

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA, ROMÂNIA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

**INFECȚII NOSOCOMIALE. ROLUL DE CONSILIER AL  
INFECȚIONISTULUI ÎN SUPRAVEGHEREA ȘI  
CONTROLUL INFECȚIILOR NOSOCOMIALE DINTR-UN  
SPITAL MULTIDISCIPLINAR**

**DOCTORAND:**

**RAMONA DELIA IONESCU**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:**

**PROF. UNIV. DR.**

**DUMITRU CÂRSTINA**

**REZUMAT**

Infecțiile nosocomiale reprezintă o problemă de sănătate publică în întreaga lume. În fiecare an, aproximativ 2 milioane din pacienții internați în spitalele din Statele Unite ale Americii dobândesc o infecție nosocomială în perioada spitalizării.

Un procent tot mai mare de infecții nosocomiale este atribuit microbilor multi-drog-rezistenți (MDR). Aceste infecții nu mai rămân problema extremelor de vârstă sau a imunodeprimaților, nici a câtorva țări. Ele sunt pe cale să devină tăvălugul ce va egaliza toți oamenii de pe glob, datorită răspândirii lor rapide favorizate de mobilitatea persoanelor din ultimii cincizeci de ani. Studiile indică o relație directă între prescrierea excesivă și inadecvată a antibioticelor și selectarea de tulpini microbiene rezistente. În SUA sunt produse douăzeci și cinci de milioane de doze de antibiotice în fiecare an, pentru uzul populației. Din acestea, 30-50% sunt administrate pacienților spitalizați iar mai mult de 50% dintre prescripții sunt inadecvate. Sub presiunea selectivă exercitată de antibiotice asupra populației microbiene, dar și ca urmare a epuizării ținutelor bacteriene asupra cărora acționează aceste medicamente, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter*, "scapă", de sub controlul nostru tot mai mult prin apariția unor noi și complexe mecanisme de rezistență (inițialele formând, simbolic, acest cuvânt în limba engleză, ESKAPE).

În contextul creșterii numărului de infecții nosocomiale cu microbi multi-drog-rezistenți (MDR) și a practicării inadecvate a antibioterapiei, Societatea Americană de Boli Infecțioase împreună cu Societatea Americană de Sănătate Publică și Epidemiologie, făcea în 1997 recomandări pentru prevenirea și stăpânirea rezistenței microbiene în spitale. CDC și FDA susțineau, doi ani mai târziu, aceste eforturi, prin noi documente. Toate aceste instituții și societăți fac apel la conștiința fiecărui medic și manager de spital, pentru a implementa cât mai multe din măsurile recomandate. În Europa, grupul de studii pentru politici de antibioterapie (ESGAP- European Study Group for Antibiotic

Policies), recomandă deasemenea utilizarea rațională a antibioticelor și formarea unui grup de experți în fiecare țară, care să monitorizeze rezistența bacteriană și consumul de antibiotice din spitale și ambulator, să susțină educația personalului medical și să elaboreze ghiduri de antibioterapie adaptabile la rezistența locală a fiecărui spital.

Programele de Control ale Antibioterapiei (PCA) sunt considerate atât în SUA cât și în Comunitatea Europeană, ca fiind strategice pentru stăpânirea rezistenței microbiene și a infecțiilor nosocomiale cu microbi MDR. Se recomandă împărțirea antibioticelor în trei categorii: a) antibiotice de primă intenție, ce pot fi prescrise de toți medicii, b) antibiotice restricționate, recomandate în infecțiile polimicrobiene, sau cu microbi rezistenți la antibioticele de primă intenție, sau de administrat unor pacienți cu o patologie asociată mai deosebită, și c) antibioticele de rezervă, destinate numai infecțiilor foarte grave ce pun în pericol viața pacientului, sau infecțiilor cu microbi MDR; administrarea acestora din urmă, se recomanda a se face numai cu permisiunea unui membru al echipei de control ce supraveghează implementarea unui astfel de program. (ESGAP). Specialistul în boli infecțioase este cel mai potrivit a conduce un Program de Control al Antibioterapiei (PCA). Acesta formează o echipă cu șefii secțiilor din toate specialitățile, iar includerea antibioticelor într-una dintre categorii se stabilește de către fiecare spital, de comun acord, după discuții între membrii echipei și managerul spitalului.

În România nu au existat programe de control ale prescripției de antibiotice și nici recomandarea lor explicită în ordinele succesive ale Ministerului Sănătății privind prevenirea infecțiilor nosocomiale.

În 2003, managerul Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov a angajat un medic primar infecționist, cu o practică de 10 ani în domeniul consulturilor interclinice de boli infecțioase. Acesta a introdus un Program de Control al Antibioterapiei (PCA) care a avut ca model programul de la New York Presbyterian Hospital, pus la dispoziție de domnul Profesor Richard B. Roberts, prestigios cercetător în domeniul genotipării stafilococului auriu.

Lucrarea de față prezintă rezultatele activității infecționistului din Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, în perioada 1.07.2003-1.07.2006. Ipoteza de lucru a fost verificarea eficienței unui specialist în boli infecțioase într-un spital clinic multidisciplinar din România unde acesta a avut următoarele responsabilități timp de 3 ani:

1. Conducerea echipei Compartimentului de Prevenire și Control al Infecțiilor Nosocomiale (CPCIN);
2. Coordonarea Programului de Control al Antibioterapiei;
3. Colaborarea cu New York Presbyterian Hospital și cu Institutul de Sănătate Publică din Newark, New Jersey, pentru cercetare în domeniul rezistenței bacteriene și genotipării stafilococului auriu;
4. Asigurarea comunicării dintre clinicieni și microbiolog în vederea îmbunătățirii diagnosticului bacteriologic și realizării unui feed-back care să conducă la îmbunătățirea prescripției de antibiotice;
5. Educarea personalului medical.
6. Managementul accidentelor profesionale prin expunere la sânge și produse biologice;

Scopul principal al acestei teze de doctorat îl constituie analiza eficienței și modului de funcționare a unui Programului de Control al Antibioterapiei, în condițiile obiective ale unui spital românesc, ca aport specific al specialistului în boli infecțioase la strategia complexă de stăpânire a rezistenței bacteriene la antibiotice și de reducere a infecțiilor nosocomiale.

Alte scopuri, avînd și ele legătură cu prevenirea infecțiilor nosocomiale, au fost:

- a) efectuarea, împreună cu bacteriologul și cu colectivele de cercetare din străinătate, a unor studii de rezistență bacteriană și de genotipare ale stafilococului auriu izolat în spital, care să permită elaborarea unor programe de control ale infecțiilor cu acest microb în spitalul supravegheat;
- b) educarea personalului medical prin oferirea unor date despre rezistența bacteriană, principii de antibioterapie și greșeli specifice, cu scopul de a influența profund modalitățile de prevenire a infecțiilor nosocomiale, dintre care cele mai importante au fost considerate comportamentul privind prescripția de antibiotice și cel de dezinfecție igienică a mâinilor.
- c) prevenirea infecțiilor nosocomiale după accidente profesionale prin expunere la sânge și la alte produse biologice contaminate cu sânge, în urma accidentării profesionale a personalului medical;

Au fost realizate mai multe studii, prezentate în capitolele părții speciale:

***Capitolul 4: Analiza modului de practicare a diagnosticului bacteriologic și al tratamentului cu antibiotice în câteva secții chirurgicale și nechirurgicale ale unui spital multidisciplinar*** desfășurată în 1997, a constituit stimulentele concrete al cercetărilor ulterioare.

Cuvinte cheie: **greșeli de tratament antibiotic, rezistență bacteriană**

Metodă: am efectuat un studiu retrospectiv descriptiv pe o perioadă de trei luni (ianuarie-martie) în secțiile de Chirurgie, Hematologie și Interne. Din toate foile de observație ale pacienților internați în aceste secții în perioada de studiu, au fost examinate numai foile de observație ale pacienților care au primit antibiotice. Din aceste foi au fost extrase: vârsta, diagnosticul la internare, practicarea diagnosticului bacteriologic înainte sau după începerea tratamentului antibiotic, pozitivarea sau nu a culturilor, sensibilitatea la antibiotice a microbului izolat, antibioterapia empirică și/sau etiologică.

Rezultate: Au fost internați 296 de pacienți în secțiile chirurgicale, 249 în cea de hematologie și 578 în secția de interne. Din cei 1123 de pacienți internați în spital, 483 au fost tratați cu antibiotice dintre care 211 (44%) erau afebrili. Au primit tratament antibiotic 52% din pacienții internați la chirurgie, 27% din cei internați la hematologie și 45% din cei de la interne, semnificativ mai puțini la hematologie comparativ cu celelalte două secții ( $p < 0,05$ ). Dintre pacienții tratați cu antibiotice 65% erau febrili în secția de chirurgie, 52% în secția de hematologie și 53% dintre pacienți erau febrili la interne.

Diagnosticul bacteriologic a fost deficitar: a fost practicat la numai 22% din pacienții tratați în secțiile chirurgicale, respectiv la 93% din cei tratați la hematologie și la

52% din cei ce au primit antibiotice în secția de interne. Chirurgii au practicat cel mai rar diagnosticul bacteriologic (la 23% din pacienții tratați cu antibiotice), deși au avut șansa cea mai mare de identificare a agentului etiologic din puroi și urocultură, recolte specifice secțiilor chirurgicale. Hematologia a recoltat mai mult de o probă pentru un pacient (80/68 recoltări însemnând 118%), urocultura reprezentând proba recoltată cel mai frecvent (73%). În secțiile de interne au fost recoltate 160 de probe bacteriologice de la 262 de pacienți tratați cu antibiotice (61% recoltă), urocultura reprezentând 55% iar sputa alte 34%.

Procentul de pozitivare a culturilor a fost mic: 71% în chirurgie, 25% în hematologie și 21% în secția de interne. Nu am găsit nici o hemocultură pozitivă; exudatul faringian s-a pozitivat în 21% din cazuri, sputa și urocultura în 39% din probele recoltate iar secreția de plagă în 61% din probele recoltate. Microbii izolați în cele 78 de culturi pozitive au fost : *E coli* (37%), *Enterobacter* (15%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Streptococcus pneumoniae* (9%), *Proteus* (9%), alți microbi (19%). Datele de rezistență microbiană la antibiotice în cele 3 luni de studiu ale anului 1997, sunt următoarele: Stafilococul auriu era sensibil total la meticilină și rezistent în proporție de 11% la eritromicină; toate tulpinile de pneumococ izolate au fost sensibile la penicilină, ampicilină și gentamicină, 44% fiind rezistente la trimetoprim-sulfametoxazol; tulpinile de *E.Coli*, *Enterobacter* și *Proteus* au fost rezistente la ampicilină în procente asemănătoare, de 73%, respectiv 86% și 75% iar la trimetoprim-sulfametoxazol în proporție de: 88%, 69% respectiv 83%. Dintre tulpinile de *Enterobacter*, 31% au fost rezistente la ceftazidim. Prescripția generală de antibiotice a fost următoarea: ampicilină 45%, penicilină 35%, gentamicină 27%, oxacilină 15%, colimicină 8%, alte antibiotice 8% .

Deși ampicilina a fost antibioticul cel mai puțin eficient pe bacilii gram negativi, ea a reprezentat totuși 39%, 28% și respectiv 53% din totalul prescripțiilor pe secțiile de chirurgie, hematologie și interne.

Pentru tratament au fost cheltuiți de 3 ori mai mulți bani decât pentru diagnostic în secțiile de chirurgie, respectiv de 16 ori în hematologie și de 7 ori mai mulți în secția de interne.

Antibioticele clasice (penicilină, ampicilină, oxacilină, gentamicină, acid nalidixic) au reprezentat 76% din prescripția de antibiotice în chirurgie, 24% în hematologie și 82% în interne. Antibioticele noi pentru acea perioadă (cefalosporine, fluoroquinolone), au reprezentat 24% din antibioticele prescrise de chirurși, 76% din cele prescrise de hematologi și 18% din cele prescrise de interniști.

Concluzii: S-a observat o indicație excesivă a tratamentului cu antibiotice la pacienți afebrili, un număr mic de culturi pozitive, profile microbiene de rezistență la antibiotice diferite față de cele din literatură (în condițiile în care nu au putut fi respectate normele standard de efectuare ale antibiogrammei), o utilizare excesivă a ampicilinei în condițiile în care bacilii Gram negativi au prezentat o rezistență la acest antibiotic între 73% și 86%. Din acest studiu a rezultat necesitatea îmbunătățirii diagnosticului bacteriologic și a precipției de antibiotice cu scopul prevenirii răspândirii rezistenței microbiene la antibiotice.

**Capitolul 5: Aspecte ale rezistenței la antibiotice ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate în spital** prezintă o primă evaluare, la nivelul laboratorului din Brașov, a rezistenței la antibiotice a stafilococului auriu izolat timp de opt luni, în anul 2005.

**Cuvinte cheie:** **MRSA, ORSAB, D-test**

**Metodă:** a) Evaluarea metecilino-rezistenței stafilococului auriu folosind două metode diferite: metoda difuzimetrică Kirby Bauer cu discuri de oxacilină de 1μg și Oxacillin Resistance Agar Base (ORSAB) ca test de predicție pentru metecilino rezistență. b) Evaluarea rezistenței inductibile la macrolide-lincosamide-streptogramine a tulpinilor de stafilococ auriu din spital prin efectuarea D-testului. c) Evaluarea sensibilității la meticilină a tulpinilor de stafilococ auriu izolate în hemoculturi, pe o perioadă de trei ani (2003-2005). În aplicarea tehnicilor de mai sus au fost respectate standardele descrise în literatură.

**Rezultate:** a) În perioada 15.02. 2005-15.10.2005 au fost izolate un număr total de 898 de tulpini de stafilococ auriu, 460 din ele dovedindu-se a fi metecilino-sensibile (MSSA) iar 438 tulpini păreau a fi metecilino-rezistente (MRSA) după efectuarea antibiogramelor difuzimetrice Kirby Bauer. Inocularea tulpinilor de stafilococ pe mediul ORSAB indică un număr mai mic de tulpini de MRSA (375 tulpini) decât prin metoda anterioară (438 tulpini). Diferența de 63 de tulpini neconfirmate ca MRSA pe ORSAB, reprezintă o scădere procentuală de 7% a tulpinilor de MRSA izolate în perioada de studiu. Procentul final al metecilino-rezistenței raportate în spitalul nostru, în perioada de studiu a fost, după introducerea ORSAB-ului, de 41,75% față de 48,8% găsit anterior. Folosirea suplimentară a mediului ORSAB pentru testarea metecilino-rezistenței, a permis economisirea banilor pentru tratamentul cu glicopeptide a pacienților infectați cu stafilococ auriu. Suma economisită se ridică la aproximativ 36 000 Euro în opt luni. Majoritatea tulpinilor de MRSA (54% ) au fost izolate din secțiile cu profil chirurgical, 31,5% din cele cu profil de interne iar 14,5% provin din ambulatorul de policlinică.

b) Sensibilitatea la lincosamide după introducerea D testului a fost de numai 64% față de 90% cât era raportată anterior. Majoritatea tulpinilor de stafilococ auriu rezistente la clindamicină au fost izolate din plăgile chirurgicale (43/117 tulpini) și din ulcerul varicos (33/ 117 tulpini).

c) Din cele 2341 de hemoculturi recoltate în 3 ani, numai 176 au fost pozitive (7,5%); stafilococul auriu se situează pe locul II (49 tulpini), după bacilii gram negativi (81 tulpini); procentul de MRSA din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din hemoculturi a fost de 45%, reprezentând 73% din stafilococii aureus izolați în hemoculturile recoltate în secțiile chirurgicale. De remarcat numărul extrem de mic de tulpini de stafilococ auriu izolate în ATI (o tulpină de MRSA și două de MSSA). Nu a fost găsită nici o hemocultură pozitivă cu acest microb în secția de hematologie.

**Concluzii:** Stafilococul auriu metecilino- rezistent este endemic în spitalul studiat sugerând un număr crescut de infecții nosocomiale în chirurgii unde se remarcă și cea mai mare rezistență inductibilă la clindamicină; deasemenea, MRSA este stafilococul auriu izolat majoritar în hemoculturile din secțiile chirurgicale, situație ce a făcut

necesare studii de genotipare pentru a obține informații suplimentare utile controlului infecțiilor nosocomiale cu MRSA.

**Capitolul 6: Sensibilitatea la antibiotice și investigațiile de epidemiologie moleculară ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate în spital** continuă investigarea rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* cu studii de epidemiologie moleculară. Menționăm că sunt puține studii de acest fel publicate despre România și nici unul atât de complex. Importanța științifică este majoră chiar și pe plan internațional, prin descoperirea a două noi structuri ale casetei cromozomiale SCCmec și prin contribuția pe care o aduce literaturii de specialitate despre *dru*-typing (mai puțin de 10 articole în PubMed până în prezent). Studiul este o sursă definitivă de informare despre tipul spa 351, o clonă în plină extindere în câteva părți din lume.

**Cuvinte cheie: *Staphylococcus aureus*, România, rezistență la antibiotice, SCCmec, spa typing, dru typing**

**Abstract** : („Microbial Drug Resistance”, Pub Med): În perioada 2004-2005, 60-72 % din tulpinile invasive de *Staphylococcus aureus* izolate în spitalele din România au fost rezistente la meticilină (MRSA), această țară deținând recordul meticilino-rezistenței în Europa. Există numai câteva rapoarte despre epidemiologia moleculară a *S. aureus* în România. În acest studiu, am utilizat *spa* typing, MLST, SCCmec typing, *dru* typing, PFGE, și detecția PVL și a TSST pentru a caracteriza 146 tulpini de *S. aureus* izolate în perioada 2004-2005 la Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov. Pattern-urile de sensibilitate la antibiotice și datele clinice au fost obținute pentru toate tulpinile de MRSA. 56 de tulpini (38.4 %) s-au dovedit a fi MRSA prin teste de susceptibilitate și tiparea casetei cromosomiale SCCmec. Toate tulpinile de MRSA au fost rezistente la beta-lactamine, cefalosporine, tetraciline, dar sensibile la vancomicină, nitrofurantoin, și clindamicină; rezistența inductibilă la clindamicină a fost demonstrată la 23/28 tulpini eritromicin-resistente. Tiparea moleculară a acoperit treisprezece clone distincte (CC 1, 5, 8, 8/239, 15, 20, 22, 25, 30, 45, 80, 101, 121), cu numai patru clone (CC 1, 8/239, 30, 80) asociate tulpinilor de MRSA. *Spa* tipul 35 (t127, CC 1) și 351 (t030, CC 8/239) au fost găsite la 27.4% și 21.9% din toate tulpinile de *S. aureus*, respectiv 19.6% și 57.1% din toate tulpinile de MRSA. Atât caseta cromosomală SCCmec type III asociată tulpinilor de MRSA achiziționate în spital, cât și SCCmec tip IV caracteristică tulpinilor de MRSA comunitare, au fost identificate la tulpinile de MRSA studiate.

PVL a fost detectată la 10 tulpini de MRSA și 12 tulpini de MSSA. Aceste rezultate demonstrează prezența unor clone variate de MRSA, de altfel endemic în Spitalul Clinic din Brașov, sugestive pentru infecții nosocomiale permanente și transmiterea tulpinilor de MRSA în comunitate.

[Studiul e permis a fi publicat on line numai cu acceptul editurii Mary Ann Liebert Inc, contra cost ; forma printată poate fi obținută de la autori]

**Capitolul 7: Programul de Control al Antibioterapiei. Evaluarea modului de funcționare**, analizează primul program de control al prescripției de antibiotice din țara noastră care respectă recomandările internaționale de restricție a utilizării antibioticelor de rezervă, sub aspectul funcționalității lui și al aderenței clinicienilor la recomandările

infecționistului. Programul de Control al Antibioterapiei (PCA) a fost introdus în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov în octombrie 2003, a fost coordonat de un infecționist și are la bază consultul zilnic al pacienților de către specialistul de boli infecțioase și nu restricționarea administrativă, aleatorie, a consumului de antibiotice, efectuată de managerul spitalului. PCA are ca model pe cel de la New York Presbyterian Hospital pus la dispoziție prin bunăvoința Profesorului Richard B. Roberts. Antibioticele au fost împărțite în două clase: una la a cărei prescripție accesul este nerestricționat, și alta pentru care e necesară completarea unui formular de solicitare a antibioticului restricționat, bazat pe rezultatul culturilor și justificarea alegerii, precum și obligativitatea consultării specialistului de boli infecțioase în primele 24 de ore de la începerea tratamentului.

**Cuvinte cheie: Programe de control ale antibioterapiei, comunicare, aderență**

**Metodă:** studiu descriptiv pe o perioadă de 2 ani (2004 – 2005), pe baza datelor colectate prospectiv de către specialistul în boli infecțioase coordonator al PCA.

**Rezultate :** Infecționistul a efectuat 670 de consultații de boli infecțioase dintre care 36% au fost efectuate în secții chirurgicale, 13% în Terapie Intensivă și 51% în secțiile de interne. Majoritatea (89%) dintre solicitări au fost pentru prescripția antibioticelor obișnuite, aprobarea antibioticelor restricționate prin PCA reprezentând numai 64% dintre solicitări (diferență semnificativă,  $p=0,0001$ ); infecționistul a inițiat terapia antibiotică în numai 6% din cazurile examinate, a recomandat schimbarea schemei de antibioterapie în 52% din cazuri și a oprit tratamentul cu antibiotice la 8% dintre pacienți.

Comunicarea directă dintre medicul curant și specialistul de boli infecțioase a fost foarte bună în 60% dintre cazuri, semnificativ mai bună cu hematologii (82%) și internștii (68%) comparativ cu specialiștii de terapie intensivă (51%) sau chirurgii (51%);  $p < 0,05$ .

Aderența la recomandările infecționistului a fost de 88% față de 46% sau de 80% în alte studii publicate în Occident. Singura diferență semnificativă privind aderența, a fost înregistrată între secțiile cu profil internistic (93%) și cea de terapie intensivă (83%),  $p < 0,05$ . Incidența infecțiilor nosocomiale a fost de 26% la pacienții pentru care a fost solicitat consultul de boli infecțioase. La 93 (75%) din cei 124 pacienți cu infecții nosocomiale a fost prescris un antibiotic restricționat prin PCA. Cu toate că beneficiau de tratament cu cel puțin un antibiotic de rezervă, 17 pacienți cu infecții nosocomiale au decedat (14%).

**Concluzii:** Programul de Control al Antibioterapiei s-a dovedit a funcționa cu succes sub aspectul comunicării directe între infecționist și medicii curanți și sub cel al aderenței la recomandările infecționistului, în pofida dificultăților de implementare în secțiile de terapie intensivă și în cele chirurgicale. PCA nu a obstrucționat în nici un fel administrarea antibioticelor de rezervă pacienților cu infecții nosocomiale. Totuși, decesul pacienților nu a putut fi împiedicat prin folosirea acestor antibiotice.

**Capitolul 8: Programul de Control al Antibioterapiei. Evaluarea eficienței asupra consumului de glicopeptide și carbapenemi, în secțiile chirurgicale și în secția de terapie intensivă,** abordează investigarea separată a influenței restricției de antibiotice asupra acestor două clase de antibiotice, știut fiind că utilizarea lor excesivă e mai frecvent întâlnită în aceste secții și contribuie în timp la selectarea de tulpini microbiene multi-drog-rezistente. Prescripția de antibiotice este analizată și din punct de vedere calitativ, urmărindu-se modificarea atitudinii medicilor curanți sub influența constrângerilor Programului de Control al Antibioterapiei.

**Cuvinte cheie: Programe de control ale antibioterapiei, consum de glicopeptide, carbapenemi**

Metodă: Ne-am propus să evaluăm din punct de vedere cantitativ prescripția de antibiotice din spital, după introducerea PCA, alegând două clase restricționate: glicopeptidele (GP) și carbapenemii (CP) și secțiile cu risc pentru infecții nosocomiale: ATI (20 paturi) și secțiile chirurgicale (378 paturi).

Deoarece compararea consumului de antibiotice între spitale, secțiile unui spital sau în decursul timpului nu poate fi făcută prin exprimarea cantității de antibiotice în grame sau flacoane, am calculat pentru fiecare antibiotic și secție numărul de Doze Zilnice Definite/100 zile de ocupare a paturilor (Defined Daily Doses/100 bed days), conform recomandărilor grupului european ARPAC (Antibiotic Resistance Prevention and Antibiotic Consumption). Doza Zilnică Definită/ 100 Zile-Pat (DZD/100 ZP) a fost calculată folosind ABC.calc, versiunea 3.1 în care au fost introduse pentru fiecare antibiotic: gramele consumate de secția respectivă (date furnizate de statistica farmaciei spitalului), numărul de paturi, indicele de ocupare a paturilor pe perioada studiată și numărul de zile ale perioadei de studiu.

Am comparat anul 2003 (pe care îl putem lua ca referință deoarece ultimele 3 luni ale lui au reprezentat numai o perioadă de implementare a PCA) cu anul 2004 și 2005.

Rezultate Consumul de GP a crescut în secția ATI cu 30% în 2004 față de 2003 (de la 3,3 DZD/100 ZP la 4,3 DZD/100 ZP) dar cu numai 4,6% în 2005 față de 2004 (de la 4,3 DZD/100 ZP la 4,5 DZD/100 ZP), descrescând în secțiile chirurgicale cu 50% în 2004 față de 2003 (de la 0,4 DZD/100 ZP la 0,2 DZD/100 ZP) și rămânând nemodificat în 2005 (0,2 DZD/100 ZP).

Consumul de CP în ATI a fost de câte 2,5 DZD/100 ZP în fiecare din primii doi ani și a crescut cu 12% în 2005 față de 2004 (de la 2,5 DZD/100 ZP la 2,8 DZD/100 ZP); în secțiile chirurgicale numărul dozelor de CP prescrise a fost 0,1 DZD/100 ZP în fiecare din cei 3 ani. Au fost găsite diferențe semnificative ale consumului de GP și CP între secția ATI și secțiile chirurgicale ( $p < 0,001$ ).

În chirurgii nu au fost înregistrate modificări semnificative ale duratei de spitalizare ( $p > 0,05$ ); aceasta a fost de 6,94 zile în 2003, de 6,67 zile în 2004 și de 6,58 zile în 2005. Nici incidența mortalității nu a crescut semnificativ în aceste secții ( $p > 0,05$ ), ea fiind de 1,44% în 2003; de 2,12% în 2004 și de 2,28% în 2005.

Banii cheltuiți de spital pentru tratamentul cu antibiotice, indiferent de secție sau de clasa de antibiotice, au reprezentat 32,7% din totalul cheltuielilor pentru medicamente în



anul 2003, respectiv 20,3% în 2004 și 27% în 2005. Suma totală economisită în anii de funcționare ai PCA, a fost de 553.000 Euro.

Evaluarea calității prescripției de GP și CP pentru un număr de 142 de cure de antibiotice în 2003, 117 cure în 2004 și, respectiv, 103 cure în 2005 indică două diferențe semnificative, ambele în secțiile chirurgicale: a) o scădere a tratamentului inutil cu GP și CP în 2005, comparativ cu 2004, de la 16 cure de antibioterapie inutilă, la 9 cure inutile în al doilea an de funcționare a PCA ( $p=0,029$ ) și b) o escaladare a terapiei cu GP și CP în primul an de funcționare a PCA, prin creșterea semnificativă statistic ( $p=0,0018$ ) de la 15 cure de tip escaladare în 2003, la 19 cure în 2004. Nu au fost semnalate diferențe semnificative în terapia de de-escaladare, în cursul celor 3 ani luați în studiu, atât în secția de ATI cât și în secțiile chirurgicale.

**Concluzii:** Studiul de față introduce în țara noastră două elemente de noutate:

a) calcularea consumului de antibiotice și exprimarea lui în DZD/ 100 ZP (DDD/ 100 BD), urmând recomandările internaționale

b) umărirea efectelor unui program de control al antibioterapiei asupra consumului și a calității prescripției a două din cele mai importante clase de antibiotice destinate tratamentului infecțiilor nosocomiale: glicopeptidele și carbapenemii. PCA a fost eficient în secțiile chirurgicale unde consumul de GP s-a înjumătățit iar cel de CP s-a menținut constant la valori mici, dar nu a funcționat în secția ATI. Calitatea prescripției de glicopeptide și carbapenemi a crescut în timp, reflectată fiind de scăderea administrării lor inutile. Durata de spitalizare și mortalitatea nu au fost influențate semnificativ de introducerea PCA. A fost economisită o sumă importantă de bani.

**Capitolul 9: Programul de Control al Antibioterapiei. Evaluarea influenței asupra consumului general de antibiotice și a evoluției infecțiilor nosocomiale din spital** evaluează eficiența programului sub alte două aspecte.

**Cuvinte cheie:** Programe de control ale antibioterapiei, consum de antibiotice, doze zilnice definite/100 zile de ocupare a paturilor, infecții nosocomiale

**Metodă** Studiul de față se desfășoară pe o perioadă de 6 ani (23 trimestre), între 1.04.2003 și 31.12.2008. Spre deosebire de capitolul 8 în care calculele au fost făcute anual, de această dată a fost aleasă împărțirea trimestrială a timpului pentru a putea dezvolta prelucrarea statistică a datelor.

Am împărțit durata de studiu în trei perioade: *pre-intervenția*, 3 trimestre (9 luni), din 1.04.2003 până în 31.12.2003; *intervenția* prin PCA, cu o durată de 10 trimestre (30 de luni), din 1.01.2004 până în 30.06.2006, dată la care activitatea infecționistului în spital a încetat; *post-intervenția*, cu o durată de 10 trimestre (30 de luni), din 1.07.2006 până în 31.12.2008; în această ultimă perioadă a studiului PCA a fost suspendat de noul manager al spitalului și nici un alt specialist în boli infecțioase nu a efectuat consulturi în spital; prescripția de antibiotice de către medicii curanți a fost fără restricționare științifică.

Au fost urmărite: topul primelor șapte antibiotice mai frecvent prescrise, valorile medii trimestriale ale DZD/100 ZP grupate pe cele trei perioade de studiu (*pre-intervenție*, *intervenție* și *post-intervenție*), trendurile consumului trimestrial al primelor 7

antibiotice, trendul consumului de carbapenemi și glicopeptide, trendul ratei trimestriale a densității incidenței infecțiilor nosocomiale (RDI\_IN), corelația între consumul de antibiotice și RDI\_IN.

Interpretarea statistică a datelor s-a făcut folosind metoda analizei varianței, ANOVA, considerând semnificative rezultatele în care  $p < 0,05$ . Analiza comparativă a ratei densității incidenței IN, în cele trei perioade a utilizat proporțiile multiple.

Rezultate Primele șapte antibiotice în topul celor mai frecvent utilizate în spitalul studiat, având valori medii  $>1$  DZD/100 ZP (oral plus parenteral), au fost următoarele: ampicilina/ amoxicilina în combinație cu un inhibitor de beta lactamază (cu maxim de prescripție de 22,14 DZD/100 ZP în 2003, trimestrul 2), ampicilina (cu maxim de prescripție 14,31 DZD/100 ZP în 2003, trimestrul 2), aminoglicozidele (cu maxim de prescripție 14,85 DZD/100 ZP în 2003, trimestrul 2), oxacilina (cu maxim de prescripție 22,42 DZD/100 ZP în 2004, trimestrul 3), cefalosporinele generația III (cu maxim de prescripție 12,51 DZD/100 ZP în 2008, trimestrul 4), cefuroximul (cu maxim de prescripție 13,60 DZD/100 ZP în 2007, trimestrul 2) și ciprofloxacina (cu maxim de prescripție 5,84 DZD/100 ZP în 2008, trimestrul 3).

Locul I în topul celor mai prescrise antibiotice din spital l-au ocupat înainte de intervenția infecționistului prin PCA, combinațiile ampicilină/ amoxicilină cu inhibitor de beta lactamază, la fel ca în Europa de Vest, spre deosebire de țările nordice unde penicilina este cel mai prescris antibiotic. Locul I în top din perioada de *intervenție* și *post-intervenție* l-a ocupat oxacilina, antibiotic ce nu apare deloc în topul primelor cinci antibiotice folosite în restul Europei și ar putea fi un indicator indirect al frecvenței infecțiilor stafilococice.

Singurele scăderi semnificative ( $p < 0,05$ ) ale consumului de la o perioadă la alta, au fost observate pentru trei din antibioticele nerestricționate prin PCA: ampicilină/ amoxicilină în combinație cu un inhibitor de beta lactamază, ampicilină, aminoglicozide. "Urcări în top", nesemnificative din punct de vedere statistic de la o perioadă la alta, dar importante după cum arată alte studii, ca fenomen pentru consecințele pe termen lung asupra rezistenței microbiene, au fost găsite pentru cefalosporinele din generațiile II și III.

Programul de Control al Antibioterapiei condus de specialistul în boli infecțioase s-a dovedit eficient încă o dată pe perioada funcționării lui, în restricționarea consumului de glicopeptide și carbapenemi, fapt dovedit de creșterea lor semnificativă după întreruperea programului ( $p < 0,05$ ), independentă de RDI\_IN. .

Rata infecțiilor nosocomiale raportate de spital a fost cuprinsă între 0,03%-0,45%, de peste 10 ori mai mică decât rata infecțiilor nosocomiale general așteptată oriunde în lume (de 5-20%). Infecțiile nosocomiale (per total, indiferent de tipul lor), exprimate ca rată trimestrială, respectiv rată trimestrială a densității incidenței (RDI-numărul de cazuri noi de IN din fiecare trimestru, raportat la 1000 zile de spitalizare.), nu au suferit modificări semnificative în decursul celor 23 de trimestre de studiu. Totuși, compararea evoluției RDI infecțiilor nosocomiale între cele trei perioade: *preintervenție*, *intervenție* și *post-intervenție*, aduce un plus de semnificație variațiilor acestei rate, diferența dintre perioadele de *intervenție* și *post-intervenție* fiind înalt semnificativă ( $p < 0,0001$ , proporții multiple).

Din studiul de față lipsește un element foarte important, și anume rata rezistenței microbiene în fiecare din cele 23 de trimestre ale perioadei de studiu; deficiențele tehnice

și de personal ale laboratorului de bacteriologie au făcut imposibile corelațiile dintre consumul de antibiotice sub influența Programului de Control al Antibioterapiei și rezistența bacteriană.

Discuții: Consumul de ampicilină/amoxicilină plus inhibitor de  $\beta$  lactamază a scăzut semnificativ ( $p < 0,001$ ) pe parcursul studiului, de la 16,15 DZD/100 ZP la 2,66 DZD/100 ZP în perioada *post-intervenție*. Deși această clasă de antibiotice nu a fost restricționată prin PCA, considerăm că scăderea utilizării lor în spital se datorează specialistului în boli infecțioase ce a realizat un feed-back permanent către prescriptori, comunicându-le rezistența mare a tulpinilor de bacili gram-negativi (în jur de 80%) la combinațiile de ampicilină/amoxicilină plus inhibitor de  $\beta$  lactamază (studiu nepublicat, prezentat colectivului medical din spital în octombrie 2004).

Programul de Control al Antibioticelor a ținut eficient în frâu consumul de glicopeptide și carbapenemi. Escaladarea semnificativă statistic a consumului lor după întreruperea PCA ar putea reflecta o prescripție abuzivă în lipsa restricționării. Consumul de carbapenemi din întreg spitalul nostru are valori similare (0,41 DZD/100 ZP în perioada *post-intervenție*) cu consumul de carbapenemi raportat în secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Târgu Mureș și care a fost cuprins între 0,02 și 0,42 DZD/100 ZP.

O analiză a 66 de studii ce descriu o intervenție de îmbunătățire a prescripției de antibiotice în spital, arată că în 29 de studii intervenția este de tip educațional iar în alte 27, este de tip restrictiv, ca și în studiul nostru.

Interesantă este analiza sociologică a lui Reginald Deschepper și a colaboratorilor, privind legătura dintre diferențele culturale, așa cum sunt ele descrise de Hofstede și consumul de antibiotice. Din România au răspuns la chestionare 430 de persoane. Rata prevalenței românilor care au utilizat antibiotice în ultimele 12 luni a fost de 307/1000 de respondenți, iar rata prevalenței celor ce s-au autotratat cu antibiotice în aceeași perioadă a fost de 198 /1000 de respondenți. Respondenții români au obținut scoruri mari (de 90) la acele caracteristici care atestă că pacienții din România așteaptă totul de la doctori, fără să-și dorească a fi implicați în actul decizional; mai înseamnă și că românii nu suportă incertitudinea iar doctorii care spun „să mai așteptăm”, „să vedem ce se întâmplă” sau „nu știu dacă ai infecție bacteriană sau virală”, sunt părăsiți de pacienți. În concluzie, chiar dacă nu știm care este consumul de antibiotice la nivelul țării noastre, aflăm din acest studiu că în țara noastră dificultățile întâmpinate de infecționistul coordonator al unui Program de Control al Antibioterapiei au la bază un anumit model comportamental.

Căutând în raportările ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption) despre consumul de antibiotice din România, nu găsim decât “țară participantă ce nu poate încă furniza date”; la fel de necunoscute rămân datele despre rata infecțiilor nosocomiale din țara noastră. Date parțiale a comunicat Spitalul Județean Timișoara: rată a IN de 0-2,2% în 2007 și respectiv de 0 până la 4,56% în 2008, deci apropiată de cele mai mici valori raportate în lume. Institutul de Sănătate Publică Iași raportează o rată a incidenței IN de 2,7% în secțiile de chirurgie generală. La Costanța, incidența IN a fost de 0,22% în urma studiului desfășurat de Rugină în perioada 1993-1996, pentru a avea valori de 5,17% în urma studiului transversal în regim de secvență de o zi. Această frecvență joasă a IN în țara noastră se datorează lipsei de declarare generate după părerea noastră

de sistemul punitiv existent, pe de-o parte, și de necesitatea de a obține acordul medicului curant pentru declararea IN, pe de altă parte (metodă părăsită în țările occidentale ca fiind ineficientă).

Scăderea consumului de ampicilină/amoxicilină plus inhibitor de  $\beta$  lactamază, ampicilină sau aminoglicozid, respectiv creșterea consumului de glicopeptide sau carbapenemi, nu a influențat semnificativ rata densității incidenței infecțiilor nosocomiale din studiul nostru. O revizuire a studiilor publicate în ultimii ani pe plan internațional privind eficiența PCA indică numai două studii (din zece) în care a fost urmărită rata infecțiilor nosocomiale sub influența programului. Ambele programe beneficiau de implicarea unui specialist în boli infecțioase, unul din programe neinfluențând deloc rata IN din spital, iar celălalt ducând la o scădere semnificativă statistic a IN cu *Clostridium difficile*. Totuși, concluzia analizei făcută de Owens și colab., este că programele de control ale antibioterapiei cu implicarea unui infecționist, sunt eficiente în reducerea consumului general de antibiotice, a rezistenței bacteriene, a costurilor și duratei de spitalizare, în ciuda următoarelor bariere: teama că aprobarea antibioticelor de rezervă poate fi în detrimentul pacienților gravi, percepția prescripților că își pierd autonomia, lipsa fondurilor pentru implementarea unui PCA, etc.

Concluzii: Programul de Control al Antibioterapiei coordonat de specialistul în boli infecțioase, introdus în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov în anul 2003 și analizat în capitolele 7, 8 și 9 ale lucrării de față, este primul din România și se înscrie în orientarea europeană generală de îmbunătățire a prescripției de antibiotice fără ca pacientul să aibă de suferit. Datele despre consumul de antibiotice dintr-un spital clinic multidisciplinar, exprimat conform standardelor europene, sunt primele din țara noastră.

***Capitolul 10: Evaluarea influenței educației pe tema rezistenței bacteriene asupra convingerilor privind necesitatea respectării precauțiilor universale de către personalul medical și a prevenirii infecțiilor nosocomiale cu microbi multi-drog-rezistenți***, prezintă influența programelor de educație medicală cu tema rezistenței microbiene și a principiilor de antibioterapie, asupra respectării precauțiilor universale de către personalul medical. Se pleacă de la premisa că un comportament greșit se poate schimba numai dacă persoana este motivată și înțelege bine necesitatea schimbării.

Cuvinte cheie: **educație, rezistență bacteriană, igiena mâinilor**

Metodă: Efectuarea unui curs de 30 de ore de Educație Medicală Continuă (EMC), adresat asistentelor medicale din spitalul luat în studiu, organizat și acreditat de Ordinul Asistentelor Medicale din România. Cursul (cu aceeași programă) a fost susținut de către infecționistul spitalului doi ani consecutiv (2008, 2009). A fost realizată testarea inițială și finală a cunoștințelor despre rezistența bacteriană și dezinfecția igienică a mâinilor. Internalizarea emoțională a mesajului a fost favorizată la finalul cursului, de jocul de rol și de discuțiile în grup, cu psihologul, pentru a obține schimbarea comportamentului.

Rezultate: Numărul asistentelor participante la curs a fost de 27 (12 în primul an și 15 în cel de-al doilea an de educație medicală continuă), 14 dintre ele având vârsta cuprinsă între 35-45 ani. Opt asistente aveau între 5 și 10 ani de practică medicală, iar alte

7 asistente aveau între 10 și 20 de ani de practică medicală. Majoritatea (9 din 17 asistente ce au răspuns la această întrebare) efectuau între 10 și 20 de tratamente injectabile pe zi.

În urma cursului, îmbunătățirea cunoștințelor despre rezistența bacteriană a fost demonstrată de diferența semnificativă între răspunsurile corecte pre și post curs ( $p=0,002$  în 2008, respectiv  $p=0,001$  în 2009). Cursanții și-au îmbunătățit semnificativ și cunoștințele în domeniul dezinfecției mâinilor ( $p<0,05$ ), atât în 2008 cât și în 2009. Era de așteptat deci, să obținem și modificarea propriilor convingeri legate de respectarea precauțiilor universale. Totuși, în pofida unei creșteri a răspunsurilor corecte de la 67% la 83% în 2008, acest obiectiv nu a fost atins semnificativ statistic în primul an al cursului ( $p>0,05$ ), dar a fost atins în cel de al doilea an când creșterea de la 53% la 87% a avut semnificație statistică ( $p<0,05$ ).

În privința exercițiilor propuse de psiholog, se observă îngrijorarea cu privire la viitor: un număr total de 7 respondente din cei doi ani se tem de apariția unor noi tulpini bacteriene rezistente la antibiotice iar altele 6, de un viitor „fără protecție” împotriva microbilor. Nouă participante la cursurile din 2008 și 2009 au hotărât să își schimbe atitudinea cu privire la administrarea antibioticelor și cu privire la automedicație, șase cred că vor simți panică dacă vor fi infectate cu microbi rezistenți la antibiotice iar patru dintre ele au hotărât să-și intensifice igiena mâinilor.

Concluzii: Cursul a fost eficient în îmbunătățirea semnificativă a cunoștințelor despre rezistența bacteriană și despre igiena mâinilor. Propriile convingeri privind necesitatea respectării precauțiilor universale s-au modificat după audierea cursului, atât în 2008 cât și în 2009, modificarea având semnificație statistică în cel de-al doilea an. Exercițiile psihologice și-au propus conștientizarea și ulterior adoptarea unor atitudini responsabile față de propria sănătate („de mine depinde să rămân sănătos”) și de aici poate decurge atitudinea pozitivă, bazată pe respect față de ceilalți oameni, în cazul de față, pacienții.

***Capitolul 11: Managementul expunerilor profesionale accidentale la sânge și la produse biologice contaminate cu sânge*** analizează cauzele accidentelor profesionale prin expunere la sânge (AES) și produse biologice contaminate cu sânge și a eficienței măsurilor luate de medicul infecționist în spitalul multidisciplinar studiat, cu scopul prevenirii îmbolnăvirilor nosocomiale în rândul personalului medical

**Cuvinte cheie accidente prin expunere la sânge, risc infecție HIV, VHB, VHC**

Metodă: În perioada 01.07.2003-01.07.2006 a funcționat un Program de Profilaxie Postexpunere la Sânge (PPES) ce a avut ca persoană cheie medicul infecționist, disponibil telefonic 24 de ore din 24 pentru personalul medical accidentat. A fost efectuat un studiu descriptiv retrospectiv al AES declarate de personalul sanitar din spital. Au fost folosite fișele de declarare a AES completate de către infecționistul spitalului. Pentru cuantificarea riscului de infecție cu HIV a fost utilizat codul de expunere (CE) conform căreia, CE1 înseamnă risc mic, CE2 înseamnă risc mare iar CE3, risc foarte mare.

Rezultate: În perioada 2003-2006 s-au produs 76 AES. Numărul AES declarate a crescut progresiv în primii trei ani de funcționare a programului, de la 15 la 23, respectiv 32 AES. După anul 2006 când infecționistul nu a mai coordonat PPES, trendul AES declarate a fost descrescător: 22 AES în 2006, 21 în 2007, respectiv 16 în 2008. Majoritatea persoanelor accidentate ce au declarat accidentul profesional au fost asistentele (60,5%); medicii au reprezentat numai 13,15%, infirmierele 15,8% iar studenții, elevii și personalul auxiliar au totalizat 10,5%. Cele mai multe AES (34) au fost suferite de către persoanele tinere, între 25 și 35 ani și cele cu o vechime mică în profesie: 16 accidente la angajații cu maxim 1 an vechime și 28 de accidente la cei cu vechime între 1 și 5 ani. Peste 35 de ani ca vârstă și peste 10 ani vechime, riscul de AES pare să rămână constant.

Din cele 76 AES raportate, 38 (50%) s-au produs în secții cu risc crescut: chirurgii (24 cazuri), bloc operator și ATI (7 cazuri). 43 din cele 76 AES analizate (56,57%) au avut loc în timpul sau după efectuarea injecțiilor sau la recapșonarea acului. Cincisprezece AES s-au produs în timpul evacuării deșeurilor. Materialele de protecție (în special mănușile) au fost folosite de 47% din personalul medical accidentat.

Din 76 de persoane expuse accidental la sânge în timpul exercitării profesiei, 23 (30,2%) beneficiază de o vaccinare completă în ultimii 5 ani; alți 47 dintre ei (61,8%) erau nevaccinați, vaccinați incomplet sau cu mai mult de 5 ani în urmă. Cincizeci și cinci din cele 76 de persoane ce au suferit AES în spitalul nostru, aveau un risc foarte mare de infecție (CE3) 18 dintre ele un risc mare (CE2) iar trei aveau risc mic (CE1). În 59 dintre accidente sursa era cunoscută, 22 din surse fiind infectate cu unul sau mai multe virusuri. Trei pacienți sursă au fost găsiți pozitivi pentru HIV, 7 pentru VHB și 12 pentru VHC. Anamnetic, vaccinarea pre-expunere anti VHB a fost incompletă la 62% din personalul medical accidentat. Nici unul din cadrele medicale ce au suferit AES și a fost urmărit până la sfârșitul celor șase luni de supraveghere clinică și serologică, nu s-a pozitivat pentru HIV, VHB, VHC.

Programul Post Expunere la Sânge a funcționat foarte bine, 83% din AES fiind declarate în primele 24 ore și 66% din persoanele accidentate aderând la primele măsuri profilactice chiar în primele două ore. Aderența ulterioară la controalele serologice s-a redus la mai puțin de jumătate din persoanele accidentate. Aderența la tratamentul anti-retroviral timp de treizeci de zile la accidentații care au avut sursă necunoscută, a fost obținută la aproximativ jumătate dintre cadrele medicale, 1/6 dintre întrepreri având drept cauză efectele adverse ale medicației.

Concluzii: Programul de Profilaxie Post Expunere la Sânge coordonat de infecționist s-a dovedit a fi eficient. Coordonarea de către medicul infecționist a Programului Post Expunere la Sânge a încurajat declararea accidentelor prin expunere la sânge de către personalul medical. Cele mai multe AES au fost declarate de asistentele medicale tinere, cu vârstă de până la 35 de ani și cu o vechime mică în profesie, de până la cinci ani. Exercițarea profesiei medicale într-o secție chirurgicală sau într-una de urgență (ATI/UPU) reprezintă un factor de risc independent pentru AES.

## **CONCLUZIILE FINALE ALE TEZEI:**

Programul de Control al Antibioterapiei (PCA) este primul program restrictiv de prescripție a antibioticelor bazat pe consultul infecționistului, implementat în România.

PCA a funcționat bine sub aspectul comunicării și al aderenței la recomandările infecționistului, reușind să reducă la jumătate consumul de glicopeptide în secțiile chirurgicale dar fiind ineficient în ATI, iar la nivelul întregului spital ținând în frâu consumul antibioticelor de rezervă, cum dovedește creșterea semnificativă a consumului de glicopeptide și carbapenemi după întreruperea PCA.

Beneficiile secundare ale PCA au fost: depistarea și declararea infecțiilor nosocomiale, îmbunătățirea calității prescripției de antibiotice prin scăderea curelor inutile, economii importante la cheltuielile de tratament. PCA nu a întârziat administrarea antibioticelor, nu a crescut mortalitatea și nu a prelungit durata de spitalizare.

Rata infecțiilor nosocomiale din spital nu a fost influențată de PCA sau de modificările consumului de antibiotice.

Prezența infecționistului în spital a permis implicarea lui în îmbunătățirea diagnosticului bacteriologic și efectuarea, în colaborare cu centre de cercetare din SUA, a unor studii de genotipare a tulpinilor de stafilococ auriu, importante nu numai pentru spital sau țara noastră, ci și din punct de vedere științific.

Deasemenea, infecționistul a coordonat cu succes Programul de Profilaxie Post Expunere la Sânge. Suportul profesional avizat în domeniul infecțiilor cu HIV, VHB și VHC precum și accesul 24 de ore al personalului medical accidentat la consilierea pre-test, au facilitat declararea AES și luarea primelor măsuri profilactice în timp util pentru a împiedica infectarea.

Educarea personalului medical prin oferirea de informații privind rezistența microbiană și igiena mâinilor, a permis înțelegerea necesității respectării precauțiilor universale ca mijloc de a împiedica răspândirea microbilor multirezistenți la antibiotice și a creșterii infecțiilor nosocomiale.

Considerăm că studiul de față, ca multe studii occidentale, indică specialistul de boli infecțioase ca fiind persoana cheie în lupta pentru scăderea și îmbunătățirea prescripției de antibiotice cu scopul stăpânirii rezistenței multiple la antibiotice și implicit a infecțiilor nosocomiale. Deasemenea, primul Program de Control al Antibioterapiei din țara noastră fost eficient, iar articolele publicate îl pun la dispoziția altor spitale pentru implementare.

### **Mulțumiri:**

Preocuparea pentru studiul aprofundat al subiectelor din lucrare și mare parte din studiile cuprinse în ea, le datorez domnului Academician Profesor Dr. Florin Căruntu, care mi-a acordat toată atenția și sprijinul din primii patru ani de studii doctorale.

Domnului Profesor Dumitru Cârștina îi sunt recunoscătoare pentru deșteptarea, încă din facultate, a interesului pentru specialitatea de boli infecțioase și pentru îndrumarea din ultimii doi ani, în vederea finalizării tezei de doctorat.

Domnului Profesor Richard B. Roberts care mi-a acordat încredere și m-a asistat toți acești ani în care am implementat Programul de Control al Antibioterapiei și i-am evaluat efectele. Dumnealui și colectivului de cercetători de la Institutul de Sănătate Publică din Newark, New Jersey în mod special lui Jose Mediavilla, le datorăm, eu și colegii din Brașov, obținerea unor date importante de genetică și rezistență bacteriană a stafilococului auriu izolat în spitalul nostru.

Doctorului Dan Ovidiu Grigorescu, managerul Spitalului Clinic Județean din Brașov, care a introdus și a susținut un Program de Control al Antibioterapiei, nepopular oriunde în lume.

Mulțumesc celor care mi-au dat șansa unor burse repetate în Centrul Medical Universitar din Leiden, Olanda. Înțelepciunea cu care olandezii foloseau antibioticele și politica lor specială de prevenire a infecțiilor nosocomiale cu stafilococ auriu meticilino-rezistent, dovedită ca fiind cost-eficientă după zece ani de efort uman și financiar, mi-au schimbat definitiv convingerile și atitudinea ca medic infecționist. Această experiență mi-a dat puterea de a ignora rezistența colegilor din alte specialități la restricțiile Programului de Control al Antibioterapiei și de a-mi folosi toată energia și răbdarea în educarea discretă, sistematică, a fiecărui prescriptor din spitalul multidisciplinar în care am fost angajată în sistem part-time.

## CURRICULUM VITAE

1. Nume: IONESCU
2. Prenume: RAMONA DELIA
3. Data și locul nașterii: 14.12.1962, Prundul Bîrgăului, Jud. Bistrița Năsăud
4. Cetățenie: romană
5. Stare civilă: căsătorită , 1 copil
6. Studii:

<b>Instituția</b>	Facultatea de Medicină Generală IMF Cluj Napoca	Facultatea de Medicină Carol Davila, București, Institutul de Boli Infecțioase Matei Balș	Facultatea de Medicină Universitatea Transilvania Brașov
Perioada: de la (luna, anul) până la (luna, anul)	09. 1981- 06. 1987	02. 1991– 04. 1994	10. 2006 – 02.2007
Grade sau diplome obținute	1987 - Medic de medicină generală	Specializare boli infecțioase, grupa Acad. Prof. Florin Căruntu	2007- <b>Master în infecții nosocomiale</b>

7. **Titlul științific:** medic primar boli infecțioase

8. **Experiența profesională:**

<b>Perioada:</b> de la .....(luna, anul) până la .....(luna, anul)	02.1994 până în prezent	04.1994- 06. <b>1994</b> 05.2005- 06. <b>2005</b>	06.2003-06.2006	2005-2010
--	----------------------------	--	-----------------	-----------



<b>Locul:</b>	Braşov	Leiden, Olanda	Braşov	Bucureşti şi Cluj
<b>Instituția:</b>	Spitalul de Boli Infecțioase	<b>LUMC (Leiden University Medical Center) departamentul de boli infecțioase</b>	Spitalul Clinic Județean de Urgență Braşov	Facultatea de Medicină Carol Davila Bucureşti, respectiv Facultatea de Medicină Iuliu Hațieganu Cluj
<b>Funcția:</b>	medic specialist boli infecțioase; medic primar din 1998	<b>Bursieră DUROMEF</b>	Medic primar boli infecțioase, șef compartiment infecții nosocomiale	<b>Doctorand</b>
<b>Descriere:</b>	Experiența suplimentară în infecția HIV	<b>Consulturi boli infecțioase în toate departamentele spitalului</b>	<b>Coordonator Program de Control al Antibioterapiei și al Programului de Profilaxie a Accidentelor prin Expunere la Sânge</b>	<b>Infecții nosocomiale. Rolul de consilier al infecționistului în supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale într-un spital multi-disciplinar</b>

**9. Locul de muncă actual și funcția:** Spitalul de Boli Infecțioase Braşov, medic primar boli infecțioase, director medical

**10. Vechime la locul de muncă actual:** 16 ani

**11. Brevete de invenții:-**

**12. Lucrări publicate:**

1. Ionescu R, Grigorescu D.O., Nemet C. „E infecționistul util în marile spitale?- 5 luni de experiență proprie” Congresul Național de Boli Infecțioase, Craiova, sept., 2004, prezentare orală;
2. Ionescu R, Grigorescu D.O., Nemet C. „Programul de Control al Infecțiilor Nosocomiale, Spitalul Județean de Urgență Braşov- doi ani de experiență proprie“, Simpozion Satelit Salzburg, Braşov, 6-7 iunie, 2005, prezentare orală;
3. Ionescu R, Grigorescu D.O., Nemet C. „Programul de Control al Antibioterapiei în Spitalul Județean Universitar Braşov” -al 6-lea Congres al Federației Internaționale de Control al Infecțiilor nosocomiale. Istanbul, 13-16 oct. 2005, poster;
4. Nemet C, Ionescu R, Grigorescu D.O., „Culturile Pozitive- indicator al Infecției de Plagă Chirurgicală în Spitalul Județean Universitar Braşov, România” -al 6-lea Congres al Federației Internaționale de Control al Infecțiilor (nosocomiale) - Istanbul, 13-16 oct. 2005;

5. Idomir M, Ionescu R, Nemet C. „Incidența rezistenței inductibile la clindamicină a Stafilococului auriu în Spitalul Clinic de Urgență Brașov”.Poster P4.19, pag 13; A 4-a Conferință Balcanică de Microbiologie, București, 2005;
6. Ionescu R, Grigorescu D.O. „Eficiența unui program de control al antibioterapiei în monitorizarea consumului de glicopeptide și carbapenemi în câteva secții chirurgicale și de terapie intensivă dintr-un spital clinic de urgență” Maedica 2006,1:43-50;
7. Ionescu R, Idomir M, Grigorescu D.O. „Aspecte ale rezistenței stafilococului auriu la antibiotice, într-un spital multidisciplinar”. Revista Română de Boli Infecțioase.2007; 10:67-73;
8. Ionescu R, Cârstina D, Grigorescu D.O. „Rolul infecționistului în stăpânirea rezistenței la antibiotice și în controlul infecțiilor nosocomiale”. Prezentare generală.; a IV-a ediție a Conferinței Naționale de Patologie Infecțioasă din România. Prezentare orală. Abstract. Caiet de rezumate. P31-32;
9. Ionescu R<sup>1</sup>, José R. Mediavilla<sup>2</sup>, Liang Chen<sup>2</sup>, Dan O.Grigorescu<sup>3</sup>, Mihaela Idomir<sup>3</sup>, Barry N. Kreiswirth<sup>2</sup>, Richard B. Roberts<sup>4,3</sup> \* Molecular Characterization and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* From a Multidisciplinary Hospital in Romania. Microbial Drug Resistance. 2010; volume 16 number 4 (in press);
10. Chen L, Mediavilla JR, Smyth DS, Chavda KD, Ionescu R, Roberts RB, Robinson DA, Kreiswirth BN. Identification of a novel transposon (Tn6072) and a truncated SCCmec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239. Antimicrob Agents Chemother. 2010 May 17. In press;
11. Ionescu R, Grigorescu DO, Pamfil G. Antibiotherapy Control Program. Functionality assesment. Therapeutics -Pharmacology and clinical toxicology. 2009; 4:384-391;
12. Ionescu R, Ilea A, Chiris R, Savu L, Landon A. „Diagnosticul precoce al sindromului retroviral acut, utilizând tehnica SMARTube, la o femeie cu factori de risc pentru infecția HIV”. Conferința de Boli Infecțioase Cluj, septembrie 2010. Abstract 20, prezentare orală.
13. Chiriș R., Ionescu R, Preda G. „Aspecte clinice ale rezistenței microbiene și ale infecțiilor nosocomiale ginecologice și obstetricale din Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Brașov”. Conferința de Boli Infecțioase Cluj, septembrie 2010. Abstract 26, prezentare orală.

**13. Membru al asociațiilor profesionale:**

Asociația Română de Boli Infecțioase,  
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

**14. Limbi străine cunoscute:** engleză, franceză

**15. Alte competențe:** -

**16. Specializări și calificări:**

- 2003: Curs de metodică și psiho-pedagogie, Universitatea “Transilvania” Brașov;
- 2003: Curs de Infecții Nosocomiale, ICAS Center, Ulm, Germania;
- 2004: Seminariile Salzburg - curs internațional de boli infecțioase;

- 2005: Organizatorul Simpozionului Satelit Salzburg din Braşov;
- 2005: Curs EWGLI (European Working Group for Legionella Infection) Londra;
- 2007: Curs diagnostic molecular – Scheveningen, Olanda
- 2008: Audit – consum şi îmbunătăţirea utilizării antibioticelor- curs ESCMID, Barcelona.

Pe lângă datele prezentate în acest CV, ce atestă preocuparea specială în domeniul infecţiilor nosocomiale şi al antibioretistenţei, am participat la cursuri de formare şi informare în domeniul comunicării şi al infecţiei cu HIV, organizate de Hospice Braşov, cu lectori din Anglia.

Am fost lector la cursurile organizate de OAMMR pentru asistentele medicale; tema: Rezistenţa microbiană la antibiotice (2008-2010).

**“TULIU HAŢIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE  
AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA, ROMANIA**

**FACULTY OF MEDICINE**

**NOSOCOMIAL  
INFECTIONS. THE ROLE OF THE INFECTIOUS  
DISEASES SPECIALIST AS ADVISER, IN THE  
SURVEILLANCE AND CONTROL OF NOSOCOMIAL  
INFECTIONS IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL**

**PhD CANDIDATE:  
RAMONA DELIA IONESCU**

**SCIENTIFIC DIRECTOR:  
PROF. UNIV. DR.  
DUMITRU CÂRSTINA**

**ABSTRACTS**

Nosocomial infections are a major healthcare issue worldwide. For example, every year, as many as 2 million of the patients admitted to US hospitals contract nosocomial infections while hospitalized.

The ever rising percentage of nosocomial infections is associated with multi-drug resistant pathogens. These infections no longer are characteristic to age extremes or the immunosuppressed, nor to a limited number of countries. They are becoming a huge roller turning mankind into an equally vulnerable mass, by their rapid spread due to enhanced population mobility over the last 50 years. Studies show a direct relationship between excessive and inappropriate antibiotic prescription and resistant microbial strain

selection. In the U.S. 25 million doses of antibiotics are being produced each year. Of these, 30-50% are administered to hospitalized patients, and over 50% of the prescriptions are inappropriate. Under the selective pressure exerted by antibiotics over the microbial population, but also due to the exhaustion of the bacterial targets these drugs act on, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter*, "elude" our control by the emergence of new and complex resistance mechanisms (symbolically, the acronym in English is ESKAPE).

In the context of emerging nosocomial infections with multi-drug resistant pathogens, and of inappropriate antibiotherapy practices, The American Infectious Diseases Society and The American Public Health and Epidemiology Society jointly recommended (1997) measures for prevention and control of multi-drug resistance in hospitals. CDC and FDA joined these efforts two years later, by releasing further documents. All of these institutions and societies appealed to the conscience of every physician and hospital manager to implement as many of the measures recommended as possible. In Europe, the study group for antibiotherapy policies (ESGAP- European Study Group for Antibiotic Policies), also recommends the rational use of antibiotics and the implementation of a group of experts in every country, in order to monitor bacterial resistance and antibiotic consumption in hospitals and outpatient settings, to support training for medical staff and to set guidelines for antibiotic resistance relative to each local hospital.

Antibiotic Control Programs (ACPs) are considered both in the United States and the European Community, as strategic in the control of microbial resistance and nosocomial infections with MDR microbes. Antibiotics are to be divided into three categories: a) first intent antibiotics, that can be prescribed by any physician, b) restricted antibiotics, recommended in multi-microbial infections, or in infections with pathogens resistant to first intent antibiotics, or to be prescribed to patients with specific associated pathologies, and c) restricted antibiotics, to be used in extremely severe infections, liable to endanger the patients life, or in infections with MDR pathogens. For the latter to be administered, prior approval from a member of the team that surveys the implementation of such programs is required (ESGAP). The infectious diseases specialist is the best choice to coordinate an Antibiotics Control Program (ACP). That person will build a team including the chiefs of all specialities, and the decision to include antibiotics to one of the mentioned categories is taken by individual hospitals, following consultations between team members and the hospital manager.

The goal of an ACP is not to simply reduce antibiotic consumption, but their appropriate prescription which in terms of medical practice means that antibiotics are only to be prescribed when justified, in the appropriate dose, rhythm and treatment duration. Both excessive and insufficient use of antibiotics generates selective pressure and therefore favors the spread of bacterial resistance.

In Romania, no antibiotic control program has yet been implemented, nor are there recommendations for the prevention of nosocomial infections by the Ministry of Healthcare.

A descriptive retrospective survey of bacteriologic diagnosis practices and antibiotic treatment conducted in 1997 in the Clinical Emergency County Hospital

Brasov by the infectious diseases specialist and epidemiologist, showed excessive practice of antibiotic treatment in departments of surgery, the internal medicine and haematology, to the patients without fever or negative culture. It has been concluded that bacteriologic diagnosis requires improvement, and according to international recommendations, an ACP needs to be implemented for quality control. To this purpose, in 2003, the hospital manager of Brasov County Hospital employed an infectious diseases specialist with 10 years of practice in the field of interclinical infectious diseases consults, who decided to implement an Antibiotherapy Control Program (ACP). The program was based on the ACP at the New York Presbyterian Hospital, kindly provided by Professor Richard B. Roberts, infectious diseases specialist, chairman of the Infectious Infectious Control Committee and the Antibiotics Use Subcommittee, and one of the leading researchers in the domain of *Staphylococcus aureus* genotyping.

This PhD thesis presents the results of my activity as infectious diseases specialist in the Clinical Emergency County Hospital Brasov over a 3 years period from 7.01.2003 to 7.01.2006. My purpose was to see whether in a multidisciplinary hospital in Romania the infectious diseases specialist can contribute as in western countries, to the improvement of antibiotic prescriptions, to the control of bacterial resistance and the nosocomial infections in hospitals. My responsibilities were as follows:

7. Team leader of the Committee on Nosocomial Infections Control
8. Head of the Antibiotherapy Control Program;
9. Collaboration with the New York Presbyterian Hospital and the Public Health Research Institute in Newark, New Jersey, in the field of bacterial resistance research and *Staphylococcus aureus* genotyping;
10. Ensuring communication between clinicians and microbiologist to improve bacteriological diagnosis and provide feedback to improve prescription of antibiotics;
11. Management of occupational accidents with exposure to blood and body fluids;
12. Training of healthcare professionals

The main purpose of this thesis is to analyze the efficiency and functioning of an antibiotherapy control program, in a Romanian hospital, in terms of the contribution of the infectious disease specialist to the complex strategy of bacterial resistance to antibiotic control and decreasing nosocomial infections.

Other purposes related to nosocomial infections prevention are:

- d) To coordinate together bacteriologist and research groups from abroad, bacterial resistance studies and genotyping of *Staphylococcus aureus* isolated in the hospital and to enable the development of programs to control this type of infections in the surveyed hospital;
- e) Prevention of nosocomial infections of the medical staff, following occupational accidents, due to exposure to blood and other biological products contaminated with blood;
- f) Training of the medical staff, by providing information about bacterial resistance, antibiotherapy principles and errors, with high impact over antibiotherapy prescription practices and hygienic hand disinfection, two important means of preventing nosocomial infections;

To achieve the above mentioned purposes, I conducted several studies, presented in following chapters:

***Chapter 4: Analysis of bacteriological diagnosis practice and of antibiotherapy in several surgical and non-surgical wards of a multidisciplinary hospital;*** presents the retrospective analysis of how bacteriological diagnosis and antibiotherapy were practiced in several surgical and non-surgical wards in 1997; that was the incentive for later research.

**Key words: antibiotic treatment, antimicrobial resistance**

**Method:** We performed a descriptive retrospective study over a three month period (January-March) in the services of Surgery, Haematology and Internal Medicine departement. Of all of patients records admitted to these services during the study period, only those of patients receiving antibiotics were analyzed. The following data were selected: age, diagnosis at admission, bacteriological diagnosis before or after the initiation of antibiotic treatment, positiv culture, antibiotic susceptibility of the isolates, empirical and/or etiological antibiotherapy.

**Results:** 296 patients were admitted to surgery, 249 to haematology and 578 to internal medicine services. Of the 1123 patients admitted to the hospital, 483 were treated with antibiotics, of which 211 (44%) had not fever. 52% of the patients admitted to surgery, 27% of those admitted to haematology, and 45% of those admitted to internal medicine wards received antibiotic treatment, with a significantly lower percentage of patients from haematology compared to the two other services ( $p < 0.05$ ). Of the patients treated with antibiotics, 65% had fever in the surgery, 52% in the haematology, and 53% in the internal medicine department.

Bacteriologic diagnosis was only performed in 22% of the patients treated in surgeries, 93% of those treated in haematology and 52% of those who received antibiotics in the internal medicine wards. Surgeons performed bacteriological diagnosis in the smallest number of cases (for 23% of patients treated with antibiotics), although they had the highest chance to identify the etiological agent in pus and urinculture, which are specific for surgical services. In haematology, more than one sample was taken for a patient (80/68 samples were taken, representing 118%), urinculture samples being the most frequently asked (73%). In the internal medicine departments, 160 samples were taken from 262 patients treated with antibiotics (61%), urinculture representing 55% and sputum another 34%.

The percentage of positiv culture was small: 71% in surgery, 25% in haematology, and 21% in internal medicine. No positive blood culture was found, pharyngeal exudate was positive in 21% of the cases, sputum and urinculture in 39% of and wound secretion in 61% of the collected samples. The bacteria isolated from the 78 positive cultures were: *E coli* (37%), *Enterobacter* (15%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Streptococcus pneumoniae* (9%), *Proteus* (9%), other microbes (19%). The data regarding microbial antibiotic resistance over the period of study were as follows: *Staphylococcus aureus* was completely sensitive to methicillin and 11% resistant to erythromycin; all isolated pneumococcal strains were sensitive to penicillin, ampicillin and gentamicin, 44% being

resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole; the *E. coli*, *Enterobacter* and *Proteus* strains were ampicillin-resistant in similar proportions, 73%, 86%, and 75% respectively, and trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant in a proportion of 88%, 69%, and 83%, respectively; 31% of *Enterobacter* isolates were ceftazidime-resistant. The general antibiotic prescription was as follows: ampicillin 45%, penicillin 35%, gentamicin 27%, oxacillin 15%, colimycin 8%, other antibiotics 8%.

Although ampicillin was the least effective antibiotic against gram-negative bacilli, it represented 39%, 28% and 53%, respectively, of all prescriptions in the services of surgery, haematology and internal medicine.

The amount of money spent for treatment compared to diagnosis was 3 times higher in the surgery, 16 times higher in haematology and 7 times higher in internal medicine departments.

Classical antibiotics (penicillin, ampicillin, oxacillin, gentamicin, nalidixic acid) represented only 76% of the prescription of antibiotics in surgery, 24% in haematology and 82% in internal medicine services. New antibiotics for that time (cephalosporins, fluoroquinolones) represented 24% of the antibiotics prescribed by surgeons, 76% of those prescribed by haematologists, and 18% of those prescribed by internists.

Conclusions: The following were observed: an excessive indication of antibiotic treatment for the patients without fever, a small number of positive cultures, different antibiotic-resistant microbial profiles from those published in the literature (under the conditions of which the laboratory standard for antibiogram could not be respected), an excessive use of ampicillin for gram-negative bacilli having a 73%-86% resistance to this antibiotic. This study demonstrated the necessity for bacteriological diagnosis and antibiotic prescription improvement in order to prevent the spread of microbial antibiotic resistance.

***Chapter 5: Aspects of antibiotic resistance of Staphylococcus aureus strains isolated in the hospital;*** presents a first assessment of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates using the methods of identification and susceptibility tests available.

Key words: **MRSA, ORSAB, D-test**

Method: a) The evaluation of the methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* using two different methods: the diffusimetric Kirby Bauer method with 1µg oxacillin disks and Oxacillin Resistance Agar Base (ORSAB) as a predictive test for methicillin resistance. b) The evaluation of inducible macrolide-lincosamide-streptogramin resistance of *Staphylococcus aureus* strains in hospital after implementation of D-test. c) The evaluation of the methicillin susceptibility of isolated *Staphylococcus aureus* strains in blood cultures, over a three year period (2003-2005). The above mentioned techniques were applied according to the standards described in the literature.

Results: a) A total number of 898 *Staphylococcus aureus* strains were isolated between 15.02. 2005 and 15.10.2005, 460 of which proved to be MSSA and 438 seemed

to be MRSA using diffusimetric Kirby Bauer method for antibiogram. The inoculation of the staphylococcal strains in the ORSAB medium indicated a smaller number of MRSA strains (375 isolates) than by the previous method (438 isolates). The difference of 63 isolates unconfirmed as MRSA in ORSAB, represented a 7% decrease of MRSA isolates in the study period. The final percentage of methicillin resistance reported in our hospital over the study period was 41,75% using ORSAB, compared to 48.8% previously found. The additional use of ORSAB for the testing of methicillin resistance allowed to save money for the glycopeptide treatment of patients infected with *Staphylococcus aureus*. The amount of money saved was about 36,000 Euros during eight months. The majority of the MRSA strains (54%) were isolated in the surgical services, 31.5% in internal medicine services, and 14.5% in the out patients clinic service.

b) Lincosamide susceptibility after D test implementation was only 64% compared to 90% as previously reported. The majority of clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains were isolated from surgical wounds (43/117 strains) and varicose ulcer (33/117 strains).

c) Of the 2341 blood cultures collected over 3 years, only 176 were positive (7.5%); *Staphylococcus aureus* occupies the second place (49 isolates), after gram-negative bacilli (81 isolates); the percentage of MRSA of all *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures was 45%, representing 73% of *Staphylococcus aureus* isolated in blood cultures collected in surgical services. The extremely small number of *Staphylococcus aureus* strains isolated in ICU (one MRSA and two MSSA strains) should be noted. No positive blood culture with this bacteria was found in haematology.

Conclusions: The methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is endemic in the hospital, suggesting an increased number of nosocomial infections in surgery, where the highest inducible clindamycin resistance was also observed; MRSA is the *Staphylococcus aureus* mainly isolated from blood cultures in surgical departments, which required genotyping studies in order to obtain additional information useful for the control of MRSA nosocomial infections.

**Chapter 6: Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated in the hospital**, continue investigations of *Staphylococcus aureus* strains with molecular epidemiology studies. There are few studies published about Romania, and none as thorough. We have described in detail the molecular epidemiology of *S. aureus* in a multidisciplinary hospital during a period of high MRSA prevalence in Romania, demonstrating the presence of both HA-MRSA and CA-MRSA. This is the most detailed molecular study of *Staphylococcus aureus* in Romania to date, including a review of previous studies. This study has an international importance because: it is the definitive source of information for spa type 351, an emerging clone in several parts of the world; it contributes to the growing literature of dru-typing (less than 10 articles in PubMed currently).

Key words: MRSA, *Staphylococcus aureus*, Romania, antibiotic resistance, SCCmec, spa typing, dru typing



## Abstract

From 2004-2005, 60-72 % of invasive *Staphylococcus aureus* isolates from Romanian hospitals were resistant to methicillin (MRSA), the highest frequency for any European nation. Few reports, however, have addressed the molecular epidemiology of *S. aureus* in Romania. In this study, we utilized *spa* typing, MLST, SCCmec typing, *dru* typing, PFGE, and detection of PVL and TSST to characterize 146 *S. aureus* strains isolated from 2004-2005 at the Clinic County Hospital in Braşov. Antibiotic susceptibility patterns and clinical data were also obtained for all MRSA isolates. Fifty-six strains (38.4 %) were determined to be MRSA by susceptibility testing and SCCmec typing. All MRSA strains were resistant to beta-lactams, cephalosporins, and tetracycline, but sensitive to vancomycin, nitrofurantoin, and clindamycin; inducible clindamycin resistance was demonstrated in 23/28 erythromycin-resistant isolates. Molecular typing uncovered thirteen distinct clonal backgrounds (CC 1, 5, 8, 8/239, 15, 20, 22, 25, 30, 45, 80, 101, 121), with only four backgrounds (CC 1, 8/239, 30, 80) associated with MRSA. *Spa* types 35 (t127, CC 1) and 351 (t030, CC 8/239) accounted for 27.4% and 21.9% of all *S. aureus* strains, respectively, and 19.6% and 57.1% of all MRSA strains. Both hospital-associated (type III) and community-associated (type IV) SCCmec elements were identified within MRSA strains, while PVL was detected in 10 MRSA and 12 MSSA strains. These results demonstrate the presence of various endemic *S. aureus* clones within the Clinic County Hospital in Braşov, suggestive of ongoing nosocomial and community transmission.

[The other data of this study are the property of Mary Ann Liebert Inc. and are not accessible on line; the full printed text is available to the authors “ Microbial Drug Resistance”]

**Chapter 7: The Antibiotic Control Program. Functionality assessment,** introduces the Control Program assessed in this chapter as to functionality and adherence of clinicians to the recommendations of the infectious diseases specialist. This is the first antibiotherapy prescription program in our country coherent with international recommendations concerning the restriction of new antibiotics. Using the model of the microbial resistance control policies in use at the New York Presbyterian Hospital (NYPH), kindly provided by Professor Richard B. Roberts, an Antibiotherapy Control Program (ACP) was implemented at the Clinic Emergency County Hospital Braşov in October 2003. The program was submitted for discussion and was subsequently approved by the General Manager of the Hospital. The ACP is based on prior consultation of the patient by the infectious diseases specialist, whenever the attending physician decides that a patient requires treatment with restricted antibiotics.

The Antibiotherapy Control Program observed the following protocol:

A number of restricted antibiotics have been agreed on. The list of restricted drugs was taken over from the NYPH program and was adapted by the in-house infectious diseases specialist. The ACP implemented in our hospital retained uniquely one list of restricted antibiotics. Prescription of these antibiotics required consultation with the infectious diseases specialist, during the first 24 hours after the start of treatment... Attending physicians were required by the hospital manager, to fill out forms called

“ACP charts”, in order to be released the prescribed new antibiotics by the hospital pharmacy. The “ACP chart” contains data concerning: clinical diagnosis, prior antibiotherapy, arguments for the prescription of new antibiotics, doses and estimated duration of the treatment. The ACP chart was forwarded to the hospital pharmacy, which immediately dispensed the required antibiotic.

In the absence of “ACP chart”, the pharmacy denied release of the antibiotics included in the restricted list. The only exception to this rule was the Intensive Care Unit, where all new antibiotics were available in the local emergency pharmacy. To continue antibiotics therapy prescribed on admittance to the ICU, the intensive care specialists were to fill out the “ACP Chart” the next day and send it to the central pharmacy.

**Key words: antibiotic control programs, communication, adherence**

**Method:** This is a prospective descriptive study during two years, (between 2004 – 2005), based on the infectious diseases specialist consults, the ACP coordinator.

**Results:** 670 infectious diseases consultations were performed over a period of two years, of which 248 consultations were requested in surgery departments ( 36%) and 86 consultations, in the ICU (13%) and 51% in internal medicine department.

In 89% of the requests for therapy, the attending physician requested recommendation of a common antibiotics; the requests for the approval of an ACP restricted antibiotic represented 64% of the requests ( $p=0,0001$ ); the infectious diseases specialist initiated therapy in only 43 (6%) of the 670 patients consulted over a period of 2 years. In 251 cases (52%), the infectious diseases specialist recommended the change of antibiotherapy (type of antibiotic, doses or rhythm of administration). The infectious diseases specialist declared therapy with ACP restricted antibiotics as unnecessary in 38 of the 481 patients already receiving antibiotic treatment (8%).

Direct communication between the attending physician and the infectious diseases specialist was very good in 404 cases (60%). This was significantly better with haematologists (82%) as compared to physicians in ICU (51%) or surgery (51%);  $p<0,05$

Adherence to recommendations of the infectious diseases specialist was of 88% (593/670 cases). The only significant difference was registered in the internal medicine department (93% adherence) and the ICU ( 83% adherence),  $p<0,05$ .

Nosocomial infections were registered in only 484 patients of the 670 patients examined by the infectious diseases specialist over the two years surveyed. 124 NI were declared out of 484 consultations performed. The incidence was of 26% in the patients for whom consultation by the infectious diseases specialist was requested. In 93 of the 124 patients (75%) diagnosed with NI by the infectious diseases specialist, therapy with an ACP restricted antibiotic was prescribed either by the infectious diseases specialist, or the attending physician.

Death during hospitalization, irrespective of their cause, amount to 56 (12%) of the 484 patients surveyed. Of the 56 deceased patients, 17 (30%) had NI, even though there is no confirmation of this being the cause of death. Of the 124 patients with NI, 17 (14%) died. All of these patients benefited from therapy with at least one of the new antibiotics. The death rate in patients examined by the infectious diseases specialist suffering from NI, was of 3.5.

Conclusion:

Communication and adherence to the recommendations of the infectious diseases specialist was very good, similar to the data revealed by international studies.

The ICU experienced difficulties in accepting the restrictive rules enforced by the ACP and in communicating; adherence to recommendations was also significantly lower than in other services. The Antibiotic Control Program did in no way obstruct administration of ACP restricted antibiotics to patients diagnosed with nosocomial infections. However, the death of the patients could not be prevented by the use of such antibiotics.

The Antibiotherapy Control Program proved to be functioning successfully, in spite of the various implementation difficulties.

***Chapter 8: The Antibiotic Control Program. Efficiency assessment as to glycopeptides and carbapenems consumption in surgical wards and ICU***, approaches independent investigation of the impact of antibiotic restriction over the two classes of antibiotics mentioned, keeping in mind that their excessive use is more frequent in these wards and contributes to the selection of multi-drug resistant microbial strains. Antibiotic prescription is also analyzed in terms of quality, with a view to determine a change in attitude of treatment under restrictions of the Antibiotic Control Program.

Key words: **antibiotic control programs, glycopeptides, carbapenems, consumption, Defined Daily Doses/100 bed days**

Method:

We carried out a retrospective study to assess hospital prescription of antibiotics after the introduction of the ACP. We selected two broad spectrum antibiotic classes used for multiresistant bacteria – Glycopeptides (GP) and Carbapenems (CP) – and ten important departments with high nosocomial infection risks – an ICU (20 beds) and nine surgeries (378 beds).

Since the comparison of antibiotic consumption between hospitals, different departments of the same hospital, or during a fixed period of time cannot be quantitatively expressed in grams or packages of the respective antimicrobial drug, we have calculated the number of Defined Daily Doses (DDDs) for each antibiotic and department – for a specific drug, the DDD corresponds to the assumed average maintenance daily dose for its main indication for an adult weighing 70 kg. The DDDs are assigned by WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Oslo, Norway) and updated every year. In Europe, the ARPAC (Antibiotic Resistance Prevention and Control) group recommends the number of Defined Daily Doses/100 bed days (DDDs/100 BD) as the unit of measurement of antibiotics consumption.

DDD/100 BD was calculated on the basis of amount (grams) of each antibiotic used by every concerned department (data were supplied by the hospital pharmacy statistics), number of beds, occupancy index and number of days (during the follow-up period).

We compared the reports of 2003 (that might be simply considered a reference year as the ACP was only implemented during its last three months) with those of 2004 and 2005, respectively.

### Results:

The GP consumption in the ICU increased by 30% in 2004, compared to the previous year (from 3.3 DDD/100 BD, in 2003, to 4.3 DDD/100 BD, in 2004) but only by 4.6% in 2005, compared to 2004 (from 4.3 DDD/100 BD to 4.5 DDD/100 BD, respectively); in the surgical departments it fell by 50% in 2004, compared to 2003 (from 0.4 DDD/100 BD to 0.2 DDD/100 BD) while remaining stable through 2005 (0.2 DDD/100 BD).

The CP consumption was 2.5 DDD/100 BD during the first two years and increased by 12% in 2005, compared to 2004 (from 2.5 DDD/100 BD to 2.8 DDD/100 BD), in the ICU, but it had a stable value of 0.1 DDD/100 BD during the whole follow-up period, in the surgical departments.

As we expected, we found a significant difference between the GP and CP use in the ICU and the surgical departments ( $p < 0.001$ ).

No essential changes were observed in the surgery departments, concerning either length of stay (6.94 days in 2003, 6.67 days in 2004, and 6.58 days in 2005;  $p > 0.05$ ) or the mortality rate (1.44% in 2003; 2.12% in 2004; 2.28% in 2005;  $p > 0.05$ ). The ICU had a very high mortality rate in 2003 (83.76%) but since it was not considered an individual department at the beginning of 2004, we lacked indicators to compare the three follow-up years.

The costs of antibiotic treatment for inpatients (regardless of the medical department or the antibiotic class) represented 32.7% of the total drug expenses in 2003, 20.3% in 2004, and 27.% in 2005, respectively, compared to 42.11% in 2002 (the year prior to the study) (fig. 3). The total cost savings over three years was 553 000 Euro.

We evaluated a total number of 142 antimicrobial therapy courses in 2003, 117 in 2004 and 103 in 2005, respectively, on the basis of the GP and CP prescribing patterns. We assessed for unnecessary treatments and deescalating or escalating antibiotherapy. Two significant differences, both in the surgery departments, were noticed: 1) A decrease of unnecessary treatments with GP and CP in 2005, compared to 2004 (from 16 courses to 9 courses;  $p = 0.029$ ) 2) An escalating antibiotic therapy for GP plus CP in 2004 (the first year when the ACP became operational) compared to the year 2003, prior to the intervention 1 (from 9 courses to 15 courses;  $p = 0.0018$ );

There was no difference in terms of deescalating therapy between the follow-up years within the ICU and the surgical departments.

Conclusion: This study introduced two new concepts for our country: a) the comparison of antibiotic consumption between different departments of the same hospital, using Defined Daily Doses/100 bed days (DDDs/100 BD) as the unit of measurement of antibiotics consumption b) evaluation of the efficiency of an Antibiotic Control Program over the most important antibiotics used in the treatment of the nosocomial infections: glycopeptides and carbapenems. ACP was efficient in surgical departments, where the glycopeptides consumption was reduced with 50% and the carbapenems consumption was kept to low levels. The ACP doesn't work in ICU. The quality of glycopeptides and carbapenems increased during the time, reflected by the decreased of unnecessary treatments. No essential changes were observed concerning

either length of stay or the mortality rate. An important amount of money spent for the antibiotic treatment was saved.

***Chapter 9: The Antibiotic Control Program. Assesses the impact thereof over general antibiotics consumption and over the evolution of nosocomial infections,*** assesses the efficiency of the program as to the other two aspects.

**Key words: antibiotic control programs, antibiotic consumption, Defined Daily Doses/100 bed days, nosocomial infections**

Method: This study was carried out over a 6-year period (23 semesters) between 1.04.2003 and 31.12.2008. Unlike Chapter 8, in which calculations were performed annually, this time the semestrial collection of data was chosen in order to develop the statistical processing of the data.

We divided the study period into three periods of time: *pre-intervention*, 3 semesters (9 months), from 4.01.2003 to 12.31.2003; *intervention* by ACP, 10 semesters (30 months), from 1.01.2004 to 6.30.2006, date on which the work of the infectious disease specialist in the hospital stopped; *post-intervention*, 10 semesters (30 months), from 7.01.2006 to 12.31.2008; during this last period of study, ACP was discontinued by the new manager of the hospital and no other infectious diseases specialist performed consultations in the hospital; the prescription of antibiotics by the physicians was not restricted when ACP was stopped .

The following were monitored: the top seven most prescribed antibiotics, the mean values of DDD/100 BD for each semester over the three study periods (*pre-intervention*, *intervention*, and *post-intervention*), the trends of the semestrial consumption of the first seven antibiotics, the trend of the carbapenems and glycopeptides consumption, the trend of the semestrial nosocomial infection incidence density rate (IDR\_NI), the correlation between antibiotic consumption and IDR\_NI.

The statistical interpretation of the data was performed using the analysis of variance, ANOVA, with  $p < 0.05$  considered as significant. The comparative analysis of the nosocomial infection incidence density rate during the three periods used multiple proportions.

Results: The top seven most used antibiotics in the studied hospital, having mean values  $>1$  DDD/100 BD (oral plus parenteral), were the following: ampicillin/amoxicillin combined with a beta-lactamase inhibitor (with a maximum prescription of 22.14 DDD/100 BD in 2003, 2nd semester), ampicillin (with a maximum prescription of 14.31 DDD/100 BD in 2003, 2nd semester), aminoglycosides (with a maximum prescription of 14.85 DDD/100 BD in 2003, 2nd semester), oxacillin (with a maximum prescription of 22.42 DDD/100 BD in 2004, 3rd trimester), third-generation cephalosporins (with a maximum prescription of 12.51 DDD/100 BD in 2008, 4th trimester), cefuroxime (with a maximum prescription of 13.60 DDD/100 BD in 2007, 2nd trimester), and ciprofloxacin (with a maximum prescription of 5.84 DDD/100 BD in 2008, 3rd semester).

The most frequently prescribed antibiotics in the hospital were, before the ACP intervention of the infectious disease specialist, the combinations of

ampicillin/amoxicillin with a beta-lactamase inhibitor, like in Western Europe, unlike Northern countries, where penicillin is the most prescribed antibiotic. The most used antibiotic during *intervention* and *post-intervention* periods was oxacillin, an antibiotic which is not among the top five antibiotics used in the rest of Europe and which might be an indirect indicator of the frequency of staphylococcal infections.

The only significant decreases ( $p < 0.05$ ) in the consumption from one period to another, were found for three of the ACP unrestricted antibiotics: ampicillin/amoxicillin combined with a beta-lactamase inhibitor, ampicillin, aminoglycosides. Statistically insignificant increase to the top from one period to another were found for second and third generation of cephalosporins which, as shown by other studies, are important for their long-term consequences on microbial resistance.

The Antibiotic Control Program implemented by the infectious disease specialist proved to be effective once more during its functioning, in restricting the consumption of glycopeptides and carbapenems, which is demonstrated by their significant increase after the cessation of the program ( $p < 0.05$ ), independently of IDR\_NI.

The rate of nosocomial infections reported by the hospital ranged between 0.03%-0.45%, which is more than 10 times lower than the expected rate of nosocomial infections worldwide (5-20%). Nosocomial infections (globally, regardless of their type), expressed as a trimester incidence density rate (IDR – number of new cases of nosocomial infections every semester, in relation to 1000 days of hospitalization) underwent no significant changes during the 23 semesters of study. However, the comparison of the evolution of nosocomial infection IDR between the three periods: *pre-intervention*, *intervention*, and *post-intervention* adds significance to the variations of this rate, the difference between the *intervention* and *post-intervention* periods being highly significant ( $p < 0.0001$ , multiple proportions).

An extremely important element is lacking in this study, i.e. the microbial resistance rate for each of the 23 semesters of the study period; the technical and staff deficiencies of the bacteriology made impossible the correlations between the consumption of antibiotics under the influence of the Antibiotic Control Program and bacterial resistance.

Discussion: The consumption of ampicillin/amoxicillin plus a  $\beta$ -lactamase inhibitor significantly decreased ( $p < 0.001$ ) during the study, from 16,15 DDD/100 BD to 2.66 DDD/100 BD in the *post-intervention* period. Although this class of antibiotics was not restricted by ACP, we consider that the decrease in their use in hospital is due to the infectious diseases specialist, who maintained continuous feedback to the prescribers, communicating them the high resistance of the gram-negative bacillus strains to the combinations of ampicillin/amoxicillin and  $\beta$ -lactamase inhibitor (around 80%) (unpublished study, presented to the medical team of the hospital in October 2004).

The Antibiotic Control Program effectively restricted the consumption of glycopeptides and carbapenems. The statistically significant increase in their consumption after the cessation of ACP might reflect an abusive prescription in the absence of restriction. Carbapenems consumption in our entire hospital had similar values (0.41 DDD/100 BD) in the *post-intervention* period to the carbapenem consumption

reported in the intensive care unit of the Târgu Mureş County Clinical Emergency Hospital, which ranged between 0.02 and 0.42 DDD/100 BD.

An analysis of 66 studies describing an intervention for the improvement of antibiotic prescription in the hospitals shown that in 29 studies the intervention was of educational type, while in 27 studies it was of restrictive type, like in our study.

One interesting sociological analysis of Reginald Deschepper et al., regarding the connection between cultural differences (as described by Hofstede) and antibiotic consumption, included 430 Romanian respondents to the questionnaires. The prevalence rate of the Romanians who used antibiotics within the previous 12 months was 307/1000 respondents, and the prevalence rate of those who treated themselves with antibiotics in the same period was 198/1000 respondents. Romanian respondents obtained high scores (90), showing that patients in Romania expect everything from doctors, without wishing to be involved in decision making; this also means that Romanias patients do not tolerate uncertainty and doctors who say "Let's wait", "Let's see what happens", or "I don't know if you have a bacterial or a viral infection" are abandoned by patients. In conclusion, even if we do not know the level of antibiotic consumption in our country, we find out from this study that in Romania, the difficulties encountered by the coordinating infectious disease specialist of an Antibiotic Control Program are based on a certain behavioral model.

In the same way as the reports of ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption) on antibiotic consumption in Romania mention "a participating country that cannot yet provide information", the data on the rate of nosocomial infections in our country remain unknown. The Timișoara County Hospital has communicated partial data: a nosocomial infection rate of 0-2.2% in 2007 and 0-4.56% in 2008, which is close to the lowest values reported worldwide. The Public Health Institute of Iași reports a nosocomial infection incidence rate of 2.7% in the services of general surgery. In Costanța, the incidence of nosocomial infections was 0.22% following the study carried out by Rugină in the period 1993-1996, and values of 5.17% were reported following a transversal study based on a one-day sequence. This low frequency of nosocomial infections in Romania is due to non-reporting generated, in our opinion, by the existing punitive system, and by the physician approval needed to report nosocomial infections, on the other hand (a method considered ineffective and abandoned in Western countries).

The decrease in the consumption of ampicillin/amoxicillin plus a  $\beta$ -lactamase inhibitor and the increase in the consumption of glycopeptides or carbapenems did not significantly influence the nosocomial infection incidence density rate in our study. A review of the international studies published over the past years regarding the efficiency of ACP indicates only two studies (out of ten) on the nosocomial infection rate under the influence of the program. Both programs benefited from the participation of a specialist in infectious diseases; one of them did not influence the rate of nosocomial infections, while the other led to a statistically significant decrease in nosocomial infections with *Clostridium difficile*. However, the conclusion of the analysis of Owens et al. is that antibiotic control programs with the implication of an infectious disease specialist are effective for the reduction of general antibiotic consumption, bacterial resistance, costs and duration of hospitalization, in spite of the following obstacles: the fear that the approval of reserve antibiotics might be to the detriment of severely ill patients, the

prescribers' fear of losing their autonomy, the lack of funds for the implementation of an ACP, etc.

Conclusions: The Antibiotic Control Program implemented by the infectious disease specialist, introduced in the Braşov County Clinical Emergency Hospital in 2003, (analyzed in Chapters 7, 8, and 9 of the present thesis) is the first one in Romania and is part of the general European strategies for the improvement of antibiotic prescription without damage of the patient. The data on antibiotic consumption in a multidisciplinary clinical hospital, expressed according to European standards (DDD/100BD), was the first published in our country.

*Chapter 10: Assessment of the impact of training on bacterial resistance over mentalities regarding the necessity of complying with universal precautions by medical staff and of nosocomial infections with multi-drug resistant pathogens*, presents the impact of medical training programs concerning microbial resistance and antibiotherapy principles on medical staff compliance with universal precautions. The assumption is that erroneous behavior can only be altered if the person is motivated and understands the necessity of change. Emotional internalization of the message was favored at the end of the course by role playing and group discussions with the psychologist, in order to determine the change in behavior.

Key words: **education, microbial resistance, hand hygiene**

Method: A 30-hour course of Continuing Medical Education (CME), intended for medical nurses from the hospital included in the study, organized and accredited by the Order of Nurses in Romania. The course (with the same curriculum) was held for two consecutive years (2008, 2009) by the hospital's infectious disease specialist. The knowledge of bacterial resistance and hygienic hand disinfection was tested initially and finally. The emotional internalization of the message was favored at the end of the course by role playing and group discussions with the psychologist, in order to determine a behavior change.

Results: The number of the nurses participating to the course was 27 (12 during the first year and 15 in the second year of continuing medical education); 14 of them were aged between 35-45 years; eight nurses had 5 to 10 years and 7 nurses had 10 to 20 years of medical practice. The majority (9 of the 17 nurses who answered this question) performed 10 to 20 injection treatments a day.

Following the course, an improvement in the knowledge of bacterial resistance was demonstrated by the significant difference between correct answers before and after the course ( $p=0.002$  in 2008,  $p=0.001$  in 2009). The course attendants significantly improved their knowledge of hand disinfection ( $p<0.05$ ), both in 2008 and 2009. So, a change in personal convictions regarding compliance with universal precautions was also expected. However, in spite of an increase in the proportion of correct answers from 67% to 83% in 2008, this objective was not statistically significantly reached during the first year of the course ( $p>0.05$ ), but it was reached in the second year, when the increase from 53% to 87% was statistically significant ( $p<0.05$ ).



Regarding the exercises proposed by the psychologist, a concern for the future was noted: a total number of 7 respondents during the two years feared the appearance of new antibiotic-resistant bacterial strains and 6 respondents were afraid of a future "without protection" against microbes. Nine participants in the courses of 2008 and 2009 decided to change their attitude towards the administration of antibiotics and self-medication, 6 believed that they would feel panic if they were infected with antibiotic-resistant microbes, and 4 decided to improve their hand hygiene.

**Conclusions:** The course was effective for the significant improvement in the knowledge of bacterial resistance and hand hygiene. Personal convictions regarding the need for compliance with universal precautions changed after the course, both in 2008 and 2009, the change being statistically significant during the second year of the course. Psychological exercises were aimed at increasing the awareness of a responsible attitude towards health and subsequently, at adopting it ("It is up to me to stay healthy"), which will allow for a positive attitude, based on respect, towards patients.

**Chapter 11: Management of accidental occupational exposure to blood and body fluids:** analyzes the causes of occupational accidents with exposure to blood and the efficiency of the measures taken by the infectious diseases specialist in the multidisciplinary hospital surveyed, with a view to prevent nosocomial infections among medical staff.

**Key words:** accidental occupational exposure, HIV, HCV, HBV exposure

**Method:** Between 07.01.2003 and 07.01.2006, a Blood Post-Exposure Prophylaxis (BPEP) Program was developed, in which the infectious disease specialist played a key role, being available by phone 24 hours a day for the medical staff with blood exposure accidents. A descriptive retrospective study of the blood accidental exposure (BAE) reported by the medical staff of the hospital was performed. The BAE reporting forms were used, which were filled in by the hospital's infectious disease specialist. For the quantification of the HIV infection risk, the exposure code (EC) was used, according to which EC1 means low risk, EC2, high risk, and EC3, very high risk.

**Results:** In the period 2003-2006, 76 BAEs occurred. The number of reported BAEs progressively increased during the first three years of the program from 15 to 23 and 32 BAEs, respectively. After 2006, when the infectious disease specialist no longer coordinated BPEP, there was a decreasing tendency of the reported BAEs: 22 BAEs in 2006, 21 in 2007, and 16 in 2008. The majority of the persons with BAEs who reported occupational accidents were nurses (60.5%); doctors represented only 13.15%, health care workers 15.8%, students and auxiliary staff represented 10.5%. Most BAEs (34) occurred in young people, aged between 25 and 35 years, and persons with a short professional experience: 16 accidents in employees with maximum 1 year experience and 28 accidents in those with 1 to 5 years experience. The risk of BAE in subjects aged over 35 years and with more than 10 years experience seemed to remain constant.

Of the 76 reported BAEs, 38 (50%) occurred in departments at high risk: surgery (24 cases), operating room and ICU (7 cases). 43 of the 76 analyzed BAEs (56.57%) took

place during or after the performance of injections or during needle recapping. 15 BAEs occurred during the evacuation of waste. Protection materials (particularly gloves) were used by 47% of the medical staff with BAEs.

Of the 76 persons accidentally exposed to blood during the exercise of their profession, 23 (30.2%) benefited from complete vaccination within the previous 5 years; 47 (61.8%) were not vaccinated, incompletely vaccinated, or vaccinated more than 5 years before. 55 of the 76 persons with BAEs in our hospital had a very high risk of infection (EC3), 18 a high risk (EC2), and 3 had a low risk (EC1). In 59 accidents, the source was known, 22 of the sources being infected with one or more viruses. Three patients were found positive for HIV, 7 for HBV, and 12 for HCV. 62% of the medical staff accidentally exposed to blood had a history of incomplete pre-exposure vaccination against HBV. None of the medical staff with BAEs who were followed up to the end of the six months of clinical and serological monitoring was positive for HIV, HBV, HCV.

The Blood Post-Exposure Prophylaxis Program functioned very well, 83% of the BAEs being reported within 24 hours, with 66% of the BAE subjects adhering to the first prophylactic measures within 2 hours. Subsequent compliance with anti-retroviral treatment for 30 days in BAE subjects with an unknown source was obtained from approximately half of the medical staff, 1/6 of discontinuations being caused by adverse drug effects.

Conclusions: The Blood Post-Exposure Prophylaxis Program coordinated by an infectious disease specialist proved to be effective. The coordination of this Program by the infectious disease specialist encouraged the medical staff to report blood exposure accidents. The greatest number of BAEs were reported by young nurses, aged up to 35 years, with a short professional experience, of up to 5 years. The exercise of the medical profession in a surgery or an emergency service is an independent risk factor for BAE.

#### **FINAL CONCLUSIONS OF THE THESIS:**

The Antibiotic Control Program was the first restrictive antibiotic prescription program based on the infectious disease specialist's consultation, implemented in Romania.

ACP functioned well in terms of communication and compliance with the infectious disease specialist's recommendations, it reduced glycopeptide consumption by half in surgical departments, but it was ineffective in ICU; at the level of the entire hospital, it held back the consumption of the special antibiotics, as proved by the significant increase in glycopeptide and carbapenem consumption after the discontinuation of ACP.

The secondary benefits of ACP were: the diagnosis and the report of nosocomial infections, the improvement of quality of antibiotic prescription by decreasing the number of useless cures, important savings of treatment expenses. ACP did not delay the administration of antibiotics, did not increase mortality and did not extend the length of stay. The nosocomial infection rate in the hospital was not influenced by ACP or the changes in antibiotic consumption.

The presence of the infectious disease specialist in the hospital allowed his involvement in the improvement of bacteriological diagnosis and the performance, in collaboration with research centers from USA, of *Staphylococcus aureus* genotyping which are important not only for our hospital or our country, but also for science.

Also, the infectious disease specialist successfully coordinated the Blood Post-Exposure Prophylaxis Program, and the competent professional support in the area of HIV, HBV and HCV infections as well as the 24-hour availability of pre-test counselling for the medical staff accidentally exposed; he facilitated the reporting of BAEs and the early taking of prophylactic measures in order to prevent infection.

The education of the medical staff by providing information on microbial resistance and hand hygiene allowed for an increased awareness of the need to comply with universal precautions as a means to prevent the spread of antibiotic multiresistant microbes and the increase of nosocomial infections.

We consider that the present study, like many Western studies, indicates the infectious disease specialist as a key person in the fight for the reduction and the improvement of antibiotic prescription, in order to control multiple antibiotic resistance and implicitly, nosocomial infections. The first Antibiotic Control Program in Romania was effective and the published articles make it available for other hospitals to implement it.

#### **Acknowledgement:**

The concern and drive for the in-depth study of the theses subjects and most of the studies in it, I owe to Professor Florin Căruntu, member of the Romanian Academy, who generously gave me his attention and support during the first four years of doctoral studies.

I am grateful to Professor Dumitru Cârstina for awakening my interest for infectious diseases at the time when I was still a medical student, as well as for the guidance he offered to me over the last two years, in the finishing steps of my doctoral thesis.

My special thanks also go to Professor Richard B. Roberts from the New York Presbyterian Hospital and Weill Medical Cornell Medical Center, U.S.A, who gave me his confidence and the support for the ACP and for the research.. My colleagues and I owe him as well as to the team of researchers from the Public Health Institute in Newark, New Jersey, particularly Jose Mediavilla, the crucial data concerning genetics and drug resistance of *Staphylococcus aureus* in our hospital.

I wish to express my gratitude to all those who gave me the opportunity of several scholarships in the University Medical Centre in Leiden, Holland. The wisdom of the way the Dutch use antibiotics as well as their particular prevention policy concerning nosocomial infections with methiciline resistant *Staphylococcus aureus*, proven to be cost-effective after ten years of human and financial efforts, have definitely and finally changed my convictions and attitude as an infectious diseases specialist. It was this experience that gave me the strength to ignore the opposition of my colleagues in other specialties to the restrictions of the Antibiotic Control Program as well as to use my whole energy and patience to provide discreet, systematic training for every prescriber in the multidisciplinary hospital where I was employed half-time.

## CURRICULUM VITAE

**1. First name: RAMONA DELIA**

**2. Family name: IONESCU**

**3. Date and place of birth: 14.12.1962, Prundul Bîrgăului, Bistrița Năsăud, Romania**

**4. Nationality: romanian**

**5. Status: married, 1 child**

**6. Studies:**

<b>Institution</b>	Faculty of Medicine Cluj Napoca	Faculty of Medicine, Bucharest	Faculty of Medicine, Brasov
Periode (month, year)	09. 1981- 06. 1987	02. 1991– 04. 1994	10. 2006 – 02.2007
Diploma	1987 physician	Infectious diseases specialist	2007- <b>Master – nosocomial infections</b>

**7. Scientific title:** senior doctor, infectious diseases specialist

**8. Professional experience:**

<b>Periode</b> (month, year)	02.1994- until now	04.1994- 06. <b>1994</b> 05.2005- 06. <b>2005</b>	06.2003-06.2006	2005
<b>Locul:</b>	Brasov	Leiden, Olanda	Brasov	Bucharest, Cluj
<b>Institution:</b>	Infectious Diseases Hospital	<b>LUMC (Leiden University Medical Center)</b> infectious diseases department	Clinic County Hospital Brasov	Faculty of Medicine, Bucharest and Cluj
<b>Function:</b>	senior doctor, infectious diseases specialist, medical director	<b>Fellow</b>	senior doctor, infectious diseases specialist, head of the Committee of nosocomial infection control	<b>PhD</b>
<b>Description:</b>	Adult department and HIV department	infectious diseases consults	infectious diseases consults, nosocomial infection control, antibiotic consumption control	The role of the infectious diseases specialist in the surveillance and control of nosocomial infection in a multi-

				disciplinary hospital
--	--	--	--	-----------------------

**9. Actual job:** Medical director to the Infectious Diseases Hospital Brasov

**10. Scientific work**

1. Ionescu R, Grigorescu D.O., Nemet C. "Is the infectious diseases specialist useful in the university hospital?" National Congress of the Infectious Diseases, Craiova, Romania, 2004 (oral presentation);
2. Ionescu R, Grigorescu D.O., Nemet C. „Nosocomial Infection Control Program at the Clinic County Hospital Brasov – two years of own experience“, Satelit Symposium Salzburg, Braşov, July 6-7, 2005, (oral presentation);
3. Ionescu R, Grigorescu D.O., Nemet C. „ Antibiotic Control Program at the Clinic County Hospital Brasov –the 6th Congress of Internationale Federation of Infection Control. Istanbul, 13-16 oct. 2005, poster;
4. Nemet C, Ionescu R, Grigorescu D.O., Positive cultures-as indicator of surgical site infections in the Clinic County Hospital Brasov, Congress of International Federation of Infection Control, Istanbul, 13-16 oct. 2005, (oral presentation);
5. Idomir M, Ionescu R, Nemet C. The incidence of clindamicine inducible resistance of *Staphylococcus aureus* to clindamicine in the Clinic County Hospital Brasov. Balcanic Conference of Microbiology. Bucharest, 2005; Poster P4.19;
6. Ionescu R, Grigorescu D.O., „The efficiency of an Antibiotic Control Program in monitoring the consumption of glycopeptides and carbapenems in several surgical departments and the ICU of a teaching emergency county hospital“ Maedica 2006; 1: 43-50;
7. Ionescu R, Idomir M, Grigorescu D.O. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in a multidisciplinary hospital. Infectious Diseases Journal. 2007; 10:67-73;
8. Ionescu R, Cârstina D, Grigorescu D.O. „The role of infectious diseases specialist in the antimicrobial resistance and nosocomial infection control” review; a IVth National Conference of Infectious Diseases, Iasi, Romania. oral presentation Abstract. P31-32;
9. Ionescu R, José R. Mediavilla, Liang Chen, Dan O. Grigorescu, Mihaela Idomir, Barry N. Kreiswirth, Richard B. Roberts. Molecular Characterization and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* From a Multidisciplinary Hospital in Romania. Microbial Drug Resistance. 2010; 16(4) in press;
10. Chen L, Mediavilla JR, Smyth DS, Chavda KD, Ionescu R, Roberts RB, Robinson DA, Kreiswirth BN. Identification of a novel transposon (Tn6072) and a truncated SCCmec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239. Antimicrob Agents Chemother. 2010 May 17. In press;
11. Ionescu R., Grigorescu DO, Pamfil G. Antibiotherapy control program- functionality assessment. Therapeutics, pharmacology and clinical toxicology. 2009; 4:384-391;
12. Ionescu R, Ilea A, Chiris R, Savu L, Landon A. „The early diagnosis of acute retroviral syndrome using SMARTube in a woman presenting high risk for HIV infection “ National Conference of Infectious Diseases, Cluj, September 2010. Abstract 20 (oral presentation);
13. Chiriş R., Ionescu R, Preda G. „Clinical aspects of antimicrobial resistance and nosocomial infections in gynecology and obstetrics, in Brasov. National Conference of Infectious Diseases, Cluj, September 2010. Abstract 26 (oral presentation).

**10. Members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)**

**11. Language skills:** english, french

**12. Trainig:**

- 2003: Training in psiho-pedagogie, „Transilvania” University Brasov
- 2003: Nosocomial infections, ICAS Center, Ulm, Germania
- 2004: Salzburg Seminars - Infectious Diseases course
- 2005: Salzburg Satelite Symposium, Brasov
- 2005: EWGLI course(European Working Group for Legionella Infection) la London
- 2007: Molecular biology, Scheveningen, The Netherlands
- 2008: Antimicrobial stewardship: measuring, auditing and improving. ESCMID course, Barcelona, 2008