

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***STUDIUL FENOMENULUI DE REZISTENȚĂ LA  
ANTIBIOTICE A GERMENILOR UROPATOGENI ÎN  
JUDEȚELE DIN SUDUL MOLDOVEI***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. JINGA VIOREL**

**Student-doctorand:**

**Dr. RUSU AUREL**

**2024**

Cuprins (al tezei de doctorat):

Lista cu lucrări științifice publicate

Listă de abrevieri

Introducere ..... 1

Parte Generală

**1. Bacterii uropatogene și rezistența la antibiotice.....6**

1.1 Noțiuni introductive – epidemiologie.....6

1.2 Microorganismele implicate în etiologia ITU.....8

1.2.1 Bacteriile Gram pozitive.....9

1.2.2 Bacteriile Gram negative.....15

1.3 Fenotipuri de rezistență naturală la antibiotice.....38

1.4 Rezistența dobândită la antibiotice.....40

1.4.1 Producția de ESBL.....40

1.4.2 Rezistența la carbapeneme.....41

1.4.2.1 Producerea de carbapenemaze.....42

1.4.2.2 Rezistența la carbapeneme prin alte mecanisme .....45

1.4.3 Rezistența la Colistin .....45

1.4.4 Rezistența la fluorochinolone .....47

1.4.5 MRSA.....48

1.4.6 Enterococcus VR.....51

1.5 Producerea de biofilm .....53

**2. Infecțiile de Tract Urinar .....56**

2.1 Caracteristici generale ale infecțiilor de tract urinar (ITU).....56

2.2 Clasificarea ITU.....56

2.3 Epidemiologie.....57

2.4 Cateterele urinare și ITU.....59

2.5 Diagnosticul.....59

2.5.1 Clinica ITU.....59

2.5.2 Investigațiile de laborator.....60

2.5.3 Imagistica în ITU.....60

2.6 Tratamentul antibiotic.....60

2.6.1 Tratamentul empiric.....60

2.6.2 Tratamentul etiologic.....60

2.7 Manevrelor asociate și tratamentul chirurgical.....61

2.8 Tratamentul non-antibiotic al ITU.....61

**Parte Specială - Contribuții personale**

**3. Infecțiile de tract urinar la o populație generală din România – Rezistența antibiotică a uropatogenilor – un studiu multiregional.....64**

3.1 Introducere.....64

3.2 Materiale și metode.....66

3.3 Rezultate și discuții.....67

3.4 Concluzii.....75

**4. Modelul de rezistență antimicrobiană al bacteriilor identificate în urină într-un spital județean de urgență din România - SJUVs, studiu retrospectiv unicentric 77**

4.1 Introducere .....77

4.2 Materiale și metode .....78

4.3 Rezultate.....78

4.4 Discuții.....101

4.5 Concluzii.....	106
<b>5. Uropatogenii producători de carbapenemază în viața reală: epidemiologie și tratament la un Spital Județean de Urgență.....</b>	<b>108</b>
5.1 Introducere.....	108
5.2 Material și metode .....	109
5.3 Rezultate.....	110
5.4 Discuții.....	113
5.5 Concluzii.....	117
<b>6. Rezistența la carbapeneme a uropatogenilor într-un spital județean de urgență comparativ cu un centru clinic urologic terțiar .....</b>	<b>119</b>
6.1 Introducere.....	119
6.2 Materiale și metode.....	119
6.3 Rezultate.....	124
6.4 Discuții.....	154
6.5 Concluzii.....	158
<b>7. Prevenția non-antibiotică a complicațiilor mecanice și septice la pacienții purtători ai cateterului urinar pe termen lung: un studiu prospectiv încrucișat care implică l-metionina.....</b>	<b>160</b>
7.1 Introducere.....	160
7.2 Materiale și metode.....	162
7.3 Rezultate.....	166
7.4 Discuții.....	172
7.5 Concluzii.....	174
<b>Concluzii finale .....</b>	<b>176</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>179</b>

#### **Lucrări științifice publicate:**

1. **Rusu A**, Petca A, Mares C, Petca RC, Popescu RI, Negoita S, Danau RA, Chibeleian CB, Jinga V. Urinary tract infections in a Romanian population: antimicrobial resistance of uropathogens – a multiregional study. FARMACIA, 2023, Vol. 71, 1. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.1.19>  
[https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-19-Rusu\\_Petca\\_Jinga\\_165-173-re.pdf](https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-19-Rusu_Petca_Jinga_165-173-re.pdf) (ISI-IF1.6)
2. **Rusu A**, Tiliscan C, Adamescu AI, Ganea OA, Arama V, Arama SS, Rascu SA, Jinga V. Carbapenemase-producing uropathogens in real life: epidemiology and treatment at a County Emergency Hospital from Eastern Romania. J Med Life. 2023 May;16(5):707-711. doi: 10.25122/jml-2023-0139. PMID: 37520479; PMCID: PMC10375344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37520479/>  
<https://medandlife.org/wp-content/uploads/10.-JML-2023-0139.pdf>
3. **Rusu A**, Popescu RI, Predoiu G, Petca RC, Ciudin A, Aida Petca A, Aurelian J, Radavoi D, Jinga V. Non-Antibiotic Prevention of Catheter Mechanic and Septic Complications in Patients with Long-Term Indwelling Catheters: a Crossover Prospective Study Involving L-Methionine. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine 2024; 19(2): 212-220 <https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.2.212>  
[https://www.maedica.ro/articles/2024/2/2024\\_19\(22\)\\_No2\\_pg212-220.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2024/2/2024_19(22)_No2_pg212-220.pdf)

## INTRODUCERE

Rezistența la antibiotice este un fenomen îngrijorător și aflat în creștere la nivel global. Probabil una din cele mai citate lucrări din lumea academică medicală privind infecțiile și rezistența bacteriană la antibiotice este *Review on Antimicrobial Resistance, Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.* (Rezistența antimicrobiană: Abordarea unei crize pentru sănătatea și bunăstarea națiunilor). Și vedem în anumite părți ale Europei un număr tot mai mare de pacienți din unitățile de terapie intensivă, unitățile de hematologie și unitățile de transplant care au infecții pan-rezistente, ceea ce înseamnă că pentru aceștia nu există un tratament eficient disponibil. [1]

Bacteriile multirezistente reprezintă o amenințare majoră pentru desfășurarea cu succes a activității în aproape toate ramurile de practică medicală. De exemplu, cistitele la femeile tinere ar trebui să fie foarte ușor de tratat cu agenți antibacterieni utilizați în mod obișnuit, dar adesea apariția rezistenței la multiple antibiotice în rândul organismelor asociate cu aceste infecții înseamnă că medicii trebuie să recurgă la alți agenți care ar putea să nu fie bine tolerați și poate chiar să fie necesar a fi administrați intravenos. [2]

Există date științifice din clinici unde se face cercetare privind rezistența bacteriilor la antibioterapie și, în plus, sunt mult mai probabil să participe la programe privind studiul rezistenței antibiotice decât spitalele mai mici. Pentru a genera estimări naționale pentru numărul de infecții, rapoarte internaționale foarte citate extrapolează estimări EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) prin utilizarea populației raportate către EARS-Net. Raportările către EARS-Net sunt în principal din spitale terțiare. Aceasta înseamnă că parametrii infecțiilor din spitalele preponderent terțiare se aplică în ansamblu la estimările care privesc întreaga țară [3]. Evaluarea *Review on Antimicrobial Resistance, Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations* recunoaște că cifrele raportate sunt „grosolane”, că „lucrări mai detaliate și mai robuste” vor fi făcute în viitor, și că există o lipsă de date mai ales din mediul non-academic [3]. În acest context se impun studii aprofundate care să nu provină din centrele terțiare de servicii medicale, și care pot îmbunătăți imaginea de ansamblu a AMR din România.

Pe de altă parte sunt puține date, sau mai bine spus cvasi-inexistente, din populația generală și din zona de servicii generale medicale din România. În spitalele medii și mici nu se face cercetare aprofundată și datele de aici nu sunt adunate și prelucrate. Un exemplu

bun de servicii medicale de sănătate care se adresează populației generale din Romania este un spital județean de urgență dintr-un municipiu reședință de județ, de mărime medie spre mică. Un asemenea spital concentrează cea mai importantă parte a actelor medicale din acel județ și are impactul cel mai mare la nivelul comunității respective.

Un alt aspect este faptul că enterobacteriile rezistente la carbapeneme (CRE), un subset de bacterii XDR (extended drug resistant) generatoare de infecții cu rezultate clinice modeste la tratament, sunt cel mai frecvent izolate din urină. Pacienții care au inserate catetere urinare cronice par a fi la cel mai mare risc [4]. Numărul acestor infecții devine din ce în ce mai mare, punând uropatogenii în prim-planul rezistenței la antibiotice. Identificarea acestor aspecte și corelațiile consecutive sunt parte din scopul cercetării.

Se justifică alegerea temei cu argumentele enumerate mai sus. Importanța și impactul preconizat se poate rezuma în felul următor: concluziile vor duce la dezvoltarea cunoașterii în domeniul infecțiilor cu bacterii MDR (multi drug resistant) și XDR la nivelul unităților spitalicești non-academice, de nivel secundar, unde se umple un spațiu gol de date științifice, și vor aduce practica medicală mai aproape de nevoile comunității căreia i se adresează. Se pot pune bazele științifice ale implementării conceptelor moderne de *Antimicrobial Stewardship*. Se va evalua impactul cateterizării urinare asupra diseminării germenilor XDR și se vor trage concluzii privind măsuri care se pot implementa pentru limitarea acestor fenomene.

## Cap.1 Bacteriile uropatogene și rezistența la antibiotice

**Noțiuni introductive – epidemiologie.** Speciile de bacterii care provoacă infecțiile urinare sunt majoritatea cunoscute din zorii microbiologiei, iar prezența lor în mediul extern sau intern este dintotdeauna privită ca firească, ubicuitară, majoritatea fiind comensale și oportunist patogene. Extinderea fenomenului de adaptare a microorganismelor la antibiotice a apărut inițial în mediul spitalicesc, dar ulterior s-a extins depășindu-i granițele. În timp, căile diseminării rezistenței au devenit mai complexe, implicând nu doar mediul spitalicesc, dar și cel comunitar, prin abuzul de antibiotice (care poate, de exemplu, dezechilibra flora intestinală și facilitând colonizarea cu bacterii MDR), cel din zootehnie, prin utilizarea antibioticelor în creșterea animalelor, sau cel din sfera apelor reziduale.

**Microorganismele implicate în etiologia ITU. Uropatogenii** (cu toți deținători de factori de virulență) [5,6]: **Bacteriile Gram pozitive:** I. *Staphylococcus aureus*; II. *Enterococcus*; III. *Streptococcus*. **Bacteriile Gram negative:** I. *Escherichia coli*; II.

*Klebsiella*; III. *Enterobacter*; IV. *Citrobacter*; V. *Acinetobacter*; VI. *Proteus*; VII. *Morganella*; VIII. *Providencia*; IX. *Pseudomonas*; X. Germeni rari (*Myroides odoratimimus*, *Serratia marcescens*, posibil și *Aerococcus* (*A. urinae*, *A. viridans*, și *A. sanguinicola*), *Corynebacterium urealyticum*, *Actinobaculum schaalii* și chiar *Gardnerella vaginalis* [7].

Un grup din aceste bacterii (ESKAPE) – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp* – sunt principala cauză a infecțiilor dobândite în spital la nivel global. Există unele variații în definirea ESKAPE, "E" reprezentând uneori *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* sau *Enterobacteriales*. Din punct de vedere clinic, aceste bacterii sunt importante deoarece sunt comune, adesea rezistente la mai multe medicamente și dificil de tratat, și nu în ultimul rând trebuie remarcat că toate au potențialul de a fi uropatogene. [6]

**Fenotipuri de rezistență naturală la antibiotice.** Se pot distinge două perioade în evoluția genelor de rezistență la antibiotice: prima epocă - de patru miliarde de ani (până la utilizarea antibioticelor de către oameni, codificate cromozomial) și a doua epocă în evoluția rezistenței la antibiotice - prezența factorilor R (plasmide de rezistență), de la utilizarea antibioticelor de către oameni [8].

**Rezistența dobândită la antibiotice.** Agenții patogeni pot dobândi rezistență pe calea a două mecanisme majore: prin mutații cromozomiale și transfer orizontal de gene. Mutațiile cromozomiale pot modifica unele enzime critice (de exemplu, mutațiile genelor care codifică girazele și topoizomerazele ADN conduc la rezistența la fluorochinolone) și proteinele reglatoare (de exemplu mutațiile proteinei reglatoare mgrB, a *K. pneumoniae*, conduc la rezistența la colistin) care pot fi implicate în pierderea, reglarea descendentă sau modificarea porinelor, sau pot duce la un nivel crescut de expresie a pompelor de eflux [9]. Însă cu toate acestea, principalele mecanisme implicate în răspândirea AMR în bacteriile uropatogene sunt reprezentate de transferul orizontal de gene.

**Producția de ESBL.** Există 2 clasificări pentru beta-lactamaze, folosite la scară largă: clasificarea moleculară bazată pe secvența de aminoacizi a lui R. P. Ambler și schema de clasificare funcțională lui K. Bush și G.A. Jacoby.

**Rezistența la carbapeneme.** Rezistența la carbapeneme apare prin 3 mecanisme principale [10]: **1.** producerea de carbapenemaze, beta-lactamaze care sunt capabile să inactiveze carbapenemele, împreună cu alte beta-lactamine; **2.** scăderea absorbției antibioticelor printr-o modificare calitativă și/sau cantitativă a expresiei porinelor și a

permeabilității membranei; 3. expulzarea activă a carbapenemelor din spațiul periplasmic prin intermediul pompelor de eflux.

**Producerea de carbapenemaze.** Carbapenemazele sunt beta-lactamaze capabile să inactiveze carbapenemele [11]: I. Carbapenemazele de clasă A – KPC, SME, IMI, GES; II. Carbapenemazele de clasă B, Metalo-  $\beta$ -lactamaze (MBL) – sunt împărțite în 3 subcategorii B1, B2 și B3 (11); III. Carbapenemazele de clasă D (cunoscute și ca oxacilinaze) – OXA

**Rezistența la carbapeneme prin alte mecanisme.** Rezistența la carbapeneme (*P. aeruginosa* poate fi exemplul ideal) se datorează în principal modificării permeabilității, și suplimentar prin contribuția carbapenemazelor și/sau supraexpresia pompelor de eflux.

**Rezistența la colistin.** Rezistența dobândită la colistin apare prin mutații cromozomiale (netransferabile prin mecanisme orizontale: schimbări ale membranei exterioare bacteriene [12], supraexprimarea pompelor de eflux [13], supraproducția capsulei polizaharidice [14]) sau mediată plasmidic (transferul orizontal de gene) - Genele *mcr* (un grup care actualmente are identificate 10 variante) [12].

**Rezistența la fluoroquinolone.** Rezistența cromozomială la fluoroquinolone are 3 mecanisme principale: 1. modificarea permeabilității învelișului celular, 2. expulzia antibioticului din celulă și 3. mutațiile enzimelor țintă. Rezistența mediată plasmidic apare prin gene cum ar fi *qnr* (ulterior redenumită *qnrA*, alături de alte alele descoperite *qnrS*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, și *qnrVC*) [15].

**MRSA în postura de MDR.** Implică rezistența stafilococilor la penicilină,  $\beta$ -lactamine, dar concomitent și la fluoroquinolone, vancomicină, linezolid, daptomicină sulfametoxazol, tetraciline, tigeciclină, clindamicină, macrolide sau acid fusidic.

**Enterococcus VR.** Enterococul rezistent la vancomicină (VRE) este unul din exponenții germenilor MDR. Mecanismele rezistenței sunt complexe, de obicei transmise plasmidic (frecvent genele *VanA* și *VanB*) [16]. Elementele genetice mobile sunt implicate și în transmiterea rezistenței la alte clase de antibiotice, fenomen care însoțește de cele mai multe ori transmiterea rezistenței la vancomicină.

**Producerea de biofilm.** Biofilmele, caracteristice tuturor speciilor de uropatogeni, sunt comunități de celule microbiene atașate la o suprafață și încorporate într-o matrice polimerică extracelulară produsă de către ele însele. Bacteriile din biofilme sunt mai rezistente la antibiotice decât celulele planctonice, datorită mai multor mecanisme: difuzia limitată a antibioticelor prin matrice; transmiterea genelor de rezistență în cadrul comunității; expresia crescută a pompelor de eflux și inactivarea antibioticelor din cauza

modificărilor concentrațiilor de ioni metalici sau a valorilor pH-ului; modificările fiziologice ale celulelor microbiene datorate mediului sărac în nutrienți (rate metabolice și de creștere reduse); prezența celulelor metabolic inactive cunoscute sub numele de celule bacteriene persistente sau latente, în condițiile în care bacteriile intră într-o stare asemănătoare sporilor, fără divizare, mai refractară la antibiotice; inducerea unui fenotip de biofilm (expresia mecanismelor active de combatere a efectelor dăunătoare ale agenților antimicrobieni). [17]

## Cap.2 Infecțiile de Tract Urinar

**Caracteristici generale ale infecțiilor de tract urinar (ITU)** Bacteriile care cauzează infecții ale tractului urinar pătrund, în mod obișnuit, în vezica urinara prin uretră, diseminarea hematogenă fiind o excepție. Mucoasa uretrală și celulele epiteliale pot rezista invaziei bacteriilor patogene, menținând un echilibru între uretră și bacterii, însă când patogenitatea bacteriilor este foarte puternică sau organismul suferă de agresiuni externe, acest echilibru este perturbat, iar funcția de apărare a organismului este depășită [18].

### Epidemiologie

Germeii uropatogeni sunt în marea lor majoritate larg răspândiți și comensali, sursa lor fiind practic pretutindeni [19,20]. Ceea ce este particular, este răspândirea germeilor multirezistenți și potențialele surse de infecție [9]. Cuprinde trei paliere: uman (nosocomial și comunitar), veterinar și acvatic (al apelor reziduale și de suprafață).

I. Mediul spitalicesc este posesor al florei microbiene cu cel mai înalt grad de AMR. Istoria detecției de gene ale AMR poate fi trasată mai ales în centrele mari universitare unde se fac studii complexe ale profilului de rezistență al patogenilor, însă și mediul comunitar a oferit surpriza prezenței lor.

Ia. Gene transmisibile orizontal, care codează rezistența la carbapeneme și fluorochinolone (*bla<sub>qnr</sub>*), identificate în mediul spitalicesc [9]: *bla<sub>OXA-23,24,48,48like</sub>* – București, Timișoara, Arad, Reșița, Cluj, Târgu Mureș, Iași, Târgoviște, Râmnicu Vâlcea, Galați; *bla<sub>VIM</sub>* - București, Iași, Cluj-Napoca, Bacău, Târgoviște, Râmnicu Vâlcea, Galați, Timișoara); *bla<sub>IMP</sub>* – Cluj-Napoca, București, Târgoviște, Râmnicu Vâlcea, Iași, Galați, Timișoara; *bla<sub>NDM</sub>* - Târgu Mureș, București, Iași; *bla<sub>KPC</sub>* – București, Galați, Târgoviște; *bla<sub>qnr</sub>* – București, Cluj, Iași, Târgoviște, Galați, Timișoara;

Ib. Gene identificate la pacienții cu infecții dobândite în mediul comunitar [9]: *bla<sub>NDM</sub>* – București; *bla<sub>OXA-48</sub>* – București; *bla<sub>qnr</sub>* - București



**II. Mediul veterinar** nu a oferit surprize majore privind AMR, însă și cantitatea de date disponibile este foarte redusă. Astfel, nu s-au identificat gene de carbapenemaze în domeniul zootehniei, ci doar gene *bla<sub>qnr</sub>* în 2 locații (zona nord-est și sud-est în 2017-2018; județele Timiș și Arad în 2019-2020) și gene ESBL (*bla<sub>CTX-M-1</sub>*, -3, -9, -14, -15 în zona nord-est și sud-est în 2017-2018; și *bla<sub>TEM</sub>* în Cluj 2012-2013) [9].

**III. Mediul acvatic** însă a oferit o altă imagine. Privind detecția genelor de rezistență la carbapeneme și fluorochinolone, s-au decelat în anii 2015 – 2020 următoarele [9]: *bla<sub>OXA</sub>* – București, Târgoviște, Râmnicu Vâlcea, Galați, Cluj, Timișoara, Iași; *bla<sub>VIM</sub>* - București, Târgoviște, Râmnicu Vâlcea, Galați, Cluj, Timișoara, Iași; *bla<sub>IMP</sub>* – București, Târgoviște, Râmnicu Vâlcea, Galați, Cluj, Timișoara, Iași; Buzău, Brăila, în ultimele două în situri Natura 2000; *bla<sub>NDM</sub>* – Județul, București, Târgoviște, Galați, Buzău, Brăila (în ultimele două în situri Natura 2000), în Dunăre în 2013; *bla<sub>KPC</sub>* – Județul Cluj, București, Târgoviște, Galați, în Dunăre în 2013; *bla<sub>qnr</sub>* - Județul Cluj, Buzău, Brăila, București, Târgoviște, Galați.

**Cateterile urinare și ITU.** ITU asociate cateterului se referă la ITU care apar la o persoană al cărei tract urinar este în prezent cateterizat sau a fost cateterizat în ultimele 48 de ore. Prezența cateterului urinar creează, prin fenomenele locale, un mediu aparte în tractul urinar și implicit condiții propice colonizării, dar și dificultăți de diagnostic [21].

**Tratamentul non-antibiotic al ITU.** Există o nevoie urgentă de a introduce noi soluții în gestionarea ITU. Opțiunile de tratament non-antibiotic sunt acum de mare importanță, deoarece utilizarea extensivă a antibioticelor pentru toate tipurile de infecții a dus la creșterea rezistenței la antibiotice [22].

## **Cap.3 Infecțiile de tract urinar la o populație generală din România – Rezistența antibiotică a uropatogenilor – un studiu multiregional**

**3.1 Introducere.** Un aspect care a condus aici este lipsa unor studii multicentrice ample care să acopere întreg teritoriul României, în cvasi-totalitate studiile privind România găsite în baze de date internaționale [23], dar și în reviste de specialitate, fiind limitate la un centru sau cel mult la zone restrânse ale țării. Astfel au fost inițial căutate și adunate date similare, din perioade identice, din mai multe centre care să cuprindă toate cele 3 mari zone geografice ale României (Muntenia, Moldova și Transilvania), și totodată 3 categorii de spitale diferite, spital clinic universitar, spital clinic județean și spital județean de urgență. Din datele la care am avut acces, reiese că este primul studiu național

al uropatogenilor care încercă a crea o imagine de ansamblu cât mai largă și mai reprezentativă pentru țara noastră.

**3.2 Materiale și metode.** Acest studiu transversal, retrospectiv, desfășurat în patru centre, a fost realizat în spitalele: Spitalul Clinic “Prof. Dr. Th. Burghele” și Spitalul Universitar de Urgență Elias din București, Spitalul Clinic Județean Mureș din Târgu Mureș și Spitalul Județean de Urgență Vaslui. Baza de date a încorporat rezultatele pacienților evaluați în fiecare spital timp de 4 luni, între 1 septembrie și 31 decembrie 2018. Un număr total de 15.907 pacienți au fost evaluați prin uroculturi recoltate din jetul mijlociu, dintre care 3.011 au prezentat mai mult de  $10^5$  UFC/ml. Am identificat 2.842 de subiecți din cohorta anterior descrisă care să îndeplinească criteriile de includere în studiu, reprezentând 1.690 de pacienți de sex feminin și 1.152 de sex masculin. Împărțirea pacienților în centre a fost următoarea: Spitalul Clinic "Prof. Dr. Th. Burghele" - 1045, Spitalul Universitar de Urgență Elias - 981, Spitalul Județean de Urgență Vaslui - 553 și Spitalul Clinic Județean Mureș - 263.

### 3.3 Rezultate și discuții

Cohorta prezentată a decelat o incidență crescută a ITU la pacienții de sex feminin comparativ cu populația masculină, cu o creștere a acesteia cu aproape 50%, reprezentând 1.690 pacienți de sex feminin (59,47%), în timp ce la bărbați 1.152 (40,53%) persoane au prezentat ITU manifestată clinic.

*E. coli* este specia cea mai frecventă de bacterii, reprezentând 57,31% din rezultatele totale, tendințele fiind sincrone atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin. Aceasta este urmată de *Klebsiella* spp. (18,64%), *Proteus* spp. (5,48%) și *Pseudomonas* spp. (4,22%), date similare fiind publicate anterior de alți autori [24–26].

Având în vedere uropatogenii gram-pozitivi, putem afirma că *Enterococcus* spp. este genul principal, reprezentând 11,96%, urmat de *Staphylococcus* spp., reprezentând 2,35% din totalul probelor testate.

*Escherichia coli* are o mică susceptibilitate antimicrobiană la două dintre cele mai prescrise antibiotice în ITU: levofloxacină (R=20,62%) și amoxicilina-acid clavulanic (R =18,17%). Tendințele sunt similare pentru ambele sexe: fluorochinolone (bărbați - R = 23,29%, femei - R=19,49%), ca și pentru aminopeniciline (bărbați - R=25,36%, femei - R= 15,12%). Rezistența ridicată la fluorochinolone a fost observată și în țările din regiune, unde ratele de rezistență depășesc și 20%, rezultate care au fost publicate într-un studiu recent din 2019 care a implicat țări europene, inclusiv din regiunea estică [27]. Cea mai mare sensibilitate la antibioticele testate pentru *Escherichia coli* a fost observată pentru

fosfomicină - S=91,03% (bărbați - S=90,72%, femei - S=91,17%), urmată de ceftazidimă - S=77,04% (bărbați - S=59,79%, femei - S=84,35%). De asemenea au fost decelate rezultate promițătoare la nitrofurantoin - sensibilitate generală pentru acesta din urmă S= 65,56%. Ca atare fosfomicina și nitrofurantoinul rămân a fi tratamentul de primă linie în ITU necomplicate la femei, în deplină concordanță cu ghidurile EAU, asumate de ARU.

*Klebsiella spp.* este al doilea cel mai frecvent uropatogen gram-negativ și studiul de față a subliniat rezistența alarmantă pentru amoxicilina-acid clavulanic R = 45,66% (bărbați - R = 59,85%, femei - R = 31,03%), urmată de ceftazidim R = 29,05% (bărbați - R = 43,49%, femei - R = 14,17%) și levofloxacină R = 24,71% (bărbați - R = 34,57%, femei - R = 14,55%). O predominanță a ratelor de rezistență mai mari în cohorta masculină a fost observată în toate cazurile cu acest gram-negativ, comparativ cu femeile, pentru toate antibioticele testate. De asemenea, am observat o rezistență importantă la amikacină, în special în cohorta masculină R = 24,53%.

În ceea ce privește patogenitatea, *Pseudomonas aeruginosa* este un agent cauzator comun în dinamica ITU și unul dintre microorganismele cele mai importante asociate cu ITU dobândite în spital și asociate cateterului [28]. Văzut ca cel mai frecvent agent patogen asociat infecțiilor nosocomiale, prezintă un prognostic nefavorabil în special din cauza profilului său XDR [29]. Studiul prezentat aici evidențiază o rezistență semnificativă la mai multe clase de antibiotice: levofloxacină R = 48,33%, ceftazidimă R = 38,33% și amikacină R = 35,83%. Mai mult, s-a observat o rezistență alarmantă și pentru clasele de antibiotice cu spectru larg, cum ar fi carbapenemele – meropenem și imipenem R = 29,16%.

În acest studiu, *Proteus* a fost al treilea cel mai frecvent uropatogen gram-negativ, cu rate importante de rezistență la amoxicilina-acid clavulanic, R = 30,12%, urmat de trimetoprim-sulfametoxazol R = 24,35%, levofloxacină R = 17,94% și ceftazidim R = 15,38%. Trebuie menționat că rezultate promițătoare au fost observate în acest studiu pentru amikacină – S = 80,0%.

*Enterococcus spp.* sunt cele mai frecvente specii gram-pozitive implicate în patologia ITU. În studiul nostru, s-a observat o rezistență semnificativă pentru levofloxacină R = 32,35%, penicilină R = 25,29 și ampicilină R = 16,17%, pe când cele mai mari rate de sensibilitate au fost observate pentru vancomicină S = 79,11%, urmată de nitrofurantoin S = 74,70% și linezolid S = 73,82%. În plus s-a observat o rezistență relativă pentru fosfomicină S = 62,94%. Linezolid, un tratament de linia a doua pentru *Enterococcus spp.*, s-a prezentat cu rezultate bune.

Pentru *Staphylococcus spp.*, raportăm cea mai mare rezistență a acestei bacterii la penicilină cu R = 52,23%, urmată de trimetoprim-sulfametoxazol cu R = 31,34% și levofloxacină cu R = 29,85%. Cea mai mare sensibilitate a fost atinsă pentru amikacină cu S = 74,62%, linezolid cu S = 68,65% și nitrofurantoin cu S = 67,71%.

**3.4 Concluzii.** Rate de rezistență alarmante au fost observate pentru două dintre cele mai uzuale și prescrise antibiotice în gestionarea ITU: levofloxacină și amoxicilina -acid clavulanic. *Enterococcus* este cea mai frecventă bacterie gram-pozitivă implicată, cu rezistență de top la levofloxacină, ampicilină și penicilină. Astfel, acest studiu care combină rezultatele din toate cele trei regiuni majore ale României poate fi de cea mai mare importanță în orientarea tratamentului pentru orice clinician care gestionează ITU, mai ales din zone de unde lipsesc date precise pentru ghidarea tratamentului.

## Cap.4 Modelul de rezistență antimicrobiană al bacteriilor identificate în urină într-un spital județean de urgență din România - SJUVs, studiu retrospectiv unicentric

**4.1 Introducere.** Frecvent citata analiză „AMR Review” recunoaște că cifrele raportate privind AMR sunt "estimări generale" și subliniază necesitatea unei "activități mai detaliate și mai robuste". Această lipsă de date este deosebit de răspândită în entitățile medicale non-academice, unde se efectuează cercetări limitate, în ciuda impactului lor semnificativ asupra asistenței medicale din societate [1]. Obiectivul a fost de a evalua rezistența antimicrobiană a bacteriilor identificate în tractul urinar într-o unitate medicală considerată a fi dintre cele mai comune din România, un spital județean de urgență non-academic. Studiul a avut loc la Spitalul Județean de Urgență Vaslui.

**4.2 Materiale și metode.** Au fost studiate rezultatele uroculturilor care acoperă un an întreg pre-pandemic, de la 1 ianuarie 2018 până la 31 decembrie 2018. Toate rezultatele uroculturilor de la Spitalul Județean de Urgență Vaslui au fost preluate din laboratorul central al instituției, indiferent din ce secție a spitalului au provenit probele, inclusiv serviciile ambulatorii.

**4.3 Rezultate.** Pe parcursul unui an au fost identificate 1810 probe pozitive. Din cele 1810 au fost descoperite 49 cu doi germeni (19 pacienți femei și 30 pacienți bărbați), totalizând 1854 germeni. Distribuția pe sexe a fost de 1234 de culturi provenind de la sexul feminin, 576 de la sexul masculin, reprezentând 68,18% la femei și 31,82% la bărbați. Vârsta a fost cuprinsă între 0 și 96 de ani, cu o mediană de 68 și o medie de 62.9731.

Uroculturile au fost distribuite pe secții medicale și departamente după cum urmează: Medicină internă 400 (21,57%), Boli infecțioase 375 (20,23%), Unitatea de primiri urgențe 222 (11,97%), Neurologie 150 (8,09%), Urologie 133 (7,17%), Pediatrie 72, Ginecologie 62, Cardiologie 60, Recuperare medicală 53, Diabet zaharat 52, Psihiatrie 42, Gastroenterologie 38, Obstetrică 28, Anestezie și terapie intensivă 27, Dermatovenerologie 22, Oncologie 17, Chirurgie generală 17, Pneumologie 16, Hematologie 16, Sala de nașteri 15, Laborator 11, Ortopedie 9, Oftalmologie 5, Chirurgie pediatrică 5, Nefrologie 4 și ORL 3.

Specii :*E. coli* 1176 (63.430%); *Klebsiella* 256 (13.808%), fiind *pneumoniae* 139, *spp.* 109 și *oxytoca* 8; *Streptococcus* 91 (4.908%); *Enterococcus* 88 (4.747%); *Proteus* 79 (4.261%), din care *mirabilis* 42, *spp.* 34 și *vulgaris* 3; *Enterobacter* 61 (3.290%), cu 60 *spp.* și 1 *cloacae*; *Pseudomonas* 51 (2.751%), cu *aeruginosa* 50 și *spp.* 1; *Staphylococcus aureus* 27 (1.456%); *Morganella* 7 (0.376%); *Acinetobacter* 7 (0.376%), cu 5 *spp.* și *baumannii* 2; BGNNF 5 (0.270%); *Staphylococcus saprophyticus* 4 (0.216%); *Citrobacter* 1 (0.054%); *Providencia* 1 (0.054%).

S-au făcut calcule de sensibilitate și rezistență individuale pentru *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Morganella*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Citrobacter*, *Providencia*.

Un studiu atipic, sensibilitatea globală a germenilor, adică a tuturor uropatogenilor, a fost evaluată fără a lua în considerare specia, așa cum se administrează terapia empirică cu antibiotice, fără a cunoaște germele cauzator.

**Fluorochinolone:** Ciprofloxacină (1208 teste) s-a arătat rezistentă în 96 situații (R = 5,18%), în 1109 sensibilă (S = 59,82%) și în 3 intermediar; procentele au fost de 7,947% și 91,805%; cu un număr de 651 de probe netestate la ciprofloxacină. Norfloxacină (testată în 1641 probe) s-a arătat a fi în 418 cazuri rezistentă (R = 22,55%), 1221 sensibilă (S = 65,86%), 2 intermediar (I = 0,11%); procentele au fost de 25,472%, 74,405% și 0,12%; iar 217 culturi nu au fost testate la norfloxacină. Ofloxacină, 1062 probe testate, s-a dovedit a fi în 2 rezistente (R = 0,11%), în 1060 sensibile S = 57,17 (procentual 99,81%) și în niciuna intermediar, iar 797 nu au fost testate. Levofloxacină, 1472 probe testate, a apărut în 123 rezistentă (R = 6,63%), 1346 sensibilă (S = 72,60%), iar în 3 intermediară; procentele au fost de 8,356% față de 91,44%; 387 probe nu au fost testate la levofloxacină.

**Aminoglicozide:** Gentamicina din 1531 de teste a apărut în 237 de situații cu rezistență (R = 12,78%), în 1284 cu sensibilitate (S = 69,26%) și în 10 intermediară (I =

0,54%). Procentele au fost 15,48% rezistent, 83,87% sensibil și 0,65% intermediar. Amikacina, testată de 915 ori, a apărut în 44 de cazuri cu rezistență (R = 2,37%), în 865 în categoria sensibil (S = 46,66%) și în 6 intermediară (I = 0,32%). Procentele au fost 4,81% rezistente, 94,54% sensibile și 0,66% intermediare. Tobramicina a fost ultima aminoglicozidă testată, de 71 de ori, decelându-se 52 de germeni rezistenți (R = 2,80%) și 19 germeni sensibili (S = 1,02%). Procentele au fost 73,24% rezistentă și 26,76% sensibilă.

**Carbapeneme:** Imipenem (de 264 ori testat): 40 rezistent (R = 2,16%), 222 sensibil (S = 11,97%), 2 intermediar (I = 0,11%); procentual 15,15%, 84,09%, respectiv 0,76%. Meropenem (de 594 ori testat): 47 rezistent (R = 2,54%), 544 sensibil (S = 29,34%), 3 intermediar (I = 0,16%); procentual 7,91%, 91,58%, respectiv 0,51%. Ertapenem (doar 6 teste): 3 rezistente (R = 0,16%), 3 sensibile (S = 0,16%); raport 50-50%. În ceea ce privește toți germeni, au existat 47 de tulpini rezistente la toate carbapenemele din cele 1854 identificate. Aceasta poate fi tradusă ca 2,54% tulpini rezistente la carbapeneme.

**Fosfomicină:** 1120 tulpini testate, 23 identificate ca rezistente (R = 1,24%), 1197 ca sensibile (S = 64,56%) și niciuna intermediară. Raport procentual: 2,05% vs. 97,95%.

**Nitrofurantoin:** 1676 tulpini testate la nitrofurantoin din care 241 rezistente (R = 13,00%), 1424 sensibile (S = 76,81%) și 11 intermediare (I = 0,59%). Raport procentual 14,38%, 84,96% vs. 0,66%.

MDR au fost definite ca non-susceptibilitate la cel puțin un agent din trei sau mai multe clase de antibiotice [30]. Aceasta includ tulpinile producătoare de ESBL, MRSA, și a rezultat un număr de 313 (16.882%).

PDR, definite ca fiind tulpini rezistente la toate antibioticele testate, au fost 8 tulpini care nu au avut sensibilitate identificată, cu mențiunea că niciuna nu a fost testată la Colistin sau Fosfomicină. Din 8 tulpini, 4 au fost doar intermediare pentru doar o singură substanță: amikacină sau nitrofurantoin.

#### 4.4 Discuții

Conform datelor de mai sus și modelelor de susceptibilitate disponibile în Europa, tratamentul oral cu Fosfomicină 3 g în doză unică și nitrofurantoin trebuie luat în considerare pentru tratamentul de primă linie [31,32]. Și în studiul de față, ratele de rezistență la fosfomicină sunt scăzute, iar rezistența la nitrofurantoin este mai mică de 15%, ceea ce înseamnă mai puțin decât pragul adesea incriminat de 20%. Următoarea opțiune antibiotică, trimetoprim combinat cu o sulfonamidă, apare inadecvată, deoarece aceasta ar trebui considerată medicament de primă intenție numai în zonele cu rate de rezistență cunoscute pentru *E. coli* mai mici de 20% [33, 34]. R = 21,26%

Ciprofloxacina, ofloxacina și levofloxacina au rezistența decelată mai mică de 10%.

În general, rezistența la carbapeneme este rar întâlnită și, de cele mai multe ori, există o alternativă pentru tratament. Incidența carbapenem-rezistenței a fost, în general, menținută la aceleași niveluri de-a lungul anilor, după cum au arătat și studiile ulterioare [35].

*Klebsiella* a avut o rezistență mai mică decât tulpinile din alte studii, de exemplu la amoxicilină-acid clavulanic 34,37% față de 52,06%, la levofloxacină 8,59% față de 34,57% [36]. Alte rate de rezistență au fost pentru ceftazidim 28,51% față de 29,05%, pentru amikacină 2,73% față de 24,53%, și nu în ultimul rând pentru meropenem 2,73% față de 9,24% [36].

Enterococul a avut rate de rezistență mai mici la penicilină, ampicilină și levofloxacină decât studiile similare din țara noastră. De asemenea, rezistența la linezolid și vancomicină a fost la niveluri foarte scăzute. Streptococul a apărut foarte frecvent în culturi și trebuie menționat, dar deoarece acesta a fost un studiu al germenilor identificați, nu se vor face comentarii cu privire la implicațiile de patogenitate sau clinice ale acestui lucru.

*Proteus* nu a urmat același model de rate de rezistență mai mici. De fapt, ca o excepție, această specie de *Enterobacteriaceae* a prezentat rate mai mari de rezistență pentru antibioticele orale obișnuite prezentate în alte studii din România, cum ar fi în amoxicilină-acid clavulanic 43,04% față de 30,12%, trimetoprim - sulfametoxazol 48,10% față de 24,35%. De asemenea, pentru ceftazidim rezistența decelată a fost mai mare decât în alte lucrări, fiind 26,58% față de 15,38%, dar nu același lucru a fost pentru meropenem unde nu a fost întâlnită rezistență, față de 1,28%. În schimb, levofloxacina a avut rate de rezistență mai mici, așa cum s-au dovedit toate fluorochinolonele în acest studiu, având 2,53% față de 17,94%. [36]

Spre deosebire de toate celelalte de specii, în afară de *Proteus*, *Pseudomonas* este acel caz în care rezistența este semnificativ mai mare pentru toate cele mai importante antibiotice, cu excepția deja frecvent întâlnită pentru levofloxacină.

Stafilococul, a urmat același model de rate de rezistență mai mici decât cele identificate în alte studii din țara noastră. Ratele de rezistență sunt mai mari pentru penicilină: 66,67% față de 52,23%; dar mai mici pentru alte antibiotice, cum ar fi levofloxacina: 7,41% față de 29,85%. TMP-SMX, de asemenea, cu o sensibilitate mai bună în SJUVs, de 70.37% față de 52.23%. Amikacina, linezolidul și nitrofurantoinul (nici

o rezistență identificată în ambele studii pentru aceasta) au rămas cu cele mai bune rate de sensibilitate și cele mai promițătoare rezultate terapeutice.

#### **4.5 Concluzii**

Per ansamblu, ratele de rezistență a germenilor la antibiotice apar puțin mai mici decât în general în România, dar cu unele particularități și excepții. Din anumite puncte de vedere dimpotrivă, există rezistență crescută la aproape toate categoriile de antibiotice, iar conform definiției MDR ratele de rezistență sunt mai mari decât ce prezintă alte centre. O lucrare publicată în 2021 în revista *Antibiotics* a relevat 4,58% tulpini MDR în 3 spitale din România, comparativ cu aproape 17% în acest caz [37]. Pe de altă parte, ratele crescute de rezistență în studiul de față sunt în mare parte la tratamentele de primă linie (penicilină, ampicilină, nitrofurantoin sau trimetoprim), dar având încă suficiente alternative disponibile și mai puțin sau practic aceeași rezistență la tratamente de linia a doua și de rezervă. Rezistența generală la carbapeneme este, în mare, similară cu ansamblul din România, concluziile altor autori români fiind de aproximativ 2% rezistență [38, 39].

Într-o unitate medicală comună din România, dar cu adresabilitate mare, modelul de sensibilitate antimicrobiană este încă ușor abordabil din punct de vedere clinic, cu o rezistență generală aparent mai mică decât spitalele clinice, iar principiile *antimicrobial stewardship* trebuie implementate pentru a menține ratele de rezistență cât mai scăzute posibil.

### **Cap.5 Uropatogenii producători de carbapenemază în viața reală: epidemiologie și tratament la un Spital Județean de Urgență**

**5.1 Introducere.** Studiul a avut ca scop evaluarea modelelor de rezistență la antibiotice, sursa de contaminare, mecanismul contaminării (majoritatea studiilor au raportat că enterobacteriile rezistente la carbapeneme sunt predominant izolate din probele de urină, iar cateterele urinare cronice vin cu cel mai mare risc [4]) și impactul clinic al infecțiilor tractului urinar cauzate de uropatogenii producători de carbapenemaze într-o unitate clinică non-academică din România. Din punct de vedere epidemiologic acest studiu este o premieră în România, ne-găsind în literatura de specialitate un studiu similar în țara noastră privind ITU dificil de tratat.

**5.2 Material și metode.** Un studiu realizat la Spitalul Județean de Urgență Vaslui din România în perioada 1 octombrie 2021 – 30 septembrie 2022. Studiul a inclus pacienți cu ITU internați sau în regim ambulator cu uroculturi cu germeni CRE.



**5.3 Rezultate.** În decurs de un an au fost identificați și incluși în studiu 27 de pacienți cu CRE. Vârsta medie a cohorței a fost de 65,4±18,1 ani, cu un interval între mai puțin de un an și un maxim de 85 de ani. Majoritatea pacienților au fost bărbați (77,8%), și doar 22,2% femei (6 femei și 21 bărbați).

Microorganisme - cele mai frecvent identificate au fost *Pseudomonas aeruginosa* (8 cazuri – 29,6%) și *Klebsiella pneumoniae* (8 cazuri – 29,6%), urmate de *Klebsiella terrigena* (5 cazuri – 18,5%), *Klebsiella oxytoca* (2 cazuri – 7,4%), *Escherichia coli* (3 cazuri – 11,1%), *Acinetobacter baumannii* (unul – 3,7%). *Klebsiella spp.* a reprezentat peste jumătate din toate cazurile (55,5%).

În conformitate cu criteriile de includere, 96,3% din tulpinile bacteriene testate au fost rezistente la carbapeneme, iar 3,7% au fost carbapenem-intermediare.

**Tabel 5.1 Sensibilitatea CRE la antibiotice**

	Colistin	Ceftazidim/ Avibactam	Aminoglicozides + Fosfomicină			Meropenem	Cefepim	Ceftazidim	Piperacilină - Tazobactam	Levofloxacină	Cefiderocol
			Gentamicină	Amikacină	Fosfomicină						
<i>Susceptibil</i>	3,70%	88,90%	44,40%	59,30%	11,10%		3,70%	7,40%	11,10%	3,70%	18,50%
<i>Intermediar</i>						3,70%			3,70%		
<i>Resistant</i>	7,40%	7,40%	40,70%	40,70%	0	96,30%	25,90%	85,20%	77,80%	96,30%	
<i>Ne - testat</i>	88,90%	3,70%	14,80%		88,90%		70,40%	7,40%	7,40%		81,50%

Sursa desemnată a infecției pentru 51,9% dintre pacienții înrolați a fost Spitalul Județean de Urgență Vaslui. Restul cazurilor au fost asociate cu alte patru unități sanitare din alte două județe (Iași și București). Pacienții din aceste două orașe proveneau din trei secții: urologie, neurologie și oncologie. 7 dintre aceste cazuri, transmise inter-spitalicesc, provenind din centrele Iași și București, au fost externate din servicii de urologie, ceea ce sugerează că 25,9% din toate cazurile au fost contaminate în secțiile de urologie.

#### 5.4 Discuții

Vârsta medie a cohorței a depășit 65 de ani, în conformitate cu descoperirile altor autori care indică faptul că vârsta înaintată crește probabilitatea de a dobândi o infecție a tractului urinar cu germene multi-rezistent la antibiotice [40–42].

Colistinul, gentamicina și amikacina joacă roluri cruciale în tratamentul și rezultatul clinic al ITU provocate de CRE [43, 44]. Lipsa testării colistinului reprezintă o limitare semnificativă în studiul de față și este o problemă comună în unele spitale. Aproximativ jumătate dintre pacienți au avut tulpini CRE sensibile la aminoglicozide, subliniind importanța continuă a acestor antibiotice ca opțiuni de tratament și remarcând că dintre tulpinile testate, aproximativ 50% au prezentat sensibilitate la gentamicină. Ceftazidim, piperacilina-tazobactam și fluorochinolonele, care au fost utilizate pe scară largă în trecut,

nu mai sunt opțiuni adecvate, din cauza nivelurilor ridicate de rezistență în acest subgrup, care depășesc 80%.

Investigația noastră asupra mecanismului infecției a relevat implicarea cateterelor urinare. S-a ajuns la concluzia că 66,7% din toate cazurile au fost probabil cauzate de introducerea / prezența cateterului. Ceilalți 9 pacienți, reprezentând 33,3% din totalul cazurilor, nu au avut antecedente de cateterism care ar fi putut duce la contaminare. În consecință, putem sublinia corelația puternică dintre cateterismul tractului urinar și infecțiile asociate asistenței medicale, deoarece majoritatea cazurilor din studiul nostru pot fi atribuite acestui factor. Mai mult, pe lângă drenajul vezicii urinare, 7,4% din cazuri au implicat instrumentarea tractului urinar superior, în concordanță cu ce au constatat alte studii care au identificat aceasta ca un potențial factor de risc [45].

Deși un deces nu poate oferi concluzii definitive, e important de subliniat că majoritatea pacienților au supraviețuit, sugerând un prognostic favorabil pentru această boală, căci restul pacienților au avut un rezultat favorabil și au fost externați.

Descoperirile noastre indică o circulație semnificativă a bacteriilor rezistente la carbapeneme între unitățile medicale, situate la distanțe geografice considerabile, iar atribuirea unei alte unități medicale rolul de sursă a bacteriilor descrise s-a făcut numai după o foarte riguroasă interpretare a tuturor datelor disponibile [46]. În acest studiu, sursa infecției a fost identificată în spitalele din Vaslui, Iași și București, astfel traseele pacienților și implicit ale microbilor se întind pe distanțe de 80 și 350 de kilometri. În plus putem concluziona definitiv că și spitalele de dimensiuni medii adăpostesc bacterii XDR periculoase, inclusiv tulpini producătoare de carbapenemază. Examinarea distribuției acestor tulpini în cadrul spitalului a arătat că riscul de a întâlni sau de a fi contaminat de acești microbi periculoși se extinde în diferite departamente, de la secția Boli infecțioase la secția Pediatrie, și mai mult decât atât, cele 12 departamente implicate (incluzând ATI) se regăsesc pe toate cele 6 niveluri ale principalei clădiri a instituției, dar și în celelalte două pavilioane mici care găzduiesc secții clinice. Fiecare departament trebuie să fie pregătit să gestioneze astfel de situații, subliniind importanța manipulării riguroase a cateterului și respectarea ghidurilor de practică medicală, cum ar fi „Ghidurile europene și asiatice pentru gestionarea și prevenirea infecțiilor tractului urinar asociate cateterului” [47].

Ceea ce trebuie subliniat în urma acestui studiu, și poate fi concluzia principală, este că spitalele medii (extrapolând datele din SJUVs), și poate nu numai ele, și poate chiar întregul sistem național de sănătate, nu sunt cu adevărat pregătite pentru gestionarea unor asemenea situații. În urma interviurilor și discuțiilor avute atât cu aparținători, cât și cu

personalul medical, am înțeles că gestionarea adecvată a sondelor uretro-vezicale este încă un deziderat care va fi atins în viitor.

**5.5 Concluzii.** Studiul actual a identificat două moduri de diseminare a CRE: calea inter-spitalicească și cea intra-spitalicească, ambele necesitând măsuri sporite de control. A fost identificat un număr semnificativ de pacienți cu ITU cauzate de CRE, majoritatea bărbați, cu o vârstă medie de peste 65 de ani. În timp ce majoritatea tulpinilor au fost sensibile la ceftazidim-avibactam și aproximativ jumătate la aminoglicozide, aproape toți pacienții au obținut vindecare clinică după tratamentul cu colistin, aminoglicozide sau ceftazidim-avibactam. Cateterul urinar a fost implicat la două treimi din toți pacienții, părând a fi principalul mecanism de diseminare, deci este necesară o manipulare riguroasă a cateterului și trebuie aplicate procedurile corecte, așa cum se menționează în recomandările din ghidurile de practică medicală.

## **Cap.6 Rezistența la carbapeneme a uropatogenilor într-un spital județean de urgență comparativ cu un centru clinic urologic terțiar**

**6.1 Introducere.** Studiul a avut ca scop evaluarea comparativă a rezistenței la carbapeneme a uropatogenilor într-un spital județean de urgență comparativ cu un centru clinic urologic terțiar din România. Din punct de vedere epidemiologic acest studiu reprezintă, la rândul său, o premieră în România.

**6.2 Materiale și metode.** Un studiu prospectiv a fost realizat în Spitalul Clinic „Prof. Dr. Theodor Burghele” și în Spitalul Județean de Urgență Vaslui în perioada 1 iunie 2021 – 31 decembrie 2022. Studiul a inclus pacienți cu infecții ale tractului urinar (ITU) internați sau în regim ambulator, cu uroculturi cu germeni rezistenți la carbapeneme.

Tulpinile au fost identificate prin MALDI-ToF-MS și testate cu privire la susceptibilitatea la antibiotice prin tehnica disc-difuzimetrie Kirby-Bauer conform EUCAST. Au urmat teste Blue Carba, Modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM), Rapid Modified Carbapenem Inactivation Method (rmCIM). ADN-ul bacterian a fost extras folosind kit-uri Qiagen Dneasy, apoi fiind evaluate prin metodă fluorimetrică (Qubit 4) și pregătite „librării” de secvențiere folosind kitul Nextera XT ADN. Secvențierea a fost efectuată pe instrumentul Illumina NovaSeq 6000.

**6.3 Rezultate - 6.3.1.1. Infecții cu *Enterobacterales* în S.J.U.Vaslui.** În perioada de studiu, s-au izolat 20 tulpini de *Enterobacterales*, aparținând două genuri: 3 *E. coli* și 17 *Klebsiella* (1 *K. terrigena*, 1 *K. aerogenes* și restul de 15 *K. pneumoniae*). În unele cazuri,

este vorba despre reizolarea tulpinii în cursul reinternărilor succesive, iar unele tulpini au prezentat diferențe fenotipice care au motivat testarea individuală.

Blue Carba a fost pozitiv în 8 cazuri, iar două teste au fost neconcludente. Dintre acestea, unul a fost demonstrat a fi pozitiv, iar celălalt s-a datorat lizei din cauza AmpC cromozomial (natural constitutiv) al *K. aerogenes*. Testul mCIM a fost pozitiv în doar 6 cazuri, fiind negativ în cazul ambelor tulpini de *E. coli* producătoare de OXA-48 și a trei tulpini *K. pneumoniae* producătoare de OXA-48-like. Testul rmCIM a fost pozitiv în 11 cazuri, dovedindu-se a fi fiabil în evaluarea tuturor tulpinilor expertizate.

**Rezultatele obținute prin secvențiere de nouă generație:** Câteva tulpini au fost alese pentru secvențiere de nouă generație identificându-se 4-7 plasmide/tulpină.

**Tabel 6.8** Comparație a plasmidelor identificate în tulpinile secvențiate.

	Plasmid	Identitate (%)	Plasmid	Identitate (%)	Plasmid	Identitate (%)
	Col440II	96.81	ColRNAI	100	Col440II	96.81
	IncFIA(HI1)	98.2	ColpVC	96.89	IncFIA(HI1)	98.2
	-	-	IncFIB(K)	98.93	IncFIB(K)	100
	-	-	IncL	100	IncL	100
	IncR	100	-	-	IncR	100
	repB(R1701)	99.2	-	-	repB(R1701)	99.2
	-	-	-	-	IncFII(K)	97.3
	Tabel 6.7		Tabel 6.5		Tabel 6.6	
Specie	<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. terrigena</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
β-lactamază			OXA-48		OXA-48	
ST	101		307		101	

**6.3.1.2.** Infecții cu microorganisme nefermentative (*Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*) în S.J.U.Vaslui. În perioada de studiu, s-au izolat 10 tulpini de *P. aeruginosa* și o tulpină de *A. baumannii* rezistente la carbapeneme, din care 4 izolate provin de la un singur pacient, iar 2 de la un alt pacient.

Impermeabilitate crescută asociată cu mutație a porinelor - în cazul acestor tulpini, testele de producție a carbapenemazelor au fost negative. Dintre cele 10 tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* și o tulpină de *A. baumannii*, 4 au fost pozitive folosind protocolul Blue Carba, iar două au fost pozitive folosind protocolul mCIM.

Pentru *Pseudomonas aeruginosa*, tipul de carbapenemază a fost identificată folosind teste imunocromatografice NG Carba, care au fost pozitive în 2 din 3 cazuri. În ambele cazuri au fost tulpini producătoare de carbapenemază tip VIM.

În cazul tulpinii de *A. baumannii*, tipul de carbapenemază a fost identificată folosind teste imunocromatografice Coris Resist Acineto, fiind OXA40/OXA58.

În cazul unei tulpini de *P. aeruginosa*, existau argumente fenotipice pentru producția de carbapenemază, necesitând secvențiere a întregului genom pentru determinarea acesteia. A fost efectuată prin tehnica Illumina paired-end sequencing. Datele au fost analizate folosind ResFinder online, găzduit de Centrul pentru Epidemiologie Genomică (Center for Genomic Epidemiology) din cadrul Universității Tehnice din Danemarca (Technical University of Denmark): <https://cge.food.dtu.dk/> [48]. Rezultatele indică producția a multiple gene ce conferă rezistență față de betalactamine (*bla<sub>OXA-488</sub>*, *bla<sub>PAO</sub>*, *bla<sub>GES-5</sub>*), dar și față de aminoglicozide (*aph(3')-IIb*, *aadA6*, *aph(3')-XV*), chinolone (*crpP*), cicliline (*tetG*), fosfomicină (*fosA*), cloramfenicol (*catB7*), sulfonamide (*sulI*).

Testul experimental mCIM a dat rezultate pozitive în cazul tuturor tulpinilor demonstrate a fi producătoare de carbapenemază.

**6.3.2.** Rezistența la carbapeneme a uropatogenilor într-un centru clinic urologic terțiar. În perioada studiului, s-au izolat 200 tulpini de *Enterobacterales*. Izolatele, au fost identificate prin MALDI-ToF-MS. După eliminarea microorganismelor Gram pozitive (*Enterococcus*, n = 2), cele producătoare de carbapenemaze cromozomiale (*Myroides*, n = 2) și a microorganismelor Gram negative care nu fac parte din familiile *Enterobacterales* sau nefermentativi (*Alcaligenes*, *Chrysiobacter*, n = 2), în studiu au fost incluse 273 de microorganisme. Dintre acestea, 73 de tulpini au fost BGNMF (66 *Pseudomonas aeruginosa* și 7 *Acinetobacter spp*).

Profilul de rezistență și producerea de carbapenemaze a tulpinilor izolate din infecții cu *Escherichia coli* din Spitalul Clinic „Prof Dr. Th. Burghele”. În cadrul tulpinilor, o singură sușă a fost pozitivă privind producerea de carbapenemaze, fiind pozitivă atât în testul BlueCarba, cât și în mCIM și rCIM. Tipul de carbapenemază a fost identificat prin teste imunocromatografice NG Carba și a fost determinată a fi NDM. În ceea ce privește rezistența față de antibioticele complementare, se remarcă o rezistență față de aminoglicozide între 33% și 63% (amikacină, gentamicină, tobramicină). Nivelul rezistență față de fluorochinolone a fost deosebit de înalt (~90%). Tigeciclina, un antibiotic de ultimă linie, și-a păstrat eficiența în majoritatea cazurilor. Antibioticele cu viză urinară, Nitrofurantoin (10% rezistente), Fosfomicină (12% rezistente) și Trimetoprim-Sulfametoxazol (45% rezistente) au fost și ele evaluate.

Profilul de rezistență și producerea de carbapenemaze a tulpinilor izolate din infecții cu *Klebsiella spp.* din Spitalul Clinic „Prof Dr. Th. Burghele”. Spre deosebire de *E. coli*, în cazul tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate, doar 25% prezintă profil ESBL cu susceptibilitate față de carbapeneme. Testele fenotipice de producție a carbapenemazelor

au arătat 73% pozitivitate în cazul BlueCarba (la care se adaugă 5% teste neconcludente – neputând fi interpretate), 71% pozitivitate în cazul mCIM și 77% pozitivitate în cazul rmCIM. Testele imunocromatografice au demonstrat prezența de tulpini producătoare de KPC (n=1), NDM (n=17), VIM (n=2), OXA-48 like (n=45) și NDM + OXA-48-like (n=38), însemnând 2 tipuri de carbapenemază în coproducție. În ceea ce privește rezistența față de antibioticele complementare, se remarcă o rezistență înaltă față de aminoglicozide între 80% și 90% (amikacină, gentamicină, tobramicină). Nivelul rezistență față de fluorochinolone a fost deosebit de înalt (~85-95%). Nivelul de rezistență față de trimetoprim-sulfametoxazol a fost de 80%. Un număr important de tulpini de *K. pneumoniae* au prezentat rezistență la toate antibioticele testate și au fost evaluate prin teste imunocromatografice de determinare a profilului de carbapenemaze produse, demonstrându-se co-producția de carbapenemaze NDM și OXA-48-like. Evaluarea profilului grupului prin MLST (multilocus sequence typing) și al plasmidelor indică faptul că există o evoluție convergentă a tulpinilor spre un fenotip producător de două carbapenemaze, dar există cel puțin două profile genetice separate.

**Tabel 6.19** Comparație a plasmidelor identificate în cele 2 tulpini *Klebsiella* secvențiate.

	Plasmid	Identitate (%)	Plasmid	Identitate (%)
	IncFIA(HI1)	98.45	IncHI1B (pNDM-MAR)	99.47
	IncFIB(K)	100	IncFIB (pNDM-MAR)	99.54
	IncFII(Yp)	99.13	-	
	IncL	100	IncL	100
	IncR	100	-	-
	repB(R1701)	99.2	-	-
Specie	<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
b-lactamază	NDM-1 + OXA-48		NDM-5 + OXA-48	
ST	101		383	

Privind celelalte enterobacterii (n = 35) exceptând *E. coli* și *Klebsiella* spp., evaluarea profilului de producție de carbapenemaze a relevat că 10 tulpini au fost producătoare de carbapenemaze tip NDM. Astfel, producătoare de carbapenemaze au fost identificate 8 tulpini de *Enterobacter cloacae* și 2 tulpini de *Providencia stuartii*.

*Pseudomonas aeruginosa* - testarea mecanismelor care conduc la rezistența la betalactamine a condus la identificarea prin teste imunocromatografice a unui număr de 29 (reprezentând 44%) de tulpini producătoare de carbapenemaze, toate fiind de tip VIM. Suplimentar, alte 16 de tulpini prezintă modificări complexe a expresiei și funcției cefalosporinazei cromozomiale naturale, asociate cu hiperexpresia pompelor de eflux,

conducând la rezistență la ceftazidim-avibactam. Imipenem-relebactam se dovedește în urma testelor efectuate a fi cea mai bună metodă de screening a tulpinilor producătoare de carbapenemaze. În ceea ce privește rezistența la aminoglicozide, tobramicina a prezentat rezistență 100%, gentamicina prezenta 100% susceptibilitate în cazul folosirii dozelor adaptate (statusul de intermediar), iar amikacina a prezentat un nivel de susceptibilitate de circa 60%. Rezistența la fluorochinolone a fost ridicată, spre 90%, atât față de ciprofloxacina cât și levofloxacina.

*Acinetobacter* spp. - 4 au fost *Acinetobacter baumannii*, 2 au fost *A. pittii* și una a fost *A. calcoaceticus*. Producătoare de carbapenemază au fost 3 din cele 4 tulpini de *Acinetobacter baumannii*, iar tipul de carbapenemază produsă a fost evaluat folosind testul Coris RESIST Acineto, doi demonstrând producere de OXA-23, iar unul de OXA-40/58.

#### 6.4 Discuții

Primul aspect care iese în evidență este numărul disproporționat al acestora între cele 2 centre, fiind de aproape 9 ori mai mare în centrul terțiar de urologie. Această rată relativă de multiplicare se păstrează și în privința proporției genurilor, indicând o oarecare similitudine a procentelor speciilor tip XDR identificate. Privind germenii producători de carbapenemaze, putem spune ca aceștia sunt cam jumătate din germenii rezistenți la carbapeneme (15 din 31 în Vaslui - 48,39%; și 147 din 273 în București – 53,85%). Proporția pe genuri a uropatogenilor producători de carbapenemaze din nou prezintă similitudine pe genuri, *Klebsiella* 60% la Vaslui și 70% la București, *Pseudomonas* 20% la Vaslui și 19,86% la București.

**6.4.1.1** *Escherichia coli* producător de carbapenemază este încă relativ rar întâlnit în aparatul urinar, studiul de față identificând doar 3 tulpini, 2 în SJUVs și una în Spitalul „Prof. Dr. Th. Burghele”, fiecare posedând carbapenemaza cea mai frecvent întâlnită la *Klebsiella* în instituția respectivă (OXA-48 în Vaslui și NDM în București), putând sugera un proces de diseminare inter-specii.

**6.4.1.2** Genul *Klebsiella* are prim-planul în discuția despre rezistența la carbapeneme, fiind cel mai bine reprezentat, și însumând peste jumătate din toți germenii implicați.

Plasmide IncL purtând gene *bla*OXA-48 au fost identificate la tulpini de *Klebsiella* spp. atât în SJUVs, cât și în Spitalul Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele” București, aceste plasmide fiind incriminate în răspândirea rezistenței antibiotice chiar la nivel intercontinental [49]. Inclusiv *K. terrigena* a fost identificată în cadrul studiului, chiar dacă mai puțin frecvent întâlnită, dar totuși producătoare de OXA-48.

Din punct de vedere al distribuției carbapenemazelor produse, există o diferență notabilă între cele din Spitalul Județean și cele din Centrul Terțiar de Urologie. În cazul *Enterobacteriaceae*-lor, în spitalul județean de urgență toate tulpinile au fost producătoare de OXA-48, în timp ce în cadrul centrului terțiar de urologie s-a înregistrat o predominanță a enzimelor tip NDM. În mod notabil în clinică s-au întâlnit tulpini co-producătoare de carbapenemaze tip NDM și OXA-48-like. Secvențierea de nouă generație a demonstrat prezența atât de NDM-1 cât și de NDM-5, demonstrând astfel că evoluția tulpinilor nu este omogenă [50, 51]. NDM-5 reprezintă o variantă caracterizată prin modificarea a unor aminoacizi cheie care conferă enzimei stabilitate și activitate în prezența unor cantități scăzute de Zn<sup>2+</sup> [52].

În aceste situații cu NDM prezente în teatrul clinic, opțiunile terapeutice sunt foarte limitate. Cefiderocolul este o cefalosporină de nouă generație, care formează un complex cu fier feric liber extracelular, cu acțiune de siderofor, ce îi permite să fie transportat prin membrana externă a bacteriilor Gram negative, pentru a-și exercita activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular [53]. Această proprietate farmacologică a făcut cefiderocolul activ împotriva mai multor bacterii Gram-negative relevante clinic. Totuși, există rezistență emergentă, în special în cazul tulpinilor producătoare de enzime de tip NDM [54-56].

Pe lângă rezistența mediată prin carbapenemaze, trebuie subliniată și achiziția altor gene care conferă rezistență la multe alte clase de antibiotice și care la rândul lor au fost identificate în studiul nostru. Astfel au fost decelate în ambele site-uri ale studiului următoarele gene: *aac(6')-Ib-cr*, *blaOXA-1*, *blaOXA-9*, *blaCTX-M-15*, *fosA*, *OqxA*, *OqxB*, *tet(A)*, *dfrA14*, *aph(6)-Id*, *aac(6')-Ib*, *aadA1*, *aph(3'')-Ib*, *sul2*. Unele gene au fost găsite doar în Vaslui (*blaSHV-28*, *fosA6*, *qnrB1*), dar au avut corespondență în București (*blaSHV-100*, *blaSHV-148*, *fosA5*, *qnrS1*). Cele mai multe gene care nu s-au regăsit în celălalt centru au fost identificate în București (*rmtC*, *msr(E)*, *mph(A)*, *mph(E)*, *catA1*). Aceste date, la care se adaugă și genele *bla NDM* și *bla KPC* sugerează o variabilitate genetică mai mare în centrul din București, deci concomitent și un potențial mai mare al AMR.

Privind plasmidele identificate, de la 4 la 7 per tulpină în Vaslui și de la 4 la 6 în București, se poate trage concluzia ca elementele genetice mobile sunt omniprezente și generează riscul diseminării rezistenței antibiotice.

#### **6.4.2 BGNNF producători de carbapenemaze.**



*Acinetobacter* producător de carbapenemază este încă relativ rar întâlnit în postura de uropatogen, studiul de față identificând doar 4 tulpini, una în SJUVs și 3 în Spitalul „Prof. Dr. Th. Burghel”. Tulpinile, aparținând în totalitate speciei *A. baumannii*, au fost decelate ca deținând OXA-40/58 (n=2) sau OXA 23 (n=2).

*Pseudomonas aeruginosa* este al doilea cel mai reprezentativ exponent al uropatogenilor deținători de carbapenemaze, reprezentând circa o cincime din toate tulpinile. Toate acestea au fost identificate ca fiind VIM, cu o singură excepție reprezentată de o tulpină din S.J.U.Vs pozitivă la GES-5.

Pe de altă parte, centrul terțiar de urologie are o adresabilitate națională, Spitalul Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” București având o mare notorietate în România. Ca urmare gradul de dificultate a cazurilor abordate este mult mai ridicat și aria de colectare a cazurilor este mult mai mare. Totodată, riscul de colonizare premergătoare a pacienților tratați este mai mare, iar complexitatea cazului uneori merge mână în mână cu achiziția AMR.

## 6.5 Concluzii

Analiza aprofundată a profilului de tulpini ale bacililor Gram negativi producători de carbapenemaze arată un tablou cu o cursă în care centrele medicale terțiare dețin un nedorit prim loc detașat, atât din punct de vedere al numărului de tulpini cât și din punct de vedere al tipurilor de carbapenemaze întâlnite, dar și al altor gene de rezistență întâlnite.

## Cap.7 Prevenția non-antibiotică a complicațiilor mecanice și septice la pacienții purtători ai cateterului urinar pe termen lung: un studiu prospectiv încrucișat care implică l-metionina

### 7.1 Introducere

În Europa, povara rezistenței bacteriene este deja ridicată. CRE, un subset de bacterii MDR și XDR, care ridică mari dificultăți privind tratamentul, sunt cel mai frecvent izolate din urină în majoritatea studiilor, iar pacienții care au catetere urinare cronice interne par a fi la cel mai mare risc [4]. Cum numărul acestor infecții devine din ce în ce mai mare atât la nivel global [57] cât și în țara noastră [58], se întrevede un sector care impune acțiuni imediate. În acest context, putem sublinia legătura puternică dintre cateterele urinare, bacteriurie, ITU, *antimicrobial stewardship* și AMR.

Mecanismul principal care stă la baza acestei legături este producția de biofilm și cristalizarea acestuia, ceea ce duce la două rezultate principale: blocarea mecanică a cateterului și incapacitatea de a obține sterilitatea urinei prin administrarea de antibiotice,

favorizând în același timp rezistența antibiotică [59]. Pentru a controla această criză a rezistenței la antimicrobiene, abordările non-antibiotice sunt esențiale pentru a oferi un mijloc de reducere a simptomelor fără a recurge la utilizarea antibioticelor.

Agentul *L-metionină*, care este pe piață de mulți ani, are un mod aparte de acțiune, realizându-și efectul prin acidifierea urinei [60]. Acest studiu încearcă să stabilească diminuarea complicațiilor mecanice și septice ale cateterelor urinare utilizate pe termen lung atunci când se administrează *L-metionină*.

## 7.2 Materiale și metode

Acest studiu a fost realizat într-o unitate clinică academică, *Spitalul Clinic Prof. Dr. Theodor Burghela*, din București, România. Populația țintă a fost reprezentată de purtătorii pe termen lung de cateter vezical uretral.

S-a recurs la manipularea controlată steril și secționarea cateterului vechi, iar pentru evaluare au fost utilizate 3 secțiuni. Fragmentul din vârful sondei, marcat cu VfC, a fost plasat în mediu tioglicolat fluid și trimis pentru analiză microbiologică urmând protocoalele cunoscute [61]. Secțiunile FC1 și FC2, situate deasupra și dedesubtul segmentului balonului, au fost fotografiate lângă o scală de măsurare. După obținerea imaginilor secțiunilor cateterului, aria liberă inițială internă (initial internal free area – IIFA) și aria liberă actuală internă (actual internal free area - AIFA, permeabilitatea) ale sondei au fost măsurate utilizând SketchAndCalc™. Diferența dintre cele două arii a fost exprimată în procente. Acest lucru a fost realizat atât pentru secțiunile FC1, cât și pentru FC2, și au fost utilizate cele mai relevante date dintre FC1 și FC2, ele fiind efectuate pentru fiecare pacient înrolat în studiu.

*L-metionina* 500 mg a fost administrată pacientului după evaluarea inițială, în timp ce un nou cateter Foley a fost amplasat. Participanții au fost instruiți să ia 2 capsule în fiecare zi, la intervale de 12 ore, pentru primele trei zile și, ulterior, să utilizeze benzi de pH pentru măsurarea valorilor. Ulterior administrarea *L-metioninei* 500 mg s-a făcut în funcție de pH-ul urinar măsurat: 2 pe zi la pH < 6,5 și 3 pe zi la pH >6,5.

Recomandarea a fost de schimbare a cateterului la o lună. A doua vizită a fost pregătită pentru aproximativ o lună mai târziu, când ar fi trebuit să aibă loc o nouă schimbare a cateterului, sau atunci când sonda Foley nu drena corect, așa cum a fost instruit pacientul. Sonda a fost din nou manipulată în mod adecvat și cu aceeași procedură. Un sumar de urină a fost recoltat pentru măsurarea pH-ului.

A treia vizită a fost programată după alte 2 luni, la aproximativ 3 luni de la prima vizită, când, din nou, ar fi trebuit să aibă loc o nouă schimbare a cateterului. Sonda a fost

din nou manipulată steril, cu segmentul vârfului folosit VfC pentru cultură. Ulterior toți pacienții înrolați au fost evaluați privind intervalul de schimb al cateterului după 3 luni de la întreruperea tratamentului, pe baza datelor de la prezentările lor. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la evaluările anterioare.

**7.3 Rezultate.** Au fost înrolați un număr de 22 pacienți purtători cronici de cateter urinar permanent. Din populația de studiu înrolată, datele demografice arată că au existat 6 (27,27%) pacienți de sex feminin și 16 (72,73%) pacienți de sex masculin. Vârsta medie a populației studiate a fost de  $79,41 \pm 6,26$  ani.

Pacienții au avut un interval mediu de schimb al cateterului de 7,32 de zile, cu un minim de 3 zile și un maxim de 13 zile. Niciunul dintre acești pacienți nu a ajuns la intervalul de schimb recomandat de 1 lună. Toate motivele de schimbare a cateterului au fost grupate în retenție acută de urină, hematurie macroscopică și infecție simptomatică a tractului urinar. Principalul motiv pentru schimbul prematur de cateter a fost retenția urinară, din cauza blocării cateterului secundar încrustărilor (în 63,64% din cazuri), iar infecția simptomatică a tractului urinar este al doilea cel mai frecvent motiv (în 27%).

La momentul primei vizite s-a înregistrat pH-ul urinar și a rezultat media de  $7,49 \pm 0,47$ . La măsurarea ariilor a rezultat o mediană IIFA de  $3,42 \text{ mm}^2$  și o suprafață AIFA de  $1,21 \text{ mm}^2$ . Valoarea medie a zonei interioare libere a cateterului fost de 34,56%, ceea ce înseamnă că doar 34% din suprafața internă a cateterelor a fost permeabilă pentru fluxul de urină. Principalul agent patogen identificat la înrolarea în studiu a fost *Proteus mirabilis*, care a fost cel mai asociat cu infecții simptomatice ale tractului urinar ca motiv pentru schimbul precoce de cateter.

La momentul includerii, evenimentele legate de cateter care au fost înregistrate au fost în principal retenția urinară acută datorată blocării cateterului în 63,6% din cazuri, urmată de infecția simptomatică a tractului urinar în 27,3%, iar după o lună de tratament cu *L-metionină 500 mg*, numărul evenimentelor legate de cateter a scăzut semnificativ pentru episoadele de retenție urinară acută - 18,2%. La trei luni au fost observate evenimente adverse și mai puține legate de cateter, prezente la doar 9,1% din pacienți, cu un total de 2 cazuri, care au necesitat schimb precoce de sondă Foley pentru retenție urinară acută.

Pentru a demonstra că intervenția medicală ar duce la o reducere a numărului de probleme asociate cu cateterele, cum ar fi retenția acută de urină și mai puține crize de infecții simptomatice acest lucru, am apelat la ipoteza nulă, care susține că rezultatele nu vor fi afectate de intervenția medicală. Am făcut un test „t pereche” folosind niveluri de pH atât înainte, cât și după intervenția medicală. La analiză, s-a demonstrat că pH-ul urinar

mediu după tratament a fost substanțial mai mic ( $M = [5,67]$ ,  $SD = [0,44]$ ) comparativ cu pH-ul înainte de tratament ( $M = [7,49]$ ,  $SD = [0,47]$ ), rezultând o diferență semnificativă statistic ( $t(21) = 12,87$ ,  $p < 0,001$ ).

Am optat pentru un test non-parametric „chi-pătrat”. Testând diferențele dintre evenimentele inițiale legate de cateter și cele înregistrate după 1 lună de tratament, am obținut un rezultat statistic semnificativ pentru datele observate,  $\chi^2([2], [22]) = 19,72$ ,  $p < 0,001$ . Acest test arată că reducerea observată a evenimentelor legate de cateter după tratamentul timp de o lună cu *L-metionină 500 mg* este semnificativă statistic.

Efectuarea unei analize statistice similare a evenimentelor legate de cateter, care au apărut după o lună de tratament și până la sfârșitul studiului, la trei luni, a arătat,  $\chi^2([1], [22]) = 14,72$ ,  $p < 0,001$ .

Microorganismele identificate de la caz la caz, la început, la o lună și apoi la trei luni, arată că tratamentul cu *L-metionină* va schimba tipul bacterian.

Pacienții care au fost înrolați în studiu au fost reevaluați din punct de vedere al intervalului de schimb al cateterului după 3 luni de încetare a *L-metioninei*. Intervalul aproximativ de schimb care a fost înregistrat a fost comparat cu primele date obținute, iar analiza statistică a fost făcută prin testul „t pereche”. Rezultatele arată  $t(19) = -1,836$ ,  $CI (-3,1 - 0,2)$ ,  $p = 0,082$ .

#### **7.4 Discuții**

Urina a avut un pH alcalin înainte de tratament, care este recunoscut a fi mediul ideal pentru colonizarea bacteriană și dezvoltarea biofilmului [62], în special pentru bacteriile producătoare de urează [63]. Aproximativ o treime din IIFA a fost zona liberă internă efectivă (AIFA), indicând un grad ridicat de încrustare și o scădere corespunzătoare a permeabilității.

Frecvența incidentelor, AIFA și valoarea pH-ului au scăzut dramatic de la a doua vizită. AIFA și IIFA erau la aproape două treimi distanță, iar pH-ul era acid. Când permeabilitatea a crescut, numărul incidentelor legate de sonda urinară a scăzut la cinci pe parcursul unei luni, în scădere de la 22 la început - o scădere de 77,3%. În plus, au existat mai puține evenimente legate de cateter după trei luni de tratament comparativ cu o lună de tratament, indicând o scădere totală de 90,9% analizând de la început.

Un aspect interesant al studiului de față este comparația dintre intervalul de schimb de cateter la înrolare și cel de după 3 luni de încetare a tratamentului. Rezultatele arată că pacienții cu cateter cronic tind să revină la o stare similară celei de dinainte de a începe administrarea *L-metioninei*.

Sterilizarea conținutului vezicii urinare nu a fost scopul studiului, iar uroculturile au fost în mod constant pozitive. Pacienții cu catetere prezente pe termen lung au vezici colonizate [64]. Multe specii sunt prezente la concentrații scăzute [65,66]. În consecință, flora bacteriană din tractul urinar cateterizat variază în timp, cu diferite specii predominând în momente diferite [67]. Prima, a doua și a treia cultură sunt introduse într-un tabel care descrie cu exactitate modificările bacteriene cu schimbarea speciei la fiecare rezultat. Scopul principal al acestui studiu a fost de a minimiza complicațiile septice, obținând în cele din urmă zero apariții în seria studiată. Absența CA-UTI nu este probabil semnificativă statistic datorită dimensiunii mici a eșantionului, dar ar putea indica un control remarcabil al infecțiilor.

Rezultatele actuale indică faptul că tratarea pacienților cu catetere urinare cronice cu *L-metionină* gestionează eficient complicațiile mecanice și septice, la un cost rezonabil și atinge obiectivele adecvate de utilizare și administrare a antibioticelor, reducând presiunea care duce la apariția rezistenței antibiotice (AMR). De asemenea, această metodă îndeplinește pe deplin toate recomandările privind îngrijirea cateterelor urinare permanente [47]. Reducerea frecvenței vizitelor la medic, a tratamentelor de specialitate și a internărilor în spital poate reduce costul total al îngrijirii medicale prin prevenirea complicațiilor specifice.

După o cercetare științifică adecvată, se poate spune că prezentul studiu este unul dintre puținele proiecte de cercetare care evaluează efectele pe termen lung ale *L-metioninei* asupra cateterelor urinare.

**7.5 Concluzii.** Tratamentul cu *L-metionină* la pacienții purtători de catetere urinare cronice a indicat un control bun al complicațiilor mecanice și septice la costuri rezonabile, cu complicații minime. Însă, ar trebui efectuate cercetări viitoare pe cohorte numeric superioare și cu grup de control placebo pentru a confirma rezultatele actuale.

## CONCLUZII FINALE

**1.** ITU reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în care încă nu există o imagine de ansamblu a întregii României. Sunt necesare studii suplimentare și o permanentă actualizare a datelor. Astfel, acest studiu, detaliat în capitolul 3, care combină rezultatele din toate cele trei regiuni majore ale României poate fi de cea mai mare importanță în orientarea tratamentului pentru orice clinician care gestionează ITU, mai ales din zone de unde lipsesc date precise pentru ghidarea tratamentului. Datele generate aici au confirmat că *Escherichia coli* reprezintă agentul patogen omniprezent implicat, urmând *Klebsiella*

*spp.* ca al doilea cel mai frecvent agent gram-negativ. Rate de rezistență alarmante în România au fost observate pentru două dintre cele mai uzuale și prescrise antibiotice în gestionarea ITU: levofloxacină și amoxicilina-acid clavulanic. *Enterococcus* este cea mai frecventă bacterie gram-pozitivă implicată, cu rezistență națională de top la levofloxacină, ampicilină și penicilină.

2. Efectuând o analiză separată pe cohorte masculină și feminină pe o populație din România, am arătat ca există o diferență de sensibilitate antibiotică între cele două, cu o rezistență mai mare în populația masculină, căreia astfel nu i se aplică aceleași rate de rezistență microbiană ca în populația generală a ITU care este dominată de femei.

3. Într-o unitate medicală comună din România, cum este Spitalul Județean de Urgență Vaslui, dar cu adresabilitate mare, modelul de sensibilitate antimicrobiană este încă relativ ușor abordabil din punct de vedere clinic, cu o rezistență generală mai mică decât spitalele clinice terțiare, dar cu unele particularități cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* (posibil prima tulpină producătoare de carbapenemază tip GES din România).

4. Principiile *antimicrobial stewardship* trebuie implementate pentru a menține ratele de rezistență cât mai scăzute posibil, menționând în particular sensibilitatea de excepție la fluorochinolone. Existența ghidurilor generale nu este întotdeauna satisfăcătoare și este necesară adaptarea tratamentului cu antibiotice la modelele locale de rezistență, care trebuie să fie cunoscute, și suplimentar o asemenea conduită oferă rezultate mai bune. Trebuie să se ajungă la aderarea la ghidurile de practică medicală și la conștientizarea particularităților locale.

5. Există două moduri de diseminare a enterobacteriilor rezistente la carbapeneme: calea inter-spitalicească și cea intra-spitalicească, ambele necesitând măsuri sporite de control. Cateterismul urinar a fost identificat a fi principalul mecanism de diseminare al lor, deci este necesară o manipulare riguroasă a cateterului și trebuie aplicate procedurile corecte, așa cum se menționează în recomandările din ghidurile de practică medicală.

6. În diseminarea germenilor multirezistenți pe distanțe mari inter-spitalicești sunt implicate multe cazuri contaminate în secții de urologie, această specialitate fiind în studiul nostru pe primul loc.

7. Examinarea distribuției tulpinilor rezistente la carbapeneme a arătat că riscul de a întâlni sau de a fi contaminat de acești microbi periculoși se extinde în multe departamente, de la secția Boli infecțioase la secția Pediatrie, identificând majoritatea acestora din instituția implicată (incluzând și ATI).

8. Orice specialitate trebuie să fie pregătită să gestioneze ITU cu CRE, fie în mod direct, fie apelând în cadrul spitalului la personalul specializat în aceste infecții, subliniind importanța cunoașterii și manipulării riguroase a cateterului urinar cu respectarea ghidurilor de practică medicală, cum ar fi „Ghidurile europene și asiatice pentru gestionarea și prevenirea infecțiilor tractului urinar asociate cateterului”.

9. Există câteva specialități în cadrul cărora există un risc crescut de contaminare cu germeni multirezistenți, ele deținând primele locuri în seriile identificate în studiile de mai sus: Boli infecțioase, Medicină internă, Neurologie, Urologie.

10. Centrele medicale clinice terțiare dețin un nedorit prim loc detașat, atât din punct de vedere al numărului de tulpini cât și din punct de vedere al tipurilor de carbapenemaze întâlnite (îngrijorătoare tendința de asociere a două tipuri de carbapenemaze - NDM cu OXA). Trebuie remarcat că în spitalul județean studiat frecvența germeilor MDR/XDR cu rezistență la carbapeneme este mai rară și variabilitatea genetică a rezistenței la alte antibiotice este mai mică.

11. Prezența genelor *bla<sub>NDM</sub>* în instituție restrânge opțiunile terapeutice chiar și la cefiderocol la care apare rezistență emergentă (în special în cazul tulpinilor producătoare de enzime de tip NDM).

12. Detectarea timpurie și stabilirea unor măsuri imediate de control sunt esențiale pentru controlul diseminării. Din perspectiva sănătății publice, văd necesară existența unui sistem național activ de supraveghere al organismelor multirezistente care ar permite avertizări timpurii și, ulterior, o evaluare rapidă a amplitudinii problemei la nivel național. Programele naționale bazate pe supravegherea moleculară (tehnologii aparent și pe moment inaccesibile instituțiilor medicale de dimensiuni medii și mici) în controlul infecțiilor sunt necesare în spitalele din țara noastră, pentru a detecta genele de rezistență emergente, precum și clonele cu risc ridicat, în scopul de a le opri. În virtutea acestor elemente consider esențială existența unei instituții la nivel național dotată adecvat și construită eficient pentru lupta cu această epidemie.

13. Există o abordare medicală alternativă pentru controlul bacteriuriei și complicațiilor cateterismului urinar fără folosirea antibioticelor, în deplină concordanță cu principiile *antimicrobial stewardship*, a căror utilizare duce inevitabil la selecționarea bacteriilor MDR și ulterior XDR sau chiar PDR.

14. Tratamentul cu *L-metionină* la pacienții purtători de catetere urinare cronice oferă un control bun al complicațiilor mecanice și septice ale portajului de sondă, la costuri rezonabile, în siguranță și respectând principiile *antimicrobial stewardship*.

## Bibliografie

1. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations\_1.pdf [Internet]. [citat 27 ianuarie 2024]. Disponibil la: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
2. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. The bacterial challenge : time to react : a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents [Internet]. LU: Publications Office; 2009 [citat 14 februarie 2023]. Disponibil la: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/2518>
3. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLOS Med.* 29 noiembrie 2016;13(11):e1002184.
4. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* februarie 2013;75(2):115–20.
5. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hottot CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database.* 1 ianuarie 2020;2020:baaa062.
6. The Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP). ESKAPE [Internet]. REVIVE. [citat 18 februarie 2024]. Disponibil la: <https://revive.gardp.org/resource/eskape/?cf=encyclopaedia>
7. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr.* aprilie 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012–2012.
8. Martínez JL. Natural Antibiotic Resistance and Contamination by Antibiotic Resistance Determinants: The Two Ages in the Evolution of Resistance to Antimicrobials. *Front Microbiol.* 13 ianuarie 2012;3:1.
9. Barbu IC, Gheorghe-Barbu I, Grigore GA, Vrancianu CO, Chifiriuc MC. Antimicrobial Resistance in Romania: Updates on Gram-Negative ESCAPE Pathogens in the Clinical, Veterinary, and Aquatic Sectors. *Int J Mol Sci.* 26 aprilie 2023;24(9):7892.
10. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci.* 21 decembrie 2017;6(1):1.
11. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- $\beta$ -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 septembrie 2020;64(10):e00397-20.
12. Sharma J, Sharma D, Singh A, Sunita K. Colistin Resistance and Management of Drug Resistant Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale.* 10 decembrie 2022;2022:4315030.
13. Aghapour Z, Gholizadeh P, Ganbarov K, Bialvaei AZ, Mahmood SS, Tanomand A, et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist.* 24 aprilie 2019;12:965–75.



14. Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, Haq QMohdR. Current Update on Intrinsic and Acquired Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria. *Front Med* [Internet]. 2021 [citat 26 februarie 2024];8. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.677720>
15. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci.* septembrie 2015;1354(1):12–31.
16. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2001;32 Suppl 2:S133-145.
17. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, et al. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens.* 30 noiembrie 2016;5(4):65.
18. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 23 iunie 2023;24(13):10537.
19. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [citat 1 martie 2024]. EAU Guidelines on Urological Infections - THE GUIDELINE - Uroweb. Disponibil la: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>
20. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* martie 2014;28(1):75–89.
21. Neal DE, Steele R, Sloane B. Ultrasonography in the differentiation of complicated and uncomplicated acute pyelonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* noiembrie 1990;16(5):478–80.
22. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):821–8.
23. PubMed [Internet]. [citat 9 martie 2024]. PubMed. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
24. Pricop C. COMPARATIVE RESEARCH BETWEEN SOLIFENACINTAMSULOSIN VERSUS TAMSULOSIN ALONE IN EXPULSION OF JUXTAVESICAL URETERAL STONES. *FARMACIA.* 26 iunie 2022;70(4):652–7.
25. Kline KA, Schwartz DJ, Lewis WG, Hultgren SJ, Lewis AL. Immune Activation and Suppression by Group B Streptococcus in a Murine Model of Urinary Tract Infection ▽. *Infect Immun.* septembrie 2011;79(9):3588–95.
26. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* august 2010;7(8):430–41.
27. Ny S, Edquist P, Dumpis U, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling AM, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist.* 1 iunie 2019;17:25–34.

28. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview. *J Infect Public Health*. 1 ianuarie 2009;2(3):101–11.
29. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. [Pseudomonas aeruginosa: Pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. aprilie 2019;36(2):180–9.
30. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. martie 2012;18(3):268–81.
31. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*. 12 noiembrie 2007;167(20):2207–12.
32. Lecomte F, Allaert FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trométamol (Monuril®) : analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. *Médecine Mal Infect*. 1 martie 1996;26(3):338–43.
33. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*. iunie 2002;19(6):554–6.
34. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. octombrie 1999;29(4):745–58.
35. Rusu A, Tiliscan C, Adamescu AI, Ganea OA, Arama V, Arama SS, et al. Carbapenemase-producing uropathogens in real life: epidemiology and treatment at a County Emergency Hospital from Eastern Romania. *J Med Life*. mai 2023;16(5):707–11.
36. Rusu A. URINARY TRACT INFECTIONS IN A ROMANIAN POPULATION: ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF UROPATHOGENS – A MULTIREGIONAL STUDY. *FARMACIA*. 26 februarie 2023;71(1):165–73.
37. Petca RC, Negoită S, Mareş C, Petca A, Popescu RI, Chibelea CB. Heterogeneity of Antibiotics Multidrug-Resistance Profile of Uropathogens in Romanian Population. *Antibiotics*. 2 mai 2021;10(5):523.
38. Chibelea CB, Petca RC, Mareş C, Popescu RI, Enikő B, Mehedintu C, et al. A Clinical Perspective on the Antimicrobial Resistance Spectrum of Uropathogens in a Romanian Male Population. *Microorganisms*. 5 iunie 2020;8(6):848.
39. Petca RC, Mareş C, Petca A, Negoită S, Popescu RI, Boş M, et al. Spectrum and Antibiotic Resistance of Uropathogens in Romanian Females. *Antibiotics*. 1 august 2020;9(8):472.
40. Lee DS, Choe HS, Kim HY, Yoo JM, Bae WJ, Cho YH, et al. Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. octombrie 2016;51:89–96.

41. McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract.* 2013;14:25.
42. Lagacé-Wiens PRS, Simner PJ, Forward KR, Taylor F, Adam HJ, Decorby M, et al. Analysis of 3789 in- and outpatient *Escherichia coli* isolates from across Canada--results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* martie 2011;69(3):314–9.
43. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* martie 2017;129(2):242–58.
44. Aslan AT, Akova M. The Role of Colistin in the Era of New  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Antibiotics.* 20 februarie 2022;11(2):277.
45. Kaliyeva S, Simokhina N, Lavrinenko A, Zhussupova G, Zhunusov S, Semenikhina P, et al. Bacterial Colonization Incidence before and after Indwelling Double-J Ureteral Stents. *Antibiotics.* 24 iunie 2022;11(7):850.
46. Trevino SE, Babcock HM, Henderson JP, Lane MA, Beekmann SE, Polgreen PM, et al. Perceptions and behaviours of infectious diseases physicians when managing urinary tract infections due to MDR organisms. *J Antimicrob Chemother.* decembrie 2015;70(12):3397–400.
47. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* februarie 2008;31 Suppl 1:S68-78.
48. Center for Genomic Epidemiology [Internet]. Disponibil la: [www.genomicepidemiology.org](http://www.genomicepidemiology.org)
49. Villacís JE, Reyes JA, Castelán-Sánchez HG, Dávila-Ramos S, Lazo MA, Wali A, et al. OXA-48 Carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 in Ecuador. *Microorganisms.* 19 martie 2020;8(3):435.
50. Hornsey M, Phee L, Wareham DW. A Novel Variant, NDM-5, of the New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase in a Multidrug-Resistant *Escherichia coli* ST648 Isolate Recovered from a Patient in the United Kingdom  $\nabla$ . *Antimicrob Agents Chemother.* decembrie 2011;55(12):5952–4.
51. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* decembrie 2009;53(12):5046–54.
52. Cheng Z, Thomas PW, Ju L, Bergstrom A, Mason K, Clayton D, et al. Evolution of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) in the clinic: Effects of NDM mutations on stability, zinc affinity, and mono-zinc activity. *J Biol Chem.* 10 august 2018;293(32):12606–18.
53. Isler B, Vatansever C, Özer B, Çınar G, Aslan AT, Falconer C, et al. Higher rates of cefiderocol resistance among NDM producing *Klebsiella* bloodstream isolates applying EUCAST over CLSI breakpoints. *Infect Dis Lond Engl.* septembrie 2023;55(9):607–13.
54. Isler B, Aslan AT, Akova M, Harris P, Paterson DL. Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* noiembrie 2022;20(11):1389–400.

55. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics*. 27 mai 2022;11(6):723.
56. Simner PJ, Bergman Y, Conzemius R, Jacobs E, Tekle T, Beisken S, et al. An NDM-Producing *Escherichia coli* Clinical Isolate Exhibiting Resistance to Cefiderocol and the Combination of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam: Another Step Toward Pan- $\beta$ -Lactam Resistance. *Open Forum Infect Dis*. 1 iulie 2023;10(7):ofad276.
57. Temkin E, Fallach N, Almagor J, Gladstone BP, Tacconelli E, Carmeli Y, et al. Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study. *Lancet Glob Health*. septembrie 2018;6(9):e969–79.
58. Miftode IL, Pasare MA, Miftode RS, Nastase E, Plesca CE, Lunca C, et al. What Doesn't Kill Them Makes Them Stronger: The Impact of the Resistance Patterns of Urinary Enterobacterales Isolates in Patients from a Tertiary Hospital in Eastern Europe. *Antibiotics*. 20 aprilie 2022;11(5):548.
59. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. mai 2004;32(3):177–83.
60. L-methionine in patients with neurogenic bladder disorders: Executive summary of final report A04-02, Version 1.0. În: Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005 [citată 31 martie 2024]. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84132/>
61. Clinical & Laboratory Standards Institute [Internet]. [citată 9 martie 2024]. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines. Disponibil la: <https://clsi.org/>
62. Stickler DJ. Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: something needs to be done. *J Intern Med*. august 2014;276(2):120–9.
63. Mobley HL, Warren JW. Urease-positive bacteriuria and obstruction of long-term urinary catheters. *J Clin Microbiol*. noiembrie 1987;25(11):2216–7.
64. Feneley RCL, Hopley IB, Wells PNT. Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda. *J Med Eng Technol*. 17 noiembrie 2015;39(8):459–70.
65. Tenney JH, Warren JW. Long-term catheter-associated bacteriuria: species at low concentration. *Urology*. noiembrie 1987;30(5):444–6.
66. Azevedo AS, Almeida C, Melo LF, Azevedo NF. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections. *Crit Rev Microbiol*. august 2017;43(4):423–39.
67. Breitenbucher RB. Bacterial changes in the urine samples of patients with long-term indwelling catheters. *Arch Intern Med*. august 1984;144(8):1585–8.