



Școala doctorală de Medicină

Domeniul de doctorat: Medicină

TEZĂ DE DOCTORAT

CERCETĂRI PRIVIND RISCURILE ASOCIATE EXPUNERII LA ANTIBIOTICE FRECVENT UTILIZATE ÎN TERAPIE INTENSIVĂ

REZUMAT

Doctorand:

Bogdan Ioan Vintilă

Conducător de doctorat:

Prof. univ. dr. Felicia Gabriela Gligor



“Dacă un om nu știe în ce port vrea să ajungă, nici un vânt nu-i va fi favorabil !”

Seneca

Mulțumiri

Profunda mea apreciere se îndreaptă spre conducătorul meu de doctorat, Prof. Univ. Dr. Farm. Felicia Gligor, a cărei îndrumare și experiență au fost esențiale de-a lungul călătoriei mele academice. Din primele zile de studenție și până acum, cunoștințele dumneavoastră, prietenia și sprijinul constant au fost indispensabile progresului meu profesional și personal. Vă mulțumesc!

Aș dori să îmi exprim recunoștința față de membrii comisiei de îndrumare, Prof. Univ. Dr. Victoria Bîrluțiu, Conf. Univ. Dr. Mihai Sava și Șef Lucrări Dr. Liviu Rus, pentru perspectivele neprețuite, sugestiile constructive, contribuțiile academice și suportul moral, care au îmbogățit enorm calitatea muncii mele. Vă mulțumesc!

Aș dori să-mi exprim o mare apreciere față de colectivul Specializării Farmacie din cadrul Facultății de Medicină din Sibiu, Șef Lucrări Dr. Farm. Claudiu Morgovan, Șef Lucrări Dr. Farm. Anca Butuca, Asist. Univ. Dr. Farm. Anca Arseniu, Șef Lucrări Dr. Farm. Adina Frum, Conf. Univ. Dr. Maria Totan și Conf. Univ. Dr. Manuela Pumnea pentru îndrumarea și sprijinul lor în derularea acestui complex studiu. Sunt profund recunoscător pentru timpul petrecut împreună, bunătatea și devotamentul vostru față de această cercetare.

Aș dori să-mi exprim sincera mulțumire colectivului secției de Anestezie și Terapie Intensivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în special mentorilor mei, Conf. Univ. Dr. Mihai Sava, Șef Lucrări Dr. Alina Bereanu și Asist. Univ. Dr. Ioana Codru pentru îndrumarea și sprijinul acordat. Eforturile lor au fost esențiale în stimularea pasiunii mele pentru această disciplină și sunt recunoscător atât pentru încrederea lor constantă, cât și pentru lecțiile de viață neprețuite care au contribuit la dezvoltarea mea profesională și personală.

O parte specială a recunoștinței mele îi revine prietenului meu devotat, Asist. Univ. Dr. Rareș Bîrluțiu, a cărui prezență constantă a fost o sursă de sprijin, motivație și încurajare pe tot parcursul acestei călătorii. Rareș, îți mulțumesc că ai fost un camarad statornic atât în momente de dificultate, cât și în momentele pline de bucurie ale vieții mele. Exprimarea prin cuvinte a angajamentului tău, ar limita foarte mult ceea ce înseamnă prietenia ta pentru mine.

Aș dori să-mi exprim recunoștința lui Conf. Univ. Dr. Ciprian Băcilă, lui Claudiu și Mihaelei, Andrei și lui Radu pentru sprijinul și prietenia lor neclintită de-a lungul anilor. Răbdarea, încurajarea și încrederea voastră în mine au fost o sursă constantă de inspirație și m-au determinat să depun eforturi în toate aspectele vieții mele. Mulțumesc că îmi sunteți alături în ciuda programului încărcat!

Mulțumesc conducerii Universității Lucian Blaga din Sibiu, Facultății de Medicină din Sibiu și Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, pentru sprijinul lor pe parcursul întregii mele cariere medicale și academice. Îndrumarea, resursele și încurajarea lor au fost esențiale în modelarea cercetării și dezvoltării mele profesionale. Sunt profund recunoscător pentru sprijinul acordat!

Chiar dacă nu vă pot numi pe fiecare dintre voi cei care mi-ați fost alături cu sufletul și cu gândul, contribuțiile voastre nu au trecut neobservate. Îmi exprim sincera recunoștință tuturor celor care au fost alături de mine și sunt profund recunoscător tuturor celor care mi-ați oferit suport și cuvinte calde de încurajare. A fost un privilegiu să vă cunosc. Vă îmbrățișez!

Draga mea familie, cuvintele nu pot exprima profunzimea dragostei și a aprecierii mele pentru fiecare dintre voi. Mulțumesc în primul rând mamei mele care a crezut neîncetat în reușita mea, fratelui meu Adrian și lui Rică pentru sprijinul necondiționat, pentru refugiul constant pe care mi-l oferiți și pentru încrederea pe care mi-o transmiteți. Vă iubesc!

Vă mulțumesc vouă, celor care veți citi această lucrare.

Nu în ultimul rând, mulțumesc Lui Dumnezeu!

LISTA DE PUBLICAȚII

- 1. Vintila, B.I.;** Arseniu, A.M.; Butuca, A.; Sava, M.; Bîrluțiu, V.; Rus, L.L.; Axente, D.D.; Morgovan, C.; Gligor, F.G. Adverse Drug Reactions Relevant to Drug Resistance and Ineffectiveness Associated with Meropenem, Linezolid, and Colistin: An Analysis Based on Spontaneous Reports from the European Pharmacovigilance Database. *Antibiotics* **2023**, *12*, 918.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12050918>
Factor de impact: 4.8 (2022); 5-Year Impact Factor: 4.9 (2022);
Quartila: 1;
Data publicării: Mai 2023
Revistă indexată în: Web of Science
- 2. Vintila, B.I.;** Arseniu, A.M.; Morgovan, C.; Butuca, A.; Sava, M.; Bîrluțiu, V.; Rus, L.L.; Ghibu, S.; Bereanu, A.S.; Roxana Codru, I.; et al. A Pharmacovigilance Study Regarding the Risk of Antibiotic-Associated *Clostridioides difficile* Infection Based on Reports from the EudraVigilance Database: Analysis of Some of the Most Used Antibiotics in Intensive Care Units. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 1585.
<https://doi.org/10.3390/ph16111585>
Factor de impact: 4.6 (2022); 5-Year Impact Factor: 4.9 (2022)
Quartila: 2;
Data publicării: Noiembrie 2023
Revistă indexată în: Web of Science
- 3. Vintila, B.I.;** Arseniu, A.M.; Morgovan, C.; Butuca, A.; Bîrluțiu, V.; Dobrea, C.M.; Rus, L.L.; Ghibu, S.; Bereanu, A.S.; Arseniu, R.; et al. A Real-World Study on the Clinical Characteristics, Outcomes, and Relationship between Antibiotic Exposure and *Clostridioides difficile* Infection. *Antibiotics* **2024**, *13*, 144.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics13020144>
Factor de impact: 4.8 (2022); 5-Year Impact Factor: 4.9 (2022)
Quartila: 1;
Data publicării: Februarie 2024
Revistă indexată în: Web of Science

LISTA ABBREVIERILOR.....	4
INTRODUCERE.....	7
PARTEA I - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	9
CAPITOLUL 1 - CONTEXTUL FARMACOLOGIC ÎN TERAPIE INTENSIVĂ.....	10
1.1. PARTICULARITĂȚI ALE PACIENTULUI CRITIC.....	10
1.2. PARTICULARITĂȚI ÎN SEPSIS.....	12
1.3. PARTICULARITĂȚI FARMACOCINETICE LA PACIENTUL CRITIC.....	13
1.3.1. Absorbția medicamentelor la pacientul critic.....	13
1.3.2. Distribuția medicamentelor la pacientul critic.....	14
1.3.3. Metabolizarea medicamentelor la pacientul critic.....	16
1.3.4. Eliminarea medicamentelor la pacientul critic.....	18
1.4. EȘECUL TRATAMENTULUI CU ANTIBIOTICE.....	19
1.4.1. Utilizarea necorespunzătoare/excesivă a antibioticelor.....	22
1.4.2. Rezistența bacteriană.....	23
1.4.3. Infecții asociate biofilmului.....	26
1.4.4. Concentrația scăzută a antibioticelor la nivelul locului de acțiune.....	28
1.5. INFECȚIA CU <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i> (ICD).....	28
1.6. RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE LA ANTIBIOTICE.....	29
PARTEA II - CONTRIBUȚII PERSONALE.....	35
CAPITOLUL 2 - ANALIZA RAPOARTELOR SPONTANE DIN BAZA DE DATE EUROPEANĂ DE FARMACOVIGILENȚĂ PRIVIND REACȚIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE ASOCIATE CU MEROPENEM, LINEZOLID ȘI COLISTIN, CARE SUNT RELEVANTE PENTRU REZISTENȚA ȘI INEFICACITATEA MEDICAMENTELOR.....	36
2.1. INTRODUCERE.....	36
2.2. MATERIALE ȘI METODE.....	37
2.2.1. Design-ul studiului.....	37
2.2.2. Materiale și metodă.....	38
2.2.3. Analiza datelor.....	38
2.3. REZULTATE.....	39
2.3.1. Analiza descriptivă.....	39
2.3.1.1. Caracteristici ale rapoartelor individuale de siguranță.....	39
2.3.1.2. Rezistența la antibiotice și ineficiența antibioticelor.....	44
2.3.2. Analiza de disproportionalitate.....	50
2.3.2.1. Rezistența la medicamente.....	50
2.3.2.2. Ineficiența medicamentului.....	54
2.4. DISCUȚII.....	58
2.5. LIMITĂRILE STUDIULUI.....	62

2.6. CONCLUZII.....	62
CAPITOLUL 3 - STUDIU DE FARMACOVIGILENȚĂ PRIVIND RISCUL INFECȚIEI CU <i>CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE</i> ASOCIAT CU UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR.....	64
3.1. INTRODUCERE.....	64
3.2. MATERIALE ȘI METODE.....	65
3.2.1.Design-ul studiului.....	65
3.2.2. Materiale	65
3.2.3. Analiza datelor	66
3.3. REZULTATE	67
3.3.1. Analiza descriptivă a rapoartelor din perioada 1 ianuarie 2003 - 7 august 2023	67
3.3.1.1. Numărul total de rapoarte individuale de siguranță.....	67
3.3.1.2. Totalul reacțiilor adverse corelate cu <i>Clostridioides difficile</i>	68
3.3.1.3. Evoluția numărului rapoartelor individuale de siguranță legate de infecția cu <i>Clostridioides difficile</i>	69
3.3.1.4. Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de evoluția infecției... și 7 August 2023	71
3.3.2. Analiza de disproporționalitate a datelor raportate între 1 Ianuarie 2003 și 7 August 2023	75
3.3.3. Previzionarea numărului de rapoarte individuale de siguranță corelate cu infecția cu <i>Clostridioides difficile</i> pentru 2023–2025 pentru antibioticele analizate.....	80
4. DISCUȚII.....	82
5. LIMITĂRILE STUDIULUI.....	84
6. CONCLUZII	85
CAPITOLUL 4. ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICE, A EVOLUȚIEI CLINICE A PACIENȚILOR, ȘI RELAȚIA DINTRE EXPUNEREA LA ANTIBIOTICE ÎN INFECȚIA CU <i>CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE</i>	87
4.1. INTRODUCERE.....	87
4.2. MATERIALE ȘI METODE.....	88
4.2.1. Design-ul studiului.....	88
4.2.2. Materiale.....	89
4.2.3. Analiza datelor.....	89
4.2.3.1. Analiza descriptivă a rapoartelor Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu (SCJU Sibiu).....	89
4.2.3.2. Analiza rapoartelor spontane din EudraVigilance.....	90
4.2.3.3. Comparația între rapoartele Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu și rapoartele din EudraVigilance	90
4.2.4. Analiza statistica	92
4.3 REZULTATE.....	92
4.3.1. Analiza descriptivă a rapoartelor Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu	92
4.3.1.1. Caracteristici clinice și demografice ale pacienților.....	92

4.3.1.2. Durata internării.....	94
4.3.1.3. Influența vârstei asupra evoluției clinice.....	95
4.3.1.4. Secția de internare.....	95
4.3.1.5. Diagnosticul de internare.....	96
4.3.1.6. Indicele de comorbiditate Charlson.....	97
4.3.1.7. Expunerea la antibiotice.....	98
4.3.2. Analiza rapoartelor din EudraVigilance	101
4.3.2.1. Analiza descriptivă a rapoartelor din anul 2022.....	101
4.3.2.2. Evoluție.....	103
4.3.3. Analiza comparativă a datelor înregistrate la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu (SCJUS) și a rapoartelor spontane din EudraVigilance (EV)	105
4.3.3.1. Expunerea la medicamentele analizate ca unic antibiotic suspectat	105
4.3.3.2. Frecvența expunerii la alte antibiotice în cazurile în care medicamentul analizat nu a fost singurul antibiotic suspectat.....	105
4.4. DISCUȚII.	109
4.5. LIMITĂRI.....	115
4.6. CONCLUZII	116
CONCLUZII GENERALE.....	117
ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII.....	120
BIBLIOGRAFIE.....	121
LISTA FIGURILOR	140
LISTA TABELELOR.....	144



Rezistența la antibiotice este o îngrijorare tot mai pregnantă în comunitatea medicală globală. Acest fenomen are implicații majore în ceea ce privește evoluția clinică a pacienților, eficiența tratamentului, dar și asupra costurilor asociate îngrijirilor medicale. Relevanța clinică a lucrării de față poate să fie aplicată în secțiile de Terapie Intensivă, unde sunt îngrijiți cei mai vulnerabili pacienți privind expunerea la antibiotice și la bacterii rezistente. Această populație aparte de pacienți pot să beneficieze de pe urma înțelegerii dinamicii rezistenței bacteriene la antibiotice și a mecanismelor complexe care influențează farmacocinetica medicamentelor în cadrul modificărilor apărute în fiziopatologia bolii critice.

Decizia de a aborda rezistența bacteriană la cele mai utilizate antibiotice din Terapie Intensivă reflectă un cumul de factori de importanță științifică, clinică, socială și interdisciplinară care au un impact major asupra dezvoltării mele profesionale.

Motivul pentru care am ales să studiez populația pacienților critici și cele mai utilizate antibiotice din Terapie Intensivă este pentru că în prezent activez ca medic specialist de Anestezie și Terapie Intensivă în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Și nu de puține ori în activitatea zilnică, ne confruntăm cu infecții cu bacterii multi-rezistente la antibiotice, și deseori rămânem fără opțiuni terapeutice în cazul acestor pacienți.

În studiul de față ne-am propus efectuarea unei analize descriptive a reacțiilor adverse referitoare la rezistență și ineficiență a următoarelor antibiotice: meropenem, colistin și linezolid. Aceste antibiotice sunt des folosite în secțiile de terapie intensivă datorită spectrului larg și a eficienței lor în tratamentul bacteriilor rezistente. Prin examinarea rapoartelor de farmacovigilență s-a determinat frecvența de raportare a reacțiilor adverse legate de rezistența la medicamente și ineficiența lor, asociate cu meropenem, colistin și linezolid. Ulterior, am efectuat o analiză de disproporționalitate, care a comparat frecvența de raportare a reacțiilor adverse asociate cu rezistența la medicamente și ineficiență pentru meropenem, colistin și linezolid, cu frecvența de raportare a acestor reacții adverse asociate cu alte antibiotice sau antifungice.

Un alt aspect pe care am dorit să îl studiez în teza de față este impactul infecției cu *Clostridioides difficile*. Deși această bacterie anaerobă, Gram pozitivă este identificată și cunoscută de mai multe decenii, rămâne principala cauză a diareei infecțioase asociată îngrijirilor medicale. Dezvoltarea acestei bacterii este frecvent asociată cu administrarea de antibiotice. Populația de pacienți din secțiile de Terapie Intensivă fiind foarte vulnerabilă în fața acestei bacterii, deoarece aproximativ trei

sferturi din aceștia au în tratament antibiotice, dar și din cauza fragilității asociată cu boala critică.

Astfel, în partea a doua a lucrării de față am investigat apariția infecției cu *Clostridioides difficile* la pacienții cărora le-au fost administrate antibiotice des utilizate în contextul bolii critice. Pentru aceasta am efectuat o analiză descriptivă a rapoartelor încărcate în EudraVigilance, urmată de o comparație a probabilității de raportare a infecției cu *Clostridioides difficile* pentru antibioticele evaluate, în comparație cu alte antibiotice des folosite.

În ultima parte a acestei teze de doctorat am efectuat o analiză retrospectivă referitoare la infecția nozocomială cu *Clostridioides difficile* a datelor raportate în anul 2022 obținute în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. În cadrul acestei analize am luat în considerare: date demografice, evoluția clinică, tipul de detectare a infecției, bolile asociate, durata de internare și expunerea prealabilă la antibiotice. Ulterior am efectuat o analiză descriptivă a infecției raportată în anul 2022 în EudraVigilance ca reacție adversă corelată cu antibioticele studiate. În final, am efectuat o comparație între ambele baze de date pentru a determina proporția rapoartelor dintre cele două baze de date.

Prin analizele efectuate, prin determinarea tendințelor demografice, a rezultatelor clinice ale pacienților, a frecvenței de raportare a reacțiilor adverse asociate cu rezistența și ineficiența la antibiotice această lucrare și-a propus să elucideze o parte a interacțiunii complexe dintre utilizarea antibioticelor și riscul de apariție a rezistenței bacteriene, a ineficienței antibioterapiei și a riscului de infecție cu *Clostridioides difficile*.



STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Plecând de la faptul că administrarea de antibiotice în secția de terapie intensivă se află în fruntea statisticilor, aproximativ 71% dintre pacienții critici primesc antibiotice ca parte a schemei terapeutice, am ales studiarea acestui tip de substanțe terapeutice (1).

Caracteristicile pacientului care trece printr-o boală critică sunt diferite față de alți pacienți, astfel modificările care au loc la nivelul farmacocineticii medicamentului sunt foarte importante când vine vorba de ajustarea tratamentului în vederea obținerii unui răspuns terapeutic adecvat și eficient (2).

Absorbția medicamentelor administrate pe cale orală la acest tip de pacient poate să fie influențată de: **(i)**. evacuarea gastrică întârziată, **(ii)**. ileusul intestinal, **(iii)**. administrarea de opioide, **(iv)**. hipoperfuzia intestinală, **(v)**. intervențiile terapeutice, precum ar fi aspirația nazogastrică și **(vi)**. modificările pH-ului intraluminal (cauzate de administrarea medicamentelor antiacide și antisecretoarei) (3).

La nivelul distribuției medicamentului apar modificări datorate: **(i)**. scăderii fluxului sangvin tisular, **(ii)**. alterării permeabilității capilare, **(iii)**. afectării pH-ului, **(iv)**. hipoproteinemiei și a **(v)**. hiperhidratării rezultată în urma resuscitării volemică a pacientului critic. Astfel concentrația plasmatică a medicamentelor administrate devine imprezvizibilă (4–7).

Procesul de metabolizare a medicamentelor la pacientul internat în Terapie Intensivă este și el afectat în cursul bolii critice. Aceste modificări apar ca urmare a disfuncției hepatice care apare în aproximativ 34% - 46% din cazurile cu sepsis, o patologie tratată frecvent în secțiile de Terapie intensivă (8).

O altă componentă a farmacocineticii se referă la eliminarea renală a medicamentelor. În cadrul sepsisului apare des o injurie renală acută, afectând capacitatea normală de eliminare renală a medicamentelor, care se poate manifesta printr-o reducere a excreției sau printr-o creștere a excreției (9,10).

Modificările menționate mai sus pot să contribuie la eșecul tratamentului cu antibiotice. Acest fenomen este caracterizat prin persistența agentului patogen în ciuda administrării unei antibioterapii corespunzătoare și pe lângă supraviețuirea agentului infecțios, duce la apariția fenomenului de rezistență la antibiotice (11).

Apariția și răspândirea rezistenței antimicrobiene afectează grav eficiența acestora și conduce la creșterea morbidității și mortalității la nivel mondial. Agenții patogeni multirezistenți nu se găsesc doar în spitale, ci și în comunitate, reprezentând o provocare substanțială pentru clinicienii și profesioniștii din domeniul sănătății publice (12,13).



CONTRIBUȚII PERSONALE

STUDIUL 1 - ANALIZA RAPOARTELOR SPONTANE DIN BAZA DE DATE EUROPEANĂ DE FARMACOVIGILENȚĂ PRIVIND REACȚIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE ASOCIATE CU MEROPENEM, LINEZOLID ȘI COLISTIN, CARE SUNT RELEVANTE PENTRU REZISTENȚA ȘI INEFICACITATEA MEDICAMENTELOR.

Rezistența antimicrobiană este considerată una dintre amenințările majore la adresa sănătății publice și este un factor important care influențează evoluția clinică a pacientului internat în secția de terapie intensivă.

Farmacovigilența poate ajuta la creșterea gradului de conștientizare cu privire la potențiala rezistență la medicamente (R) sau ineficacitate (I) prin raportarea de reacții adverse la medicamente care sunt transmise diferitelor sisteme de raportare spontană.

Obiectivul principal al studiului a constat în determinarea frecvenței de raportare a reacțiilor adverse legate de rezistența la medicamente și ineficiența lor asociate cu meropenem, colistin și linezolid.

Ulterior analizei descriptive, s-a efectuat și o analiză de disproporționalitate. Această analiză a comparat frecvența de raportare a reacțiilor adverse asociate cu rezistența la medicamente și ineficiență pentru meropenem, colistin și linezolid, cu frecvența de raportare a acestor reacții adverse asociate cu alte antibiotice sau antifungice. Prin utilizarea acestei metode comparative, cercetarea a avut ca scop identificarea oricăror diferențe notabile în raportarea reacțiilor adverse. Acest lucru ar oferi informații valoroase asupra profilurilor de siguranță ale acestor antibiotice în ceea ce privește rezistența la medicamente și ineficacitatea.

Aceste analize au fost realizate pe baza rapoartelor încărcate în baza europeană de farmacovigilență (EudraVigilance), în ceea ce privește rezistența și ineficiența antibioticelor.

Până la data 31 decembrie 2022, în baza de date europeană (EV) au fost încărcate un număr total de 13.381 de rapoarte individuale de siguranță legate de LIN. MER a fost menționat în 8.864 de rapoarte, iar COL doar în 986 de rapoarte.

Din totalul reacțiilor adverse la medicamente raportate pentru fiecare antibiotic analizat până la 31 decembrie 2022, între 2,38–8,42% au fost corelate cu rezistența și 4,15–10,14% au fost corelate cu ineficiența. De asemenea, s-a mai analizat distribuția rapoartelor individuale în funcție de vârsta pacientului, de sexul pacientului, de originea persoanei care a efectuat raportarea și în funcție de categoria de raportori

Ulterior, am efectuat o analiză de disproporționalitate pentru a evalua frecvența raportării reacțiilor adverse la medicamente relevante pentru R și I ale antibioticelor analizate în comparație cu alte antimicrobiene. Prin utilizarea acestei metode

comparative, cercetarea a avut ca scop identificarea oricăror diferențe notabile în raportarea reacțiilor adverse.

Este important de menționat faptul că statisticile disponibile în baza de date EudraVigilance oferă informații cu privire doar la reacțiile adverse raportate. Datele prezentate în această bază de date pot fi influențate de fenomenul de supraraportare, subraportare și a bias-ului de raportare.

Pe baza analizei datelor colectate, acest studiu subliniază importanța monitorizării după punerea pe piață a siguranței medicamentelor în ridicarea unui semnal de avertizare privind rezistența la antimicrobiene, contribuind astfel potențial la reducerea eșecului tratamentului cu antibiotice într-un cadru de terapie intensivă.

Din totalul reacțiilor adverse raportate pentru fiecare antibiotic analizat până la 31 decembrie 2022, între 2,38 și 8,42% dintre raportări au fost legate de rezistența la medicamente (2,38%—LIN, 3,56%—MER și, respectiv, 8,42%—COL) și între 4,15% și 10,14% au fost legate de ineficiența medicamentului (4,15% - LIN, 9,45% - MER și, respectiv, 10,14% - COL). În plus, între 6 și 24% și între 19 și 35% dintre reacțiile adverse raportate relevante pentru rezistență și, respectiv, ineficacitate, au avut un rezultat fatal. Prin studiul de față se urmărește creșterea gradului de conștientizare cu privire la fenomenul în creștere al rezistenței la antibiotice.

STUDIUL 2 - STUDIU DE FARMACOVIGILENȚĂ PRIVIND RISCUL INFECȚIEI CU *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* ASOCIAT CU UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR

Clostridioides difficile (CD) o bacterie anaerobă, Gram-pozitivă, contribuie la apariția de infecții asociate îngrijirilor medicale și este cea mai frecventă cauză a diareei infecțioase asociată cu acestea.

Pe baza rapoartelor spontane din EudraVigilance (EV), am efectuat o analiză descriptivă a cazurilor de infecție cu Clostridioides difficile (ICD) raportată ca reacție adversă spontană legată de utilizarea ceftriaxonei, colistinului, ciprofloxacinei, gentamicinei, linezolidului, meropenemului și a piperacilinei/ tazobactam. Ulterior analizei descriptive, am efectuat o evaluare a probabilității de raportare a ICD pentru antibioticele evaluate, în comparație cu alte antibiotice. Rapoartele individuale de siguranță ale cazurilor incluse în studiu nu au conținut informații personale despre pacienți, astfel încât pentru studiul de față nu a fost necesară aprobarea comitetului de etică.

Cele mai multe rapoarte de reacții adverse înregistrate în EV care au fost legate de ICD au fost asociate cu ceftriaxonă (33%), ciprofloxacina (28%) și piperacilină/tazobactam (21%).

De asemenea, pe baza acestor rapoarte s-a mai efectuat o analiză a evoluției clinice a cazurilor pentru fiecare antibiotic, dar și o previzionare a numărului de rapoarte individuale de siguranță corelate cu ICD pentru anii 2023-2025 pentru antibioticele studiate.

În plus, s-a efectuat o analiză de disproporționalități care a arătat că toate antibioticele studiate au avut o probabilitate mai mică de raportare în comparație cu clindamicină. O relație cauzală între un medicament și apariția unei reacții adverse nu poate fi stabilită numai din datele EV, deoarece fenomenele de subraportare, supraportare și părtinire de raportare pot afecta rezultatele.

Pe baza analizei datelor colectate, acest studiu subliniază importanța programelor de supraveghere și monitorizare a consumului de antibiotice. În plus, este esențial să se utilizeze teste de laborator standardizate pentru a defini cu exactitate natura ICD. Pentru a preveni această infecție, specialiștii ar trebui să colaboreze și să respecte cu strictețe programele de administrare a antibioticelor, practicile de igienă și protocoalele de izolare.

STUDIUL 3. ANALIZA CARACTERISTICILOR CLINICE, A EVOLUȚIEI CLINICE A PACIENȚILOR, ȘI RELAȚIA DINTRE EXPUNEREA LA ANTIBIOTICE ÎN INFECȚIA CU *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE*

Clostridioides difficile este o bacterie Gram-pozitivă care provoacă infecții nosocomiale, având un impact semnificativ asupra sănătății publice.

În studiul de față, ne-am propus să descriem caracteristicile clinice, evoluția clinică și relația dintre expunerea la antibiotice și apariția infecției cu *Clostridioides difficile* (ICD) pe baza rapoartelor din două baze de date diferite.

Astfel, am realizat un studiu retrospectiv cu datele pacienților diagnosticați cu ICDI internați în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu (SCJUS) din România, urmat de o analiză descriptivă bazată pe rapoartele spontane transmise în baza de date EudraVigilance (EV). Aprobarea comisiei de etică a instituției a fost obținută înainte de inițierea acestui studiu (nr. 26995/13.11.2023)

În perioada 1 ianuarie - 31 decembrie 2022, am inclus 111 pacienți internați în SCJUS, care au avut diagnostic de ICD nozocomial. În paralel, au fost analizate 249 de rapoarte din EV.

Conform datelor culese din SCJUS, ICD a fost cel mai frecvent raportată la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65-85 de ani (66,7%) și la femei (55%). În total, 71,2% dintre toți pacienții au prezentat evoluție clinică pozitivă. Cele mai multe cazuri au fost raportate în secțiile de medicină internă (n = 30, 27%), chirurgie generală (n = 26, 23,4%) și boli infecțioase (n = 22, 19,8%). Pacienții au fost expuși cel mai frecvent la ceftriaxonă (CFT) și meropenem (MER).

Ulterior, în urma analizei descriptive a rapoartelor spontane înregistrate în baza de date EV (n = 249) în perioada 1 ianuarie – 31 decembrie 2022, s-a observat că majoritatea reacțiilor adverse, raportate în EV, legate de apariția ICD au fost raportate pentru CFT, PIP/TAZ (piperacilină/tazobactam), MER și CPX (ciprofloxacină).

Înțelegerea asocierii dintre expunerea anterioară la antibiotice și riscul de CDI poate ajuta la actualizarea protocoalelor de administrare a antibioticelor și poate reduce incidența CDI prin scăderea expunerii la antibiotice cu risc ridicat. Acest studiu se remarcă prin utilizarea unei abordări unice, comparând rezultatele din două seturi diferite de date, care au fost colectate dintr-un cadru clinic și din sistemul de raportare european. Această metodologie ne ajută să înțelegem mai bine caracteristicile clinice și efectele utilizării antibioticelor asupra apariției ICD, oferind o reprezentare mai precisă a rezultatelor din lumea reală. Prezentul studiu oferă perspective valoroase comunității științifice, subliniind necesitatea utilizării responsabile a antibioticelor, prevenirii și controlului eficient al infecțiilor.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele prezentei lucrări sunt esențiale pentru îmbogățirea cunoștințelor despre riscurile antibioticelor folosite în secția de Terapie Intensivă și pot să contribuie la creșterea siguranței pacienților prin mecanismele de raportare ale reacțiilor adverse.

Analiza retrospectivă a reacțiilor adverse raportate pentru meropenem, colistin și linezolid efectuată pe baza rapoartelor spontane din EudraVigilance până la data de 31 decembrie 2022, a sugerat următoarele:

- între 2,38 și 8,42% dintre raportări au fost legate de rezistența la medicamente (2,38%—LIN, 3,56%—MER și, respectiv, 8,42%—COL);
- între 4,15% și 10,14% au fost legate de ineficiența medicamentului (4,15% - LIN, 9,45% - MER și, respectiv, 10,14% - COL);
- între 6 și 24% și între 19 și 35% dintre reacțiile adverse raportate relevante pentru rezistență și, respectiv, ineficacitate, au avut un rezultat fatal;

În analizarea datelor, s-a observat că la persoanele de sex masculin a fost înregistrată o frecvență mai mare de raportare a reacțiilor adverse la cele trei antibiotice analizate în comparație cu persoanele de sex feminin.

Este de remarcat faptul că o proporție semnificativă de rapoarte relevante pentru rezistență au fost înregistrate pentru colistin. Acest lucru este confirmat și de faptul că este inclus în grupul *Reserve* de către Organizația Mondială a Sănătății.

Pentru toate cele trei antibiotice s-a înregistrat o probabilitate mai mare de raportare a reacțiilor adverse relevante pentru rezistența la medicamente în comparație cu MOX, PIP/TAZ, VAN, AMF și ISA.

Prin analizarea reacțiilor adverse asociate cu infecția cu *Clostridioides difficile* raportate în EudraVigilance, s-a constatat că ceftriaxona (33%), ciprofloxacina (28%), piperacilina/tazobactamul (21%) și meropenemul (11%) au avut o incidență mare a reacțiilor adverse asociate cu infecția cu *Clostridioides difficile*. Aceste antibiotice au fost responsabile pentru o medie de 40,5, 32,0, 25,3 și, respectiv, 13,6 rapoarte pe an. În plus, s-a previzionat o creștere a ICD legată de unele dintre cele mai frecvent utilizate antibiotice în terapie intensivă. Analiza de disproporționalitate efectuată a arătat că toate antibioticele studiate au avut o probabilitate mai mică de raportare în comparație cu clindamicina. Deși a fost raportată o incidență mai mare a ICD pentru CFT, care a reprezentat 2,38% din totalul reacțiilor adverse, s-a constatat totuși că reacțiile adverse severe au o frecvență mai mică în comparație cu alte antibiotice.

Ultima parte a lucrării de față se remarcă prin utilizarea unei abordări unice, comparând rezultatele din două seturi de date diferite, care au fost colectate dintr-un cadru clinic și din sistemul de raportare european.

O proporție semnificativă (77,5%) din toți pacienții internați la SCJU Sibiu și diagnosticați cu ICD în anul 2022 sunt reprezentați de populația cu vârstă peste 65 ani, iar o proporție de 55% dintre cei afectați de ICD au fost femei, pe când în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse asociate cu ICD înregistrate în EV, nu au fost observate diferențe majore între femei (50,4%) și bărbați (49,6%).

Rezultatele studiului de față au arătat că, în medie, depistarea ICD apare la 9,2 zile de la momentul internării în SCJU Sibiu. În plus, după depistarea ICD, durata medie de spitalizare după diagnosticare este de 11,03 zile.

Rapoartele din EV au arătat că COL, PIP/TAZ, MER, CFT și CPX au fost asociate cu spitalizarea prelungită într-o proporție mare (100%, 92,3%, 91,7%, 80% și, respectiv, 83,3%).

S-a observat un tipar atunci când s-a efectuat corelația dintre indicii de comorbiditate, categoriile de vârstă și evoluția clinică a pacienților diagnosticați cu ICD. Astfel, pacienții cu vârsta înaintată, care prezintă un scor de comorbiditate mai crescut, au risc mai mare de a evolua nefavorabil din punct de vedere clinic.

De asemenea, au fost identificate unele diferențe semnificative, în special la compararea diferitelor grupe de vârstă în cadrul categoriilor de evoluție clinică favorabilă și nefavorabilă. Aceste diferențe subliniază importanța luării în considerare a factorilor demografici și de comorbiditate în ICD. În plus, pentru toate antibioticele analizate, cu excepția CFT, expunerea la alte antibiotice a fost crescută în rapoartele SCJU Sibiu în comparație cu EV.

Această metodologie ne ajută să înțelegem mai bine caracteristicile clinice și efectele utilizării antibioticelor asupra apariției rezistenței la antibiotice, a ineficienței antibioticelor și a riscului de apariție a infecției cu *Clostridioides difficile*, oferind o reprezentare mai precisă a rezultatelor din lumea reală.

Această lucrare oferă perspective valoroase comunității medicale, subliniind necesitatea utilizării responsabile a antibioticelor, prevenirii și controlului eficient al infecțiilor, evaluării fenomenului de rezistență la antimicrobiene și pentru a sublinia importanța implementării programelor de sănătate publică pentru monitorizarea utilizării antibioticelor și a reacțiilor adverse.



ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII

Tematica abordată în lucrarea de față se integrează în contextul actual al sistemelor de sănătate din întreaga lume, referitor la supravegherea strictă a administrării antibioticelor. Prezentul studiu oferă perspective valoroase comunității științifice și medicale, subliniind necesitatea utilizării responsabile a antibioticelor, prevenirii și controlului eficient al infecțiilor, oferind informații complexe asupra profilurilor de siguranță ale acestor antibiotice în ceea ce privește rezistența la antibiotice, ineficacitatea și riscul apariției unor infecții cu *Clostridioides difficile*.

Originalitatea tezei a constat în analiza unor situații reale raportate în baza europeană de înregistrare a reacțiilor adverse, Eudravigilance, precum și la nivelul unei unități sanitare cu paturi din România, privind anumite efecte adverse asociate cu expunerea la antibiotice, frecvent folosite în Terapie Intensivă. Consecutiv analizei descriptive, evaluarea probabilității de raportare a unora dintre reacțiile adverse urmărite, a constat în analiza de disproporționalitate a semnalelor acestora înregistrate în Eudravigilance. Previzionarea raportărilor în EudraVigilance în perioada 2023-2025 a evoluției infecțiilor cu *Clostridioides difficile* asociate expunerii la anumite antibiotice a fost un alt element de originalitate ale studiului.

De asemenea, o particularitate a acestui studiu este reprezentată de abordarea unică prin compararea rezultatelor privind riscul apariției infecțiilor cu *Clostridioides difficile* asociat expunerii la antibiotice, din cele două seturi de date care au fost colectate dintr-un cadru clinic și un sistem de raportare spontană a reacțiilor adverse.

Acest studiu reamintește și încurajează nevoia implementării unor strategii de dozare personalizată a medicamentelor și cunoașterea caracteristicilor pacientului, lucru care poate fi obținut doar printr-o abordare holistică de către o echipă multidisciplinară formată din medici de terapie intensivă, medici de boli infecțioase, farmacologi clinicieni, farmaciști și personal de laborator.

Bibliografie

1. Dat VQ, Dat TT, Hieu VQ, Giang KB, Otsu S. Antibiotic use for empirical therapy in the critical care units in primary and secondary hospitals in Vietnam: a multicenter cross-sectional study. *Lancet Reg Health West Pac* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35024650/>
2. Zagli G, Tarantini F, Bonizzoli M, Di Filippo A, Peris A, De Gaudio AR, et al. Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Jan 23];22(5):493–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684127/>
3. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir D V. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jul 13 [cited 2024 Jan 23];355(2):173–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16837681/>
4. Paul A. Drug distribution. *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Jan 27];89–98. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-32-9779-1_6
5. Tataru T. Context-sensitive fluid therapy in critical illness. *J Intensive Care* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2024 Jan 27];4(1):1–12. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0150-7>
6. Manallack DT. The pKa Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery. *Perspect Medicin Chem* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Jan 27];1:25. Available from: [/pmc/articles/PMC2754920/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16837681/)
7. Gandia P, Decheiver S, Picard M, Guilhaumou R, Baklouti S, Concordet D. Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];12(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36978382/>
8. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2014 Nov 2 [cited 2024 Jan 27];33(6):498–510. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24611785/>
9. Charlton M, Thompson JP. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Jan 23];19(1):7. Available from: [/pmc/articles/PMC7807908/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36978382/)
10. Camargo MS, Mistro S, Oliveira MG, Passos LCS. Association between increased mortality rate and antibiotic dose adjustment in intensive care unit patients with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2024 Jan 27];75(1):119–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276417/>

11. Haney EF, Hancock REW. Addressing Antibiotic Failure—Beyond Genetically Encoded Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Drug Discovery*. 2022 May 30;2:892975.
12. Chiş AA, Rus LL, Morgovan C, Arseniu AM, Frum A, Vonica-ţincu AL, et al. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. *Biomedicines* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Feb 8];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625857/>
13. Georgescu M. NATURAL ALTERNATIVE REMEDIES IN THE BACKGROUND OF UPDATED RECOMMENDATIONS FOR THE PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC APPROACH OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTIONS. *Farmacia* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 8];66:4. Available from: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.4.1>



- Figura 1.1. – Bune practici pentru administrarea de antibiotice la pacienții în stare critică
- Figura 2.1. – Totalul de rapoarte individuale raportate în EudraVigilance
- Figura 2.2. (a) – Distribuția rapoartelor individuale pe grupe de vârstă la Colistin
- Figura 2.2. (b) – Distribuția rapoartelor individuale pe grupe de vârstă la Meropenem
- Figura 2.2. (c) – Distribuția rapoartelor individuale pe grupe de vârstă la Linezolid
- Figura 2.3. – Distribuția rapoartelor individuale în funcție de sex
- Figura 2.4. – Distribuția rapoartelor individuale în funcție de originea persoanei care a efectuat raportarea
- Figura 2.5. – Distribuția de rapoarte individuale în funcție de categoria de raportori
- Figura 2.6. – Distribuția rapoartelor individuale în funcție de categoria de reacția adversă raportată
- Figura 2.7 (a). – Procentul de rapoarte legate de rezistență și ineficiență din totalul rapoartelor pentru COL
- Figura 2.7 (b). – Procentul de rapoarte legate de rezistență și ineficiență din totalul rapoartelor pentru MER
- Figura 2.7 (c). – Procentul de rapoarte legate de rezistență și ineficiență din totalul rapoartelor pentru LIN
- Figura 2.8. – Procentul de reacții adverse fatale asociate cu rezistența și ineficiență
- Figura 2.9. – Distribuția rapoartelor legate de rezistență în funcție de termenul preferat
- Figura 2.10. (a) – Colistin - Distribuția rapoartelor legate de ineficiență în funcție de termenii preferați
- Figura 2.10. (b) – Meropenem - Distribuția rapoartelor legate de ineficiență în funcție de termenii preferați
- Figura 2.10. (c) – Linezolid - Distribuția rapoartelor legate de ineficiență în funcție de termenii preferați

Figura 2.11. – Ponderea rapoartelor asociate cu rezistența pentru medicamentele studiate și cele de referință

Figura 2.12. (a) – Raportul cotelor de raportare pentru colistin – reacții adverse corelate cu rezistența la medicamente.

Figura 2.12. (b) – Raportul cotelor de raportare pentru meropenem – reacții adverse corelate cu rezistența la medicamente.

Figura 2.12. (c) – Raportul cotelor de raportare pentru linezolid – reacții adverse corelate cu rezistența la medicamente.

Figura 2.13. – Ponderea rapoartelor asociate cu ineficiența pentru medicamentele studiate și cele de referință

Figura 2.14. (a) – Raportul cotelor de raportare pentru – reacții adverse corelate cu ineficacitatea medicamentelor.

Figura 2.14. (b) – Raportul cotelor de raportare pentru meropenem – reacții adverse corelate cu ineficacitatea medicamentelor.

Figura 2.14. (c) – Raportul cotelor de raportare pentru linezolid – reacții adverse corelate cu ineficacitatea medicamentelor: (a) colistina; (b)—meropenem; (c) — linezolid.

Figura 3.1. – Totalul reacțiilor adverse raportate în EV pentru medicamentele analizate

Figura 3.2. – Totalul reacțiilor adverse corelate cu infecția cu *Clostridioides difficile*

Figura 3.3. – Proporția de rapoarte ICD din totalul ICSR pentru fiecare antibiotic.

Figura 3.4. – Evoluția raportărilor legate de infecția cu *Clostridioides difficile* în EudraVigilance în perioada 1 ianuarie 2003 – 31 decembrie 2022.

Figura 3.5. (a) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru colistin

Figura 3.5. (b) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru ceftriaxona

Figura 3.5. (c) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru ciprofloxacina

Figura 3.5. (d) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru gentamicina

Figura 3.5. (e) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru Meropenem

Figura 3.5. (f) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru Linezolid

Figura 3.5. (g) – Distribuția rapoartelor legate de ICD în funcție de rezultatul terapeutic pentru piperacilina/tazobactam

Figura 3.6. (a). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și pentru ceftriaxonă.

Figura 3.6. (b). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și raportate pentru colistin.

Figura 3.6. (c). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și raportate pentru ciprofloxacina.

Figura 3.6. (d). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și raportate pentru gentamicină.

Figura 3.6. (e). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și raportate pentru linezolid.

Figura 3.6 (f). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și raportate pentru meropenem.

Figura 3.6 (g). – Analiza de disproporționalitate pentru reacții adverse corelate cu ICD și raportate pentru piperacilină/tazobactam.

Figura 4.1. – Durata internării în spital.

Figura 4.2. – Distribuția cazurilor în funcție de secția de internare

Figura 4.3. – Distribuția cazurilor în funcție de diagnosticul de internare. ICD – infecție cu *Clostridioides difficile*

Figura 4.4. – Numărul total al pacienților depistați cu *Clostridioides difficile* în SCJU Sibiu asociate expuși la antibioticele studiate

Figura 4.5. – Procentul de cazuri după rezultat din totalul rapoartelor.

Figura 4.6. – Evoluția clinică conform rapoartelor din EV din 2022

Figura 4.7. – Distribuția rapoartelor pe categorii de evoluție clinică și antibiotic.

Figura 4.8. – Distribuția cazurilor asociate cu spitalizarea cauzată/prelungită raportate în EV în 2022.

Figura 4.9. – Comparație a proporției de raportări asociate cu fiecare medicament ca singur antibiotic suspectat din baza de date SCJU Sibiu vs. EudraVigilance (2022).

Figura 4.10. – Frecvența expunerii la alte antibiotice în cazurile în care medicamentul analizat nu a fost singurul antibiotic suspectat – comparație între rapoartele AEv și AH.

Figura 4.11. (a). – Antibioticele cel mai frecvent raportate ca medicamente suspectate în cazurile de ICD asociate cu antibioticele analizate în baza de date EudraVigilance.

Figura 4.11. (b) – Antibioticele cel mai frecvent raportate ca medicamente suspectate în cazurile de ICD asociate cu antibioticele analizate în baza de date a SCJU Sibiu.



Tabelul 1.1. – Mecanismele de dezvoltare a rezistenței la antibiotice

Tabelul 3.1. – Date statistice care se referă la evoluția rapoartelor în ceea ce privește infecția cu *Clostridioides difficile* între 1 Ianuarie 2003 și 31 Decembrie 2022

Tabelul 3.2 – Previzionarea rapoartelor cu *Clostridioides difficile* pentru 2023–2025.

Tabelul 4.1. – Caracteristici clinice și demografice ale pacienților

Tabelul 4.2. – Relația dintre numărul de zile de spitalizare și evoluția clinică a pacienților.

Tabelul 4.3. – Distribuția evoluției clinice pe categorii de vârstă.

Tabelul 4.4. – Indicele de comorbiditate Charlson la pacienții internați cu ICD

Tabelul 4.5. – Expunerea la antibiotice a pacienților internați

Tabelul 4.6. – Distribuția cazurilor în funcție de numărul de antibiotice administrate și evoluția clinică

Tabelul 4.7. – Caracteristicile ICSR legate de ICD înregistrate în EudraVigilance (1 ianuarie–31 decembrie 2022).