

Institutul National de Sanatate Publica

CARMIN-ROM 2016

**Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și
Infecții Nosocomiale în România – 2016**

Anul 2018

ISSN 2537-1541, ISSN-L 2537-1541

INTRODUCERE

Autori

Gabriel Adrian Popescu

Roxana Șerban

Andreea Niculcea

Următoarele persoane/institutii 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.

Personalul din laboratoarele participante la colectarea date privind rezistența bacteriană la antibiotice în cadrul rețelei EARS-Net.

Personalul serviciilor de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale din spitalele participante la supravegherea infecțiilor asociate asistenței medicale în sistem sentinelă Colegii de la INSP-CNSISP care 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; 2017. ESAC-Net surveillance data November 2017
- ESAC-Net Interactive Database. Accesat la 25.01.2018 la adresa de internet: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/database.aspx>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- 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.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Exploring opportunities for support in healthcare-associated infections – Romania, 4–7 July 2016. Stockholm: ECDC; 2017.

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*, infecții cel mai adesea asociate îngrijirilor medicale
- Rezistența bacteriană reduce alternativele terapeutice ale infecțiilor, în primul rând în cazul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale (IAIM), ceea ce face tratamentul lor mai dificil și cu un risc de evoluție nefavorabilă mai ridicat
- IAIM reprezintă zona cea mai vizibilă a manifestării rezistenței microbiene la antibiotice; 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 IAIM presupune utilizarea mai frecventă a unor antibiotice de rezervă; se amplifică astfel nivelul rezistenței microbiene față de acestea.

Considerăm că prin prezentarea datelor anului 2016 vom avea o imagine a efectelor pe care le pot avea campaniile de informare și dezbaterile mult mai frecvente despre antibiotice, despre rezistența bacteriană și despre IAIM în mediu medical, în media și în cadrul populației generale. Accidentul tragic de la Colectiv, scandalul Hexipharma și ceea ce a urmat a generat acest interes pentru o temă până atunci adesea trecută sub tăcere și ar trebui să constituie un imbold major pentru o atitudine mult mai judicioasă în această privință.

REZUMAT

Raportul CARMIN 2016 însumează principalele date accesibile privind consumul de antibiotice, rezistența bacteriană și infecțiile nosocomiale în România. Alături de prezentarea datelor pentru anul 2016, raportul identifică și tendințe evolutive așa cum rezultă din compararea acestor rezultate cu cele obținute în perioada 2011-2015.

Consumul de antibiotice. Consumul total de antibiotice a fost de 30,50 DDD/1000 loc/zi, reprezentând prima scădere semnificativă pentru perioada 2011-2016, cu 11,2% față de 2015, anul cu cel mai ridicat consum; la nivel european această valoare a consumului ne coboară de pe locul al 2-lea pe locul al 4-lea, în urma Greciei, Ciprului și Franței. Primele trei grupe de antibiotice utilizate au rămas penicilinele – 52,5%, cefalosporinele – 16,2% și chinolonele – 11,2%. Indicele de utilizare a antibioticelor cu spectru larg a atins valoarea de 16,6, o creștere de 2,6 ori față de 2011, cu tendință certă de creștere pe intervalul 2011-2016, $R^2=0,97$. Consumul de antibiotice cu risc major de a declanșa infecții cu *Clostridium difficile* (ICD) este încă la un nivel ridicat, 8,25 DDD/1000loc/zi, înregistrând o scădere de 0,37 DDD/1000loc/zi față de anul precedent; exprimat prin ponderea în consumul total de antibiotice se menține un trend crescător pentru perioada 2011-2016: de la 22,2% în 2011 la 27,1% în 2016, $R^2=0,67$. Principalele modificări în raport cu anii anteriori au fost: reducerea consumului total de antibiotice, cu contribuția majoră a componentei de antibiotice orale (diminuarea eliberării fără prescripție în farmaciile cu circuit deschis și campaniile de informare derulate pe parcursul anului au contribuit la această evoluție); scăderea mai accentuată a consumului de antibiotice cu spectru îngust: peniciline și tetraciline, o scădere și a consumului unor antibiotice puternic inductoare de rezistență bacteriană și dismicrobisme: cefuroximă, ceftriaxonă nu însă și pentru chinolone; creșterea consumului de antibiotice "de salvare", carbapeneme și vancomicină și stabilizarea celui de colistin (a coborât de la al 2-lea la al 7-lea loc între statele europene).

Rezistența bacteriană la antibiotice. Rezultatele au fost obținute prin analiza tulpinilor izolate de la pacienți cu infecții invazive (hemoculturi și culturi LCR), îngrijiiți în 15 spitale din România. S-au înregistrat unele modificări, în special legate de rezistența bacteriilor implicate mai frecvent în infecții comunitare, parțial explicabile prin reducerea consumului de antibiotice în 2016. Dintre problemele existente câteva pot fi considerate majore: a) MRSA este pentru al cincilea an consecutiv la cel mai ridicat nivel dintre statele europene participante la EARS Net, deși în scădere, la 50,6% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; este un nivel de 3,7 ori mai ridicat față de media ponderată pentru toate statele participante (pe fondul tendinței generale de scadere a ponderii MRSA în Europa, Romania a rămas în 2016 singurul stat care depășește 50%). Aceasta situație se poate explica prin consumul mare de beta-lactamine și prin insuficiența măsurilor de control al infecțiilor în unitățile medicale. b) O problemă emergentă privind rezistența la antibiotice a cocilor Gram pozitivi este rezistența la glicopeptide a *Enterococcus faecium* (VRE); în intervalul 2012-2016, aceasta a crescut de la 2,9% la 40%, $R^2=0,97$, ceea ce reprezintă al treilea nivel dintre statele europene, după Cipru și

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* 58,8% rezistență la carbapeneme și 53,4% multirezistență bacteriană (cele mai ridicate niveluri raportate de statele EARS Net), pentru *Acinetobacter baumannii* rezistența la carbapeneme a fost de 85,3% iar multirezistența 84,5% (al 3-lea, respectiv al 2-lea loc între statele EARS Net), iar izolatele de *Klebsiella pneumoniae* cu sensibilitate diminuată la carbapeneme au crescut în cinci ani de la 15% la 37,1% (al 2-lea loc între statele EARS Net). Una dintre foarte puținele alternative active pentru aceste specii bacteriene rămâne colistinul; față de acesta s-a înregistrat 63,4% rezistență pentru izolatele de *Klebsiella pneumoniae* rezistente la carbapeneme. d) Multirezistența la antibiotice a principalelor *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) s-a menținut la nivel ridicat: 11,7%, respectiv 55,2% (al 4-lea și respectiv al 2-lea nivel între statele EARS Net). e) reflectând situația din infecțiile comunitare, sunt consemnate niveluri ridicate de rezistență pentru *S pneumoniae*, 38,5% la macrolide și *E coli*, 30,8% la chinolone (al 2-lea și respectiv al 9-lea nivel între statele EARS Net). În ceea ce privește evoluțiile favorabile: a) reducere rezistenței MRSA, stabilizarea rezistenței *E coli* la antibioticele analizate și a *S pneumoniae* la penicilina; b) Diferențele regionale ale MRSA, ale rezistenței *K pneumoniae* și *E coli* s-au estompat, prin măsuri de limitare a circulației și utilizare mai judicioasă a antibioticelor acolo unde nivelurile fuseseră semnificativ mai mari.

Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) rămân și în 2016 o patologie mult subestimată în România, cu o incidență medie calculată de 0,44% din totalul pacienților externi, pe baza raportărilor statistice a majorității spitalelor din România. Începând cu august 2014 a fost implementat un sistem național de supraveghere a infecțiilor cu *Clostridium difficile* (ICD) care a determinat și o creștere a numărului de infecții nosocomiale comunicate. Pe parcursul anilor 2015-2016 acest fenomen s-a accentuat, ajungându-se ca 35,2% dintre cazurile de IAAM raportate să aibă localizare digestivă, iar numărul de IAAM raportate să crească cu 52,2% față de anul 2014. Subraportarea IAAM este demonstrată și de numărul mai mic de IAAM digestive față de cel al ICD asociate asistenței medicale. În anul 2016 au fost raportate 9340 cazuri de ICD îngrijite în spitale, cu 60% mai mult față de anul 2015. Totuși subraportarea există și în cadrul acestui sistem de supraveghere, având în vedere nivelul mult prea redus al recidivelor (6,4%).

Concluzii: Consumul de antibiotice a scăzut semnificativ în anul 2016, pe seama celor de administrare orală; nu s-a constatat o reducere a ponderii reprezentate de antibiotice cu risc sporit de inducere a ICD și de selectare a rezistenței bacteriene. Nivelurile rezistenței bacteriene la antibiotice au crescut pentru germeii cu circulație majoritar spitalicească și au rămas relativ constante pentru germeii cu circulație importantă comunitară. Nivelul MRSA a scăzut, dar rămâne cel mai ridicat din statele Uniunii Europene. Insuficiența măsurilor de limitare a transmiterii interumane de bacterii (multi)rezistente contribuie la accentuarea acestor probleme. Există o tendință de creștere a raportării ICD și IAAM la nivel național, dar progresele sunt încă limitate. Aceste fenomene se regăsesc în diverse regiuni ale țării.

REZULTATE

1. Consumul de antibiotice

Datele de consum total de antibiotice utilizate pentru acest raport au fost obținute de către IMSHealth, societate privată de cercetare de piață; în paralel au fost disponibile și date privind rambursarea antibioticelor furnizate de CNAS. În paralel, datele de consum din alte state europene au fost disponibile pentru anii 2011-2016, așa cum figurează în bazele de date ale ESAC-Net (1)

Am preferat să menținem și pentru anul 2016 tratarea consumului de antibiotice fără diferențierea dintre consumul atribuit farmaciilor de spital și cel atribuit farmaciilor cu circuit deschis, întrucât persistă incertitudinile în privința identificării corecte a cantităților de antibiotice utilizate în spitale și a celor utilizate în ambulatoriu. Pentru încadrarea consumului de antibiotice drept ambulatoriu, respectiv spitalicesc, principalul factor de eroare identificat este **eliberarea de antibiotice de uz spitalicesc prin farmaciile cu circuit deschis..**

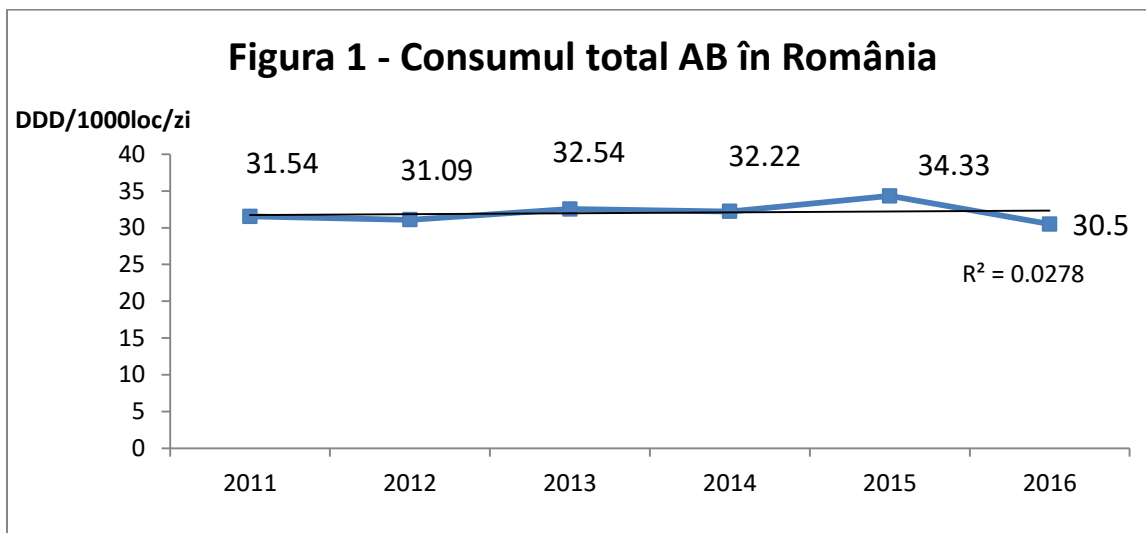
Din cauza acestei situații, analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai păstra diferențierea ambulatoriu versus spitalicesc; de altfel, și raportarea către ESAC Net a datelor 2011-2016 s-a efectuat cu date cumulate.

Preliminarii tehnice:

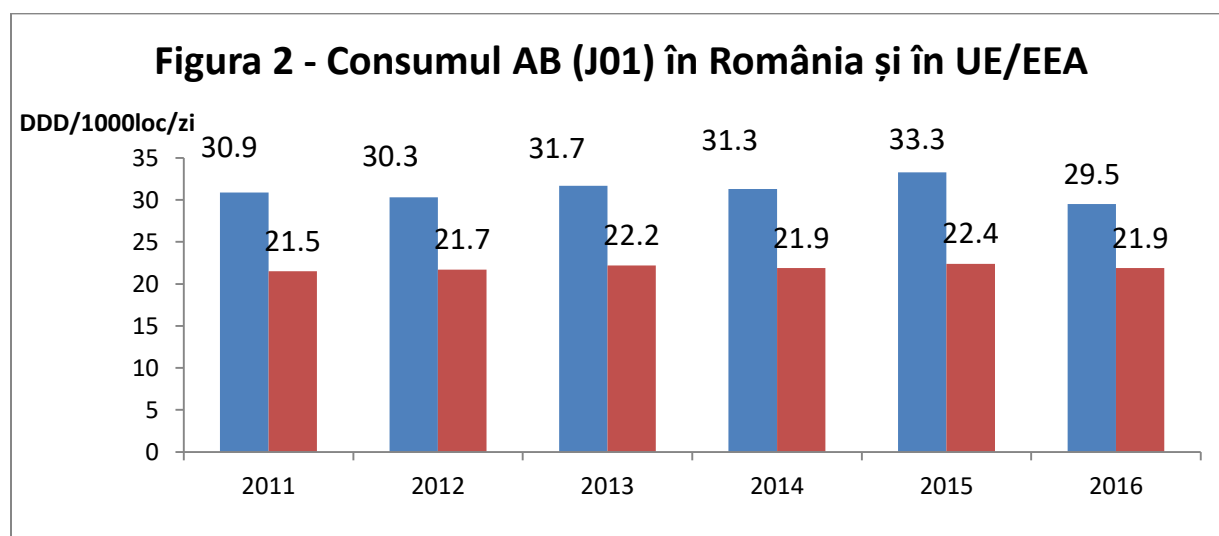
- cantitatea de antibiotice utilizată a fost exprimată în DDD (defined daily dose)/1000 loc/zi; pentru fiecare antibiotic a fost folosită valoarea DDD-ului din versiunea 2016 a ATC/DDD
- analiza a fost efectuată asupra consumului total de antibiotice, fără a mai ține seama de diferențierea spital versus 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 (8 antibiotice de utilizare parenterală și unul de administrare orală) a fost utilizată valoarea de rambursare, existând probabil deficiențe de colectare ale datelor de vânzare
- au fost incluse între antibacteriene și câteva medicamente care nu sunt încadrate în categoria J a clasificării ATC, respectiv: rifaximina, fidaxomicina, nifuroxazid și metronidazol de administrare orală
- calculele au fost efectuate considerând populația României de 19, 76 milioane de locuitori la 1 iulie 2016, conform Eurostat
- 30 de state au comunicat către ESAC-Net volumul consumului lor de antibiotice pentru anul 2016: statele membre UE, Norvegia și Islanda.

A. Consumul total de antibiotice

Pentru anul 2015, consumul total de antibiotice a fost de 30,5 DDD/1000 loc/zi, în scădere cu 11,2% față de anul precedent. Tendința crescătoare a acestui indicator pentru perioada 2011-2015 a fost anulată de scăderea consumului din 2016 (figura 1).



În această perioadă datele ESAC Net indică faptul că nivelul consumului din România a fost între primele patru state pentru fiecare an în parte. În anul 2016, consumul antibioticelor din categoria J01 în România depășea cu 34,7% media europeană (figura 2), iar dintre toate statele care au raportat date, doar Grecia, Cipru și Franța au înregistrat consumuri mai mari (32,5-38,7 DDD/1000loc/zi).

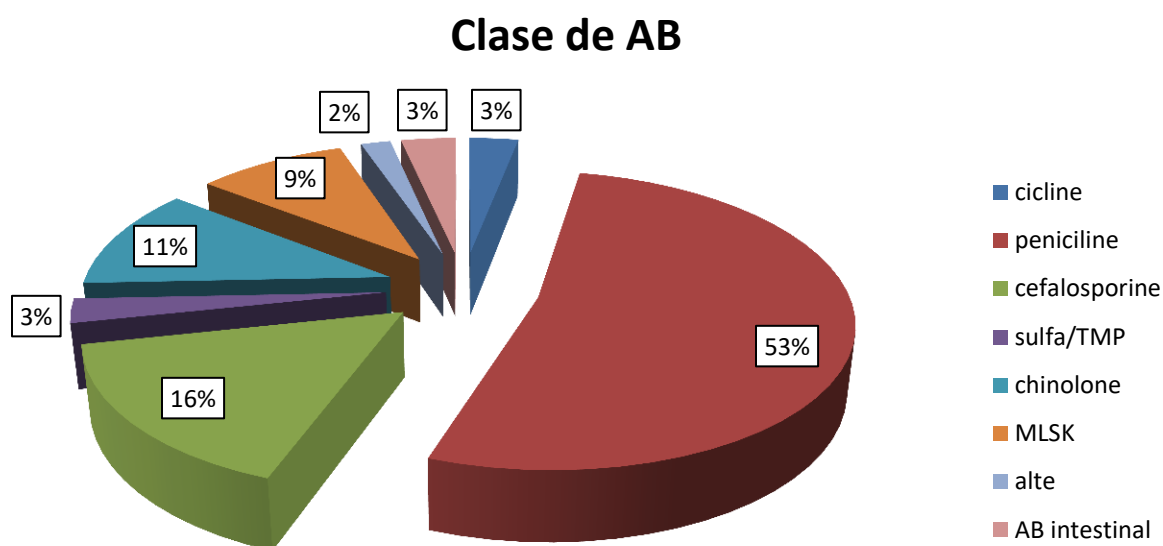


B. Consumul diferitelor clase de antibiotice

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

- Tetraciline (J01A) – 0,93 DDD/1000loc/zi
- Peniciline (J01C) – 15,99 DDD/1000loc/zi
- Alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 4,94 DDD/1000loc/zi
- Sulfamide și trimetoprim (J01E) – 0,81 DDD/1000loc/zi
- Macrolide și lincosamide (J01F) – 2,81 DDD/1000loc/zi
- Chinolone (J01M) – 3,42 DDD/1000loc/zi
- Alte antibacteriene (J01X) – 0,26 DDD/1000loc/zi;
- Antibiotice rar folosite (fenicoli, aminoglicozide, altele) – 0,30 DDD/1000loc/zi
- Antibiotice neresorbabile sau cu indicație pentru infecții digestive (din A07, metronidazol oral) – 1,04 DDD/1000 loc/zi

Figura 3. Categoriile de antibiotice utilizate în România



Analiza în interiorul fiecărei categorii de antibiotice indică următoarele:

a. Tetraciline (J01A)

În perioada 2011-2016 se constată o scădere continuă a ponderii ciclinelor din totalul antibioticelor utilizate, de la 4,26% în 2011 la 3,05% în 2016. Valoarea consumului de ciclone raportat la numărul de locuitori a scăzut cu 30,6% în perioada 2011-2016, de la 1,34 DDD/1000 loc/zi la 0,93DDDD/1000loc/zi, cu o tendință descrescătoare constantă, $R^2=0,94$ (figura 4).

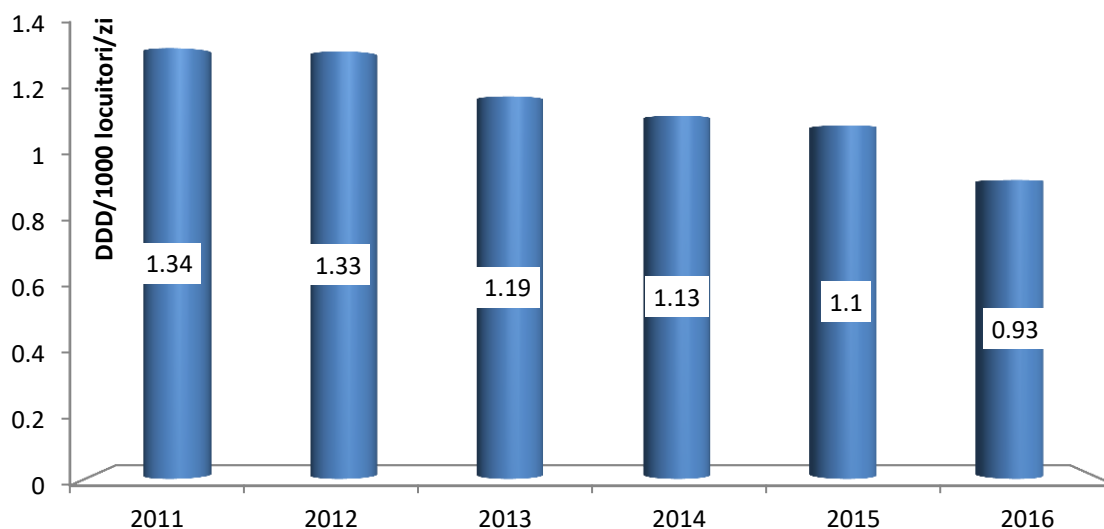
Pentru anul 2016, nivelul consumului de ciclone este al 24-lea dintre cele 29 state care au raportat consum de tetraciline în cadrul sistemului de supraveghere ESAC Net.

Această situație este una nedorită, deoarece ciclonele 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 tetraciline 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.

Antibioticul cel mai frecvent utilizat a fost doxiciclină, cu 78,4% din totalul clasei, situație asemănătoare celei din alte state europene. În România, la această dominație contribuie și absența aproape totală a consumului de minociclină.

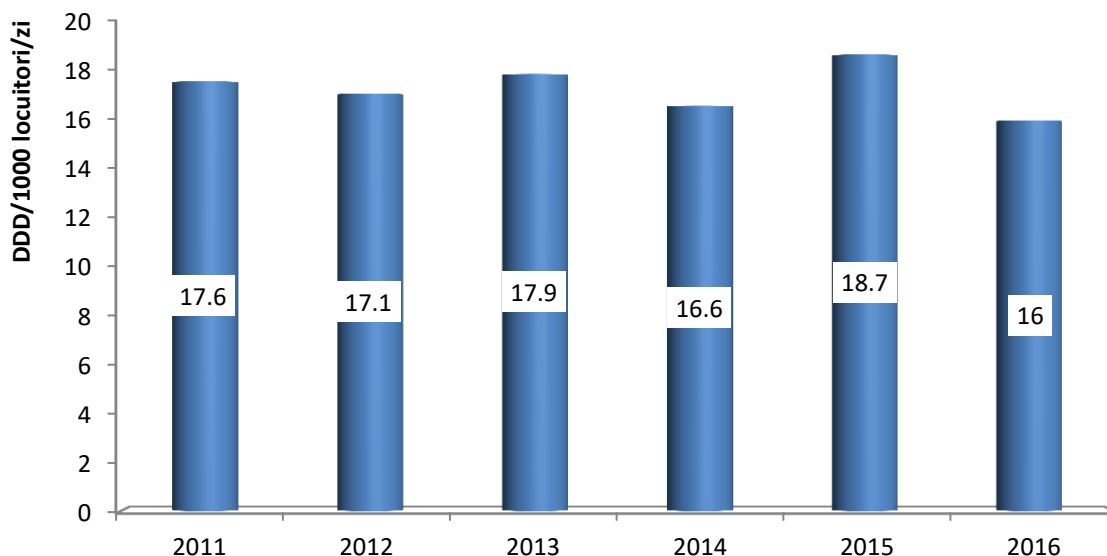
Figura 4 – Dinamica utilizării ciclonei în România



b. Peniciline (J01C)

Consumul total de peniciline în anul 2016 a fost de 15,99 DDD/1000loc/zi, cu 2,7 DDD/1000 loc/zi mai puțin față de anul anterior. Totuși, consumul de peniciline reprezintă în continuare mai mult de jumătate din consumul total de antibiotice din România (52,46%). Cu acest nivel, consumul de peniciline raportat la numărul de locuitori depășește semnificativ media europeană, fiind al patrulea cel mai ridicat dintre cele raportate pentru anul 2016 (în urma Franței, Greciei și Italiei). De altfel, în perioada 2011-2016 România s-a situat în mod constant printre primele patru state cu cele mai mari consumuri de peniciline.

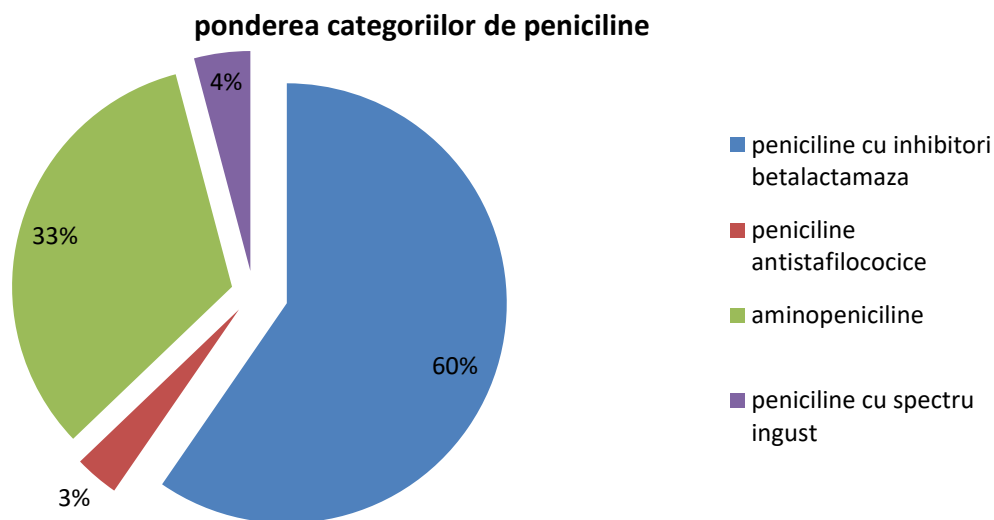
Figura 5 – Dinamica utilizării penicinelor în România



Distribuția pe subcategorii este reprezentată în figura 6.

- J01CR (peniciline legate cu inhibitori de beta-lactamaze: amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam): 9,53 DDD/1000locuitori/zi
- J01CA (aminopeniciline): 5,28 DDD/1000 locuitori/zi
- J01CE (peniciline cu spectru îngust: penicilina V și similare, sensibile la acțiunea penicilinazelor): 0,66 DDD/1000 loc/zi
- J01CF (peniciline antistafilococice - oxacilina): 0,52DDD/1000 loc/zi

Figura 6 – Penicilinele utilizate în România în 2016



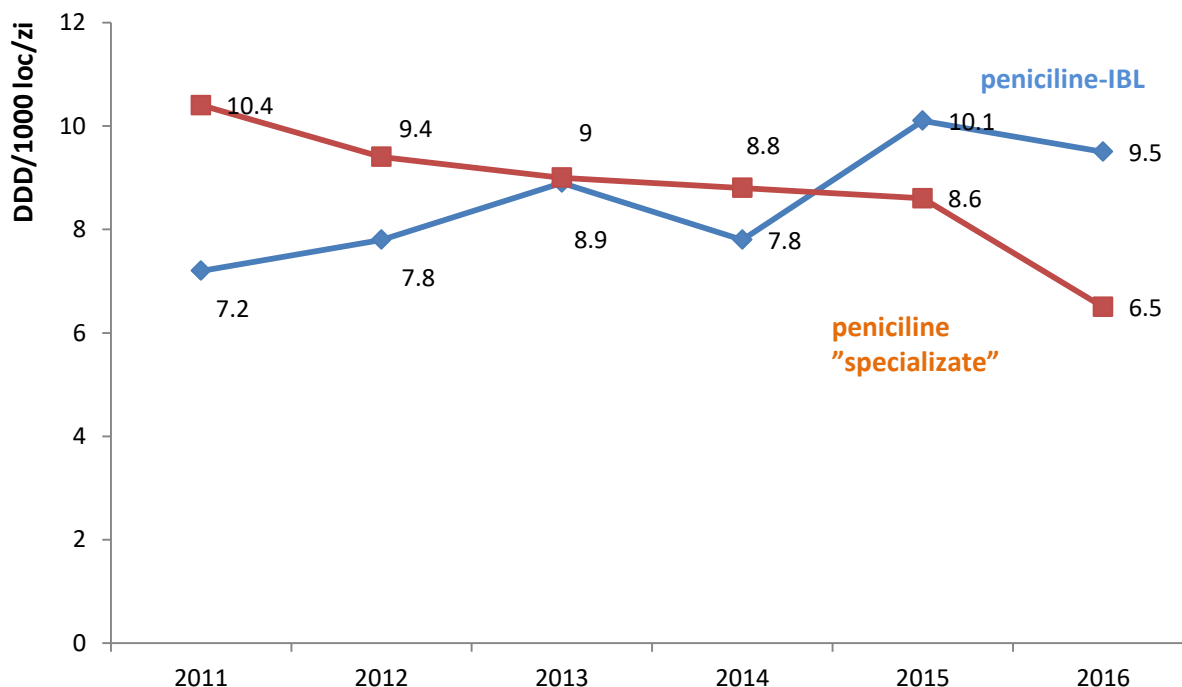
Dintre toate penicilinele utilizate cele mai multe sunt peniciline cuplate cu inhibitori de beta-lactamaze (mai ales amoxicilină-acid clavulanic), cu spectru mai larg față de celelalte peniciline. Chiar dacă în scădere cu 0,53 DDD/1000loc/zi față de anul precedent, ele au reprezentat un procent mai mare din totalul consumului de peniciline (60% în anul 2016 față de 54% în anul 2015). Pentru anul 2015, datele ESAC Net ne plasează pe al patrulea loc în Europa la consumul acestui grup de peniciline (în urma Italiei, Portugaliei și Ciprului). Evoluția din perioada 2011-2016 a fost crescătoare: de la 40,9% (2011) la 60% (2016) din totalul penicinelor, respectiv de la 7,22 DDD/1000loc/zi (2011) la 9,53 DDD/1000loc/zi (2016), cu un maxim atins în anul 2015, $R^2=0,68$. 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 6,5 DDD/1000loc/zi, $R^2=0,84$.

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).

În schimb o explicație ar putea-o constitui prejudecata conform căreia penicilina , oxacilina și ampicilina sunt antibiotice desuete.

Figura 7 – Evoluția consumului diferitelor categorii de peniciline în perioada 2011-2016



c. Alte beta-lactamine (J01D)

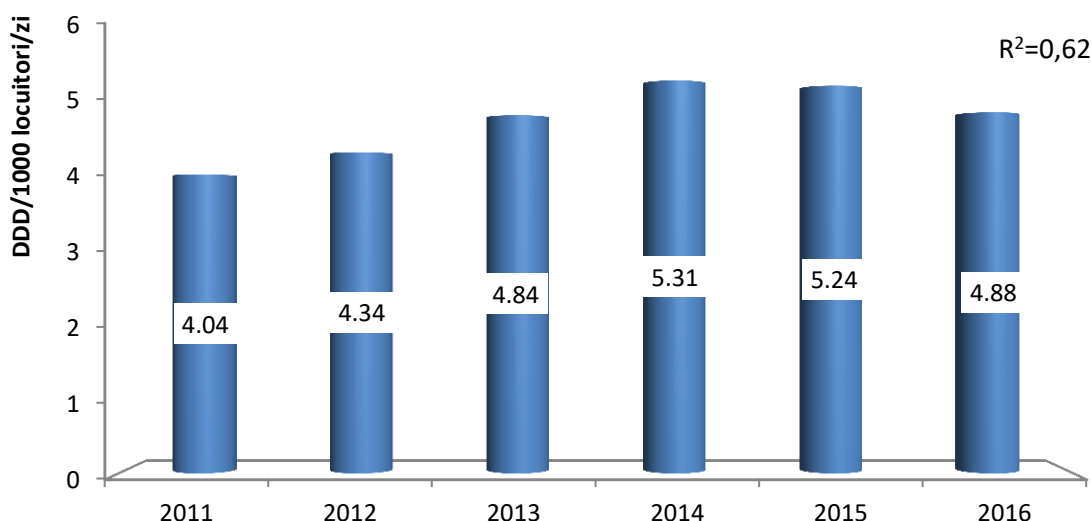
Celelalte beta-lactamine (cefalosporine și carbapeneme) au însumat 4,94DDD/1000loc/zi, reprezentând 16,2% din totalul consumului de antibiotice din România în 2016, ceea ce le menține drept a doua categorie cea mai folosită de antibiotice la noi. Consumul de cefalosporine a fost al patrulea cel mai ridicat dintre statele UE/EEA, indicând o calitate mai scăzută a utilizării antibioticelor. Deși s-a înregistrat o ușoară scădere față de 2014-2015, se menține tendința de creștere a utilizării cefalosporinelor pe intervalul 2011-2016, $R^2=0,62$ (figura 8).

Distribuția pe categorii a cefalosporinelor utilizate în anul 2016 a fost:

- cefalosporine de generația 1: 0,24 DDD/1000 loc/zi (4,9% din total) – loc 8 între statele din rețeaua ESAC Net
- cefalosporine de generația 2-a: 3,44 DDD/1000 loc/zi (70,5% din total) - loc 5 între statele din rețeaua ESAC Net
- cefalosporine de generația a 3-a: 1,18 DDD/1000locuitori/zi (24,2% din total) – loc 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 5300 DDD (sub 0,001 DDD/1000loc/zi)

Figura 8 – Dinamica utilizării cefalosporinelor în România

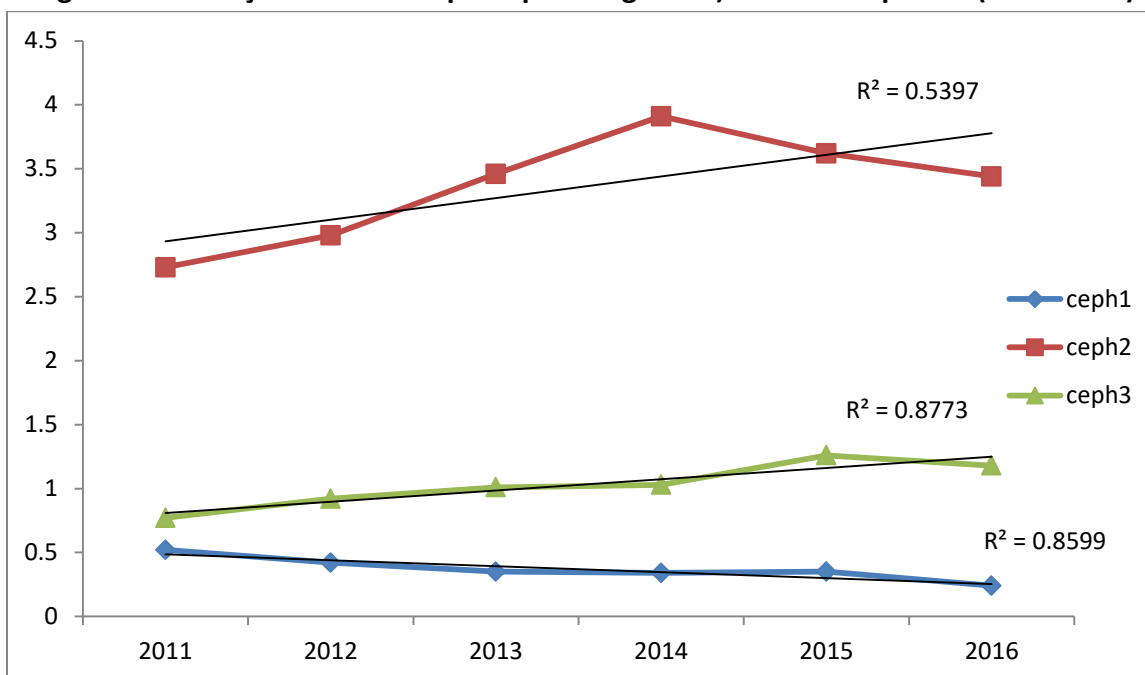


Asemenea penicinelor, și în cadrul categoriei cefalosporinelor are loc un proces nedorit de trecere de la utilizarea de antibiotice cu spectru îngust la unele cu spectru mai larg (figura 9). Per ansamblu consumul total de cefalosporine a crescut semnificativ în perioada 2011-2016, pe

seama utilizării cefuroximei și a ceftriaxonei, dar în anul 2016 au existat scăderi ale consumului ambelor antibiotice, cu 0,13DDD/1000loc/zi, respectiv cu 0,03DDD/1000loc/zi față de anul anterior. Această situație contribuie și mai mult la selectarea de germeni cu probleme serioase de rezistență la antibiotice (de ex *Enterobacteriaceae* producătoare de ESBL).

În 2016 se constată pentru prima dată și o scădere a consumului de cefoperazonă-sulbactam, un antibiotic care nu este folosit în marea majoritate a statelor UE/EEA și care produce probleme serioase legate de selecția de germeni rezistenți, fără a aduce în schimb un beneficiu clinic sporit față de antibiotice cu spectru de activitate mai îngust.

Figura 9 – Evoluția consumului principalelor generații de cefalosporine (2011-2016)



Carbapenemele sunt antibiotice de salvare pentru infecțiile severe cu bacili Gram-negativi. De aceea, utilizarea lor este urmărită cu atenție la nivel mondial, astfel încât să se poată interveni pentru limitarea erodării eficienței lor. În anul 2016, ECDC a publicat un *policy briefing* privind emergența rezistenței bacteriene la antibiotice de salvare și necesitatea de a interveni pentru a stopa această evoluție; carbapenemele și colistinul sunt antibioticele la care face referire acest document (2). În România consumul de carbapeneme a fost în 2016 de 0,059 DDD/1000 loc/zi, în creștere de 2,56 ori față de anul 2011 (figura 10); este primul an în care nivelul consumului în România depășește media UE/EEA și ne plasează pe locul 9-10 între statele ESAC Net. Tendință crescătoare semnificativă pe intervalul 2011-2016 a înregistrat-o meropenemul; pentru celelalte tendința crescătoare este mai puțin evidentă (figura 11). Evoluția consumului fiecărei carbapeneme reflectă în bună măsură modificările de preț și modul de promovare al acestora: imipenemul a fost primul care a pierdut protecția produsului

original și pentru care au apărut generice, mai recent și pentru meropenem există generice, ceea ce a redus costul terapiei zilnice; în schimb, întrucât până în 2018 este disponibil doar produsul original pentru ertapenem, o explicație de analizat pentru creșterile consumului acestuia este eficiența promovării sale.

Figura 10 – Evoluția consumului de carbapeneme în România vs UE/EEA (2011-2016)

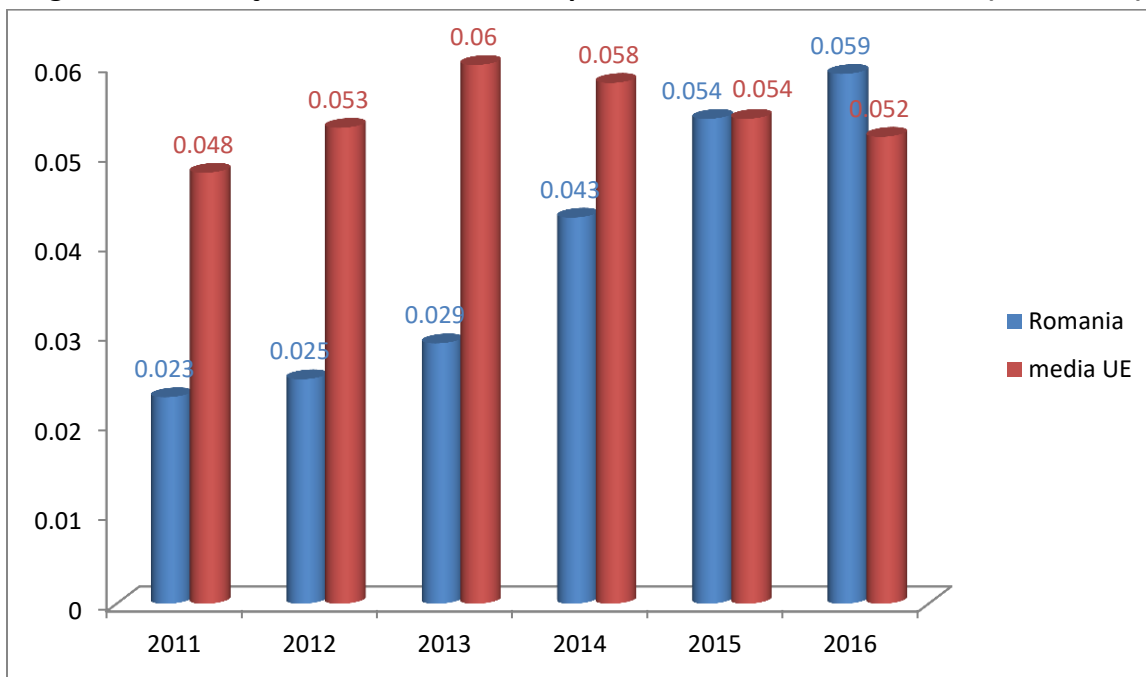
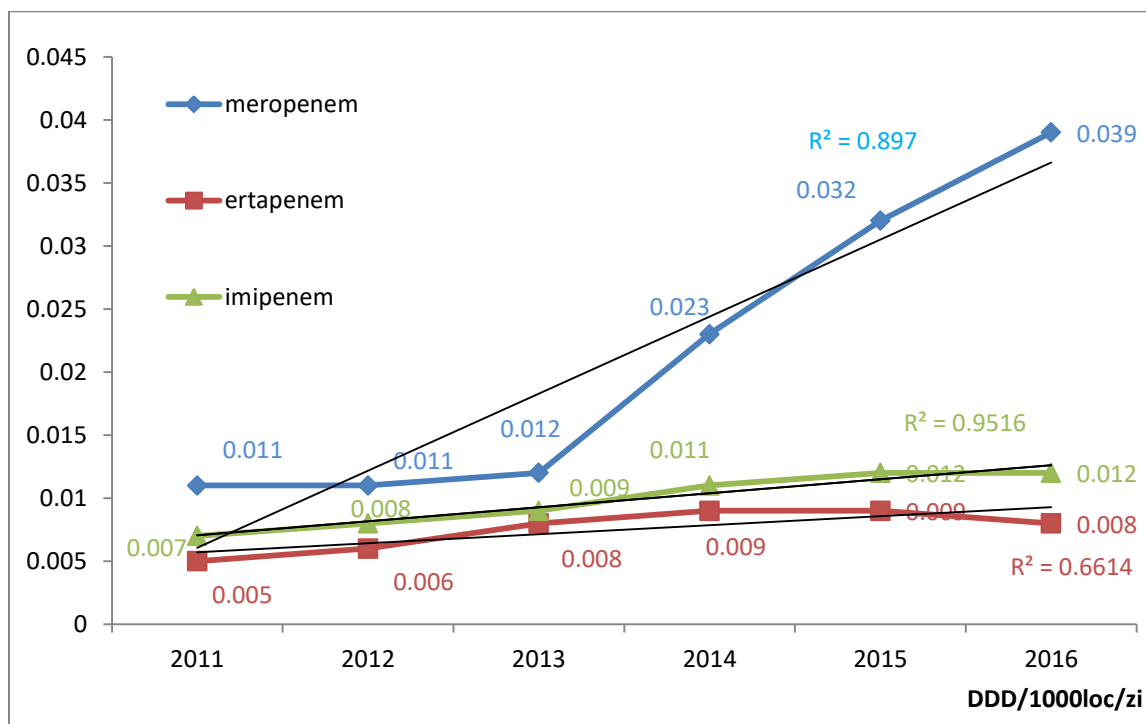


Figura 11 – Evoluția consumului diferitelor carbapeneme în România (2011-2016)

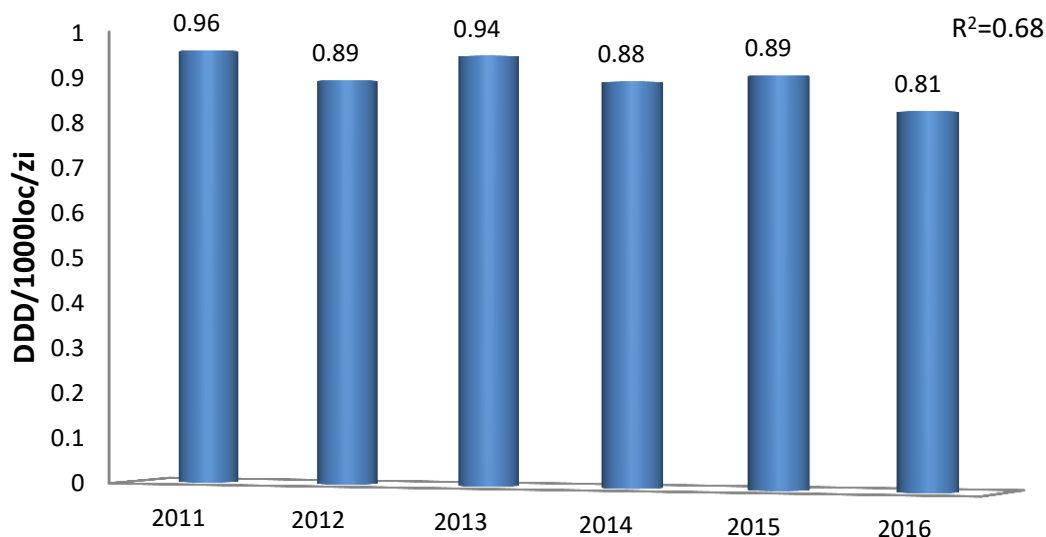


Anul 2015 a fost primul în care consumul de carbapeneme în România egalează media statelor europene; de aceea, nu creșterea volumului consumului de carbapeneme pare a fi principala cauză a procentului ridicat de *Enterobacteriaceae* producătoare de carbapenemaze, ci precaritatea măsurilor luate pentru împiedicarea transmiterii interumane a acestor germeni în condițiile unei „liberalizări” a utilizării carbapenemelor în unele unități medicale în care au fost disponibile (în special în secții de Boli Infecțioase și ATI).

d. Sulfamide și trimetoprim (J01E)

Consumul de sulfamide asociate sau nu cu trimetoprim a cunoscut un declin ușor dar constant în perioada 2011-2016 (figura 12). În anul 2016 România avea al 7-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 12 – Dinamica utilizării sulfamidelor/trimetoprimului în România

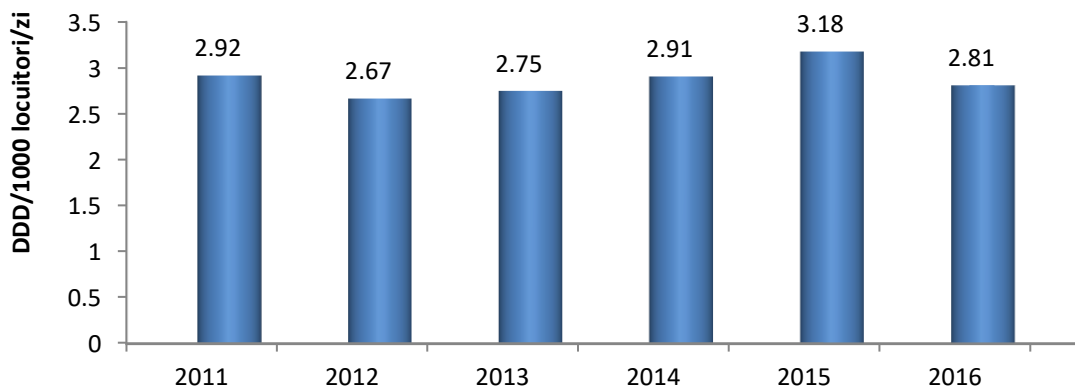


e. Macrolide și lincosamide (J01F)

Macrolidele și lincosamidele au reprezentat 9,21% din consumul de antibiotice. Această pondere le plasează pe a 4-a poziție între grupele de antibiotice analizate (după peniciline, cefalosporine și chinolone), în timp ce în majoritatea statelor europene ele sunt pe al doilea loc, după una dintre categoriile de beta-lactamine (fie peniciline, fie cefalosporine). După o tendință lent crescătoare a consumului în perioada 2011-2015, pentru prima dată în 2016 se înregistrează o scădere cu 0,37DDD/1000loc/zi (8,83% în raport cu anul precedent). Această scădere este corelată cu diminuarea utilizării produselor de administrare orală, posibil prin eliminarea parțială a utilizărilor nejustificate în infecții respiratorii și ORL. De altfel, consumul de

macrolide și lincosamide din România s-a aflat sub media europeană pentru anii 2011-2016, iar în anul 2016 înregistra al 15-lea consum dintre statele raportoare ESAC Net.

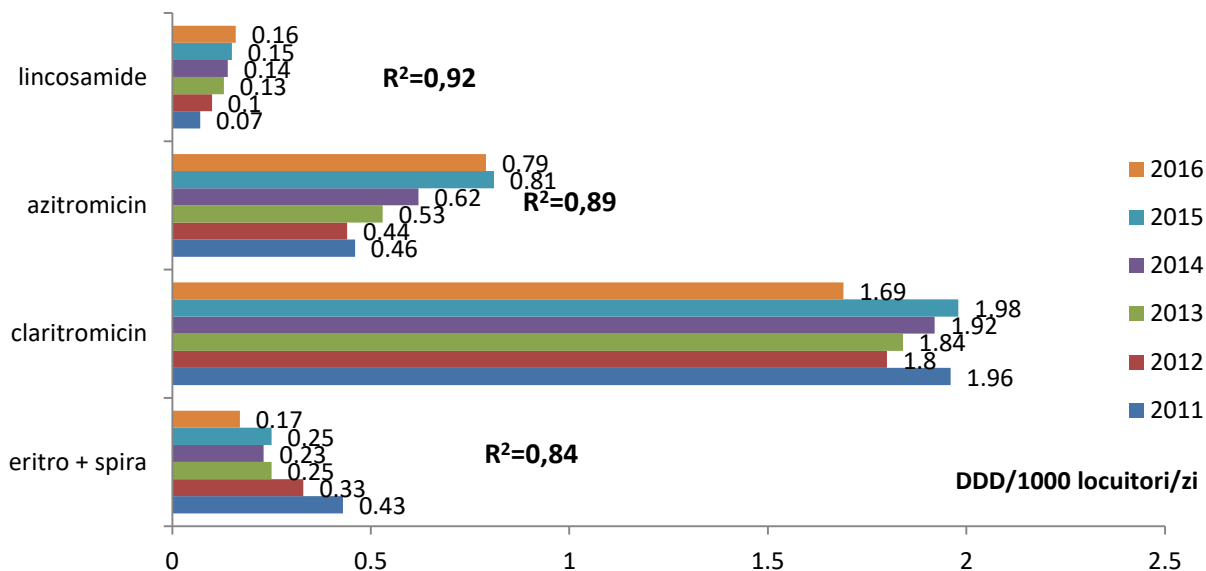
Figura 13 – Dinamica utilizării macrolidelor și lincosamidelor



Distribuția pe subcategorii este (figura 14):

- macrolide: 2,65 DDD/1000 loc/zi (94,3% din totalul categoriei)
- lincosamide: 0,16DDD/1000 loc/zi (5,7% din totalul categoriei).

Figura 14 – Evoluția consumului unor macrolide și lincosamide (2011-2016)



Subcategoriile macrolidelor au fost astfel reprezentate:

- macrolide cu durată scurtă de acțiune (eritromicină, rovamicină): 0,17 DDD/1000 loc/zi, 6,4% din totalul macrolidelor; tendința de scădere este constantă, fiind considerate antibiotice învechite

- macrolide cu durată medie de acțiune (claritromicină): 1,69DDD/1000 loc/zi (63,8% din totalul macrolidelor); claritromicina este macrolidul cu cea mai importantă scădere ba consumului, prin înocuirea sa cu azitromicină sau, mai puțin cu clindamicină, fluorochinolone antipneumococice sau doxiciclină în infecțiile în care se estimează un risc de rezistență bacteriană la macrolide
- macrolide cu durată prelungită de acțiune (azitromicina): 0,79 DDD/1000 loc/zi, 29,8% din totalul macrolidelor, menținându-se un nivel semnificativ mai ridicat față de perioada 2011-2013.

Datele existente indică încă o utilizare preferențială a claritromicinei, ceea ce reprezintă un risc suplimentar de inducere a rezistenței la întreg grupul de antibiotice macrolide-lincosamide-streptogramine-ketolide. În schimb, utilizarea macrolidelor cu durată scurtă de acțiune este tot mai redusă, 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 cu 3,42 DDD/1000loc/zi au reprezentat 11,2% din totalul consumului de antibiotice în 2016, ceea ce le situează drept a treia cea mai folosită categorie; față de anul precedent s-a înregistrat o scădere ușoară, de 0,11DDD/1000loc/zi (figura 15). Nivelul consumului este unul dintre cele mai ridicate din Europa: al 3-lea nivel de consum în anii 2011-2013 și în 2015-2016, respectiv al doilea (în urma Italiei) în anul 2014.

Dintre diversele chinolone au fost utilizate (figura 16):

- chinolone de generația 1 (acid nalidixic, norfloxacină): 0,78 DDD/1000 locuitori/zi (23,1%)
- chinolone "sistemice" de a 2-a generație (ciprofloxacina, ofloxacină, levofloxacina): 2,58 DDD/1000loc/zi (75,4%)
- chinolone "sistemice" antipneumococice (moxifloxacina): 0,05DDD/1000loc/zi (1,5%).

O încadrare perfectă a chinolonelor în generații este imposibil de realizat. Am adoptat pentru acest an clasificarea chinolonelor folosită de ESAC Net, care include levofloxacina în generația a 2-a și nu în cea de a 3-a; argumentele în favoarea acestei modificări sunt: posibilitatea utilizării levofloxacinei în infecții urinare (și nu doar în infecții respiratorii și în sfera ORL) ceea ce se

reflectă în tendința de înlocuire în prescripții a ciprofloxacinei cu levofloxacină (după apariția genericilor de levofloxacină) și efectul mai redus antipneumococic al levofloxacinei în raport cu chinolonele antipneumococice.

Figura 15 – Dinamica utilizării de chinolone în România

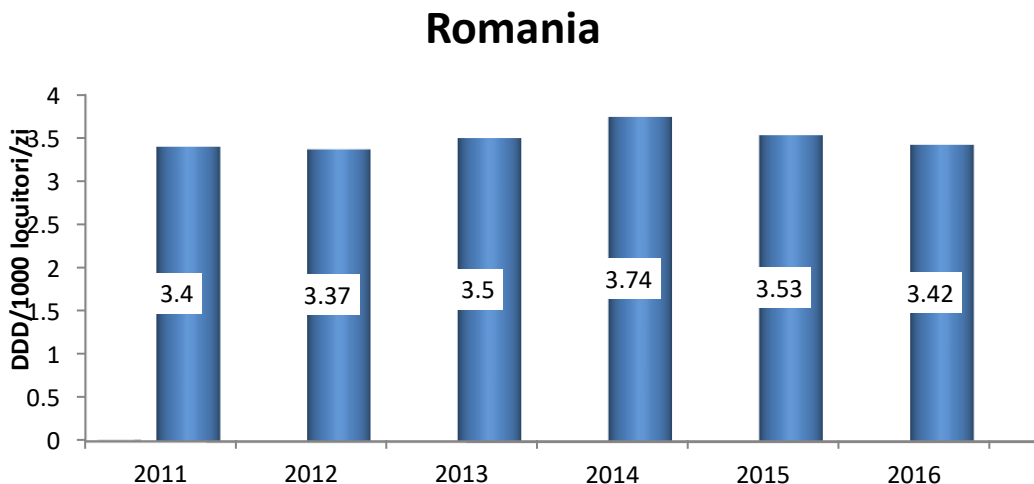
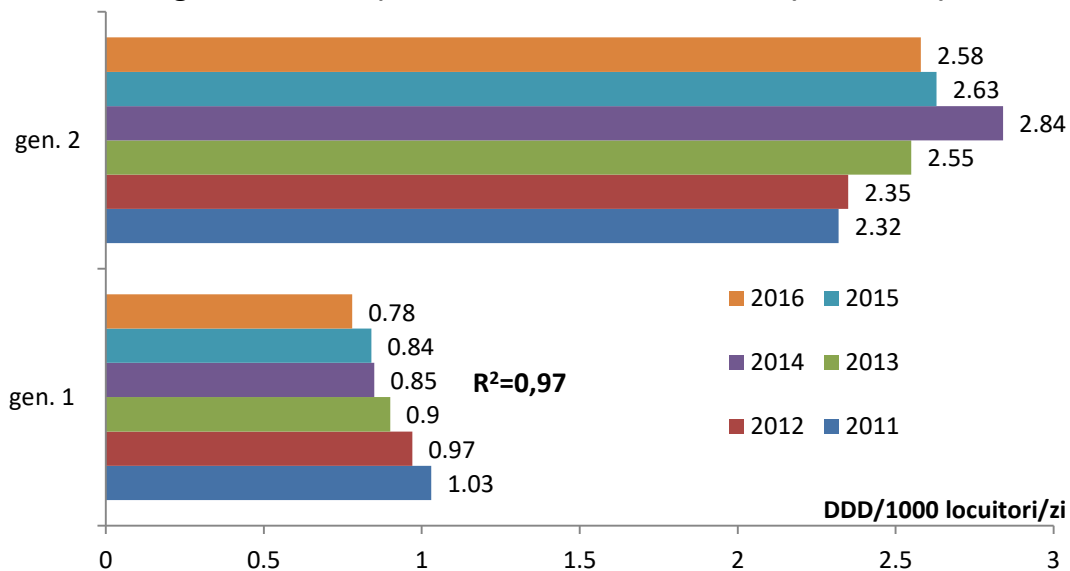


Figura 16 – Evoluția consumului unor chinolone (2011-2016)



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

Se menține o tendință de scădere continuă a consumului de chinolone de prima generație, $R^2=0,97$; în schimb consumul chinolonelelor din generația a 2-a nu și-a menținut tendința crescătoare, scăzând în special pe seama chinolonelelor de administrare orală. Dintre toate chinolonelele în uz, ciprofloxacina a rămas cea mai utilizată: 1,47 DDD/1000loc/zi (43% din totalul

clasei), în scădere față de anul precedent. În paralel se constată creșterea constantă a utilizării levofloxacinii: de la 0,24 DDD/1000 loc/zi (2011) la 0,87 DDD/1000 loc/zi (2016), $R^2 = 0,96$.

g. Alte antibiotice

- Aminoglicozide (J01G): consumul total de aminoglicozide în 2016 a fost de 0,29 DDD/1000 loc/zi (0,95% din totalul consumului de antibiotice). A continuat scăderea utilizării acestor antibiotice. Pentru întreaga perioadă 2011-2016 s-a înregistrat o scădere de 37% a consumului acestor antibiotice, și pentru prima dată în anul 2016 România nu a mai avut cel mai ridicat consum de aminoglicozide la 1000 de locuitori dintre toate statele ESAC Net (locul al doilea după Italia). Dintre aminoglicozide, gentamicina a fost cea mai utilizată (80,5%).
- Antibiotice „urinare” (nitrofurantoinul și fosfomicina): consumul lor a fost de 0,13 DDD/1000 loc/zi în 2015, ceea ce reprezintă 0,42% din totalul consumului de antibiotice. Ele sunt principalele opțiuni de tratament pentru episoadele izolate de cistită acută și pentru bacteriuriile asimptomatice cu indicație de tratament, întrucât concentrează foarte bine urinar fără a difuza semnificativ în restul organismului. Din păcate 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 2011-2016 a existat o creștere a utilizării antibioticelor „urinare”, de la 0,05 DDD/1000 loc/zi la 0,13 DDD/1000 loc/zi, $R^2=0,99$; cu toată această creștere, în privința nitrofurantoinului (pentru care există date analizabile ale ESAC Net), România se află în 2016 pe locul 25 ca volum al consumului acestuia, ceea ce indică o rată de conformare extrem de redusă la recomandările de tratament ale infecțiilor urinare.
- Antibiotice „intestinale” (rifaximin, fidaxomicină, nifuroxazid, metronidazol) au reprezentat 3,41% din consumul total de antibiotice (1,04 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 2011-2016 a existat o creștere cu 60% a consumului acestor antibiotice, în principal prin creșterea utilizării rifaximinei; tendința crescătoare a fost semnificativă pentru cei șase 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

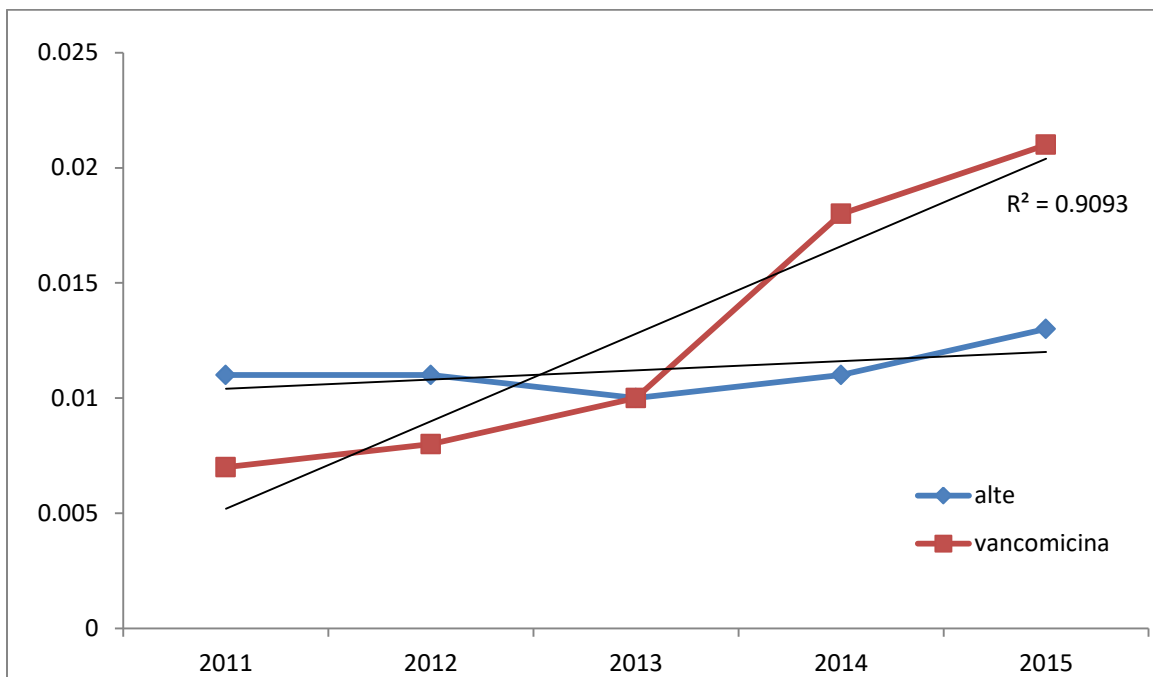
- Antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții determinate de coci Gram pozitivi multirezistenți: glicopeptide, linezolid, daptomicină, ceftarolină, TMP/SMX, rifampicină
- Antibiotice de rezervă/de salvare pentru infecții determinate de bacili Gram negativi multirezistenți: carbapeneme, piperacilină-tazobactam, 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, daptomicina, dalbavancina și ceftarolina; consumul lor total în anul 2016 a însumat 0,037 DDD/1000loc/zi, continuând o tendință de creștere evidentă pentru perioada 2011-2016, $R^2=0,93$. 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 2011-2016 creșterea de consum în acest grup a fost determinată de vancomicina (figura 17).

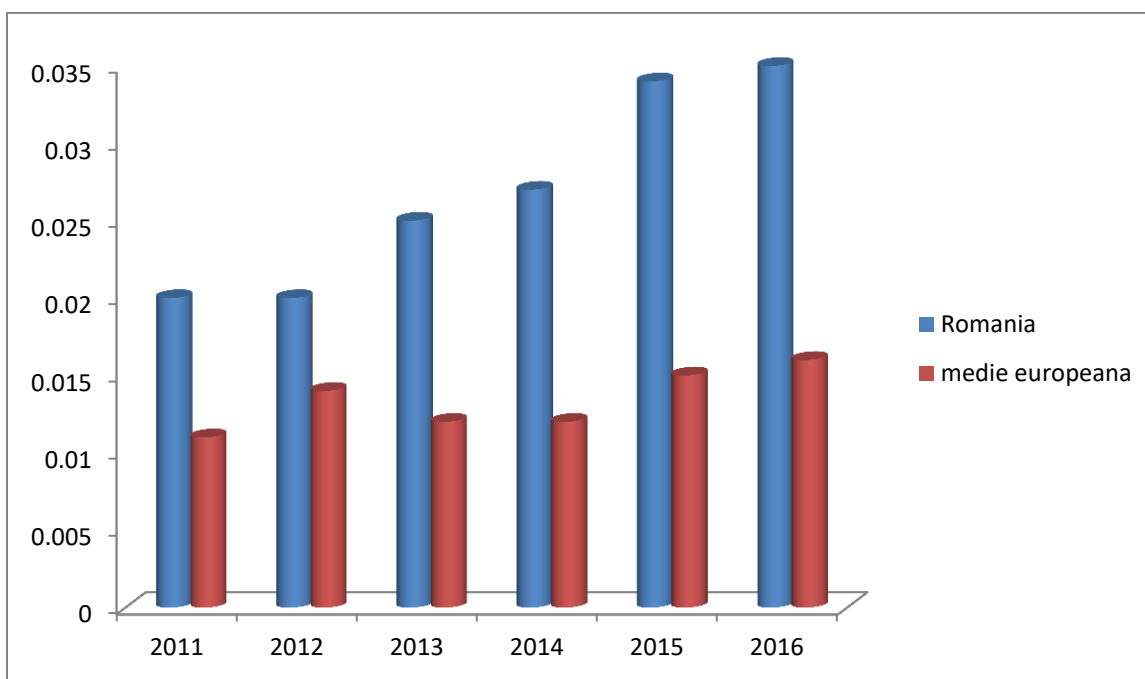
Figura 17 – Consumul de antibiotice de rezervă/salvare pentru infecții cu coci Gram pozitivi (2011-2016)



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 2011-2016, de la 0,020 DDD/1000loc/zi (2011) la 0,035 DDD/1000loc/zi, un plus de 70%, $R^2=0,94$. Pentru prima dată în 2016 consumul de colistin nu se mai situează între primele trei locuri în statele ESAC Net, coborând pe poziția a 7-a, prin creșterea consumului în alte state în care a crescut rezistența BGN la carbapeneme. Totuși, avem în continuare un consum de 2,2 ori mai ridicat față de media europeană (figura 18). 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 18 – Consumul de colistin în România și în Europa (2011-2016)



i. Utilizarea antibioticelor sistemice în funcție de calea de administrare

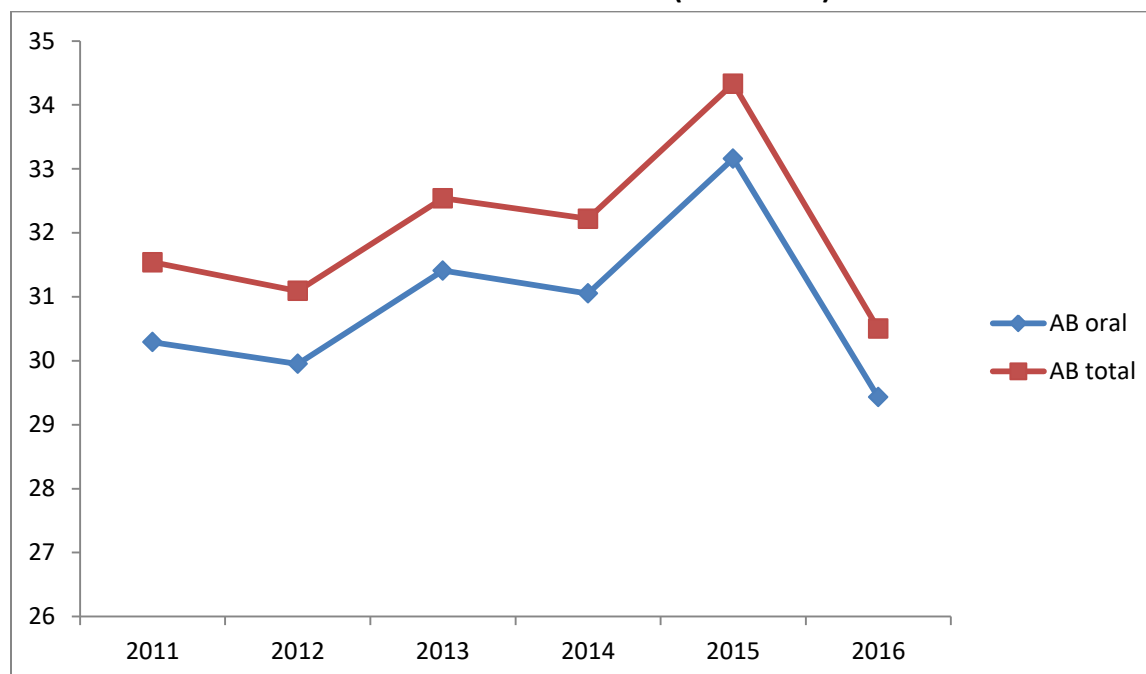
Consumul de antibiotice de administrare orală a reprezentat în perioada 2011-2016 o cotă aproape constantă de 96% (2011) - 96,6% (2015) din totalul consumului de antibiotice sistemice. De aceea, scăderea consumului de antibiotice în anul 2016 s-a realizat în cea mai mare parte prin scăderea consumului de antibiotice de administrare orală (figura 19). Este probabil ca la această evoluție să fi contribuit mai mulți factori:

- Limitarea eliberării de antibiotice fără prescripție medicală în farmaciile cu circuit deschis, de la o estimare de 21% (2010) și 20% (2013) la doar 16% (2016) din totalul antibioticelor utilizate în România, conform datelor publicate în Eurobarometrele "Antimicrobial

resistance” (ceea ce ne-a făcut să cedăm Greciei primul loc între statele Uniunii Europene în această privință)

- Campaniile de informare ale publicului și ale prescriptorilor, inclusiv ”Nu antibiotice la întâmplare”, derulată cu girul Ministerului Sănătății, care au generat o mai bună conștientizare a riscurilor legate de utilizarea antibioticelor

Figura 19 – Consumul de antibiotice sistemice în România – ponderea formelor de administrare (2011-2016)



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 2016 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 2,3% din totalul consumului de antibiotice. Consumul din anul 2015 ne plasează către jumătatea 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 nefavorabilă a calității prescrierii de antibiotice (chiar în ultimul sfert pentru cefalosporine – locul 3 și chinolone – locul 6)

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 2016 o valoare de 16,6, în creștere față de 13,2 (2015), 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, $R^2=0,97$.

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

Începând cu anul 2011 în România s-a constatat emergența ICD. Antibioticele cu cel mai mare risc de a declanșa această infecție sunt fluorochinolonele, cefalosporinele de generații 2-4, carbapenemele și clindamicina; de aceea, reducerea consumului lor este de dorit pentru a limita incidența acestor infecții. În mod contrar acestui principiu de intervenție pentru limitarea numărului de ICD, în anii 2011-2014 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; în ultimii doi ani analizați, 2015 și 2016 s-a înregistrat o ușoară scădere, la 8,62DDD/1000loc/zi și 8,25 DDD/1000loc/zi. Exprimată prin ponderea în consumul total de antibiotice (pentru a elimina impactul fluctuației consumului total) se observă însă menținerea unui trend crescător pentru perioada 2011-2016: de la 22,2% în 2011 la 27,1% în 2016, $R^2=0,67$.

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 Grigore Alexandrescu, 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 unui spital care a furnizat date în anul 2015 și un spital nou inclus).

Coci Gram-pozitivi

a. Enterococi

Enterococii fac parte dintre comensalii florei intestinale și sunt considerați germeni cu o virulență redusă. Totuși, în condiții de afectare a mecanismelor de apărare locale intestinale (inflamații cronice, intervenții chirurgicale, neoplazii intestinale) acești germeni pot cauza infecții invazive, mai ales la vârstnici: endocardite, septicemii, supurații intraabdominale. Infecțiile enterococice invazive sunt determinate aproape exclusiv de două specii, *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*. În ultimele trei decenii s-a constatat o creștere constantă a incidenței acestor infecții, fenomen cauzat de creșterea populației ce prezintă factorii de risc amintiți. Enterococii au o rezistență intrinsecă la diverse categorii de antibiotice, cum ar fi cefalosporinele și aminoglicozidele (la doze utilizate clinic); în plus, ei pot dobândi relativ facil, inclusiv prin transfer de fragmente genice de la alte specii, mecanisme de rezistență față de

peniciline, glicopeptide și aminoglicozide. Rezistența față de peniciline este cauzată cel mai adesea de modificarea proteinelor țintă (în special PBP5) și extrem de rar de producția de beta-lactamaze, ceea ce se transpune clinic în lipsa unui beneficiu al asocierilor de penicilină cu inhibitori de beta-lactamaze (ampicilină-sulbactam, amoxicilină-clavulanat) față de aminopeniciline.

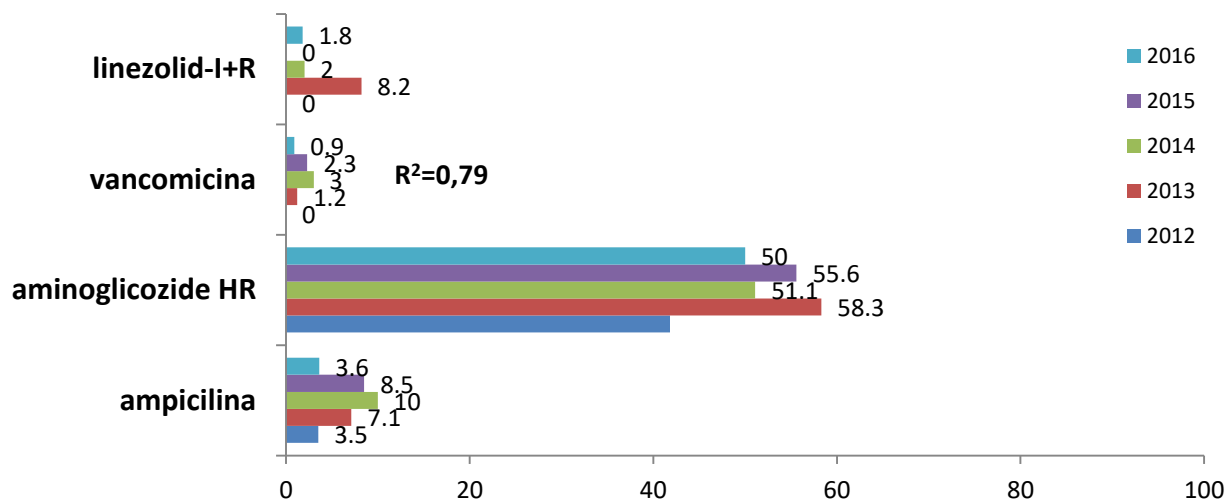
Enterococcus faecalis

În anul 2016, 14 dintre cele 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date privind germenii invazivi au identificat 112 de tulpini de *Enterococcus faecalis*. Este primul an în care nu se înregistrează o creștere a numărului de izolate față de anul precedent, dar tendința rămâne crescătoare pentru perioada 2012-2016, $R^2=0,79$.

- Nivelul sensibilității la ampicilină se menține ridicat: 96,4%, CI95% (91,2%; 98,6%)
- Rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide (pierderea completă a sinergiei cu beta-lactaminele) rămâne o constatare frecventă, un procent de 50% dintre cele 106 tulpini testate, CI95% (40,7%; 59,4%). Este cel mai ridicat nivel înregistrat în statele participante la EARS Net
- au fost comunicate două izolate cu sensibilitate diminuată la linezolid de către două spitale din Cluj (Boli Infecțioase respectiv Județean de Urgență)
- A fost identificată o tulpină cu rezistență la glicopeptide (rezistență izolată la vancomicină) la un pacient îngrijit la spitalul Grigore Alexandrescu din București.

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

Figura 20. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecalis* 2012-2016

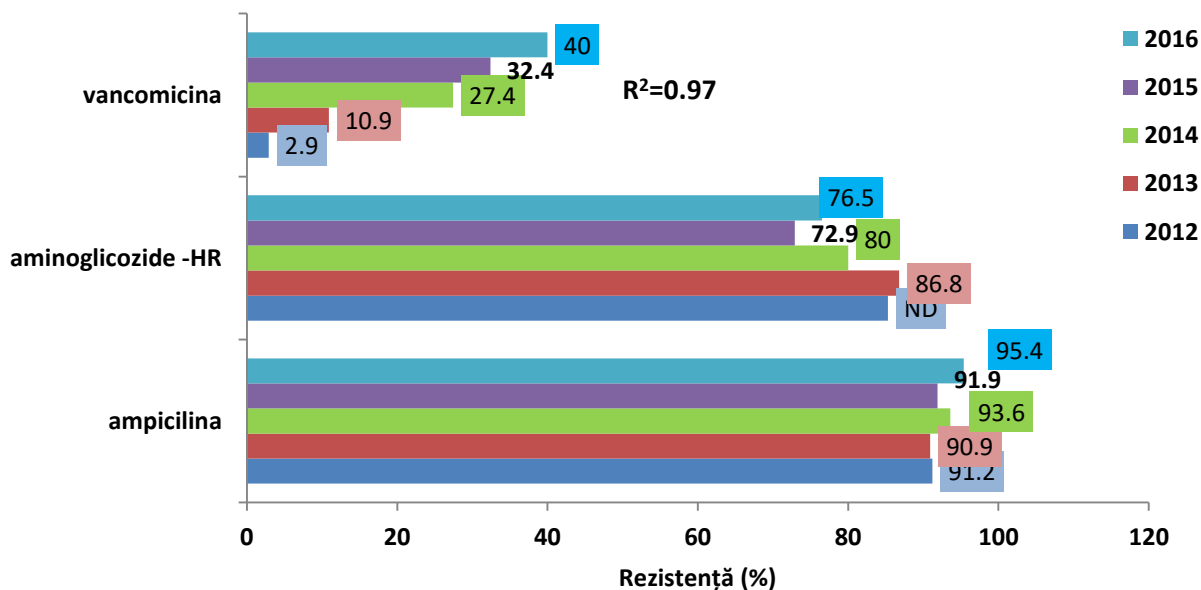


Enterococcus faecium

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 a continuat să crească în 2016. 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 2016, 13 dintre cele 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date au identificat 86 de tulpini de *Enterococcus faecium*; se constată o creștere a numărului de izolate comunicate pentru intervalul 2012-2016, cu creșteri în fiecare an, $R^2=0,97$.

- rezistența de nivel ridicat la aminoglicozide este frecventă: 76,5% CI95% (66,4%; 84,2%)
- rezistența față de ampicilină este și ea aproape constantă: 95,4% CI95% (88,6%;98,2%)
- a continuat să crească proporția izolatelor rezistente la vancomicină: 40% CI95% (30,2%; 50,6%), $R^2=0,97$ pentru tendința crescătoare în perioada 2012-2016 (figura 21). Pentru al doilea an consecutiv acest nivel depășește de mai mult de 3 ori media europeană, fiind între primele trei cele mai ridicate niveluri dintre statele care comunică date la EARS Net, în urma Ciprului și a Irlandei (figura 22). Mai mult, creșterea înregistrată în România este mult mai rapidă față de cea la nivel european
- nu a fost semnalată nicio tulpină cu sensibilitate diminuată la linezolid

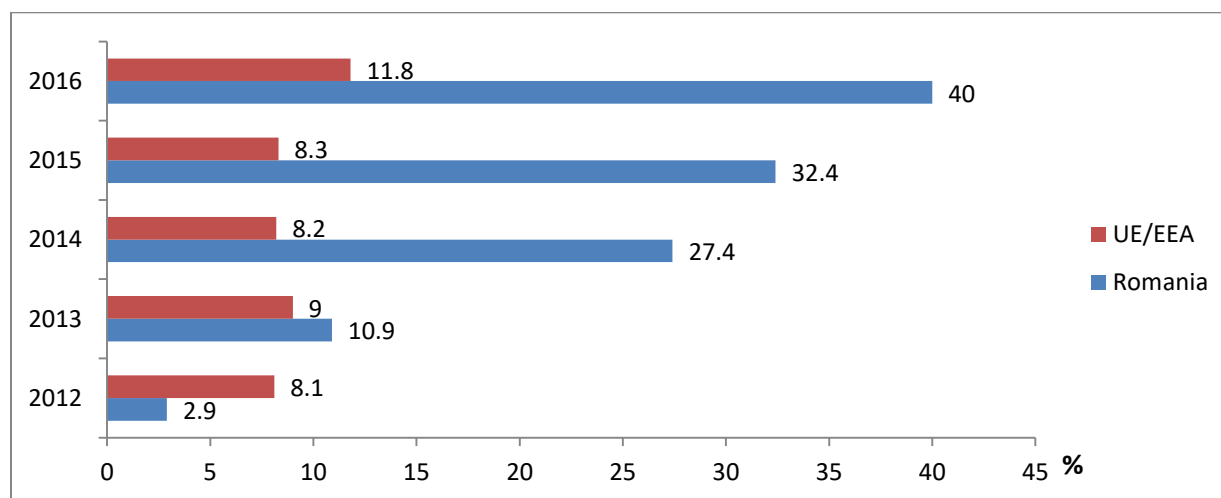
Figura 21. Evoluția rezistenței *Enterococcus faecium* 2012-2016



Dintre cele 34 izolate rezistente la vancomicină, 33 erau rezistente și la teicoplanină (van A), iar un izolat nu era testat la teicoplanină. Distribuția geografică a acestor tulpini a fost: Cluj (12 izolate), București (12 izolate), Mures (7 izolate), Iași (3 izolate) și Timișoara (1 izolat)..

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

Figura 22. 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, cu deplasarea ponderii îmbolnăvirilor către serotipuri care nu sunt cuprinse în vaccin.

Principalele antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor pneumococice sunt:

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

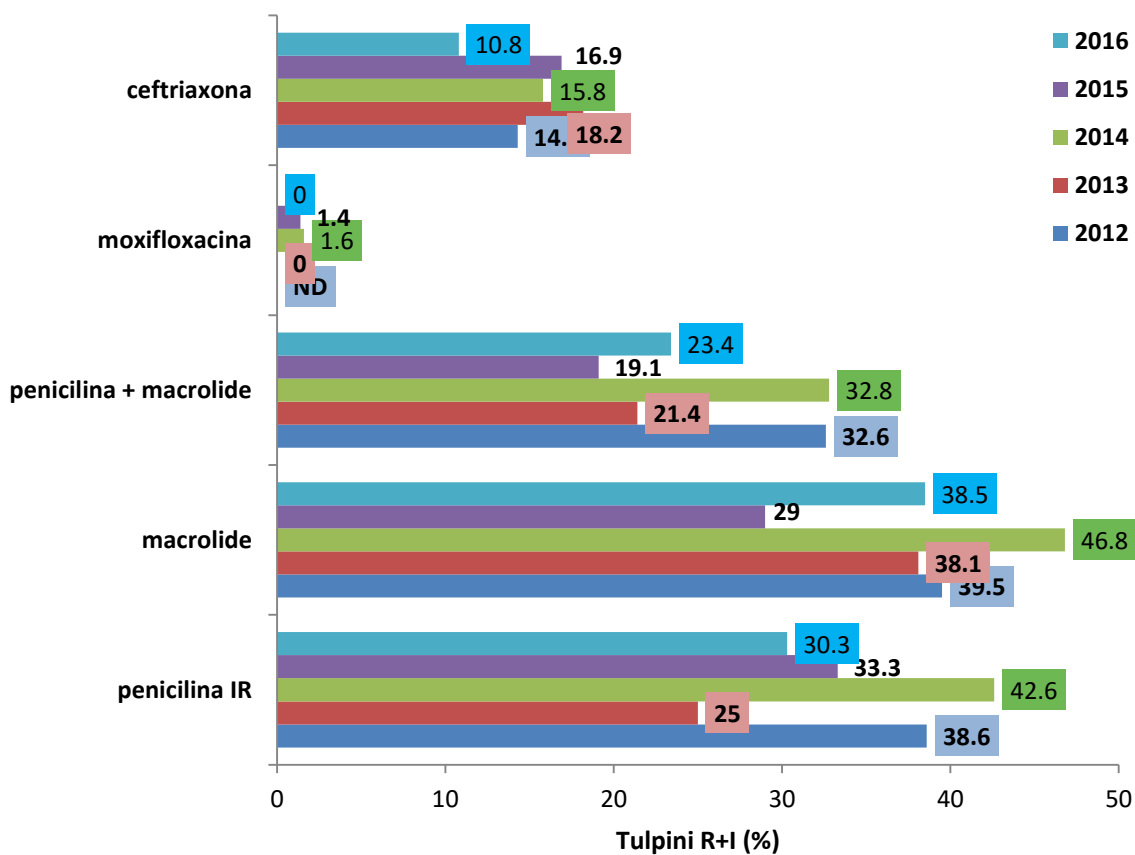
În anul 2016, 9 dintre cele 15 laboratoare participante au izolat 67 tulpini de *S pneumoniae* dintre care 20 de tulpini din LCR și alte 47 tulpini din hemoculturi. Chiar dacă numărul de

izolate a fost mai redus față de 2015, s-a menținut tendința generală de creștere pentru intervalul 2012-2016, $R^2=0,67$.

Beta-lactamine

Dintre cele 66 de izolate testate la penicilină, un număr de 20 au avut sensibilitate diminuată față de aceasta, 30,3% CI95% (20,6%; 42,2%). Dintre aceste 20 de izolate, 6 au avut sensibilitate doză dependentă; doar un izolat a avut CMI peste 8 mg/L. Nu se poate defini o tendință certă de evoluție a acestei rezistențe pentru intervalul 2012-2016, chiar dacă s-a înregistrat o ușoară scădere față de anul precedent, probabil că în parte și din cauza fluctuațiilor privind spitalele participante la colectarea de date. Procentele de rezistență și de nonsusceptibilitate (R +I) sunt pe locul 2 dintre cele comunicate de statele EARS Net, după Cipru.

Figura 23. Evoluția rezistenței *Streptococcus pneumoniae* 2012-2016



Implicarea de izolate rezistente la penicilină (excluzându-le pe cele considerate intermediar sensibile) a fost semnificativ mai frecventă printre tulpinile izolate din LCR: 50% versus 10,9%, $p=0,001$; valoarea-prag mai scăzută pentru definirea rezistenței izolatelor din LCR explică parțial acest fenomen..

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 10,8%, CI95% (5,3%; 20,6%), estimată pe baza rezultatelor pentru 65 de izolate. Dintre tulpinile cu sensibilitate diminuată la ceftriaxonă 4 proveneau din hemoculturi, iar alte 3 din LCR.

Macrolide

Au fost testate 65 de izolate pentru sensibilitatea la macrolide; dintre acestea 38,5% CI95% (27,6%; 50,6%) au fost rezistente. Procentele de rezistență și de nonsusceptibilitate (R +I) sunt pe locul al 2-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 64 dintre cele 67 de izolate de *S pneumoniae*. A fost demonstrată rezistențe la ambele tipuri de antibiotice la 15 izolate, 23,4%, al doilea nivel dintre cele comunicate de statele EARS Net.

Fluorochinolone

Au fost testate toate cele 67 izolate pentru evaluarea sensibilității la fluorochinolone antipneumococice (levo- sau moxifloxacină). Nu a fost comunicată nicio tulpină rezistentă.

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:

- Există un nivel ridicat de rezistență la peniciline și la macrolide, chiar dacă pentru peniciline s-a constatat o scădere lentă a acestui nivel.
- 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 meticilino-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, 14 dintre cel 15 laboratoare de spital participante la colectarea de date au comunicat izolarea de *Staphylococcus aureus*, în total fiind raportate 498 izolate. Numărul acestora este în creștere constantă în perioada 2012-2016: de la 235 tulpini în 2012 la 498 în 2016, $R^2=0,85$.

Pentru tulpinile izolate în 2016 se constată

- un nivel ridicat al meticilinorezistenței: 50,6%. În comparație cu anul 2015 există o reducere cu 9,8%, iar tendința generală pentru perioada 2012-2016 este una de scădere, concordantă cu cea europeană, chiar dacă incertă din punct de vedere statistic la noi în țară. Totuși această valoare rămâne cea mai ridicată înregistrată în statele europene participante la EARS Net, depășind de 3,7 ori media ponderată a MRSA din acestea (figura 25).
- Tulpinile rezistente la rifampicină au reprezentat 18,8% din totalul celor 485 testate. Tendința este una de scădere lentă pentru perioada 2012-2016.
- au fost rezistente la fluorochinolone 100 dintre cele 496 tulpini testate, ceea ce reprezintă 20,2%
- nu a fost identificată nicio tulpină rezistentă la linezolid din cele 493 testate

Figura 24. Evoluția rezistenței *Staphylococcus aureus* în perioada 2012-2016

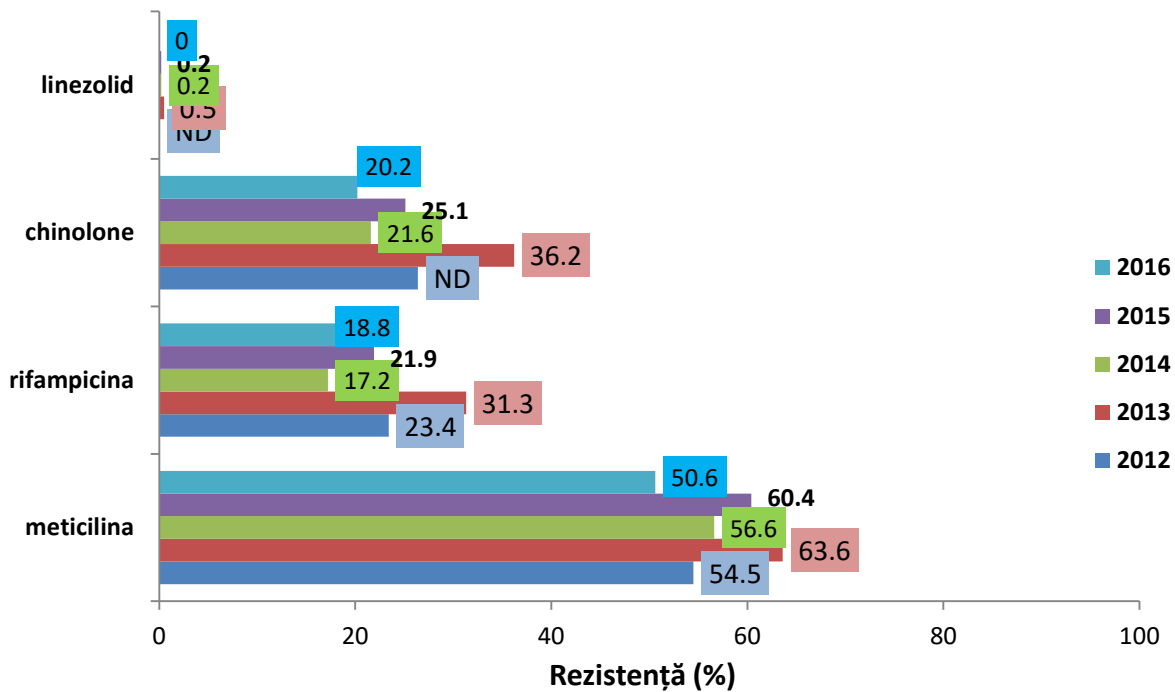
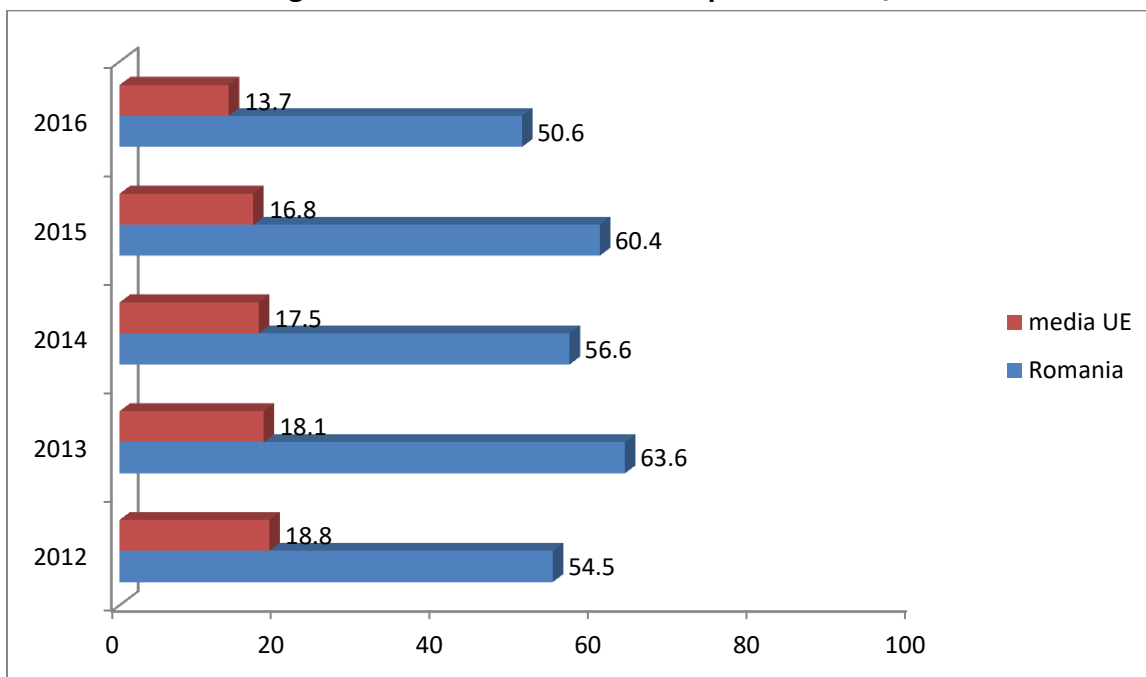


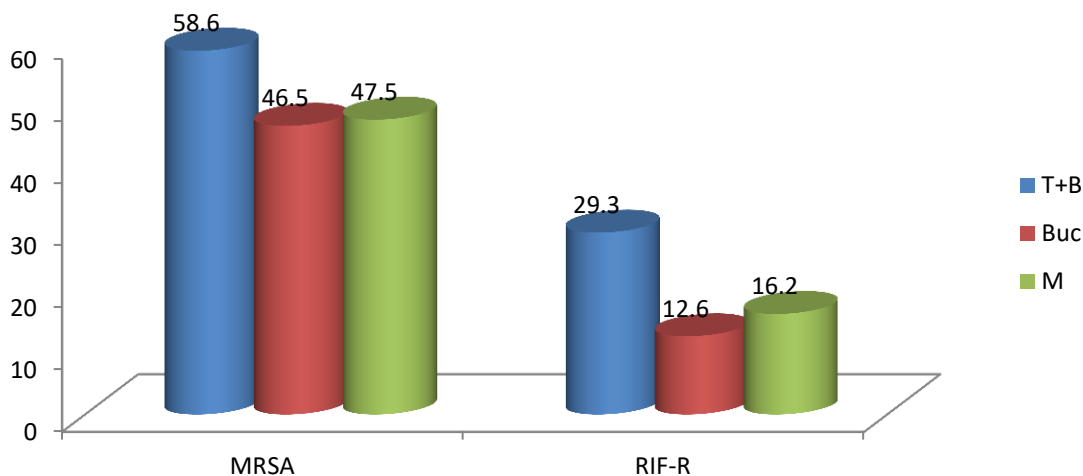
Figura 25 - MRSA: România - comparativ cu UE/EEA



Diferențe regionale: au fost comunicate 157 izolate din Transilvania și Banat, 139 izolate din Moldova și 202 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la meticilină și la rifampicină între diverse regiuni geografice (figura 21)

- nivelul MRSA a fost mai ridicat printre izolatele din Transilvania și Banat față de celelalte două regiuni, 58,6% față de 47,5% pentru Moldova și 46,5% pentru București; față de anul anterior, se menține o diferență semnificativ statistică doar între Transilvania-Banat și București, scor $z = 2,27$ și $p=0,023$. O explicație majoră pentru reducerea diferențelor poate fi scăderea rezistenței în toate cele trei regiuni, dar mai mult acolo unde nivelul anterior fusese extrem de ridicat (74%) și au fost luate probabil măsuri mai eficiente de combatere
- chiar dacă în ușoară scădere se menține un nivel mult mai ridicat al rezistenței la rifampicină în Transilvania și Banat, situație constatată și în 2013-2015; nivelul din 2016 a fost de 29,3% față de: 12,6% în București, scor $z=3,88$, $p=0,0001$ și de 16,2% în Moldova, scor $z=2,64$, $p=0,008$; diferența dintre București și Moldova a fost ne semnificativă statistic. Întrucât diferențele sunt asemănătoare celor din anii precedenți este puțin probabil ca diferențele de selecție a laboratoarelor participante să fie singura explicație.

Figura 26 – Distribuția regională a rezistenței *Staphylococcus aureus* (2016)



Discuții:

- În anul 2016, nivelul MRSA în România a rămas cel mai ridicat din toate statele UE/EEA, așa cum se întâmplase și în anii anteriori, 2012-2015; în ultimii trei 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 2016, 13 laboratoare au identificat și testat 451 izolate de *E coli* din infecții invazive, continuând tendința de creștere a numărului acestor tulpini pentru perioada 2012-2016, $R^2=0,96$.

Aminopeniciline

Dintre cele 415 tulpini testate, 304 nu au fost sensibile la ampicilină ceea ce reprezintă un nivel de 73,3% aproape identic cu cel din anul precedent; se menține tendința de creștere a acestui nivel pentru perioada 2012-2016, $R^2=0,88$. Este al doilea cel mai ridicat nivel de rezistență dintre statele EARS Net.

Cefalosporine de generația a 3-a

Au fost testate 450 din cele 451 tulpini, iar 106 au fost încadrate drept R sau I la cefalosporine de generația a 3-a, ceea ce reprezintă 23,6% CI95% (19,9%; 27,7%). Nu s-a putut defini o tendință în evoluția acestei rezistențe pentru intervalul 2012-2016; totuși, este al doilea an consecutiv de scădere a acestui nivel. Cu acest rezultat, România a avut al 6-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, o poziție mai bine față de anul 2015, dar depășind în continuare cu 85% media europeană estimată.

Fluorochinolone

Dintre cele 448 de tulpini testate, 138 au avut sensibilitate diminuată (R + I) la ciprofloxacină, reprezentând 30,8% CI95% (26,7%; 35,2%). Pentru perioada analizată (2012-2016) se constată că nivelul de rezistență se menține aproape constant, între 29%-31%. Pentru anul 2016, acesta este al 9-lea cel mai ridicat nivel dintre statele participante la EARS Net, mai bine cu două locuri față de anul 2015.

Aminoglicozide

Dintre cele 443 tulpini testate, 61 au avut sensibilitate diminuată (intermediare sau rezistente) la gentamicină, reprezentând 13,8% CI95% (10,9%; 17,3%). Se constată o păstrare a tendinței de descreștere a rezistenței la aminoglicozide în perioada 2012-2016, $R^2=0,74$. Pentru anul 2016 România a avut al 8-lea nivel de rezistență între statele EARS Net, mai bine cu două locuri față de anul anterior și reducând la doar 33% diferența față de media europeană estimată.

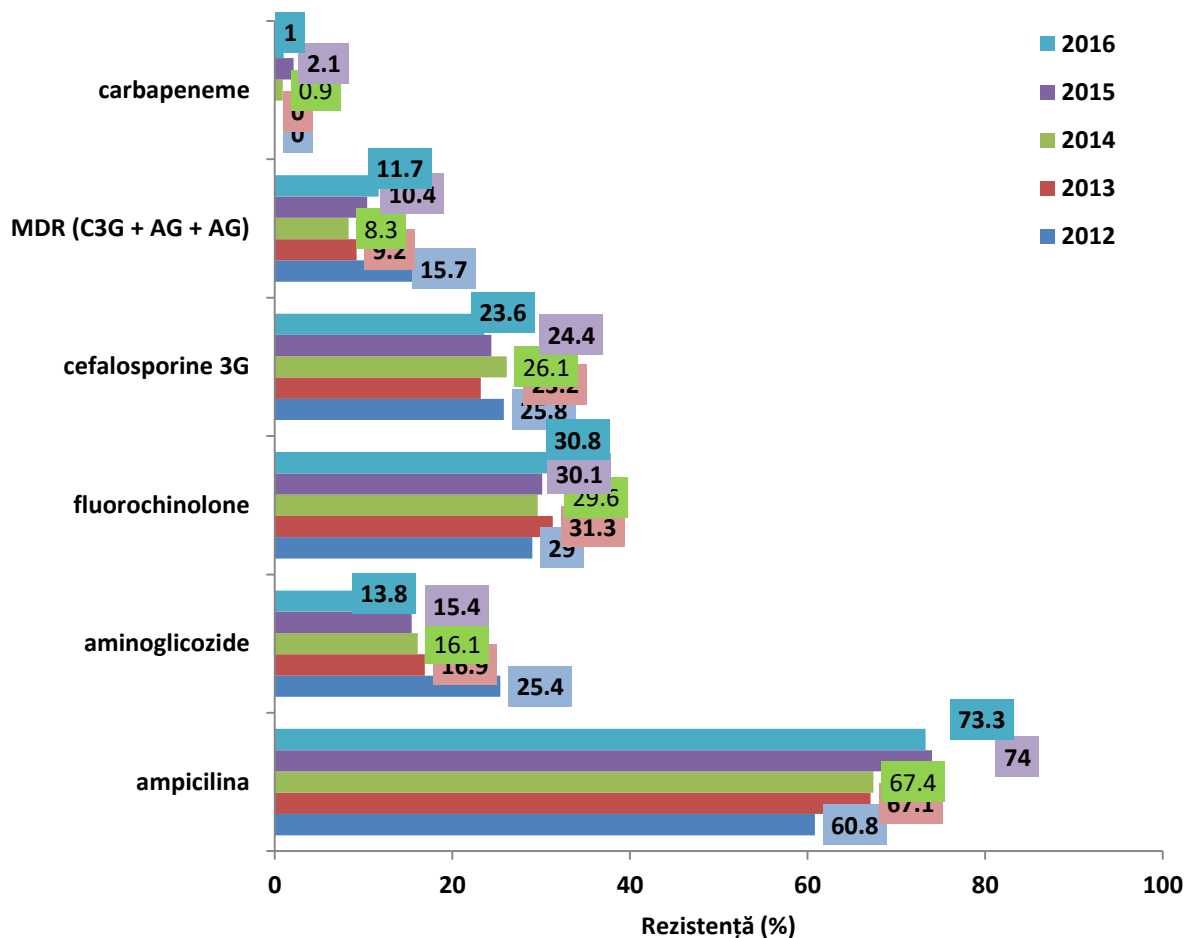
Carbapeneme

Din cele 421 tulpini testate în anul 2014, patru au fost rezistente la carbapeneme (1%). Este al treilea an în care sunt identificate astfel de tulpini, dar numărul lor este încă redus și în scădere față de anul 2015.

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

Din cele 437 tulpini testate în anul 2016 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 51 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente, 11,7% CI95% (9%; 15%). Acesta este al 4-lea nivel din statele EARS Net și depășește de 2,5 ori media estimată europeană.

Figura 27. Evoluția rezistenței *Escherichia coli* 2012-2016



Diferențe regionale (figura 24) :

Au fost comunicate 125 izolate din Transilvania și Banat, 151 izolate din Moldova și 175 izolate din București; s-au analizat ponderile rezistenței la fluoroquinolone și la cefalosporine de generația a 3-a între diverse regiuni geografice:

- nivelul rezistenței la fluoroquinolone a fost mai mare în București, 34,3% față de 28,4% în Moldova, și față de 28,8% în Transilvania și Banat, dar diferențele nu atinge pragul semnificației statistice de 95%.

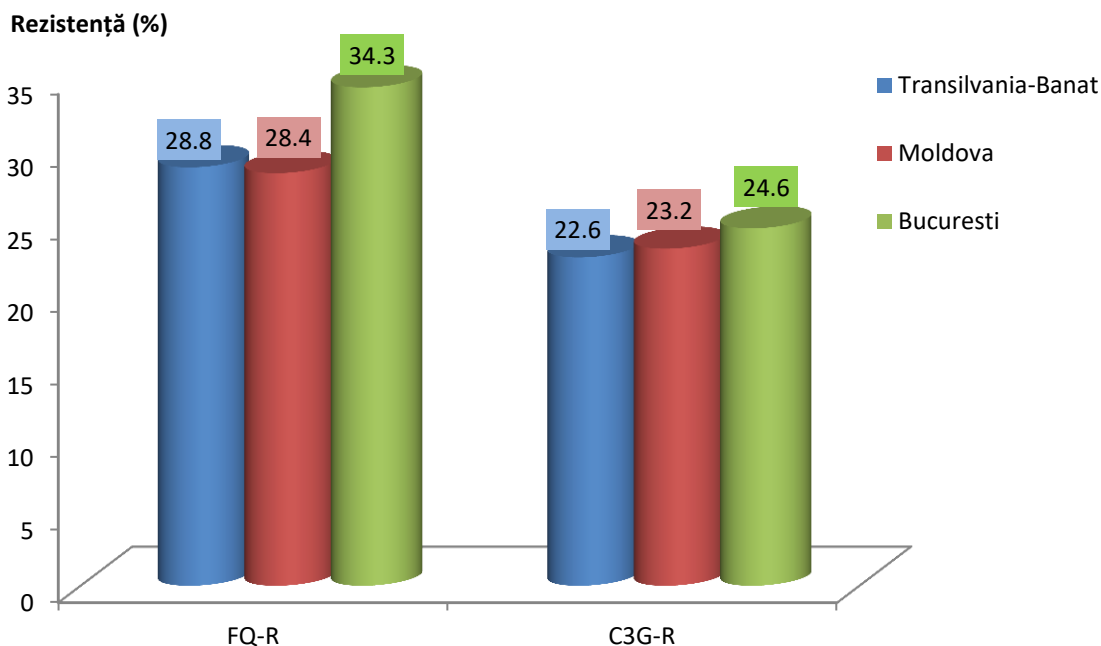
- nivelul rezistenței la cefalosporine de generația a 3-a a fost aproape identic în cele trei regiuni București, 24,6%, Transilvania și Banat, 22,6% și Moldova 23,2%.

Dispariția diferențelor înregistrate în 2015 și chiar inversarea ierarhiilor poate fi explicată de o mai mare atenție pentru limitarea utilizării nejustificate a antibioticelor în Moldova și mai ales în Transilvania și Banat care în anul anterior fusese regiunea cu cele mai mari niveluri de rezistență.

Discuții

Nivelul crescut al rezistenței *E coli* la fluoroquinolone este extrem de îngrijorător întrucât utilizarea acestei clase de antibiotice este extrem de răspândită în România; în lipsa unor măsuri eficiente de control al utilizării lor (de ex: recomandări terapeutice adecvate situației actuale, eliberare doar cu prescripție specială) procesul de creștere a rezistenței *E coli* față de acestea va continua și de asemenea va fi imposibil de controlat evoluția epidemiei de ICD ribotip O27. În schimb, se constată un regres al rezistenței la aminoglicozide și posibil și la cefalosporine, 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 28 – Distribuția regională a rezistenței *Escherichia coli* (2016)



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, mai ales dacă sunt produse de tulpini multirezistente la antibiotice, letalitatea este ridicată.

Acest germene reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, deoarece este "un laborator" de producere a noi carbapenemaze, ulterior transmise altor *Enterobacteriaceae*. Prin extinderea circulației tulpinilor rezistente la carbapeneme s-a generat o problemă majoră legată de tratamentul infecțiilor pe care acestea le determină; alternativele terapeutice sunt extrem de limitate, pentru infecțiile invazive intrând în discuție dintre cele disponibile în România doar colistinul, tigeciclina și TMP/SMX.

În anul 2015, 14 laboratoare au identificat și testat 343 izolate de *K pneumoniae* din infecții invazive, continuând tendința crescătoare din perioada 2012-2015: 102 izolate în 2012, 219 izolate în 2013, 266 izolate în 2014 și 319 izolate în 2015..

Cefalosporine de generația a 3-a

Dintre cele 343 tulpini testate, 226 au fost rezistente la cefalosporine de generația a 3-a, un procent de 65,9% CI95% (60,7%; 70,7%). Se constată astfel o inversare a tendinței crescătoare din perioada 2012-2015, cu un maxim de 72,4% sensibilitate diminuată în 2015. Pentru anul 2015 acesta este al 3-lea cel mai ridicat nivel al nonsusceptibilității (I + R) dintre statele UE/EEA, după Grecia și Bulgaria, un progres în raport cu poziția a 2-a înregistrată în 2014-2015.

Aminoglicozide

Dintre cele 336 tulpini testate, 202 nu au fost sensibile la gentamicină, reprezentând 60,1% CI95% (54,8%; 65,2%). Nu se poate defini o tendință a evoluției acestei rezistențe în perioada 2012-2016. Nivelul din 2016 este al 3-lea cel mai ridicat în Europa, după Slovacia și Bulgaria, la fel ca în 2015.

Fluorochinolone

Dintre cele 341 tulpini testate, 211 au fost rezistente la ciprofloxacina și/sau la levofloxacina, reprezentând 61,9% CI95% (56,6%; 66,9%). Se păstrează o tendință de creștere lentă pentru perioada 2012-2016, $R^2=0,57$. Pentru anul 2016 acesta este al 4-lea cel mai ridicat nivel al nonsusceptibilității (I + R) între statele UE/EEA la fel ca în 2014-2015.

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

Din cele 335 tulpini testate în anul 2016 pentru cele trei tipuri de antibiotice, 185 au fost rezistente la toate acestea, ceea ce permite încadrarea lor drept tulpini multirezistente: 55,2% CI95% (49,9%; 60,5%). Se constată persistența tendinței crescătoare pentru intervalul 2012-2016, cu $R^2=0,77$. Rezultatul din anul 2016 reprezintă al 2-lea cel mai ridicat nivel din statele UE/EEA, de 3,49 ori mai mult față de media europeană, estimată la 15,8%.

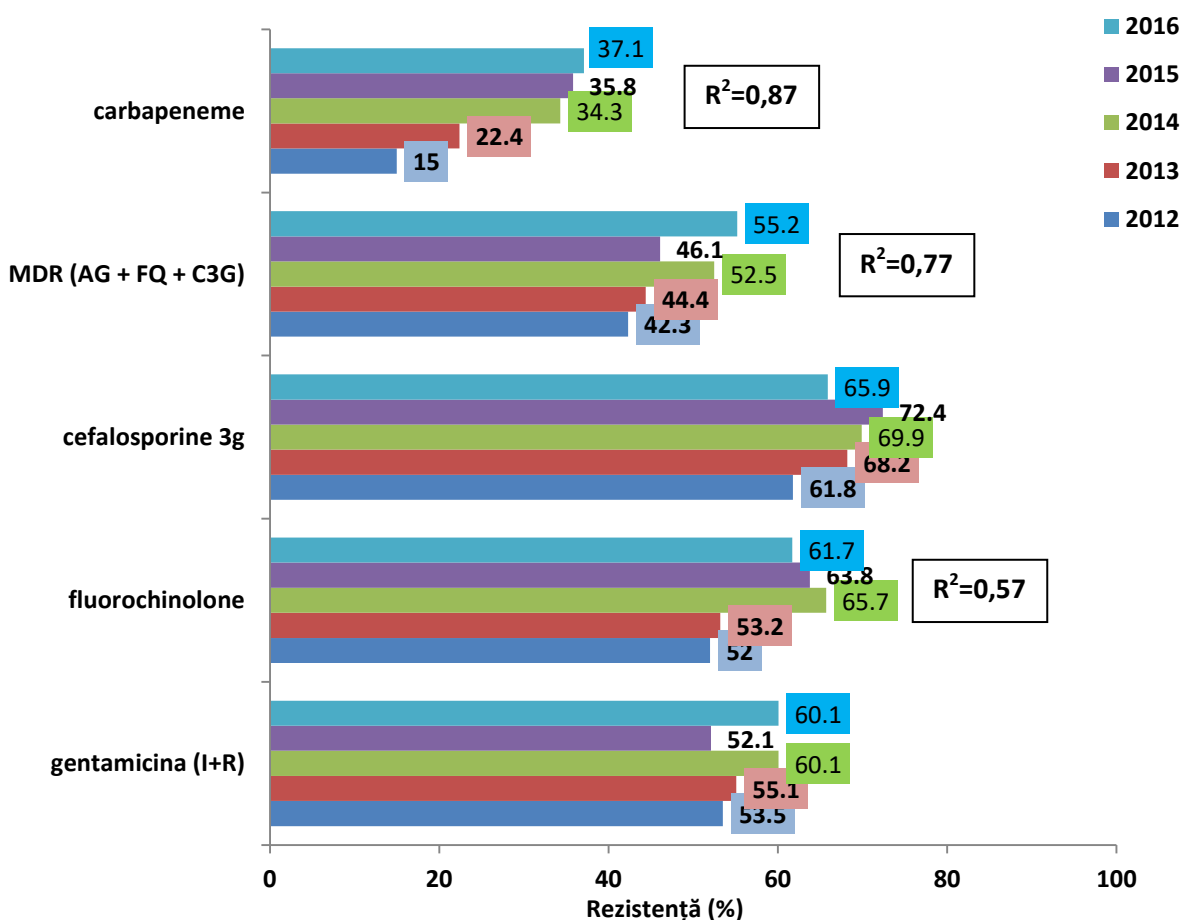
Carbapeneme

Din cele 329 tulpini testate în anul 2016, 122 nu au fost sensibile la carbapeneme (intermediare sau rezistente), 37,1% CI95% (32%; 42,4%). Aceste date confirmă tendința crescătoare semnificativă din ultimii ani, $R^2=0,87$. Pentru anul 2016 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 6,1 ori .

Colistin

Dintre izolatele cu sensibilitate scăzută la carbapeneme un număr de 101 au fost testate pentru rezistența la colistin; nivelul rezistenței pentru colistin la aceste tulpini a fost de 63,4% CI95%(53,6%; 72,1%). Dintre tulpinile sensibile la carbapeneme testate, un număr de 9 s-au dovedit rezistente la colistin. Tulpinile rezistente la colistin provin din 11 spitale acoperind cele trei regiuni geografice.

Figura 29. Evoluția rezistenței *Klebsiella pneumoniae* 2012-2016

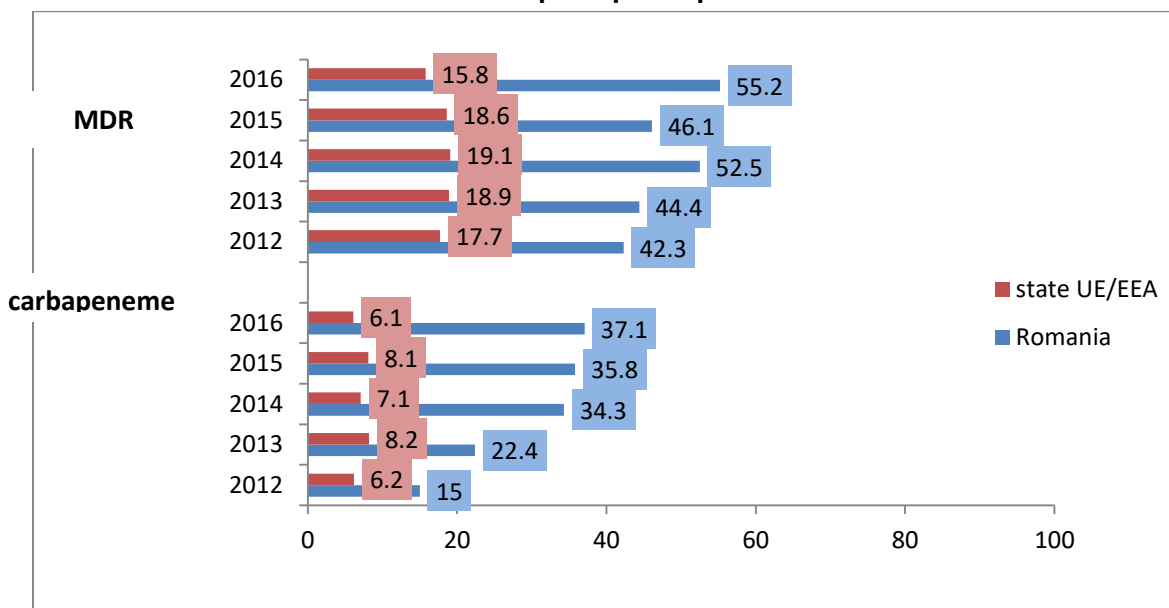


Diferențe regionale (figura 27) :

Au fost comunicate 119 izolate din Transilvania și Banat, 67 izolate din Moldova și 157 izolate din București; s-au analizat diferențele dintre ponderile rezistenței la fluorochinolone, la cefalosporine de generația a 3-a, la carbapeneme și al MDR între diverse regiuni geografice:

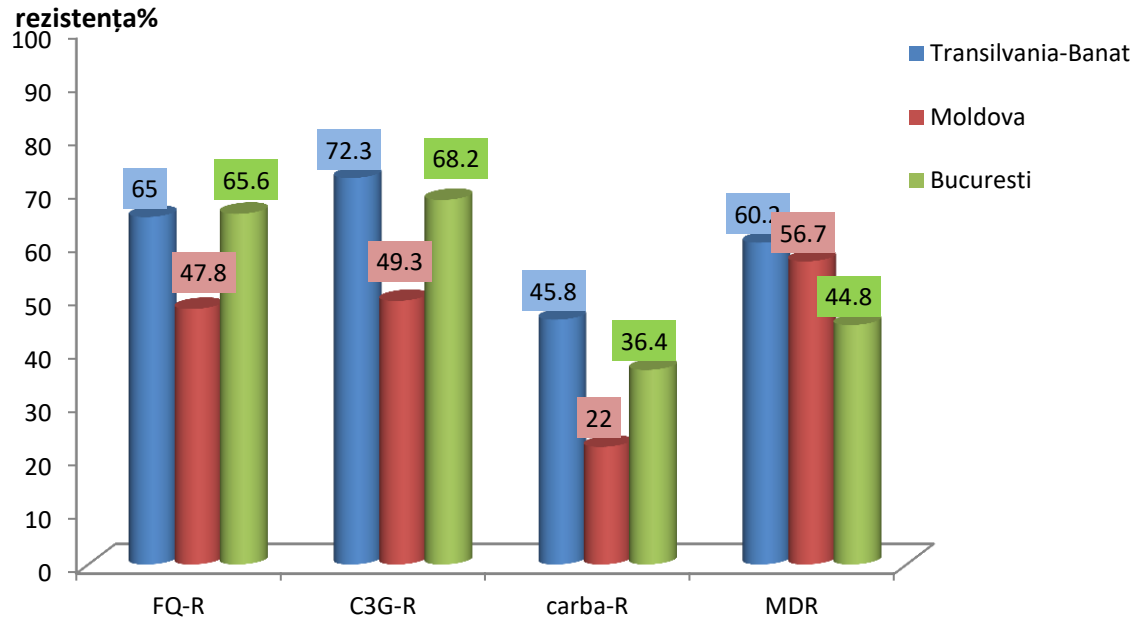
- nivelul rezistenței la fluorochinolone a fost semnificativ mai scăzut în Moldova , 47,8% față de Transilvania și Banat, 65% scor $z=2,28$, $p<0,05$ și față de București 65,6%, scor $z=2,5$, $p=0,012$.

Figura 30. 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, 72,3%, semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 49,3%, cu scor $z = 3,14$ $p<0,05$; pentru București nivelul rezistenței a fost de 68,2% care nu diferă semnificativ de niciuna dintre celelalte regiuni
- nivelul rezistenței la carbapeneme a fost de asemenea mai ridicat în Transilvania și Banat, 45,8% față de București, 36,4% scor $z = 2,00$, $p = 0,045$ și Moldova, 22%, scor $z = 3,07$, $p = 0,002$
- cel mai ridicat nivel al tulpinilor MDR a fost înregistrat în Transilvania și Banat, 60,2% semnificativ mai mare decât cel din Moldova, 44,8%, scor $z = 2,01$, $p = 0,044$; valoarea înregistrată pentru spitalele din București, 56,7% nu a diferit semnificativ de niciuna dintre celelalte două regiuni

Figura 31 – Distribuția regională a rezistenței *Klebsiella pneumoniae* (2016)



Discuții

Rezistența *K pneumoniae* la antibiotice (în special multirezistența sau rezistența extinsă, inclusiv la carbapeneme), ca și capacitatea de a transfera elemente genetice către specii înrudite fac din această specie o problemă majoră de sănătate publică. În plus, din punct de vedere clinic, nivelul ridicat al rezistenței la colistin în cazul tulpinilor care sunt rezistente la carbapeneme atrage atenția asupra riscului de a ne confrunța cu infecții cu tulpini panrezistente la antibiotice. Multirezistența și rezistența extinsă a *K pneumoniae* nu mai pot fi considerate probleme localizate la un anumit centru medical; rezultatele obținute indică o dispersie deja importantă a acestor izolate bacteriene, iar diferențele înregistrate între regiuni în anii anteriori tind să se estompeze. 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" cunoscut ca agent etiologic al infecțiilor nosocomiale la pacienți cu spitalizări prelungite sau cu afectare severă a barierelor de apărare antiinfecțioasă (de exemplu, arsuri severe). El a fost identificat ca una dintre cauzele majore de pneumonie nosocomială (inclusiv cea asociată ventilației mecanice), de infecții urinare nosocomiale sau de infecții sistemice. În plus, a mai fost descrisă implicarea

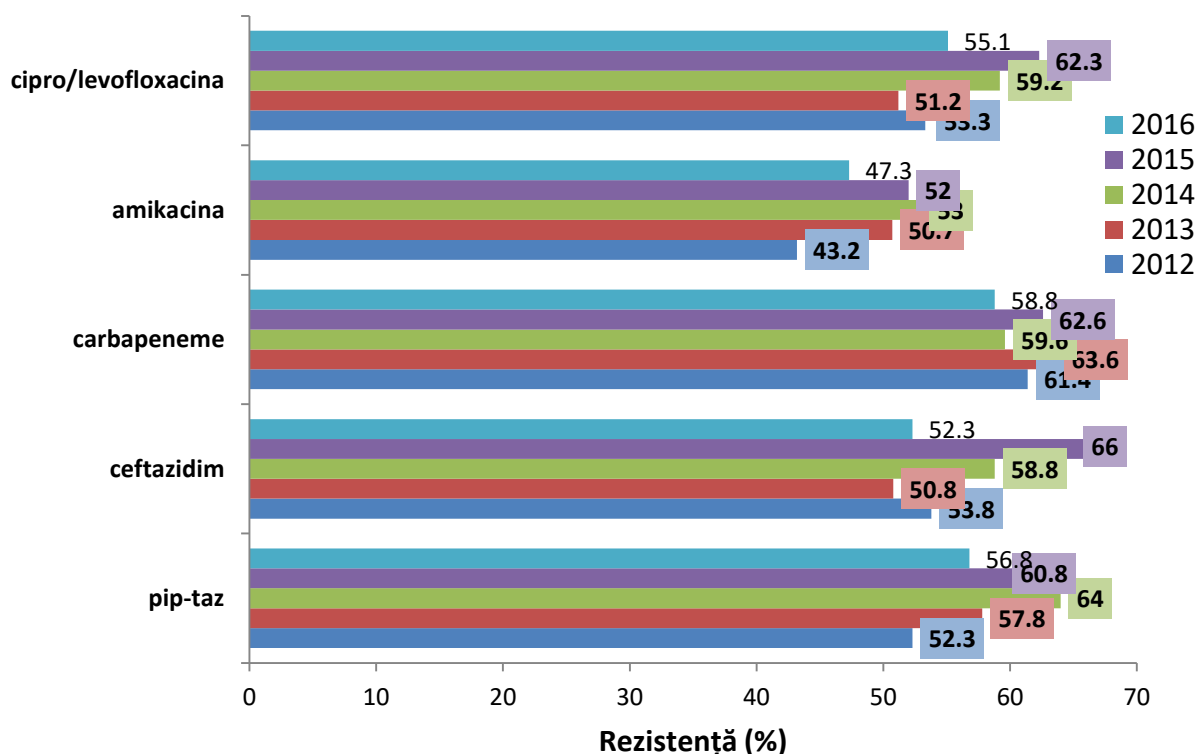
sa în infecții de părți moi (în special la pacienți cu arsuri întinse), în otite externe și în acutizările bronșitelor cronice, mai frecvent la pacienți cu fibroză chistică. *Ps aeruginosa* are rezistență intrinsecă la majoritatea claselor de antibiotice (datorită membranei externe dificil de traversat); antibioticele cu activitate împotriva *Ps aeruginosa* folosite în practica medicală din ultimii 30 de ani sunt: fluoroquinolone (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, toate cele 15 laboratoare participante au izolat *P aeruginosa*, un total de 107 tulpini. Există o tendință la plafonare a numărului de izolate în ultimii ani: 104 izolate în 2014, 107 izolate în 2015 și 102 izolate în 2016. 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 88 de izolate testate, 46 au fost rezistente sau intermediar sensibile la ceftazidimă, 52,3% CI95% (42%; 62,4%), în scădere semnificativă față de anul 2015. În schimb, se menține o supremație nedorită la nivel european și o diferență majoră față de următoarul stat, Bulgaria, cu 38,9% tulpini cu sensibilitate diminuată (R + I).
- Rezistența la piperacilină-tazobactam: din cele 95 izolate testate, 54 au fost rezistente sau cu sensibilitate redusă la piperacilină-tazobactam: 56,8% CI95% (46,8%; 66,3%); se constată o evoluție relativ constantă a acestei rezistențe pe perioada 2012-2016, probabil și ca urmare a unei utilizări mai reduse în spitalele participante, față de alte categorii de antibiotice. Această valoare este, ca și în anii anteriori, cea mai ridicată din UE/EEA .
- Rezistența la fluoroquinolone a fost de 55,1%, în scădere față de anii 2014-2015, ceea ce reduce semnificația tendinței de creștere a pe întreaga perioadă analizată. Și în cazul acestor antibiotice, 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 47,3% , cu o variație nesemnificativă față de anii 2012-2015. Este cel mai ridicat nivel înregistrat într-un stat participant la EARS Net, la fel ca și pentru celelalte antibiotice. Dintre tulpinile testate și la gentamicină, doar pentru zece s-au descris rezultate discordante (sensibilitate la amikacină și rezistență la gentamicină).

- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost detectată la 60 dintre cele 102 tulpini testate – 58,8%; au fost decelate discrepanțe între rezultatele obținute pentru cele două carbapeneme (sensibil respectiv intermediar sau rezistent) la 3 izolate. A fost depășit și în această privință nivelul comunicat de fiecare stat european în anul 2015, la fel ca în anii anteriori.

Figura 32. Evoluția rezistenței *Pseudomonas aeruginosa* 2012-2016



- multirezistență (piperacilină-tazobactam, ceftazidimă, fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme): 99 dintre cele 102 izolate au fost testate la minimum trei dintre aceste antibiotice (clase de antibiotice), iar 75 tulpini au fost testate la toate acestea; rezultatele obținute au indicat:
 - 31 din cele 75 tulpini testate la toate antibioticele analizate au fost rezistente la fiecare dintre ele, 41,3%, în scădere față de anul precedent.
 - 53 dintre tulpini au fost rezistente la cel puțin trei dintre aceste antibiotice, 53,4%, în scădere cu 3,6% față de anul anterior, dar fiind cel mai ridicat nivel din statele europene, ca în fiecare an 2012-2016.
- Rata testării pentru sensibilitate la colistin se menține la un nivel ridicat: 90,2%. S-au înregistrat două tulpini rezistente, câte una din București, respectiv din Cluj.

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%, 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 *Acinetobacter baumannii* sunt pneumoniile asociate ventilației mecanice, infecții ale plăgilor postoperatorii, infecții urinare asociate cateterizării urinare permanente, infecții sistemice sau meningite asociate unui șunt ventricular.

În anul 2016 un număr de 14 spitale au comunicat identificări de *Acinetobacter baumannii* în infecții invazive, un total de 163 tulpini, în scădere față de anul 2015; se menține totuși o tendință general crescătoare pentru perioada 2012-2016, $R^2 = 0,62$. Datele obținute indică lipsa de eficiență a antibioticelor utilizate până de curând în tratamentul infecțiilor determinate de acest microorganism:

- Rezistența la carbapeneme (imipenem și/sau meropenem) a fost testată pentru toate izolatele și a fost detectată la 85,3% CI95% (79%; 89,9%). Nu a fost decelată nicio discrepanță între rezultatele obținute pentru cele tulpinile testate la ambele carbapeneme. Acest nivel de rezistență ne plasează pe al 3-lea loc între statele UE, după Grecia și Croația
- Un număr de 160 tulpini au fost testate pentru sensibilitate la cipro/levofloxacină obținându-se un nivel de rezistență de 90% CI95% (84,4%; 93,8%). Se continuă creșterea înregistrată în perioada 2014-2015, ceea ce ne plasează pe al 3-lea loc în această privință între statele ESAC Net.
- În privința aminoglicozidelor, în anul 2016, cel mai adesea a fost testată gentamicina, pentru care rezistența a fost 87,7%, în creștere semnificativă față de anii precedenți și fiind cel mai ridicat nivel înregistrat între statele ESAC Net. Pentru a doua aminoglicozidă testată, tobramicina, nivelul rezistenței calculat prin testarea a 124 de izolate a fost de 58,1% CI95% (81,7%; 92%).

- În ceea ce privește rezistența concomitentă la carbapeneme, chinolone și aminoglicozide, nivelul acesteia este unul ridicat, 84,5% pentru cele 155 de izolate testate la toate cele trei clase de antibiotice; acest nivel este al doilea între statele ESAC Net (după Grecia).
- Colistinul a fost testat pentru 152 tulpini; au fost identificate trei izolate rezistente față de acest antibiotic „de salvare”, 2% CI95%(0,7%;5,6%); două izolate proveneau din Cluj iar unul din București. Este primul an din perioada analizată în care tendința de creștere a numărului acestor izolate nu se mai respectă.

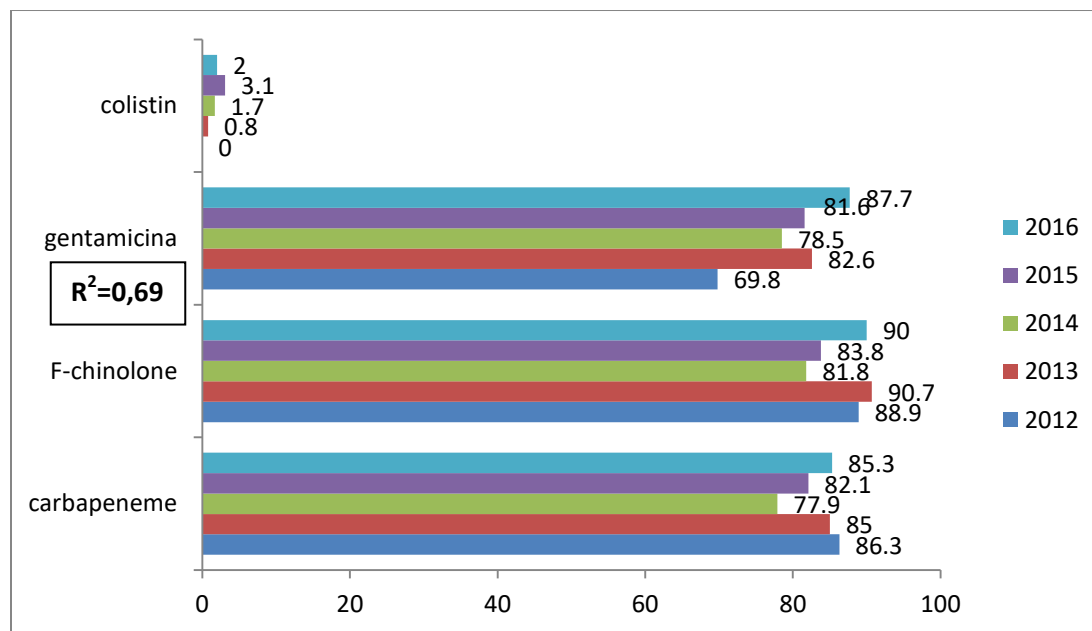
Discuții

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

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

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

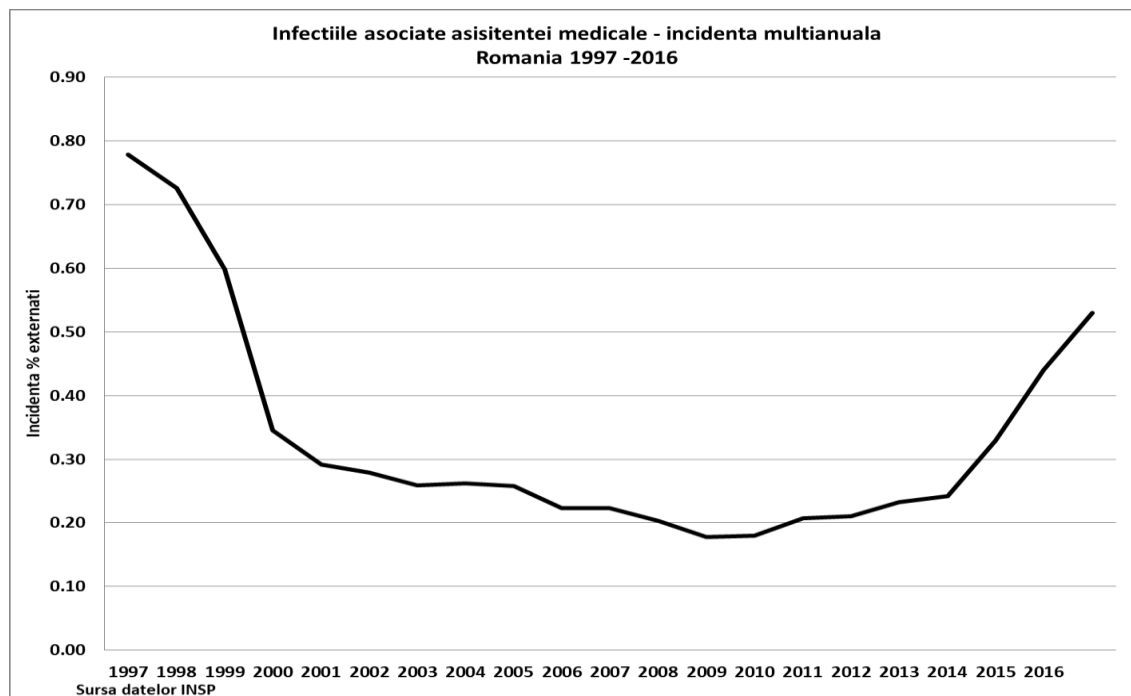
Figura 33. Evoluția rezistenței *Acinetobacter baumannii* 2012-2016



1. 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 2016 a fost de 0,44%. Rezultatele înregistrate pentru anii **1995-2016** indică un nivel extrem de scăzut al incidenței acestor infecții (fig 34), la această situație contribuind atât subraportarea cât și subdiagnosticarea acestui tip de infecție în spitalele din România.

Figura 34. Incidența infecțiilor asociate asistenței medicale în România în perioada 1995-2016



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 2010-2016 (tabelul 1), tendință care s-a accelerat începând cu anul 2014. Față de anul precedent, numărul de cazuri raportate a crescut cu 31,3%, iar față de anul 2010 s-a înregistrat o dublare a numărului acestor infecții. 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 2016 infecțiile digestive au reprezentat 35,2% din totalul IAAM raportate, numărul lor a crescut cu 39,8% față de anul 2015 și cu 402% față de anul 2013 (anul ce a precedat demararea activității sistemului național de supraveghere a ICD).

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

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

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.

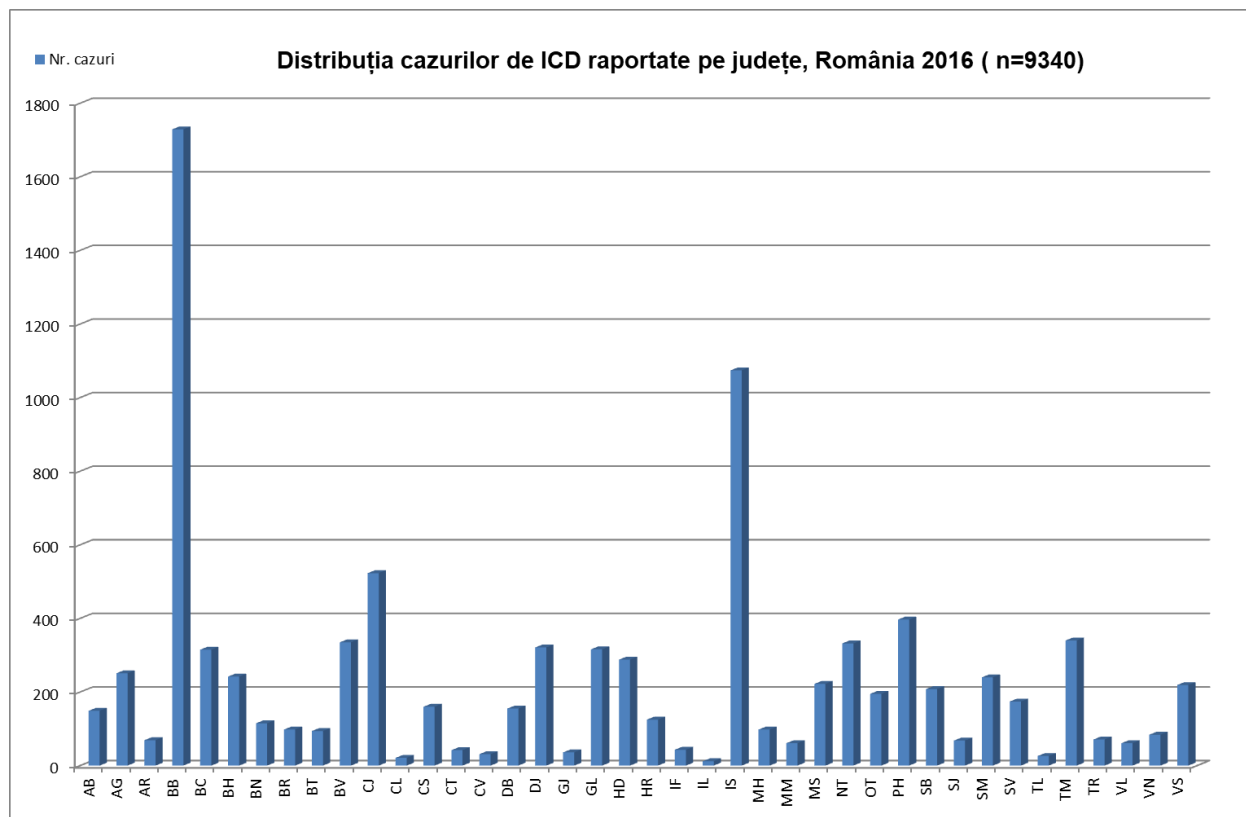
Obiectivul supravegherii este de a evalua prevalenței infecției și a factorilor de risc pentru apariția ICD, în vederea definirii intervențiilor necesare limitării numărului acestor îmbolnăviri.

La nivel național în anul 2016 au fost raportate 9340 cazuri de ICD (reprezentând o creștere cu 60% față de anul anterior); aceste cazuri proveneau din 40 județe (față de numai 34 de județe în 2015); singurele județe care nu au raportat ICD au fost Buzău și Giurgiu.

Compararea datelor obținute din sistemul de supraveghere dedicat cu raportarea statistică a IAAM de origine digestivă evidențiază o neconcordanță a numărului de cazuri, astfel din sistemul dedicat avem raportate un număr de 9340 cazuri ICD în timp ce din raportările statistice IAAM de origine digestivă (deci ICD plus restul de etiologii) numărul raportat este de 5695 cazuri.

Cele mai multe cazuri au fost raportate de București (18,5%) și de județul Iași (11,5%), – Figura 35. Menționăm ca această distribuție a cazurilor raportată reflectă în primul rând complianța în depistarea și raportarea cazurilor.

Figura 35. Distribuția geografică a cazurilor de ICD, 2016, România



- Vârsta medie a fost de 62 ani, mai scăzută față de anul precedent, ceea ce traduce o creștere a numărului de cazuri la adulții tineri; nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic privind distribuția pe sexe.
- Evoluția cazurilor a fost majoritar favorabilă, pentru 91% dintre pacienți; un procent de 9% 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 6,4 % au fost etichetate drept recidive, în ușoară creștere față de 4,9% în anul precedent, 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, descris la un număr de 6622 pacienți (74,1%)
- ceilalți factori de risc au fost evidențiați astfel :

- 60 % au avut cel puțin o internare în intervalul de trei luni premergător debutului ICD,
- 43,6% au avut tratament antisecretor
- 4,4% au urmat tratament citostatic
- 9,4% dintre pacienți au avut intervenții chirurgicale în sfera gastrointestinală în cele două săptămâni premergătoare debutului bolii
- 27,3% aveau un diagnostic de afecțiune cauzatoare de imunodepresie

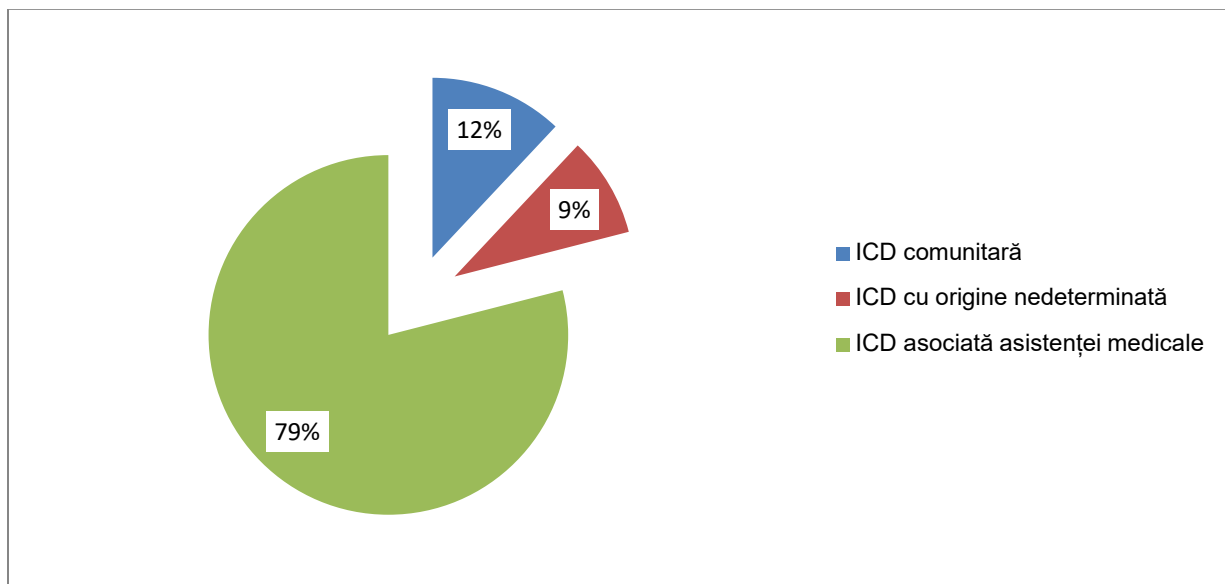
Diagnosticul de laborator a fost efectuat în proporție de 93.2% prin evidențierea prezenței toxinei A și/sau B din materiile fecale. Celelalte cazuri au fost diagnosticate prin amplificare genică sau evidențierea leziunilor colonice caracteristice (microscopic sau macroscopic) – tabelul 2.

Tabelul 2 – Modalități de stabilire a diagnosticului etiologic al ICD

Metoda de detecție	Număr (procent) cazuri
Detecție de toxine A și/sau B	8704 (93,2%)
Detecție de gene care codifică toxinele (amplificare genică – PCR)	351 (3,8%)
Colonoscopie cu aspect de colită pseudomembranoasă	68 (0,7%)
Examen histopatologic cu aspect caracteristic	31 (0,3%)
Neprecizat	186 (2%)

În ceea ce privește originea infecțiilor cu *Clostridium difficile* a acestea au fost: 79,2% asociate asistenței medicale (61,2% cazuri provenind din spitalul raportor, iar 18% provenind din alte spitale), 12,2% comunitare și 8,6% cu origine nedeterminată - figura 36.

Figura 36. Clasificarea cazurilor de ICD în funcție de origine



c. Sistemului de supraveghere de tip sentinelă a IAAM s-a derulat în anul 2016 în 23 spitale care au comunicat un număr de 3223 cazuri de IAAM. Dintre acestea au fost analizate 1274 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, laminectomii, operații cezariene, histerectomii și protezări articulare):

- 815 cazuri din secții de terapie intensivă
- 459 cazuri din secții de chirurgie.

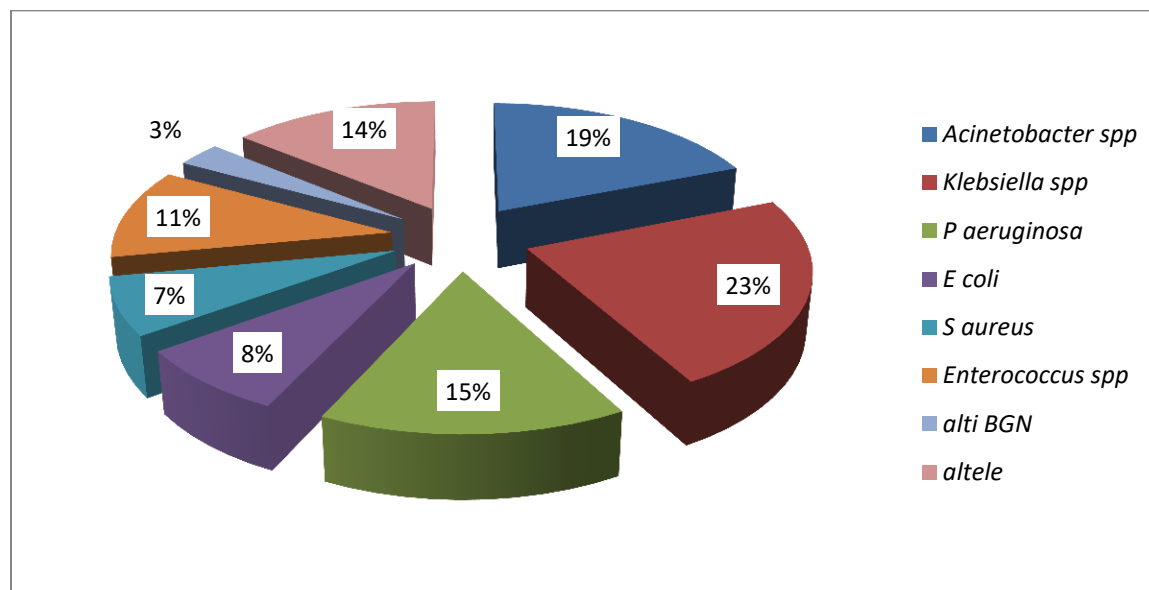
Analiza a relevat următoarele aspecte:

a) cazurile provenind din secțiile de ATI

- un procent de 14,9% au avut asociată o a doua IAAM, iar 2,2% au avut câte trei IAAM
- mediana duratei dintre data internării și data debutului a fost de 10 zile
- 87,8% dintre IAAM au apărut la pacienți care fuseseră/erau purtători ai unui dispozitiv medical
- vârsta medie pentru pacienții de sex feminin a fost de 67 de ani, iar pentru pacienții de sex masculin de 60 de ani.
- Mediana duratei spitalizării a fost de 18 zile

Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate și a fost dominată de bacili Gram-negativi, care au reprezentat 68% dintre germenii izolați (Figura 37) . 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*, 77%.

Figura 37. Etiologia IAAM în secțiile de ATI – sentinela, 2016

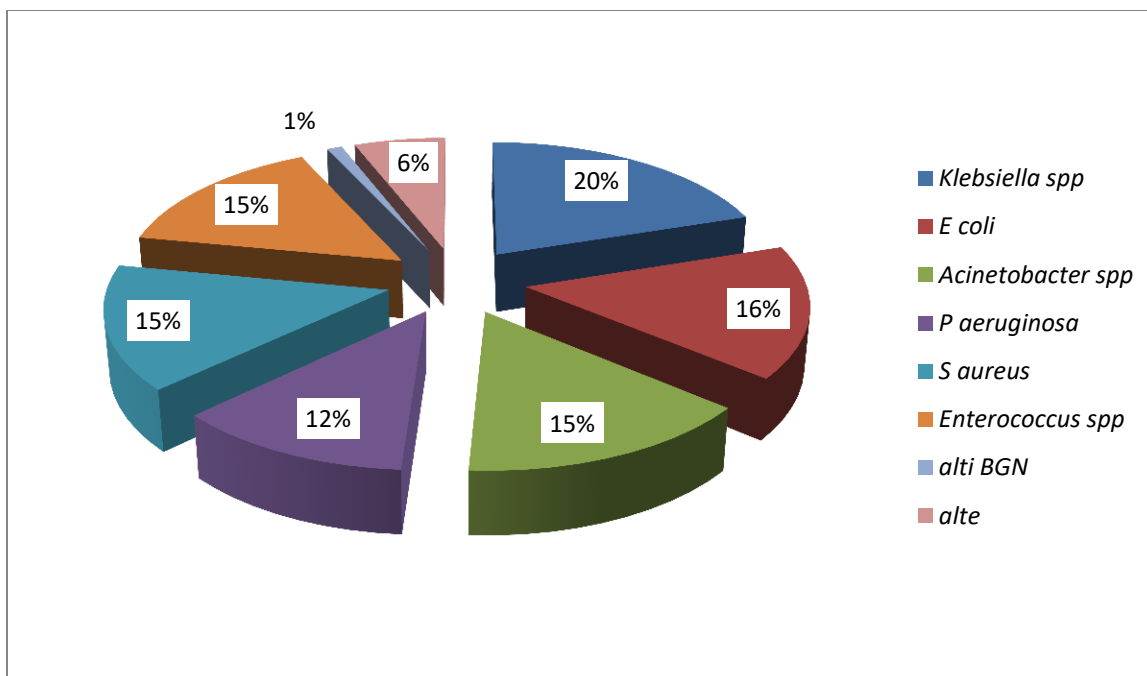


b) cazurile provenind din secțiile de chirurgie

- Intervenția cel mai frecvent asociată cu IAAM a fost colectomia, în 32,2% din cazuri.
- Mediana duratei dintre momentul intervenției și debutul IAAM a fost de 7 zile (în scădere față de 12 zile în anul anterior)
- cele mai frecvent tip de IAAM comunicat a fost infecția superficială a plăgii, 46,6%.
- vârsta medie pentru pacienții de sex feminin a fost de 63 de ani, iar pentru pacienții de sex masculin de 59 de ani.
- Mediana duratei spitalizării a fost de 20 zile

Etiologia acestor infecții a fost identificată în toate cazurile comunicate. Acesta a fost dominată tot de către bacilii Gram-negativi, 64% dintre germenii izolați, în special *Klebsiella pneumoniae* (17%) și *Escherichia coli* (16%) - figura 38. 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*, 64,2%.

Figura 38. Etiologia IAAM în secțiile de chirurgie-sentină, 2016



CONCLUZII

1. În România consumul de antibiotice este mare, dar pentru primul an se înregistrează o scădere semnificativă

Consumul de antibiotice este în continuare ridicat, dar pentru prima dată în perioada 2011-2016 s-a înregistrat o scădere semnificativă a acestuia; prin această scădere ieșim dintre primele trei state din punct de vedere al consumului raportat la numărul de locuitori, având al 4-lea cel mai ridicat consum între statele europene. Scăderea a fost înregistrată pe componenta antibiotice de administrare orală; între factorii care au contribuit la această evoluție sunt:

- reducerea eliberării de antibiotice fără prescriere medicală
- campanii de informare pentru public și pentru prescriptori

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 șase ani pentru care a putut fi calculat, scăderea utilizării de cefalosporine și chinolone a fost discretă și există în continuare 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 în continuare unul dintre cele mai ridicate din Europa și pentru anumite situații continuă să crească (de ex – VRE). S-au înregistrat însă și scăderi ale nivelurilor de rezistență – în primul pentru bacterii implicate mai ales în infecții comunitare, dar și pentru procentul de MRSA; poate fi o primă consecință a reducerii consumului de antibiotice de administrare orală și o evoluție concordantă cu cele din alte state europene (cazul MRSA).

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 existența de județe care nu au comunicat cazuri de ICD.

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.