragul semnificației statistice de 95%.
- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost cel mai scăzut în București, 20,1%, CI95%(14,4%; 27,4%) față de cel din Transilvania și Banat, 25,4% CI95%(18,3%;34,1%) ; și de cel din Moldova 28,2% CI95% (21,3%; 36,3%), fără a atinge nivelul semnificației statistice.

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 027. 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 sau de pe obiectele din mediu spitalicesc). 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 dintre cele disponibile în România doar colistinul, tigeciclina și TMP/SMX.

În anul 2015, cele 15 laboratoare au identificat și testat 319 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive, continuând tendința crescătoare din perioada 2012-2014: 102 izolate în 2012, 219 izolate în 2013 și 266 izolate în 2014.

Cefalosporine de generația a 3-a

Dintre cele 318 tulpini testate, 231 au fost rezistente la cefalosporine de generația a 3-a, un procent de 72,4% CI95% (67,5%; 77,6%). Există o tendință crescătoare a acestui nivel în perioada 2011-2015, $R^2=0,80$. Pentru anul 2015 acesta este al 2-lea cel mai ridicat nivel al nonsusceptibilității (I + R) dintre statele UE/EEA, după Bulgaria, la fel ca în 2014.

Aminoglicozide

Dintre cele 311 tulpini testate, 162 nu au fost sensibile la gentamicină, reprezentând 52,1% CI95% (46,6%; 57,6%). Acest nivel reprezintă o inversare a tendinței constante de creștere a rezistenței la gentamicină pentru perioada 2011-2014. Acest nivel este al 3-lea cel mai ridicat în Europa, după Slovacia și Bulgaria.

Fluorochinolone

Dintre cele 315 tulpini testate, 201 au fost rezistente la ciprofloxacina și/sau la levofloxacina, reprezentând 63,8% CI95% (58,4%; 68,9%). Se constată existența unei tendințe de creștere pe intervalul 2011-2015, $R^2=0,82$. Pentru anul 2015 acesta este al 4-lea cel mai ridicat nivel al nonsusceptibilității (I + R) între statele UE/EEA la fel ca în 2014.

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

Din cele 306 tulpini testate în anul 2015 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 141 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente: 46,1% CI95% (40,6%; 51,7%). Se constată o atenuare a tendinței crescătoare, care este totuși prezentă pentru intervalul 2011-2015, cu $R^2=0,66$. Rezultatul din anul 2015 reprezintă al 3-lea cel mai ridicat nivel din statele UE/EEA, de 2,54 ori mai mult față de media europeană, estimată la 18,6%.

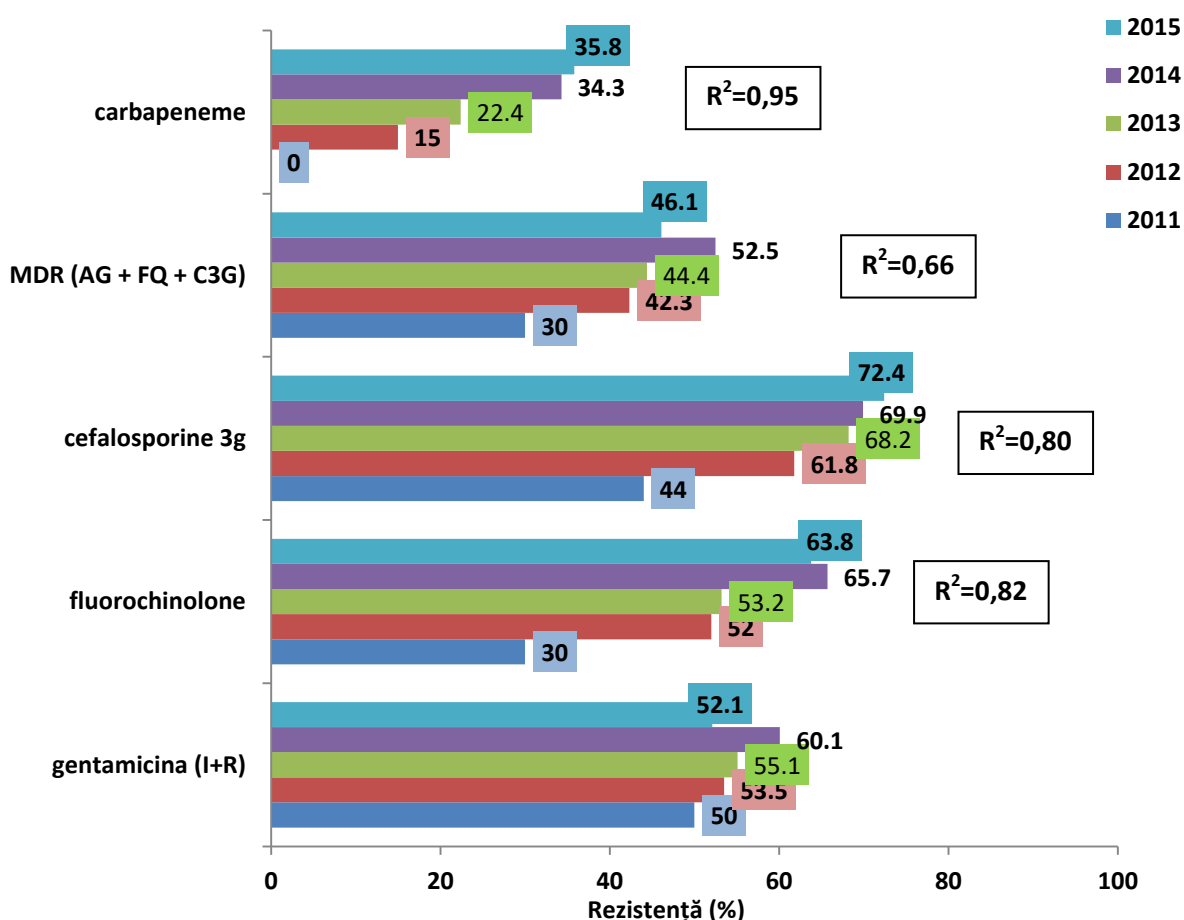
Carbapeneme

Din cele 316 tulpini testate în anul 2015, 113 nu au fost sensibile la carbapeneme (intermediare sau rezistente), 35,8% CI95% (30,7%; 41,2%). Aceste date confirmă tendința crescătoare semnificativă din ultimii ani, $R^2=0,95$. Pentru anul 2015 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 4,4 ori.

Colistin

Dintre izolatele cu sensibilitate scăzută la carbapeneme un număr de 61 au fost testate pentru rezistența la colistin; nivelul rezistenței pentru colistin la aceste tulpini a fost de 47,5% CI95% (35,5%; 59,8%). Tulpinile rezistente la colistin provin din 7 spitale acoperind cele trei regiuni geografice. De menționat și două tulpini etichetate drept rezistente la colistin și sensibile la carbapeneme, care provin de la spitale din Iași și București.

Figura 25. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2011-2015

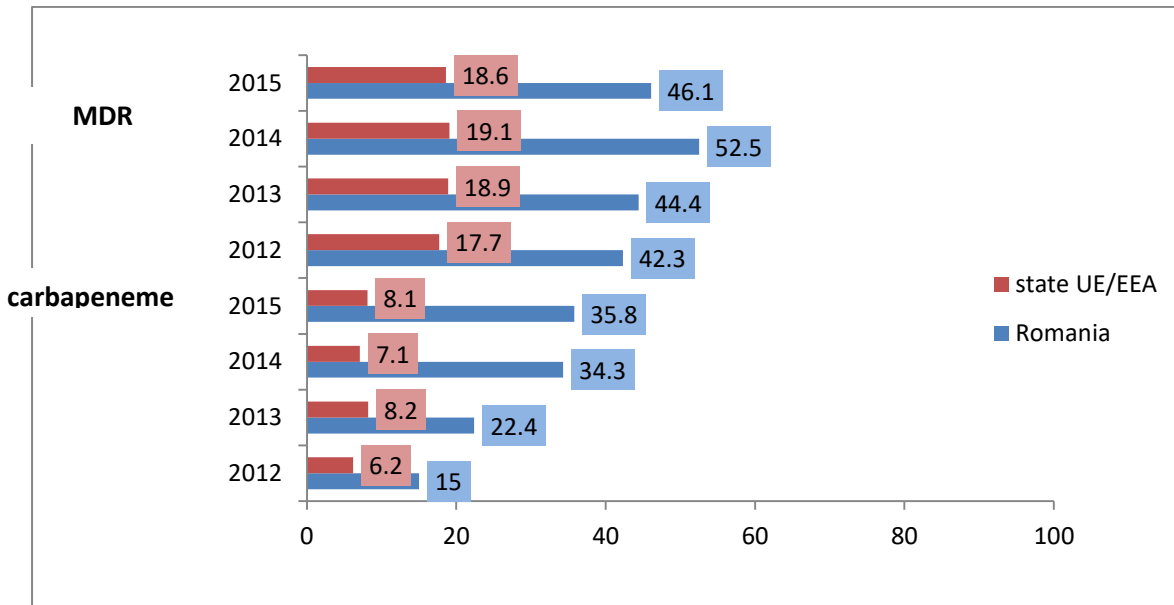


Diferențe regionale (figura 27) :

Au fost comunicate 153 izolate din Transilvania și Banat, 46 izolate din Moldova și 120 izolate din București; s-au analizat diferențele dintre ponderile rezistenței la fluorochinolone, la cefalosporine de generația a 3-a, la carbapeneme și al MDR între diverse regiuni geografice:

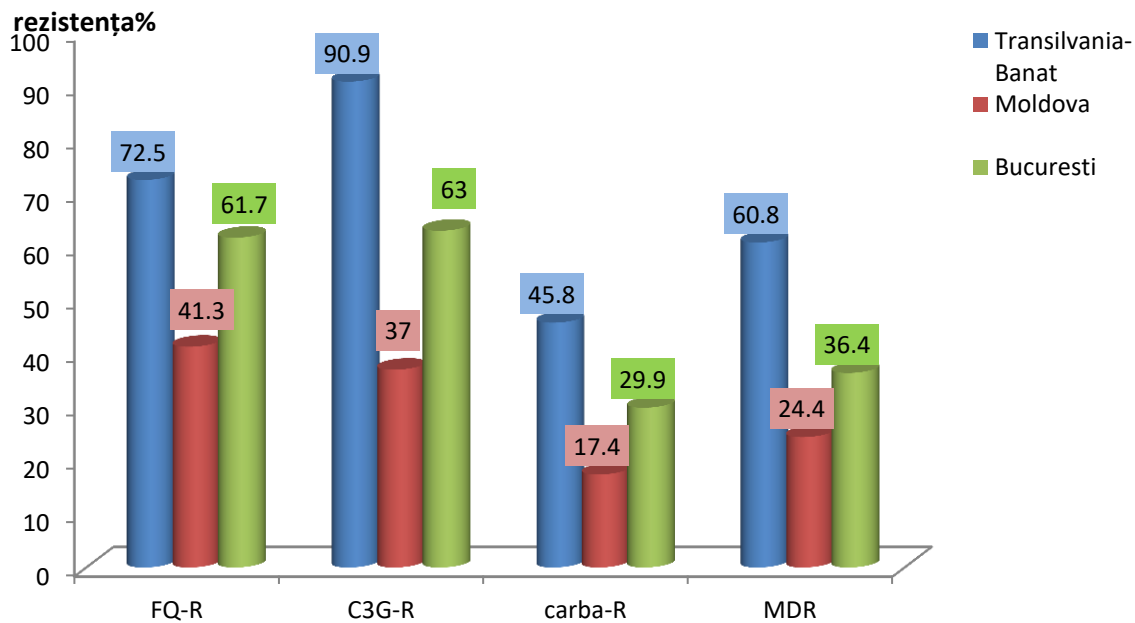
- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost mai ridicat în Transilvania și în Banat, 72,5%CI95%(64,8%;79%) în mod semnificativ față de Moldova, 41,3%CI95%(28,3%;55,7%), scor $z=3,88$, $p<0,001$ și cu semnificație statistică incertă față de București 61,7%CI95%(52,7%;69,9%), scor $z=1,89$, $p=0,06$.

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



- cel mai ridicat nivel al rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 90,9% CI95%(85,2%;94,5%) semnificativ mai mare decât cel din București, 63%CI95%(54,1%;71,2%), scor z = 5,56, p < 0,001 și cel din Moldova, 37% CI95%(24,5%;51,4%), scor z = 7,79, p < 0,001. De asemenea, nivelul rezistenței pentru tulpinile izolate în București este semnificativ mai ridicat față de cel din Moldova, scor z = 3,02, p = 0,002
- nivelul rezistenței la carbapeneme a fost de asemenea mai ridicat în Transilvania și Banat, 45,8%CI95%(38,1%;53,7%) față de București, 29,9% scor z = 2,65, p = 0,008 și Moldova, 17,4%, scor z = 3,45, p < 0,001
- cel mai ridicat nivel al tulpinilor MDR a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 60,8% CI95%(52,7%;68,5%) semnificativ mai mare decât cel din București, 36,4%CI95%(28,3%;45,4%), scor z = 3,92, p < 0,001 și cel din Moldova, 24,4% CI95%(14,2%;38,7%), scor z = 4,26, p < 0,001.

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 confrunta cu infecții cu tulpini panrezistente la antibiotice. Multirezistența și rezistența extinsă a *K pneumoniae* nu mai pot fi considerate probleme localizate la un anumit centru medical; rezultatele obținute indică o dispersie deja importantă a acestor izolate bacteriene. Recursul la programe de bună practică a terapiei antibiotice cu eliminarea tratamentelor nejustificate reprezintă o măsură importantă, alături de limitarea contaminării directe sau indirecte cu aceste tulpini în mediu spitalicesc sau extraspitalicesc. Este necesară întărirea capacității de a testa rezistența bacteriană în mod corect și complet (inclusiv cu testarea CMI la colistin și la carbapeneme și cu detecția prezenței de carbapenemaze dacă este necesar).

c. *Pseudomonas aeruginosa*

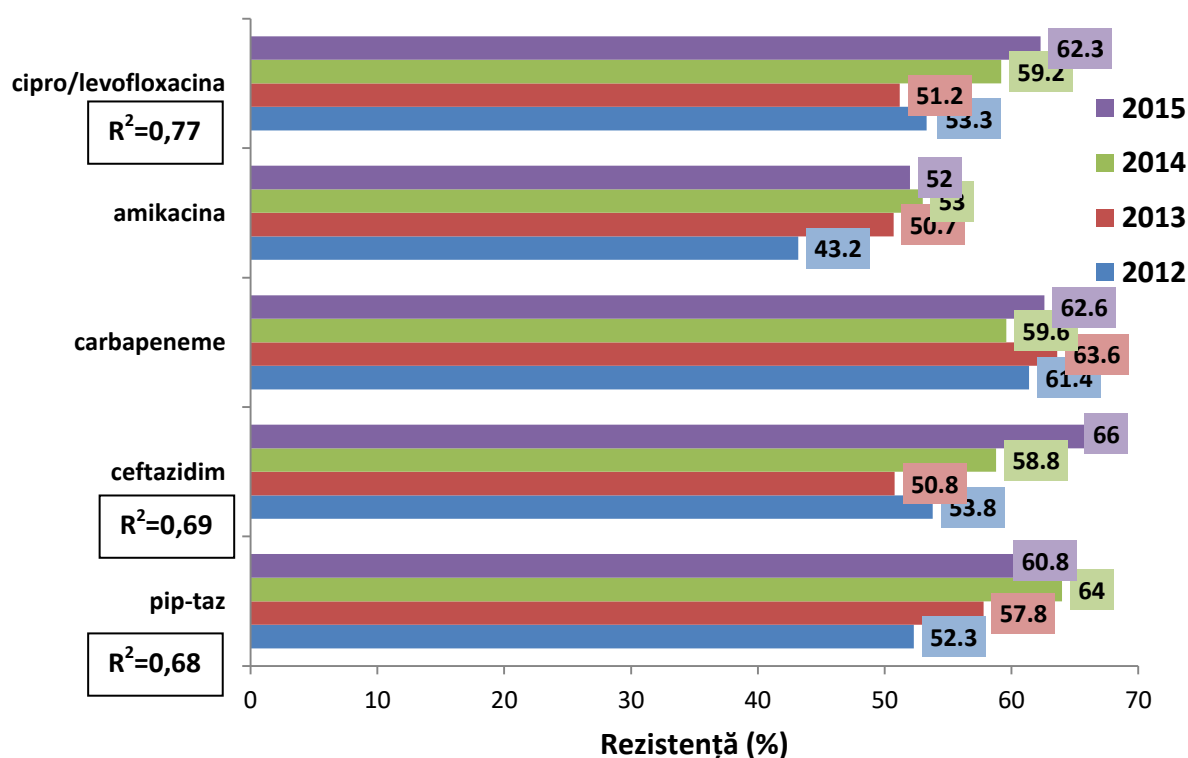
Pseudomonas aeruginosa este un bacil Gram-negativ "nonfermentativ" ubicuitar, cunoscut ca agent etiologic al infecțiilor nosocomiale la pacienți cu spitalizări prelungite sau cu afectare severă a barierelor de apărare antiinfecțioasă. El a fost identificat ca una dintre cauzele majore de pneumonie nosocomială (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: fluorochinolone (ciprofloxacina și levofloxacina), aminoglicozide (gentamicina, tobramicina și amikacina) și beta-lactamine (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, cefepimă, carbapeneme cu excepția ertapenemului). De aceea, fiecare nou mecanism de rezistență dobândit poate limita drastic opțiunile terapeutice existente. 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.

În anul 2015, 13 dintre cele 15 laboratoare participante au izolat un total de 107 tulpini. Există o tendință lentă de creștere a numărului de izolate analizate: de la 45 de izolate în 2012, la 88 de izolate în 2013, 104 izolate în 2014 și 107 izolate în 2015, $R^2=0,83$. 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 100 de izolate testate, 66 au fost rezistente sau intermediar sensibile la ceftazidimă, 66% CI95% (56,3%; 74,5%); se constată o creștere continuă în perioada 2012-2015, $R^2=0,69$. În schimb, se menține o supremație nedorită la nivel european și o diferență majoră față de următorul stat, Slovacia, cu 38,4% tulpini cu sensibilitate diminuată (R + I).
- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 104 izolate testate, 63 au fost rezistente sau cu sensibilitate redusă la piperacilină-tazobactam: 60,6% CI95% (51%; 69,7%); se constată un trend ascendent evident în perioada 2012-2015, $R^2=0,68$. Această valoare este, ca și în anii anteriori, cea mai ridicată din UE/EEA .
- Rezistența la fluorochinolone a fost de 62,3% CI95% (52,8%; 70,9%), menținându-se tendința crescătoare înregistrată pentru perioada 2012-2015, $R^2=0,77$. Și în cazul acestui antibiotic, nivelul rezistenței este cel mai ridicat dintre statele ce raportează date la EARS Net, la fel ca în anul precedent.
- Rezistența la amikacină a fost de 52% CI95% (42,3%; 61,7%), cu o variație nesemnificativă față de anii 2013-2014. Este cel mai ridicat nivel înregistrat într-un stat participant la EARS Net și singurul care depășește 50%, la fel ca și în anul precedent. Dintre cele 97 de tulpini testate și la gentamicină, doar pentru cinci s-au descris rezultate discordante (sensibilitate la amikacină și rezistență la gentamicină).
- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost detectată la 67 dintre cele 104 tulpini testate – 62,6% CI95% (53,2%; 71,2%); au fost decelate discrepanțe între rezultatele obținute pentru cele două carbapeneme (sensibil respectiv intermediar sau rezistent) la 4 izolate. A fost depășit și în această privință nivelul comunicat de fiecare stat european în anul 2015, la fel vca în anii anteriori.

Figura 28. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2015



- multirezistență (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme): toate tulpinile au fost testate la minimum trei dintre aceste antibiotice (clase de antibiotice), iar 91 de tulpini au fost testate la toate acestea; rezultatele obținute au indicat:
 - 41 din cele 91 tulpini testate la toate antibioticele analizate au fost rezistente la fiecare dintre ele, 45,1% CI95%(35,2%; 55,3%), în creștere față de anul precedent. Această tendință poate fi explicată prin selectarea de tulpini tot mai rezistente în anumite spitale (cu rezistență extinsă sau chiar panrezistente)
 - 61 dintre tulpini au fost rezistente la cel puțin trei dintre aceste antibiotice, 57%, în scădere cu 3,2% față de anul anterior, dar fiind cel mai ridicat nivel din statele europene, ca în fiecare an 2012-2015.
- Spre deosebire de anul anterior, rata testării pentru sensibilitate la colistin a revenit la un nivel ridicat: 93,5%. S-au înregistrat două tulpini rezistente, câte una din București, respectiv din Timișoara.

Discuții: Datele obținute confirmă următoarele tendințe evolutive în România:

- Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, carbapenemele, fluorochinolonele și aminoglicozidele au o eficiență asupra *Ps aeruginosa* care nu depășește 40%-50% și este în continuă scădere, ceea ce face riscantă utilizarea lor în terapia inițială a infecțiilor invazive în care se bănuiește implicarea acestei bacterii
- Rezistența multiplă și cea extinsă au devenit situații extrem de frecvente pentru tulpinile de *Ps aeruginosa* izolate în infecții invazive în România, mult mai mult decât în alte state

europene; colistinul reprezintă antibioticul de folosit în aceste cazuri, dar și eficiența sa poate fi pierdută (mai ales în condițiile administrării de doze insuficiente)

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

d. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii este un alt bacil Gram-negativ "nonfermentativ" implicat în 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). 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 anul 2015 un număr de 14 spitale au comunicat identificări de *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 219 tulpini, în creștere față de 54 izolate în 2012, 140 izolate în anul 2013 și 132 izolate în 2014, $R^2 = 0,87$. Dintre aceste tulpini una a fost izolată din LCR, iar restul din hemoculturi. 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 179 dintre cele 218 tulpini testate – 82,1% CI95% (76,5%; 86,6%). Deși depășește cu 4,2% valoarea înregistrată în 2014, acest nivel se menține sub cel înregistrat în 2012-2013. Nu a fost decelată nicio discrepantă între rezultatele obținute pentru cele 190 tulpini testate la ambele carbapeneme.
- Un număr de 217 tulpini au fost testate pentru sensibilitate la cipro/levofloxacină obținându-se un nivel de rezistență de 83,8% CI95% (78,4%; 88,2%). Deși extrem de ridicat, acest nivel al rezistenței se înscrie într-o tendință de descreștere pe intervalul 2012-2015, $R^2 = 0,56$.
- În privința aminoglicozidelor, în anul 2015 a fost pentru prima dată în mod mai frecvent activitatea tobramicinei, la 76,7% dintre izolate; a rezultat o pondere a rezistenței de 33,9% CI95%(27,2%; 41,4%). Mult mai frecvent a fost testată gentamicina, pentru care rezistența a fost mult mai frecventă: 81,6%.
- Colistinul a fost testat pentru 192 tulpini; au fost identificate șase izolate rezistente față de acest antibiotic „de salvare”, 3,1% CI95%(1,4%; 6,7%); patru izolate proveneau din București și două izolate din Timișoara. Deși ponderea tulpinilor rezistente este încă scăzută, creșterea în intervalul 2012-2015 are o semnificație statistică certă, $R^2 = 0,98$.
- aceste niveluri de rezistență ne plasează pe locul al 3-lea între statele UE/EEA pentru carbapeneme (după Grecia și Croația) și pe locul al 4-lea pentru fluorochinolone (după Grecia, Lituania și Polonia).

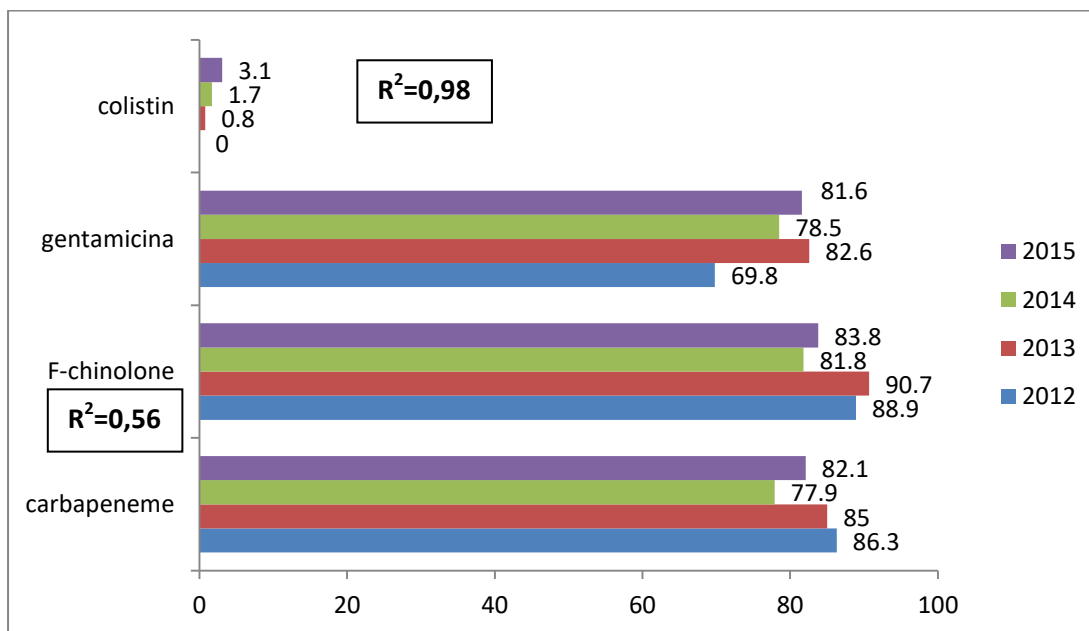
Discuții

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

- carbapenemele, fluorochinolonele și într-o mare măsură aminoglicozidele nu mai sunt utile pentru tratamentul infecțiilor în care se suspicionează implicarea *Acinetobacter spp*
- colistinul reprezintă antibioticul activ în marea majoritate a acestor cazuri
- tobramicina este o posibilă soluție pentru administrare inhalatorie la 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 tigeiciclina.

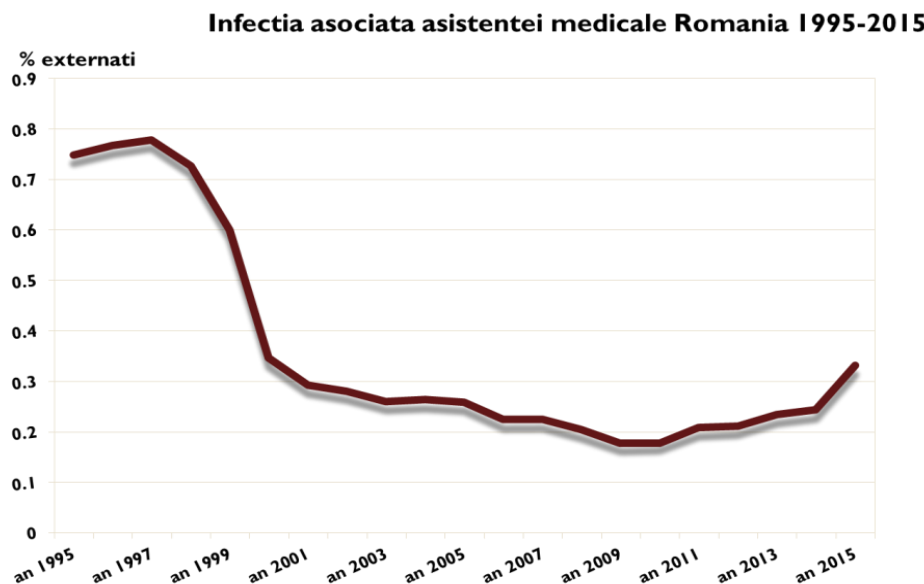
Figura 29 – Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2013



3. Infecțiile asociate asistenței medicale

a. Analiza raportării statistice a infecțiilor asociate asistenței medicale în România se face pe baza datelor comunicate de spitalele publice și private, cu excepția celor aparținând rețelelor speciale de asistență medicală; incidența calculată pentru anul 2015 a fost de 0,33%. Rezultatele înregistrate pentru anii **1995-2015** indică un nivel extrem de scăzut al incidenței acestor infecții (fig 30), la această situație contribuind atât subraportarea cât și subdiagnosticarea acestui tip de infecție în spitalele din România.

Figura 30 Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale în România în perioada 1995-2015



Chiar dacă decalajul numărului de cazuri de infecții asociate asistenței medicale față de media europeană se menține ridicat, se poate evidenția o tendință lentă de creștere a numărului de cazuri raportate în perioada 2010-2015 (tabelul 1), tendință care s-a accelerat începând cu anul 2014. Explicația principală este reprezentată de implementarea sistemului național de supraveghere a infecțiilor determinate de *Clostridium difficile* începând cu luna septembrie 2014. Această activitate a condus la creșterea raportării infecțiilor asociate asistenței medicale cu această etiologie, evoluție confirmată și de schimbarea ierarhiei sindromului dominant între IAAM. Astfel începând din anul 2014, infecțiile respiratorii au cedat întâietatea celor digestive, iar decalajul dintre aceste sindroame a continuat să crească în anul 2015 (tabelul 1). Pentru anul 2015 infecțiile digestive au reprezentat 33,1% din totalul IAAM raportate; numărul lor crescând cu 34,8% față de anul 2014 și cu 187% față de anul 2013.

În anul 2015 s-au mai înregistrat în raport cu anul anterior creșteri ale numărului raportat de IAAM pe total (15,9%), cât și pentru următoarele categorii: septicemii (27,5%), infecții ale plăgilor operatorii (11,8%) și infecții urinare (9,6%).

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

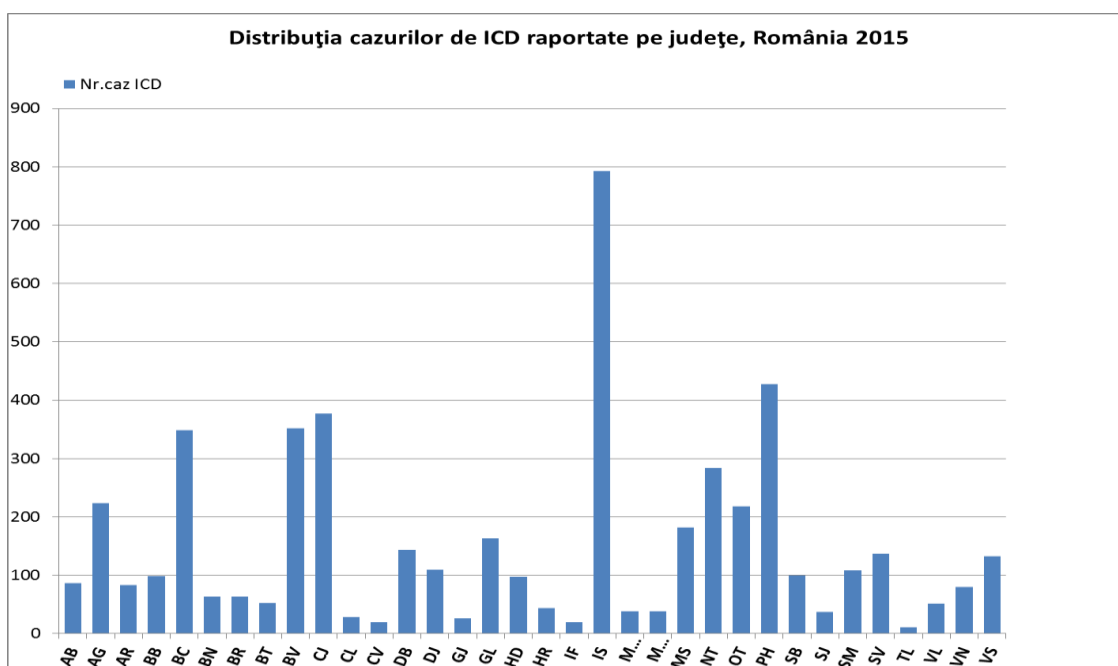
AN	Total infecții	Septicemie	Respiratorii	Digestive	Urinare	Org. Genitale	Plaga Chir.	Cutanate	Alte
2005	10827	246	3963	949	1233	380	1833	783	1440
2006	10662	909	3048	948	1144	404	1797	1017	1395
2007	10019	313	3104	925	1401	372	1712	965	1227
2008	9677	483	2990	836	1491	281	1806	739	1051
2009	8583	492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

b. Sistemul național de supraveghere al infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) a fost implementat în septembrie 2014, motivat fiind de studiul privind ICD în 11 spitale derulat în octombrie 2013-martie 2014, care a evidențiat că acest tip de infecție reprezintă o problemă de sănătate publică pentru România.

Obiectivul supravegherii este de a evalua prevalenței infecției și a factorilor de risc pentru apariția ICD, în vederea definirii intervențiilor necesare limitării numărului acestor îmbolnăviri.

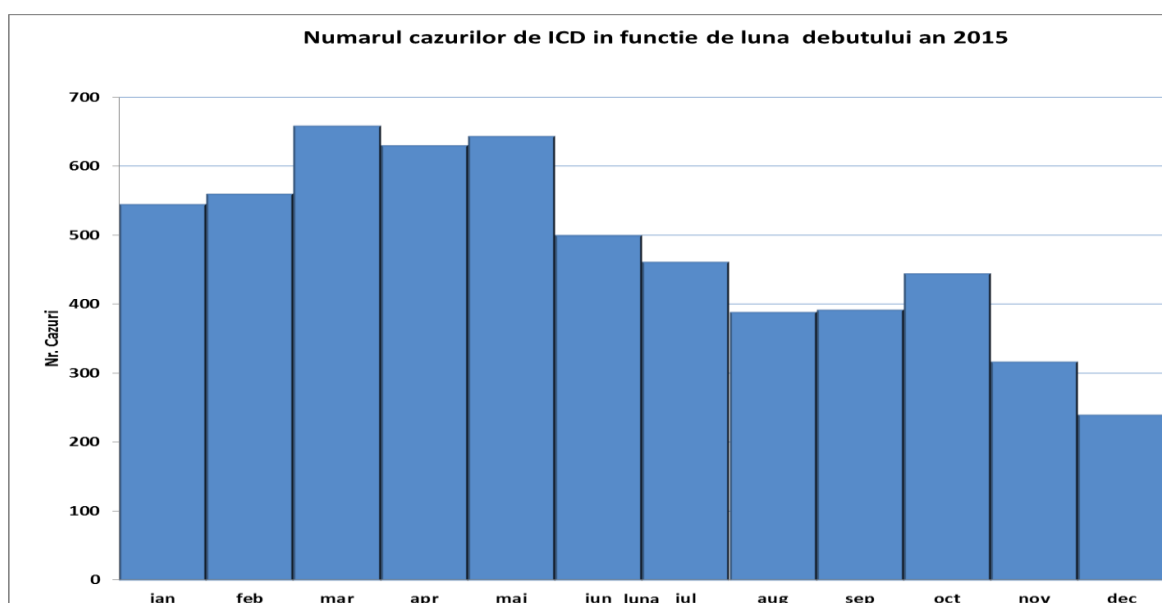
La nivel național în anul 2015 au fost raportate 5845 cazuri de ICD provenind din 164 spitale. Repartiția cazurilor de ICD pe județe evidențiază un număr mare de cazuri ce provin din județele Iași (13.57%), Prahova (7.32%), Cluj (6.45%) și Bacău (5.97%). Menționăm ca această distribuție a cazurilor raportată reflectă în primul rând complianța în depistarea și raportarea cazurilor. În mod surprinzător, în pofida numărului de locuitori, Bucureștiul nu se află printre aceste județe, consecință a deficiențelor de comunicare a datelor privind ICD îngrijite în capitală – Figura 31.

Figura 31 Distribuția geografică a cazurilor de ICD, 2015, România



Cele mai multe cazuri raportate au fost inregistrate in lunile martie (11,3 % din cazuri) și mai (11%) (figura 32).

Figura 32 Distribuția temporală a cazurilor de ICD, 2015, România



- Vârsta medie a fost de 68 ani și nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic privind distribuția pe sexe.
- Evoluția cazurilor a fost majoritar favorabilă, pentru 91,68% dintre pacienți; un procent de 6,7% cazuri a avut evoluție severă, probabil o subevaluare rezultată din

deficiențe de transmitere a statusului final al cazului și din subraportarea cazurilor cu evoluție nefavorabilă

- Din totalul cazurilor doar 4,9 % au fost etichetate drept recidive, ceea ce reprezintă foarte probabil o subevaluare cauzată de raportarea doar a primului episod și/sau considerarea recidivei drept prim episod în cazul în care pacienții au fost internați în altă unitate medicală.

Analiza factorilor de risc asociați bolii a evidențiat că :

- utilizarea antibioticelor a fost cel mai frecvent factor de risc, un număr de 4703 pacienți (80,5%); mai mult de jumătate dintre aceștia au primit tratament cu antibiotic în perioada imediat anterioară debutului bolii
- ceilalți factori de risc au fost evidențiați astfel :
 - 56 % au avut cel puțin o internare în intervalul de trei luni premergător debutului ICD,
 - 37,4% tratament antisecretor
 - 3,3% au urmat tratament citostatic
 - 8,5% dintre pacienți au avut intervenții chirurgicale în sfera gastrointestinală în cele două săptămâni premergătoare debutului bolii
 - 3,9% aveau un diagnostic de afecțiune cauzatoare de imunodepresie

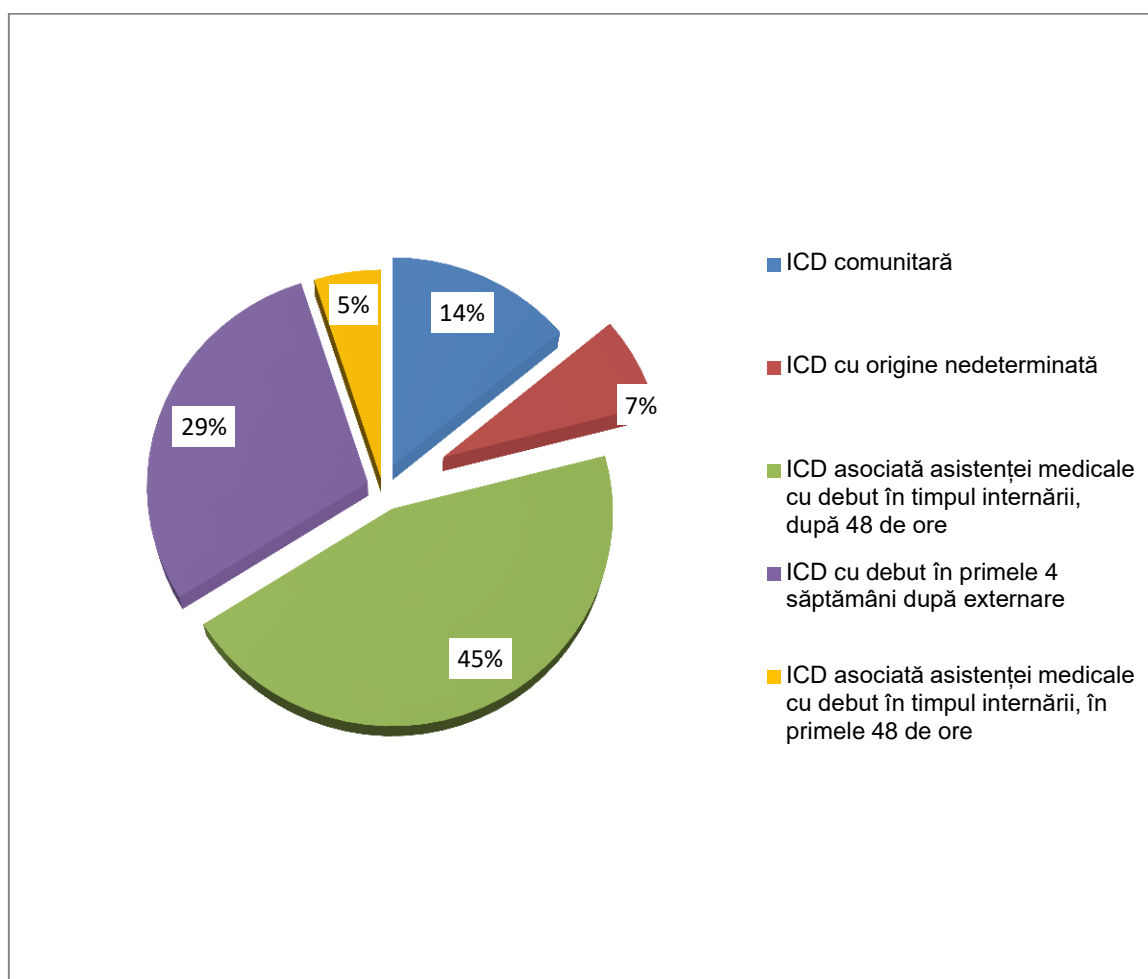
Diagnosticul de laborator a fost efectuat în proporție de 98,5% prin evidențierea prezenței toxinei A și/sau B din materiile fecale. Celelalte cazuri au fost diagnosticate prin amplificare genică sau evidențierea leziunilor colonice caracteristice (microscopic sau macroscopic) – tabelul 2.

Tabelul 2 – Modalități de stabilire a diagnosticului etiologic al ICD

Metoda de detecție	Număr (procent) cazuri
Detecție de toxine A și/sau B	5755 (98,47%)
Detecție de gene care codifică toxinele (amplificare genică – PCR)	49 (0,84%)
Colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	22 (0,38%)
Examen histopatologic cu aspect caracteristic	8 (0,14%)
Neprecizat	11 (0,19%)

În ceea ce privește originea infecțiilor cu *Clostridium difficile* a acestea au fost: 78,9% nosocomiale, 13,9% comunitare și 7,2% cu origine nedeterminată. (Figura 33).

Figura 33 - Clasificarea cazurilor de ICD în funcție de origine



c. Sistemului de supraveghere de tip sentinelă a IAAM s-a derulat în anul 2015 în 13 spitale care au comunicat un număr de 2097 cazuri de IAAM. Dintre acestea au fost analizate 1092 cazuri care s-au încadrat în următoarele categorii: septicemii (inclusiv infecții de cateter venos central), pneumonii, infecții urinare, infecții postoperatorii (pentru anumite intervenții: colectomii, colecistectomii, histerectomii și protezări articulare):

- 732 de cazuri din secții de terapie intensivă (8 secții)
- 360 de cazuri din secții de chirurgie (7 secții).

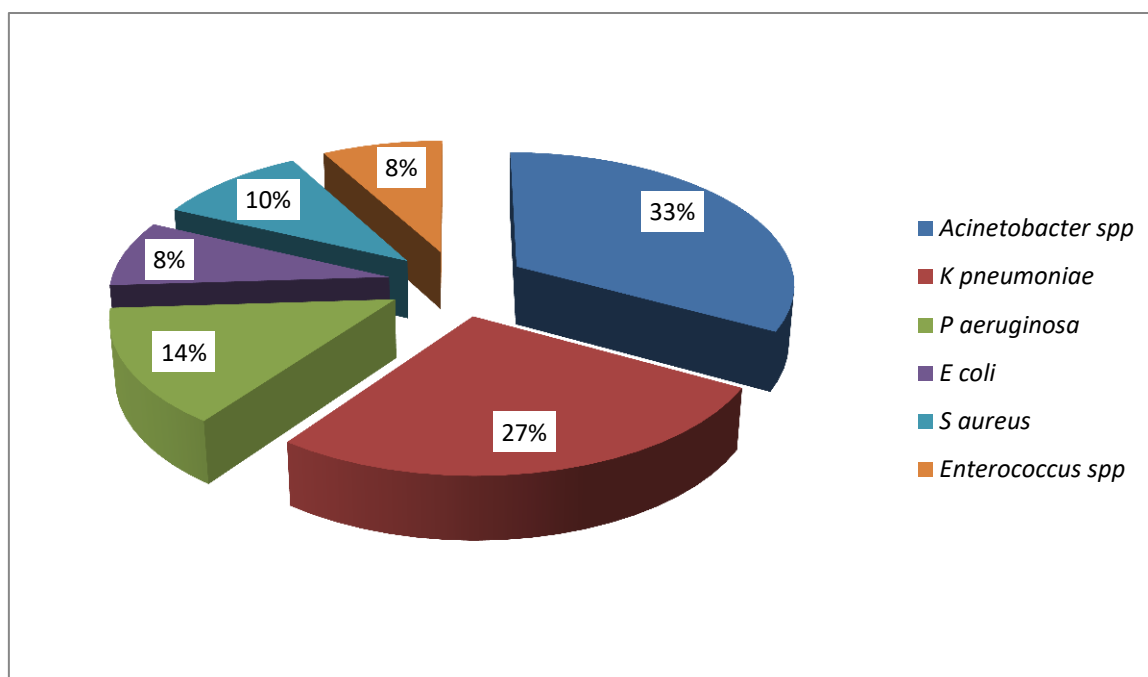
Analiza a relevat următoarele aspecte:

a) cazurile provenind din secțiile de ATI

- un procent de 23,3% au avut asociată o a doua IAAM
- mediana duratei dintre data internării și data debutului a fost de 8 zile
- 95,2% dintre IAAM au apărut la pacienți care fuseseră/erau purtători ai unui dispozitiv medical
- vârsta medie pentru pacienții de sex feminin a fost de 66 de ani, iar pentru pacienții de sex masculin de 61 de ani.
- Mediana duratei spitalizării a fost de 16 zile

Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate și a fost dominată de bacili Gram-negativi, care au reprezentat 82% dintre germenii izolați (Figura 34) . Nivelurile de rezistență la antibiotice a germenilor izolați au fost apropiate de cele comunicate la EARS Net, cu o valoare semnificativ mai ridicată a ratei de MRSA din totalul infecțiilor cu *S aureus*, 81,7%.

Figura 34 Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinela, 2015

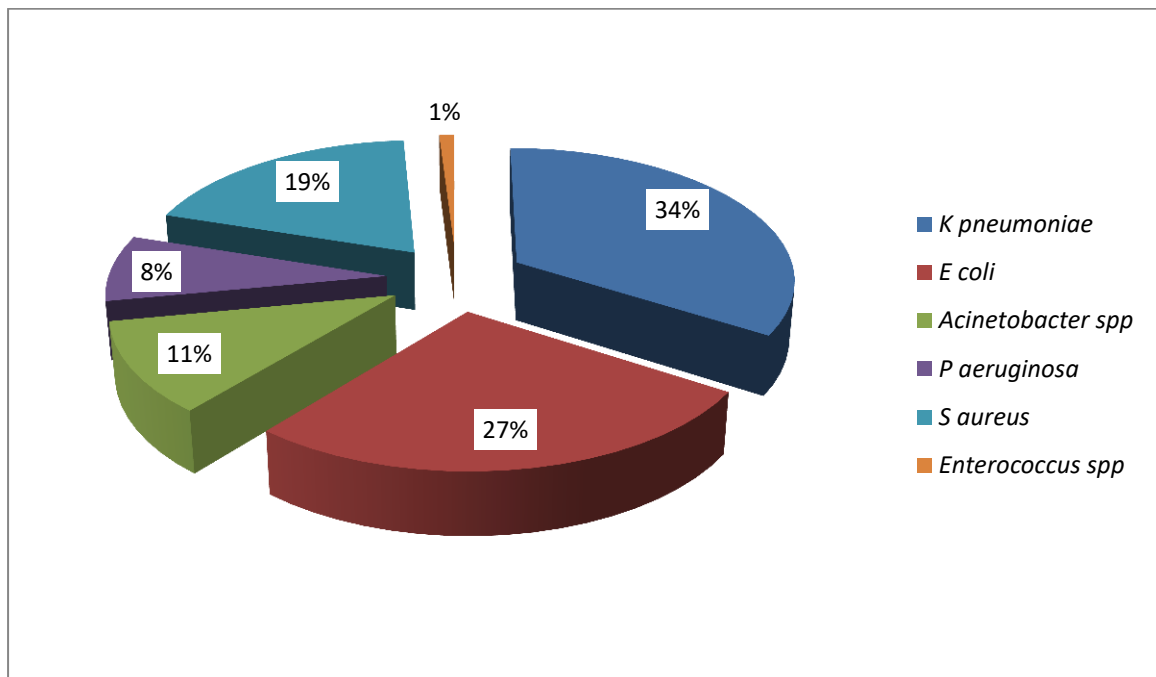


b) cazurile provenind din secțiile de chirurgie

- Intervenția cel mai frecvent asociată cu IAAM a fost colectomia, în 42.3% din cazuri.
- Mediana duratei dintre momentul intervenției și debutul IAAM a fost de 12 zile
- cele mai frecvent tip de IAAM comunicat a fost infecția superficială a plăgii, 51%.
- vârsta medie pentru pacienții de sex feminin a fost de 60 de ani, iar pentru pacienții de sex masculin de 62 de ani.
- Mediana duratei spitalizării a fost de 52 zile

Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate. Acesta a fost dominată tot de către bacili Gram-negativi, 80% dintre germenii izolați), în special *Klebsiella pneumoniae* (34%) și *Escherichia coli*(27%) (Figura 35). Nivelurile de rezistență la antibiotice a germenilor izolați au fost apropiate de cele comunicate la EARS Net, cu o valoare semnificativ mai ridicată a ratei de MRSA din totalul infecțiilor cu *S aureus*, 69%.

Figura 35 Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-sentină, 2015



CONCLUZII

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

În anul 2015 s-a înregistrat cel mai ridicat volum al consumului de antibiotice din întreaga perioadă pentru care există date cu acoperire națională. Nivelul consumului raportat la numărul de locuitori este al doilea la nivel european și reflectă o persistență a modelului social și cultural cu utilizare exagerată a antibioticelor, caracteristic zonei mediteraneene și sud-est europene. Explicațiile sunt:

- insuficienta informare și/sau concepțiile eronate la nivelul populației generale privind rolul, beneficiile și riscurile administrării de antibiotice
- accesibilitatea relativ facilă la antibiotice, cu nerespectarea reglementărilor privind eliberarea lor doar pe bază de prescripție
- prescrieri excesive (atât în spital cât și în comunitate)

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

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

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

Pentru mai multe bacterii patogene, nivelul rezistenței la antibiotice în România așa cum rezultă din datele disponibile este unul dintre cele mai ridicate din Europa. Menținerea nivelurilor ridicate în spitalele participante la colectarea de date în acest domeniu pentru perioada 2012-2015 se poate explica prin consumul de antibiotice exagerat și/sau eronat și prin insuficiența/ineficiența măsurilor de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale.

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

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

5. Infecțiile asociate asistenței medicale reprezintă o problemă de sănătate publică în România .

Numărul extrem de redus de infecții asociate asistenței medicale comunicate reprezintă o barieră importantă în cunoașterea dimensiunilor și caracteristicilor reale ale acestui fenomen în România. Introducerea sistemului național de supraveghere al infecțiilor cu *Clostridium difficile* a determinat o mai bună raportare a acestui tip de infecții. Elaborarea și implementarea unei strategii complexe, cu intervenții dedicate fiecărei verigi a procesului de generare și multiplicare a infecțiilor asociate asistenței medicale (abordare în echipă multidisciplinară, activități de pregătire și conștientizare a importanței identificării, a unei politici de utilizare judicioase a antibioticelor, dezinfectantelor, alocare de bugete dedicate,

angajarea de personal, formare profesională în domeniu, etc.) rămâne o prioritate care nu se poate concretiza decât prin intermediul unei strategii multimodale cu programe de supraveghere unitare axate pe ținte multiple.