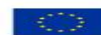


Ziua Europeană a Informării despre Antibiotice



O inițiativă europeană în domeniul sănătății



CRSP București



Centrul Național de Evaluare
și Promovare a Stării de Sănătate



Institutul Național
de Sănătate Publică



Ministerul Sănătății

Ziua Europeană a Informării despre Antibiotice ZEIA – 2019 Analiza de situație

Cuprins

| | |
|---|----|
| a) Date statistice la nivel european și național..... | 2 |
| b) Rezultate relevante din studiile internaționale..... | 11 |
| c) Factori de risc asociați consumului de antibiotice..... | 12 |
| d) Evidențe utile pentru intervenții la nivel național, European, internațional (ghiduri, recomandări)..... | 13 |
| e) Politici, strategii, planuri de acțiune și programe existente la nivel european, național și județean..... | 13 |
| f) Grupurile populaționale vizate..... | 15 |
| g) Bibliografie..... | 15 |

Ziua Europeană a Informării despre Antibiotice (ZEIA), celebrată anual pe 18 noiembrie, este o inițiativă europeană de sănătate publică desfășurată în scopul sensibilizării profesioniștilor, a publicului și a factorilor decidenți cu privire la situația îngrijorătoare generată de rezistența antimicrobiană (RAM) și la numărul pacienților infectați de bacterii rezistente.

Deoarece rezistența la antibiotice continuă să reprezinte o amenințare majoră pentru sănătatea publică, utilizarea prudentă a antibioticelor poate ajuta la oprirea dezvoltării bacteriilor rezistente și poate contribui la menținerea eficienței antimicrobiene pentru generațiile viitoare ^[1].

*

a) Date statistice la nivel european și național

În ciuda prioritizării politice și importanței acordate RAM, în spațiul UE/SEE nivelurile de rezistență au rămas ridicate pentru mai multe specii bacteriene. Totuși, experiența salutară a unor țări indică existența mai multor posibilități de reducere semnificativă a RAM.

În 2017, situația RAM în Europa prezenta variații mari în funcție de subregiunea geografică. Astfel, procentele mai mici de rezistență au fost raportate în general de țările din nord, în timp ce sudul și estul Europei procentele raportate au fost semnificativ mai mari.

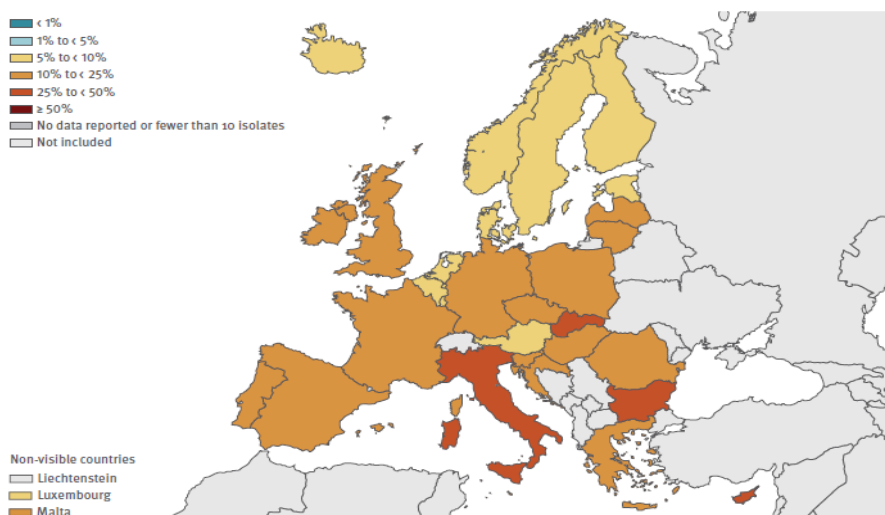
Pentru *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*, s-a semnalat frecvent rezistență combinată la mai multe grupuri antimicrobiene. Procentajele rezistenței au fost în general mai mari în *K. pneumoniae* în comparație cu *E. coli*.

La nivelul UE/SEE, mai mult de jumătate (58,2%) dintre infecțiile cu *E. coli* raportate în 2017 către *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) au fost găsite rezistente la cel puțin unul dintre grupurile antimicrobiene, respectiv: aminopeniciline, fluorochinolone, cefalosporine de generație III, aminoglicozide și carbapeneme. Cel mai ridicat procentaj al rezistenței medii ponderate la nivelul UE/SEE a fost raportat pentru aminopeniciline (58,7%), urmate de fluorochinolone (25,7%), cefalosporine de generația III (14,9%) și aminoglicozide (11,4%). În privința *E. coli*, rezistența la carbapeneme a rămas rară ^[2].

Totuși, în UE/SEE, pentru *E. coli* a existat o creștere mică a mediei ponderate pe populație a rezistenței la cefalosporine de generație III anume, de la 14,2% în 2014 la 14,9% în 2017. Tendința a rămas semnificativă doar în laboratoarele care au avut raportare constantă pe parcursul celor patru ani ^[3].

Slovacia, Italia, Bulgaria și Cipru înregistrează în 2017 procentajele cele mai ridicate (25%-50%), în timp ce Țările Scandinave, Belgia, Olanda și Austria prezentau valorile cele mai scăzute (5%-10%). România se afla, alături de majoritatea Statelor Membre, în grupa 10%-25% (Fig 1).

Fig 1. *Escherichia coli*. Procentajul (%) izolatelor invazive cu rezistență la cefalosporine de generația III în țările UE/SEE, 2017



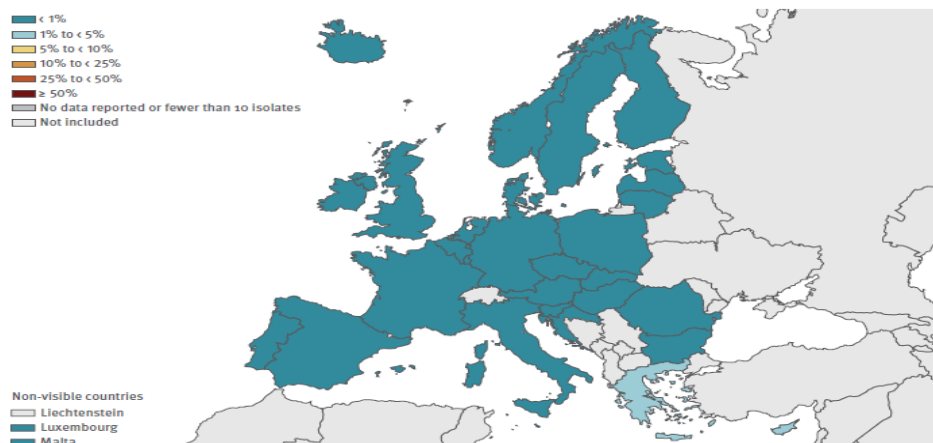
În privința tulpinilor rezistente la carbapeneme, procentajele înregistrate erau < 1% în majoritatea țărilor UE (inclusiv România), excepție făcând doar Grecia și Cipru situate în grupa procentuală 1% -5% (Fig 2).

¹ Site-ul ECDC: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/about>

² *** ECDC Surveillance Report ECDC (pp 1;7): <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>

³ *** ECDC Surveillance Report (p 1): <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>

Fig 2. Escherichia coli. Procentajul (%) izolatelor invazive cu rezistență la carbapeneme, în țările UE/SEE, 2017



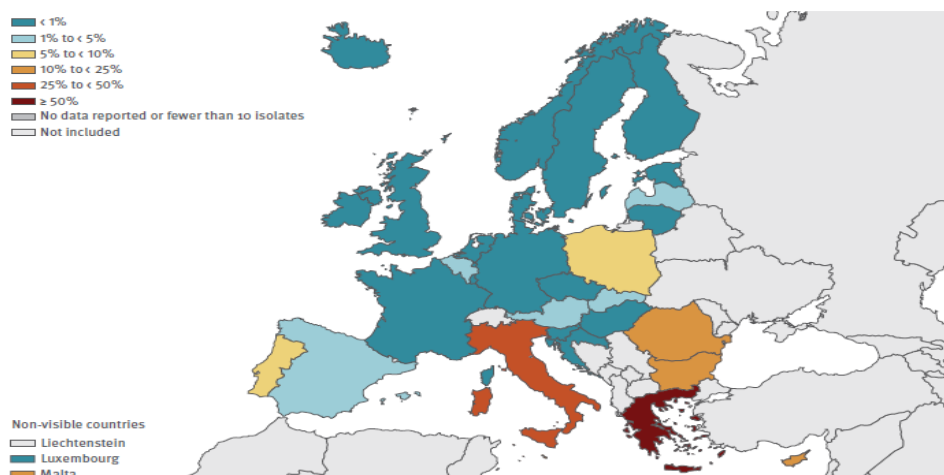
De altfel, cu excepția rezistenței la carbapeneme, au fost observate variații mari între țări pentru toate grupurile antimicrobiene, cu rezistență mai mare în partea de sud și est a Europei față de nordul continentului [2].

În schimb, pentru *K. pneumoniae* nu s-au observat modificări semnificative a mediei ponderate pe populație între 2014 și 2017, conform laboratoarelor care au raportat în mod constant date pe acest interval [3].

În timp ce rezistența la carbapeneme a rămas rară la *E. coli*, mai multe țări au raportat procentaje de peste 10% ale rezistenței *K. pneumoniae* la carbapeneme. Pentru bacteriile Gram-negative, țările care au raportat procentajele cele mai mari de rezistență la carbapeneme au avut în general procente mari de rezistență și la alte grupuri de antimicrobiene [3].

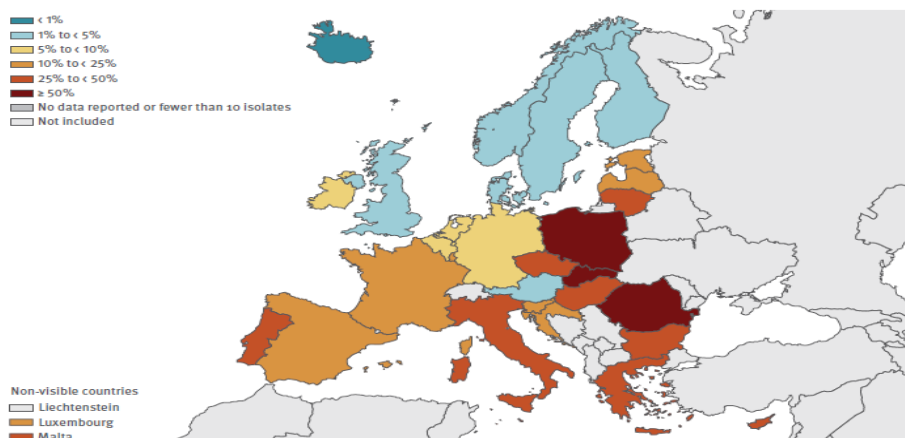
Astfel, procentajul de izolate invazive cu rezistență la carbapeneme înregistra cele mai scăzute valori (< 1%) în Țările Scandinave, UK, Franța, Germania și Olanda, dar era încă ridicat în România, Bulgaria și Cipru (10% - < 25%) și foarte ridicat în Italia (25% - < 50%) și Grecia (≥ 50%) (Fig 3).

Fig 3. Klebsiella pneumoniae. Procentajele (%) izolatelor invazive rezistente la carbapeneme în țările UE/SEE, 2017



În privința procentajelor izolatelor invazive cu rezistență combinată la cefalosporine generația III & fluorochinolone & aminoglicozide, cele mai mici valori se înregistrează în Islanda (< 1%), Peninsula Scandinavă (1% - < 5%), în timp ce în sud-estul Europei, Italia, Grecia și Bulgaria prezentau valori relativ crescute (10% - < 25%). Cele mai ridicate procentaje se înregistrează în România, Polonia și Slovacia (≥ 50%) (Fig 4).

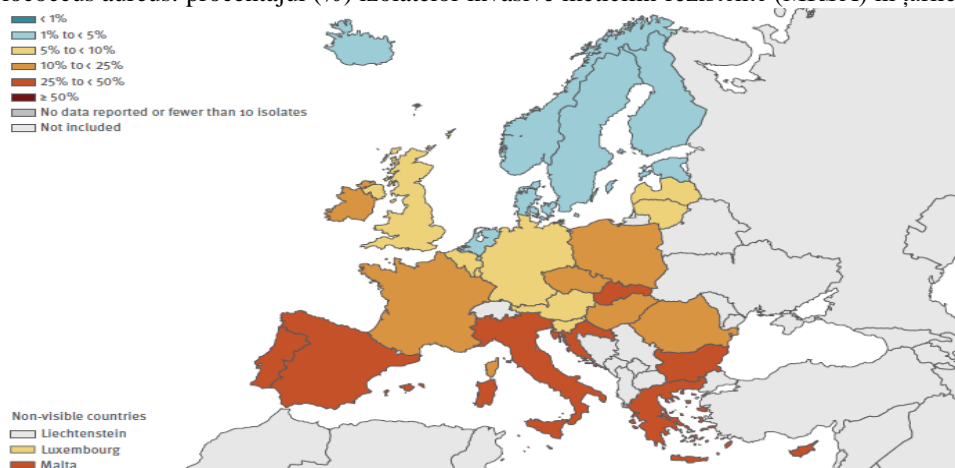
Fig 4. *Klebsiella pneumoniae*. Procentajele (%) izolatelor invazive cu rezistență combinată la cefalosporine generația III & fluorochinolone & aminoglicozide, în țările UE/SEE, 2017



În privința *Staphylococcus aureus* (meticilino-rezistent MRSA), procentajul mediu ponderat pe populație în UE/SEE a scăzut semnificativ de la 19,6% în 2014 la 16,9% în 2017, cu scăderi similare raportate de mai mult de ¼ dintre țări. Cu toate acestea, MRSA rămâne un agent patogen important în spațiul UE/SEE, deoarece nivelurile rezistenței rămâneau încă ridicate în mai multe țări, iar rezistența la grupuri antimicrobiene combinate era frecvent semnalată [3].

a) Regiunea de nord a continentului prezenta valorile cele mai scăzute (1% - < 5%), în timp ce o serie de țări din sud-estul Europei (Italia, Croația, Grecia, Bulgaria, Slovacia, Cipru) înregistrau cele mai mari procentaje (25% - < 50%). România, se situa alături de Franța, Polonia, Cehia și Ungaria, în grupa țărilor cu procentaj mediu-scăzut (5% - < 10%) (Fig 5).

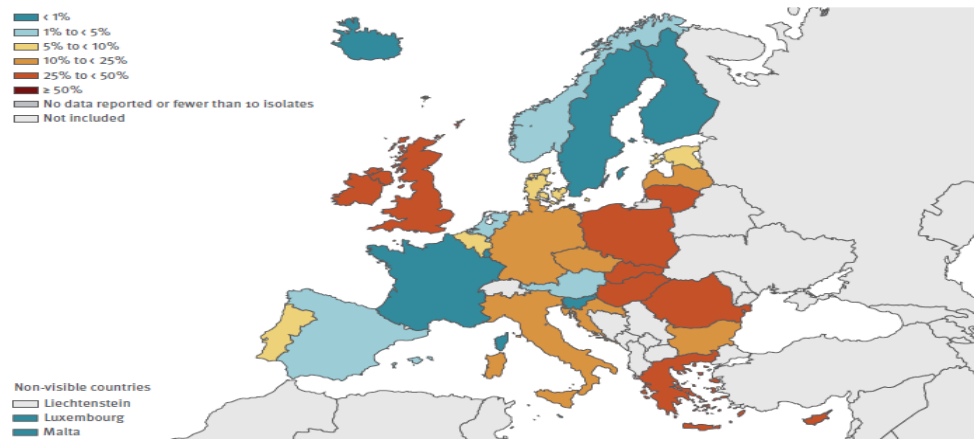
Fig 5. *Staphylococcus aureus*: procentajul (%) izolatelor invazive meticilin-rezistente (MRSA) în țările UE/SEE, 2017



În privința enterococilor, creșterea rezistenței *Enterococcus faecalis* la vancomicină prezenta motiv de îngrijorare. Procentajul mediu ponderat pe populația UE/SEE a crescut semnificativ de la 10,4% în 2014 la 14,9% în 2017 din cauza evoluțiilor negative remarcate în aproximativ o treime din țări [3].

Astfel, în 2017, procentajele naționale au variat de la 0% la 43,9%. Mai multe țări, precum Franța, Spania, Austria, Olanda, Slovenia și Peninsula Scandinavă, au raportat procentaje de rezistență scăzute (< 5%). România se situa în grupa țărilor cu cele mai ridicate procentaje (25% - < 50%) alături de Ungaria, Slovacia, Polonia, UK (Fig 6).

Fig 6. Enterococcus faecalis. Procentajul (%) izolatelor invazive rezistente la vancomicina în țările UE/SEE, 2017

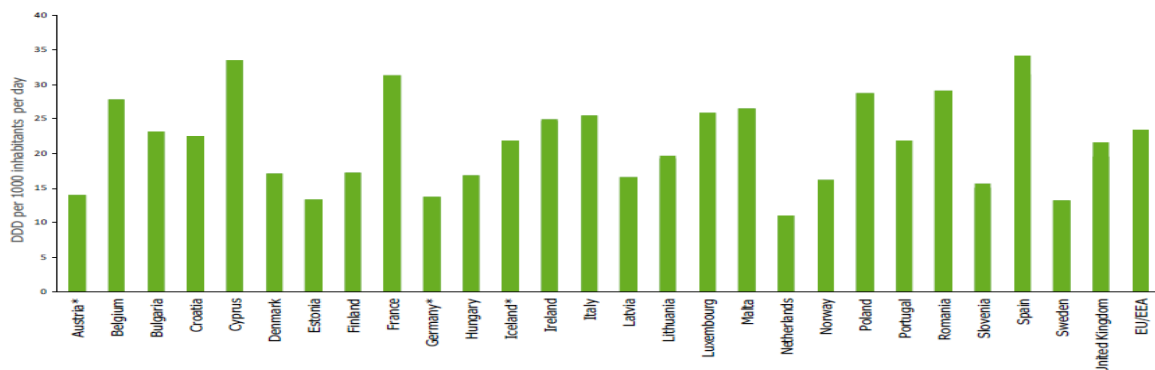


Consumul de antimicrobiene

Date privind consumul de antimicrobiene în 2017 provin din Statele Membre UE (cu excepția Cehiei, Greciei și Slovaciei) și două țări SEE (Islanda și Norvegia). Douăzeci și două de țări au raportat atât consumul comunitar, cât și consumul în spitale; trei țări (Austria, Germania și Islanda) au raportat numai consumul comunitar, iar două țări (Cipru și România) au raportat consumul total în ambele sectoare, fără diferențiere ^[4].

În 2017, consumul total (comunitar și intraspitalicesc) de antibacteriene pentru uz sistemic, medie ponderată pe populația UE/SEE, a fost de 23,4 DDD (Doza Zilnică Definită)/1 000 loc/zi, variind între 11,0 în Olanda și 34,1 în Spania. România înregistra un consum de circa 28 DDD/1 000 loc/zi, în timp ce media UE/SEE era de 23 DDD/1 000 loc/zi (Fig 7).

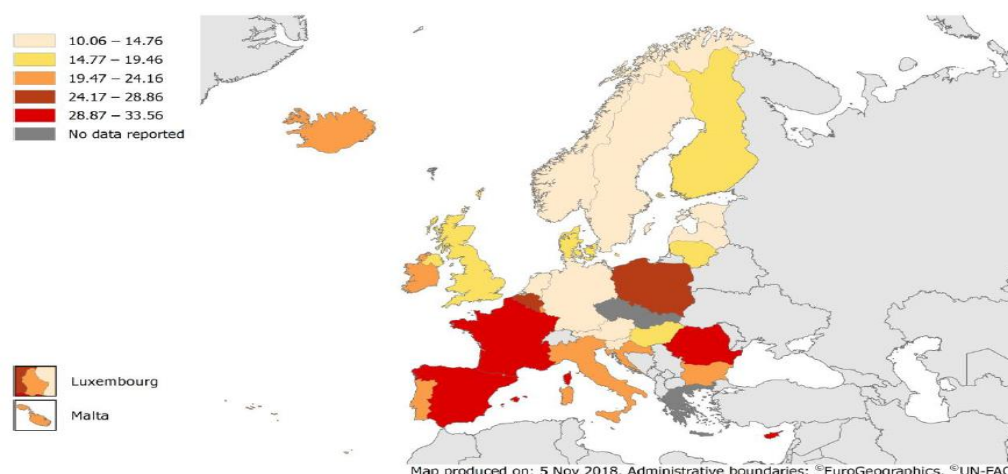
Fig 7. Consumul total de antibacteriene de uz sistemic (grupul ATC J01), în țările UE / SEE, 2017, exprimat în DDD/1000 loc/zi



În privința consumului comunitar de antibacteriene pentru uz sistemic, media ponderată pe populația UE/SEE, acesta a fost de 21,8 DDD/1 000 loc/zi, variind între 10,1 (cel mai mic) în Olanda și 33,6 (cel mai mare) în Cipru. România se afla în grupa țărilor cu cel mai ridicat consum (28,8 -33,5 DDD), alături de Franța, Spania și Cipru (Fig 8) ^[4].

⁴ *** ECDC Surveillance Report (p 1): <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>

Fig 8. Consumul comunitar de antibacteriene pentru uz sistemic (grupul J01 ATC) în țările UE/SEE, 2017, exprimat în DDD/1 000 loc/zi



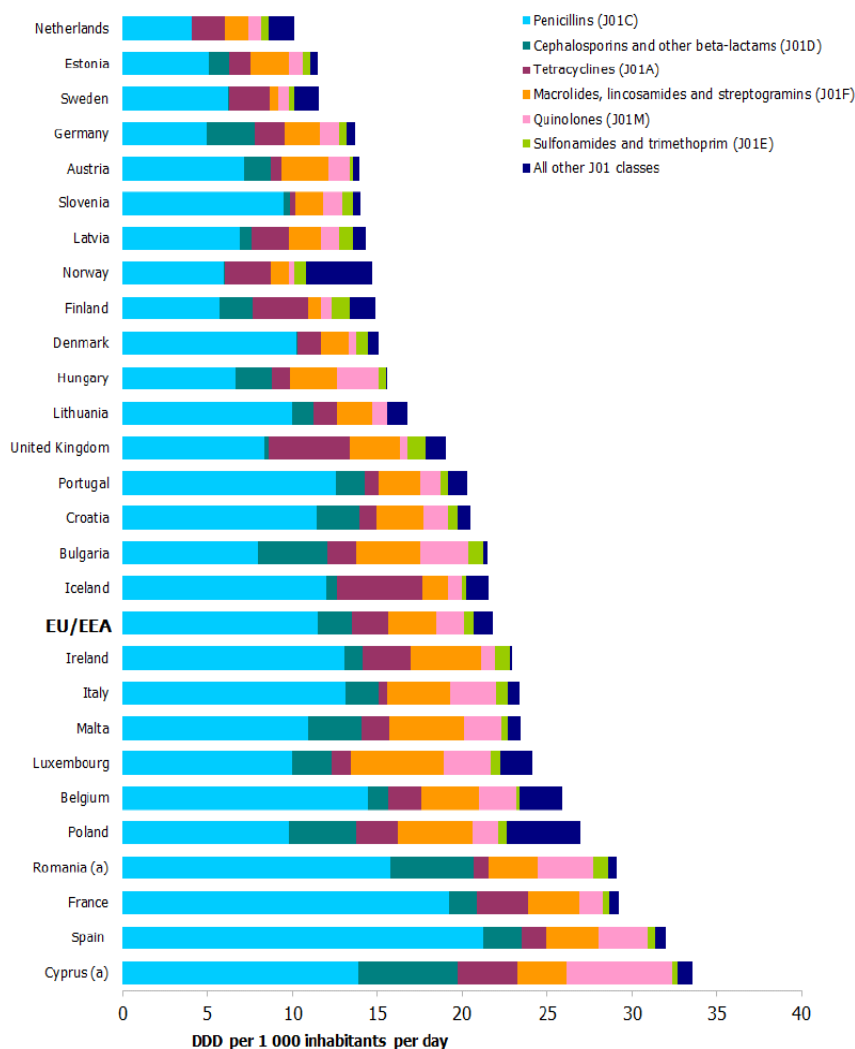
Consumul comunitar al principalelor subgrupuri de antibacteriene pentru uz sistemic (grupul ATC J01), consemna în 2017, la fel ca în anii precedenți, penicilinele (grupul ATC J01C) pe primul loc în toate țările, variind de la 36% (Germania) la 71% (Slovenia) din consumul comunitar pe toate subgrupele. Proporția consumului altor grupuri antibacteriene a variat între Statele Membre: de exemplu, cefalosporinele și alte beta-lactame (grupul ATC J01D), de la 0,2% (Danemarca) la 21% (Germania); macrolide, lincosamide și streptogramele (grupul ATC J01F), de la 5% (Suedia) la 23% (Luxemburg), iar chinolonele (grupul ATC J01M), de la 2% (Regatul Unit) la 19% (Cipru) (Tabelul 1 și Fig 9) [4].

Tabel 1. Consumul comunitar de antibacteriene pentru uz sistemic (grupul ATC J01) și consumul comunitar din grupul ATC nivelului 3 în țările UE/SEE, 2017, exprimat în DDD/1 000 loc/zi

| Country | Tetra-cyclines (J01A) | Beta-lactams, penicillins (J01C) | Other beta-lactam antibacterials (J01D) | Sulfonamides and trimethoprim (J01E) | Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F) | Quinolones (J01M) | Other antibacterials (J01X) | Sum (J01B, J01G, and J01R)* | Total (ATC group J01) |
|----------------|-----------------------|----------------------------------|---|--------------------------------------|--|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Austria | 0.6 | 7.2 | 1.5 | 0.2 | 2.8 | 1.2 | 0.4 | 0.0 | 14.0 |
| Belgium | 1.9 | 14.5 | 1.2 | 0.2 | 3.4 | 2.2 | 2.5 | 0.0 | 25.9 |
| Bulgaria | 1.6 | 8.0 | 4.1 | 0.8 | 3.8 | 2.9 | 0.1 | 0.2 | 21.5 |
| Croatia | 1.0 | 11.5 | 2.5 | 0.6 | 2.7 | 1.5 | 0.7 | 0.0 | 20.5 |
| Cyprus (a) | 3.5 | 13.9 | 5.8 | 0.3 | 2.9 | 6.3 | 0.8 | 0.1 | 33.6 |
| Denmark | 1.4 | 10.2 | 0.0 | 0.7 | 1.6 | 0.4 | 0.6 | 0.0 | 15.0 |
| Estonia | 1.3 | 5.1 | 1.2 | 0.4 | 2.3 | 0.8 | 0.5 | 0.0 | 11.5 |
| Finland | 3.3 | 5.7 | 1.9 | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 1.5 | 0.0 | 14.9 |
| France | 3.0 | 19.2 | 1.6 | 0.4 | 3.0 | 1.4 | 0.5 | 0.0 | 29.2 |
| Germany | 1.8 | 5.0 | 2.8 | 0.5 | 2.1 | 1.1 | 0.5 | 0.0 | 13.7 |
| Hungary | 1.1 | 6.7 | 2.1 | 0.4 | 2.8 | 2.4 | 0.1 | 0.0 | 15.6 |
| Iceland | 5.0 | 12.0 | 0.6 | 0.2 | 1.6 | 0.8 | 1.3 | 0.0 | 21.5 |
| Ireland | 2.8 | 13.0 | 1.1 | 0.9 | 4.2 | 0.8 | 0.1 | 0.0 | 22.9 |
| Italy | 0.5 | 13.1 | 1.9 | 0.7 | 3.8 | 2.7 | 0.6 | 0.1 | 23.4 |
| Latvia | 2.2 | 6.9 | 0.7 | 0.8 | 2.0 | 1.0 | 0.7 | 0.0 | 14.3 |
| Lithuania | 1.4 | 9.9 | 1.3 | 0.0 | 2.1 | 0.9 | 1.2 | 0.0 | 16.8 |
| Luxembourg | 1.1 | 10.0 | 2.4 | 0.6 | 5.5 | 2.8 | 1.8 | 0.1 | 24.1 |
| Malta | 1.6 | 10.9 | 3.2 | 0.4 | 4.5 | 2.2 | 0.4 | 0.3 | 23.4 |
| Netherlands | 2.0 | 4.0 | 0.0 | 0.4 | 1.4 | 0.7 | 1.5 | 0.0 | 10.1 |
| Norway | 2.7 | 6.0 | 0.1 | 0.6 | 1.0 | 0.4 | 3.9 | 0.0 | 14.7 |
| Poland | 2.4 | 9.8 | 4.0 | 0.5 | 4.5 | 1.5 | 4.3 | 0.0 | 27.0 |
| Portugal | 0.8 | 12.6 | 1.6 | 0.4 | 2.4 | 1.3 | 1.1 | 0.0 | 20.3 |
| Romania (a) | 0.8 | 15.7 | 5.0 | 0.9 | 2.9 | 3.3 | 0.3 | 0.2 | 29.1 |
| Slovenia | 0.3 | 9.4 | 0.4 | 0.7 | 1.7 | 1.1 | 0.4 | 0.0 | 14.0 |
| Spain | 1.5 | 21.2 | 2.3 | 0.4 | 3.1 | 2.8 | 0.5 | 0.2 | 32.0 |
| Sweden | 2.3 | 6.2 | 0.1 | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 1.5 | 0.0 | 11.6 |
| United Kingdom | 4.8 | 8.3 | 0.2 | 1.0 | 2.9 | 0.5 | 1.3 | 0.0 | 19.1 |
| EU/EEA | 2.2 | 11.5 | 2.0 | 0.6 | 2.9 | 1.6 | 1.1 | 0.1 | 21.8 |

(a): Cipru și România au furnizat date privind consumul total in ambele sectoare (comunitar și intraspitalicesc)

Fig 9. Consumul comunitar de antibiotice pentru uz sistemic (grupul ATC J01) și consumul comunitar din grupul ATC nivelul 3 în țările UE/SEE, 2017, exprimat în DDD/1 000 loc/zi



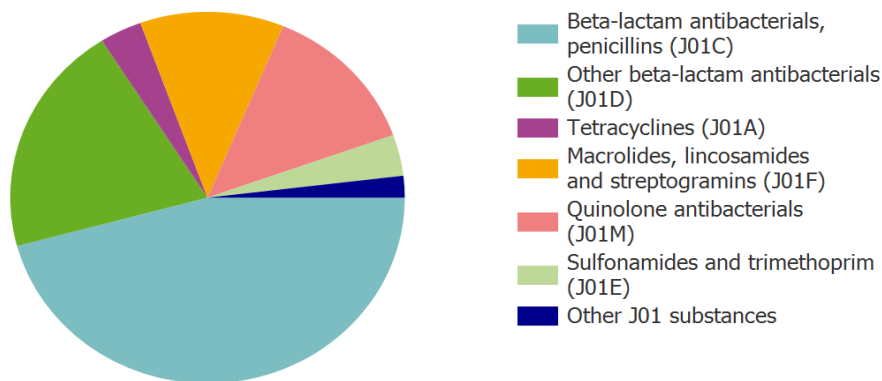
În dinamica 2013-2017, consumul mediu de antibiotice pentru uz sistemic ponderat în populația UE/SEE a prezentat o tendință de scădere nesemnificativă de la 22,3 DDD /1 000 loc/zi la 21,8 (Tabelul 2). Câteva țări au înregistrat scăderi mai importante: Italia (de la 28,6 DDD - la 23,4 DDD); Finlanda (18,3 - 14,9); Luxemburg (27,7 – 24,1) și Germania (15,8 - 13,7). În același interval, consumul în România înregistra o dinamică de la 31,6 (2013) la 29,1 (2017) rămânând încă semnificativ mai ridicat decât media UE/SEE de 21,8 (2017) ^[4].

Tabel 2. Tendința consumului comunitar pentru uz sistemic (grupul ATC J01) în țările UE/SEE 2013-2017, exprimat în DDD/1 000 loc/zi

| Country | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | | Trends in antimicrobial consumption, 2013–2017 | Average annual change 2013–2017 | Statistically significant trend |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Netherlands | 10.8 | 10.6 | 10.7 | 10.4 | 10.1 | | | -0.17 | ↓ |
| Estonia | 11.7 | 11.7 | 12.0 | 11.9 | 11.5 | | | -0.01 | |
| Sweden | 13.0 | 13.0 | 12.3 | 12.0 | 11.6 | | | -0.38 | ↓ |
| Germany | 15.8 | 14.6 | 14.4 | 14.1 | 13.7 | | | -0.44 | ↓ |
| Austria | 16.3 | 13.9 | 13.9 | 13.3 | 14.0 | | | -0.52 | |
| Slovenia | 14.5 | 14.2 | 14.5 | 13.9 | 14.0 | | | -0.34 | |
| Latvia | 13.5 | 12.6 | 13.3 | 13.2 | 14.3 | | | 0.22 | |
| Norway | 16.2 | 15.9 | 15.8 | 15.2 | 14.7 | | | -0.37 | ↓ |
| Finland | 18.3 | 18.1 | 17.2 | 16.5 | 14.9 | | | -0.85 | ↓ |
| Denmark | 16.4 | 15.9 | 16.1 | 15.9 | 15.0 | | | -0.28 | |
| Hungary | 15.5 | 16.2 | 17.0 | 15.4 | 15.6 | | | -0.05 | |
| Lithuania | 18.5 | 16.0 | 16.7 | 16.6 | 16.8 | | | -0.29 | |
| United Kingdom | 20.6 | 20.8 | 20.1 | 19.6 | 19.1 | | | -0.43 | ↓ |
| Portugal | 19.6 | 20.3 | 21.3 | 21.6 | 20.3 | | | 0.26 | |
| Croatia | 21.1 | 21.4 | 21.8 | 20.7 | 20.5 | | | -0.19 | |
| Bulgaria | 19.9 | 21.2 | 21.4 | 19.8 | 21.5 | | | 0.18 | |
| Iceland | 21.9* | 19.3 | 19.9 | 20.7 | 21.5 | | | N/A | |
| EU/EEA | 22.3 | 21.9 | 22.4 | 22.8 | 21.8 | | | -0.01 | |
| Ireland | 23.7 | 23.0 | 25.3 | 24.2 | 22.9 | | | -0.03 | |
| Italy | 28.6 | 27.8 | 27.5 | 26.9 | 23.4 | | | -1.14 | ↓ |
| Malta | 23.8 | 23.7 | 21.6 | 21.2 | 23.4 | | | -0.32 | |
| Luxembourg | 27.7 | 25.8 | 26.3 | 25.5 | 24.1 | | | -0.74 | ↓ |
| Belgium | 27.4 | 27.2 | 27.7 | 27.5 | 25.9 | | | -0.26 | |
| Poland | 23.6 | 22.8 | 26.2 | 24.0 | 27.0 | | | 0.79 | |
| Romania | 31.6* | 31.2* | 33.3* | 29.5* | 29.1* | | | -0.67 | |
| France | 30.1 | 29.0 | 29.9 | 30.3 | 29.2 | | | -0.05 | |
| Spain | 20.3† | 21.6† | 22.2† | 32.9 | 32.0 | | | N/A | |
| Cyprus | 28.2* | 26.1* | 31.1* | 32.7* | 33.6* | | | 1.73 | |
| Czech Republic | 18.9 | 19.1 | 19.5 | | | | | N/A | |
| Greece | 32.2 | 35.1 | 36.1 | 36.3 | | | | N/A | |
| Slovakia | 23.6 | 20.9 | 24.5 | 23.6 | | | | N/A | |

În România 2017, distribuția consumului comunitar de antibacteriene (sectorul de îngrijire primară) pentru grupul ATC J01, plasa pe primul loc penicilinele betalactamice (grupa J01C), urmate de alte betalactamice (grupa J01D), Quinolone (J01M) și (la egalitate), de macrolide, lincosamide și streptogramine (grupa J01F) (Fig 10)^[5].

Fig 10. Distribuția consumului comunitar (sectorul de îngrijire primară) pentru grupul ATC J01

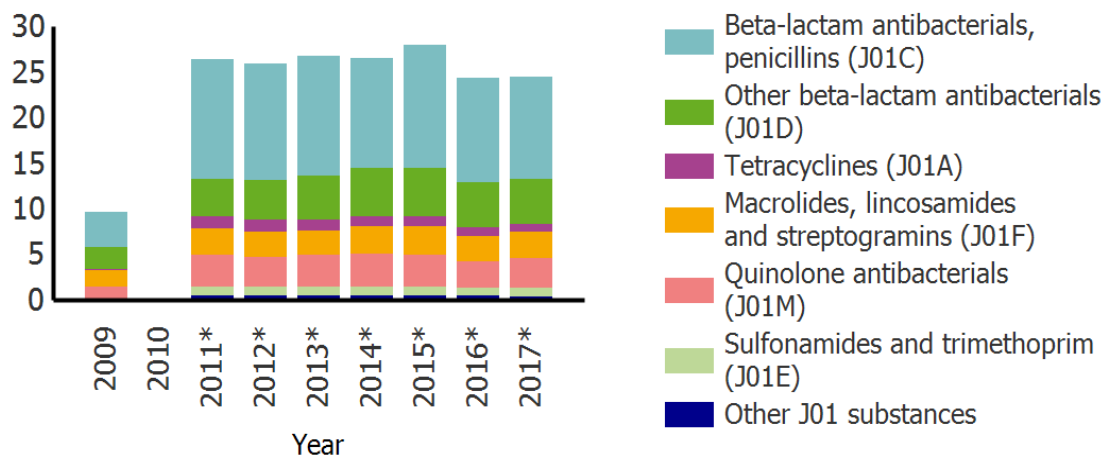


Dinamica privind media consumului comunitar pentru grupul ATC J01 prezenta în intervalul 2011-2017 o creștere semnificativă față de 2009 (când probabil a fost raportat doar consumul intraspitalicesc), în timp ce pentru 2010, datele nu au fost disponibile (Fig 11). Datele anuale au fost în general identice cu cele arătate în Fig 10.

⁵ Country overview of antimicrobial consumption/Antimicrobial consumption in Romania, 2017: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>

Astfel, penicilinele betalactamice (grupa J01C) au continuat sa fie și în 2017 cele mai utilizate antibacteriene cu 11,22 DDD/1 000 loc/zi, urmate de alte betalactamice (grupa J01D) 4,95 DDD/1 000 loc/zi, Quinolone (J01M) 3,25 DDD/1 000 loc/zi și de macrolide, lincosamide și streptogramine (grupa J01F) 2,89 DDD/1 000 loc/zi ^[5].

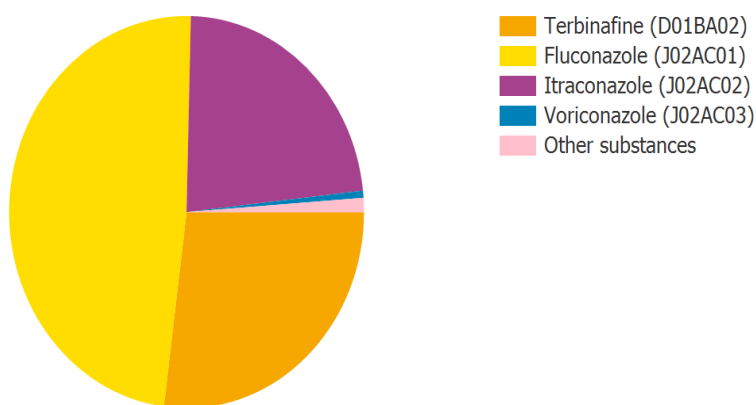
Fig 11. România 2009-2017: dinamica consumului comunitar pentru grupul ATC J01 exprimat în DDD/1000 loc/zi



* Date totale furnizate doar pentru sectorul de ingrijire primara

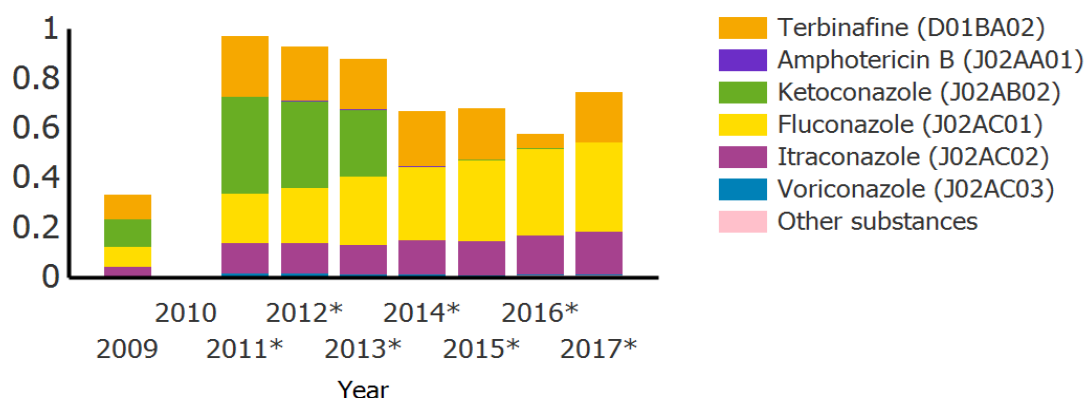
În privinta distribuției consumului comunitar de antimicotice și antifungice (sectorul de îngrijire primară) pentru grupul ATC J02 și D01BA, pe primul loc se aflau Fluconazonele (J02AC01), urmate de Terbinafine (D01BA02) și de Itraconazole (J02AC02) (Fig 12) ^[5].

Fig 12. Distribuția consumului în comunitate (sectorul de îngrijire primară) al grupurilor ATC J02 și D01BA (antimicotice și antifungice)



Dinamica consumului comunitar (începând cu 2011) al grupurilor de ATC J02 și D01BA prezenta între 2011-2016 scădere, în timp ce în 2017 se observa o reluare a creșterii. Scăderea a fost puternică mai ales în privința Ketaconazolului, până la eliminarea practică a acestuia (0,00 DDD/1 000 loc/zi), în contrast cu creșterea constantă a Fluconazolului (0,36 DDD/1 000 loc/zi) și a revenirii pe creștere a Terbinafinelor (0,20 DDD/1 000 loc/zi) (Fig 13) ^[5].

Fig 13. Romania 2009-2017: Dinamica consumului comunitar (incepand cu 2011) al grupurilor de ATC J02 și D01BA exprimat în DDD/1 000 loc/zi (*consumul total)



b) Date cu rezultate relevante din studiile internaționale

O revizuire sistematică și o meta-analiză elaborată în 2014 privind impactul consumului în exces de antibiotice asupra creșterii rezistenței la acestea au arătat că în ultimii 50 de ani utilizarea lor în mod abuziv și nejustificat au determinat crearea unor tulpini bacteriene rezistente.

Studiile s-au bazat în special pe informații despre tulpinile rezistente la antibiotice în mediul comunitar. S-a folosit metoda regresiei multiple pentru a identifica o relație directă între consumul de antibiotice și rezistența la acestea. Meta-analiza s-a extins pe 243 studii iar un test binomial a scos în evidență o relație directă între consumul de antibiotice și rezistență ($p < .001$); regresia multiplă nu a produs însă niciun predictor semnificativ al creșterii rezistenței bazat pe datele de consum.

În țările din sudul Europei s-a observat o legătură mai puternică între consum și rezistență la antibiotice decât în alte regiuni, ceea ce implică nevoia unor eforturi mai mari în reducerea consumului de antibiotice în această zonă.

Meta-analiza a evidențiat că un consum crescut de antibiotice poate produce o rezistență antibacteriană la nivel de comunitate ^[6].

Un alt studiu a efectuat o revizuire sistematică a estimărilor costului generat de RAM până în 2019. Evaluarea acestuia este importantă pentru luarea deciziilor și trebuie abordată cu o mai mare atenție. Au fost utilizate bazele de date PubMed, Embase, Cinahl, Cochrane și surse din literatura gri publicate între ianuarie 2012 și octombrie 2016.

Articolele au raportat costurile suplimentare induse de infecțiile secundare cu *Enterococcus* spp, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) și a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), apărute în timpul tratamentului altor afecțiuni. Autorii au identificat 12 articole de autor și 2 sinteze care au cuantificat povara economică generată de infecțiile rezistente intraspitalicești.

Studiul a arătat că punerea în aplicare a politicilor pentru contracararea RAM și luarea deciziilor ar trebui să fie ghidate de estimări cât mai exacte a relației între consumul de antimicrobiene și incidența infecțiilor secundare intraspitalicești.

Obținerea acestora necesită o înțelegere globală a surselor de eroare și impactul consumului de antibiotice în declanșarea infecțiilor secundare. Acest lucru poate garanta că toți factorii implicați în gestionarea amenințării RAM pentru sănătatea publică (cercetători, clinicieni, etc) sunt ghidați de cele mai bune dovezi disponibile ^[7].

În sfârșit, un alt studiu a analizat apariția și scăderea rezistenței bacteriene la pacienții ambulatori din comunitate după utilizarea antibioticelor.

Studiul a recurs la o revizuire sistematică și meta-analitică. Au fost folosite bazele de date PubMed, EMBASE și CENTRAL până în mai 2017. Au fost investigate studii controlate pe pacienții cărora li s-au

⁶ Bell G B, Schellevis F, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BioMedCentral 2014: https://www.researchgate.net/publication/259650517_A_systematic_review_and_meta-analysis_of_the_effects_of_antibiotic_consumption_on_antibiotic_resistance

⁷ Wozniak T M, Barnsbee L, et al. Antimicrobial Resistance & Infection Control volume 8, Article number: 26 (2019). Bio Med Central (BMC): <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-019-0472-z>

administrat antibiotice și a fost măsurată prevalența bacteriilor rezistente. Au fost considerate eligibile cinci studii controlate și 20 de studii bazate pe serii de timp (cuprinzând un total de 16 353 copii și 1 461 adulți).

S-a observat că rezistența la *Streptococcus pneumoniae* a crescut inițial de patru ori după expunerea la antibiotice din clasa penicilină, [raportul de risc (odds ratio-OR) fiind de 4,2; cu interval de încredere (95% CI) 3,5–5,4], dar a scăzut după o lună OR 1,7 (95% CI) 1,3–2,1.

După antibioticele din clasa cefalosporine, rezistența a crescut [(OR 2,2 (95% CI) 1,7–2,9] însă a scăzut după o lună [(OR 1,6 (95% CI) 1,2–2,3]. După antibioticele din clasa macrolide, rezistența a crescut [(OR 3,8 (95% CI) 1,9–7,6) persistând timp de o lună [(OR 5,2 (95% CI) 2,6–10,3], descrescând după 3 luni [(OR 8,1 (95% CI) 4,6–14,2), în studiile controlate și [OR 2,3 (95% CI) 0,6–9,4] în studiile bazate pe serii de timp.

Rezistența la *Haemophilus influenzae* nu a crescut semnificativ după peniciline [(OR 1,3 (95% CI) 0,9–1,9) inițial, dar a apărut rezistență după o lună [(OR 3,4 (95% CI) 1,5–7,6), scăzând apoi după 3 luni [OR 1,0 (95% CI) 0,5–2,2]. Rezistența la *Enterobacter* a crescut după administrare [OR 3,2 (95% CI) 0,9–10,8], în studiile controlate și [OR 7,1 (95% CI) 4,2–12], în studiile bazate pe serii de timp, scăzând însă după o lună [OR 1,8 (95% CI) 0,9–3,6].

În urma studiului s-a constatat că rezistența la antibiotice a crescut în general la scurt timp după administrare. Pentru unele combinații bacterie – antibiotic rezistența s-a diminuat parțial după 1-3 luni, lipsind însă datele pe termen mai lung ^[8].

c) *Factori de risc*

Rezistența antimicrobiană este o provocare globală pentru sănătatea publică, care s-a accelerat prin utilizarea excesivă de antibiotice la nivel mondial. Rezistența crescută la antimicrobiene este cauza infecțiilor severe, complicațiilor, spitalizărilor prelungite și mortalității crescute. Supraprescrierea antibioticelor este asociată cu un risc crescut de efecte adverse.

Supraprescripția de antibiotice este o problemă specială în îngrijirea primară, unde virusurile provoacă majoritatea infecțiilor. Aproximativ 90% din toate rețetele de antibiotice sunt emise de medicii generalişti, iar infecțiile tractului respirator sunt principalul motiv al prescrierii. S-a constatat că intervențiile multifacetate pentru reducerea consumului excesiv de antibiotice sunt mai eficiente. Acestea ar trebui să cuprindă aplicarea strictă a politicii de interdicere a vânzării fără rețeta de antibiotice, utilizarea programelor de ghidare specializată a administrării antimicrobiene, participarea activă a clinicienilor la bilanțuri, promovarea de strategii privind prescrierea prudentă a antibioticelor, îmbunătățirea abilităților de comunicare cu pacienții cu ajutorul broșurilor de informare și efectuarea unor studii specializate RAM în asistența primară ^[9].

Pe de altă parte, creșterea rezistenței antibioticelor la bacterii a fost exacerbată de ritmul lent în dezvoltarea de antimicrobiene mai noi. *Staphylococcus aureus* (MRSA) rezistent la meticilină, enterococi rezistenți la vancomicină (VRE) și bacteriile Gram-negative multirezistente sunt răspândite în principal prin contact direct sau indirect de la persoană la persoană.

Factorii de risc pentru MRSA sunt utilizarea antibioticelor cu spectru larg; prezența ulcerelor de decubit și a dispozitivelor protetice, în timp ce cei pentru VRE sunt reprezentați de spitalizarea și tratamentul prelungit cu glicopeptide sau antibiotice cu spectru larg. Pentru răspândirea bacteriilor Gram-negative rezistente, factorii de risc includ cateterizarea urinară, utilizarea excesivă de antibiotice și contaminarea umidificatoarelor și a nebulizatoarelor. Răspândirea pneumococilor rezistenți la penicilină (PRP) și a tuberculozei multidrog-rezistente (MDRTb) se datorează transmiterii aeriene.

Factorii de risc pentru răspândirea PRP includ supraaglomerația, traheostomiile și utilizarea excesivă a penicinelor pentru infecții respiratorii virale; pentru MDRTb, acestea includ o constituție fizică slabă, aglomerarea pacienților imunosupresați, diagnosticul sau tratamentul întârziat, precum și facilitățile de ventilație și de izolare slabe sau inadecvate. Evoluțiile recente în cartografierea genomică a multor bacterii și progresele în chimia combinatorie promit să deschidă o nouă eră de dezvoltare a antibioticelor. În timp acest lucru poate duce la reducerea numărului de bacterii rezistente. Va exista totuși o necesitate continuă de a

⁸ Bakhit M, Hoffmann T et al. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis: https://www.researchgate.net/publication/326847567_Resistance_decay_in_individuals_after_antibiotic_exposure_in_primary_care_A_systematic_review_and_meta-analysis

⁹ Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Dec; 5(6): 229–241: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232501/>

minimiza răspândirea rezistenței la antibiotice prin utilizarea rațională a agenților antibiotici și practici stricte de control al infecțiilor ^[10].

d) Enumerarea de evidențe utile pentru intervenții la nivel european (ghiduri, recomandări)

La nivelul Uniunii Europene, adoptarea *Orientărilor pentru utilizarea prudentă a antimicrobienuelor în domeniul sănătății umane* (2017/C 212/01) au ca scop reducerea utilizării inadecvate și promovarea utilizării prudente a antimicrobienuelor, fiind menite a fi folosite în vederea fundamentării și sprijinirii activităților de promovare a utilizării prudente a antimicrobienuelor la oameni.

Prezentele orientări cuprind măsuri care trebuie avute în vedere de Statele Membre la elaborarea și punerea în aplicare a strategiilor naționale de promovare a utilizării prudente a antimicrobienuelor, precum și elemente de bună practică care trebuie respectate de profesioniștii în domeniul sănătății.

De asemenea, orientările vizează bunele practici clinice, precum și resursele, sistemele și procesele pe care autoritățile și ceilalți responsabili trebuie să le aibă în vedere atunci când elaborează și pun în aplicare strategiile de utilizare prudentă a antimicrobienuelor. În plus, acestea identifică activitățile care pot fi derulate de către organizațiile și agențiile internaționale pentru a sprijini elaborarea și punerea în aplicare a strategiilor naționale ^[11].

e) Enumerarea de strategii și planuri de acțiune la nivel global și european

La nivel mondial, Adunarea Mondială a Sănătății a aprobat în mai 2015, *GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE* (Planul de Acțiune Globală pentru Combaterea Rezistenței Antimicrobiene).

Scopul *Planului* este de a asigura, pe cât posibil, continuitatea tratamentului cu succes și prevenirea bolilor infecțioase cu medicamente eficiente și sigure, garantate prin calitate, utilizate într-un mod responsabil și accesibile tuturor celor care au nevoie de acestea.

Pentru atingerea scopului propus, *GLOBAL ACTION PLAN* are stabilite cinci obiective strategice:

- creșterea conștientizării și înțelegerea rezistenței antimicrobiene;
- consolidarea cunoștințelor prin supraveghere și cercetare;
- reducerea incidenței infecției;
- optimizarea utilizării agenților antimicrobieni și
- dezvoltarea cadrului economic pentru investiții durabile care să țină seama de nevoile tuturor țărilor și creșterea investițiilor în medicamente noi, instrumente de diagnostic, vaccinuri și alte intervenții ^[12].

Planul de acțiune recunoaște și abordează atât resursele variabile pe care trebuie să le combată națiunile, rezistența antimicrobiană și factorii economici care descurajează dezvoltarea produselor de înlocuire de către industria farmaceutică ^[13].

La nivel european, în iunie 2011 a fost supus aprobării Comitetului regional, *Planul strategic de acțiune privind rezistența la antibiotice*, bazat pe impulsul creat de tema Zilei Mondiale a Sănătății „*Fără acțiune astăzi, fără vindecare mâine*”. În Regiunea Europeană OMS, dezvoltarea rezistenței la antibiotice complică tratamentul unei game largi de infecții comune în îngrijirile ambulatorii, precum infecțiile tractului respirator și urinar, infecțiile cu transmitere sexuală, infecțiile prin alimente și infecțiile din apă.

Planul propune o serie de acțiuni strategice pentru atenuarea, prevenirea și controlul rezistenței la antibiotic incluzând printre altele:

- promovarea coordonării naționale pentru punerea în aplicare a planurilor strategice naționale de acțiune și dezvoltarea unor reglementări;
- promovarea utilizării prudente a antibioticelor în toate sectoarele;

¹⁰ Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530540>

¹¹ Site-ul oficial UE, Eur-Lex: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EN)

¹² Site-ul oficial OMS: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>

¹³ Site-ul oficial OMS (p Foreward): https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1

- consolidarea sistemelor de supraveghere pentru monitorizarea utilizării antibioticelor dar și a bacteriilor rezistente;
- conștientizarea cu privire la utilizarea prudentă a antibioticelor deoarece dezvoltarea de antibiotice noi este costisitoare și lentă ^[14].

În 2016, aflată în fața provocărilor regionale și globale, UE a solicitat un nou *Plan de Acțiune* privind RAM, astfel că între octombrie 2016 și martie 2017, foia de parcurs a noului plan a primit contribuția a 22 decidenți naționali. Consultarea publică a avut loc între ianuarie și aprilie 2017 ^[15].

La 13 septembrie 2018 a fost adoptată Rezoluția Parlamentului European referitoare la planul de acțiune european „O singură sănătate” (One Health) împotriva rezistenței la antimicrobiene (RAM) (2017/2254(INI)) ^[16].

Noul plan de acțiune One Health împotriva RAM a fost motivat de nevoia UE de a juca un rol important împotriva rezistenței antimicrobiene ca valoare adăugată acțiunii Statelor Membre. Scopul global al planului este de menținerea eficienței tratamentelor împotriva infecțiilor la oameni și la animalele de producție. Acesta asigură cadrul unei acțiuni mai extinse, pentru reducerea apariției și răspândirii RAM și pentru creșterea dezvoltării și disponibilității de noi antimicrobiene eficiente în interiorul și în afara UE. Comisia este încrezătoare că noul *Plan de acțiune One Health* poate face diferența și va îmbunătăți performanțele UE în combaterea RAM.

De asemenea, *Planul de acțiune* va consolida colaborarea și supravegherea, va reduce lacunele datelor și va permite schimbul de bune practici în cadrul UE. Va crea mai multe sinergii și coerență între diferitele politici în conformitate cu abordarea One Health sprijinind Statele Membre în furnizarea de soluții inovatoare, eficiente și durabile în privința RAM. În plus, *Planul de acțiune* va consolida strategic agenda de cercetare a RAM și va promova activ acțiunea globală ^[15].

La nivel național, Guvernul României a aprobat HOTĂRÂREA nr. 879 din 9 noiembrie 2018 privind înființarea Comitetului Național pentru Limitarea Rezistenței la Antimicrobiene (CNLRA), structură tehnică ce are ca scop elaborarea și monitorizarea activității de aplicare a Strategiei naționale privind utilizarea prudentă a antibioticelor, limitarea creșterii rezistenței microbiene la antibiotice a populației și animalelor, precum și prevenirea răspândirii microorganismelor rezistente la nivel național.

Coordonat de către Ministerul Sănătății, CNLRA are ca atribuții principale:

- a) Avizarea și monitorizarea Strategiei naționale și a Planului național de acțiune pentru realizarea obiectivelor acestei strategii. Planul național de acțiune conține activitățile, termenele și indicatorii care definesc parcursul pentru realizarea obiectivelor propuse prin Strategia națională, fundamentate pe baza datelor rezultate din supravegherea națională, coroborate cu evidențele validate la nivel internațional;
- b) Coordinarea activităților ce se vor derula în cadrul Planului național de acțiune;
- c) Înaintarea de propuneri autorităților privind adoptarea de noi acte normative sau modificarea celor în vigoare, în special privind testarea sensibilității la antibiotice, prescrierea de antibiotice și monitorizarea consumului de antibiotice, ghiduri de diagnostic, prevenire și tratament al principalelor sindroame infecțioase ^[17].

f) Grupurile populaționale vizate

Grupurile vizate de campania ZEIA 2019 sunt profesioniștii din sănătate (medicii de familie și specialiștii) și pacienții susceptibili de a li se prescrie antibiotice (cu infecții bacteriene).

g) Bibliografie

- [1]. Site-ul ECDC: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/about>
- [2]. *** ECDC Surveillance Report ECDC (pp 1;7): <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
- [3]. *** ECDC Surveillance Report (p 1): <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
- [4]. ECDC SURVEILLANCE REPORT Antimicrobial consumption/ Annual Epidemiological Report for 2017 (pp 3;4): https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf

¹⁴ Site-ul oficial Euro-OMS: Planul european de acțiune strategică privind rezistența la antibiotice:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf

¹⁵ Site-ul oficial ec Europa: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf

¹⁶ Site-ul Parlamentului European: http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2018-0354_RO.html

¹⁷ Portal Legislativ: <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocument/207007>

- [5]. Country overview of antimicrobial consumption/Antimicrobial consumption in Romania, 2017: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>
- [6]. Bell G B, Schellevis F, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BioMedCentral 2014: https://www.researchgate.net/publication/259650517_A_systematic_review_and_meta-analysis_of_the_effects_of_antibiotic_consumption_on_antibiotic_resistance
- [7]. Wozniak T M, Barnsbee L, et al. Antimicrobial Resistance & Infection Control volume 8, Article number: 26 (2019). Bio Med Central (BMC): <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-019-0472-z>
- [8]. Bakhit M, Hoffmann T et al. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis: https://www.researchgate.net/publication/326847567_Resistance_decay_in_individuals_after_antibiotic_exposure_in_primary_care_A_systematic_review_and_meta-analysis
- [9]. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014 Dec; 5(6): 229–241: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232501/>
- [10]. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530540>
- [11]. Site-ul oficial UE, Eur-Lex: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EN)
- [12]. Site-ul oficial OMS: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
- [13]. Site-ul oficial OMS (p Foreward): https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
- [14]. Site-ul oficial Euro-OMS: Planul european de acțiune strategică privind rezistența la antibiotice: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf
- [15]. Site-ul oficial ec Europa: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
- [16]. Site-ul Parlamentului European: http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2018-0354_RO.html
- [17]. Portal Legislativ: <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/207007>