



ARTICOL DE SINTEZĂ

Infecțiile septico-purulente cu *Staphylococcus* metilino-rezistent: articol de sinteză

Diana Buga^{1*}, Viorel Prisacari^{1†}

¹Laboratorul „Infecții intraspitalicești”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.11.2020

Data acceptării spre publicare: 10.12.2020

Autor corespondent:

Diana Buga, cercetător științific, doctorand
Laboratorul „Infecții intraspitalicești”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: diana.buga@mail.ru

REVIEW ARTICLE

Septic-purulent infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*: review article

Diana Buga^{1*}, Viorel Prisacari^{1†}

¹Laboratory of nosocomial infection, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.11.2020

Accepted for publication on: 10.12.2020

Corresponding author:

Diana Buga, researcher, PhD student
Laboratory nosocomial infection
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: diana.buga@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În Republica Moldova nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene, iar studiile privitor la incidența prin infecții septico-purulente cauzate de *Staphylococcus* metilino-rezistent sunt fragmentate.

Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii referitoare la prezentarea cât mai amplă a problemei privind infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor la nivel internațional privind epidemiologia, factorii de risc, gradului de sensibilitate/rezistență, impactul medical și socio-economic al infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent.

Rezumat

Introducere. Apariția tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent reprezintă un fenomen actual în medicină. Infecțiile septico-purulente cauzate de tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent caracterizate prin rezistență înaltă la mai multe clase de antibiotice determină un impact negativ semnificativ asupra sănătății publice. Continuarea cercetărilor este necesară pentru cunoașterea factorilor de risc, a mecanismelor de transmitere și a epidemiologiei infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent, ce va contribui la implementarea măsurilor de supraveghere și control precum și la îmbunătățirea respectării recomandărilor date.

What is not known yet, about the topic

In the Republic of Moldova does not exist an organized system for monitoring microbial antibiotic resistance and consumption of antimicrobial preparations and studies on the incidence of septic-purulent infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* are fragmented.

Research hypothesis

Exposition of a narrative synthesis of the literature regarding the widest possible presentation of the problem regarding infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a synthesis of international studies on epidemiology, risk factors, sensitivity / resistance, medical and socioeconomic impact of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*.

Abstract

Introduction. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus* strains is a current phenomenon in medicine. Septic-purulent infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* strains characterized by high resistance to several classes of antibiotics cause a significant negative impact on public health. Further research is needed to know the risk factors, transmission mechanisms and epidemiology of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*, which will contribute to the implementation of surveillance and control measures and to improve compliance with the given recommendations.

Material și metode. Din bazele de date *PubMed*, au fost selectate articolele relevante care au arătat evoluția infecțiilor cu MRS de la primele cazuri și până în perioada contemporană. Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea literaturii științifice de specialitate după cuvintele cheie: „*Staphylococcus* metilino-rezistent”, „*Staphylococcus* metilino-sensibil”, „rezistența la antibiotice”, „*Staphylococcus* coaguloso-pozitivi”, „*Staphylococcus* coaguloso-negativi”. A fost selectată și procesată informația despre epidemiologia, factorii de risc, gradului de sensibilitate/rezistență, impactul medical și socio-economic al infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent.

Rezultate. După prelucrarea informației identificate de motorul de căutare *Google Search*, din bazele de date *PubMed* conform criteriilor de căutare, au fost selectate 527 de articole privind infecțiile septico-purulente cu *Staphylococcus* metilino-rezistent. Bibliografia finală conține 53 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Concluzii. Infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent prezintă o preocupare majoră la nivel global, determinată de creșterea anuală a tulpinilor de stafilococi metilino-rezistenți și de apariția unor tulpini rezistente la antibioticele anti-stafilococice de rezervă.

Cuvinte cheie: *Staphylococcus* metilino-rezistent, *Staphylococcus* metilino-sensibil, infecții septico-purulente.

Introducere

Printre agenții patogeni care cauzează infecțiile spitalicești, cocii Gram-pozitivi, inclusiv bacteriile ce aparțin genului *Staphylococcus* ocupă un rol important în structura etiologică, într-o mare măsură, acest lucru rezultă din capacitatea acestora de a acumula determinanții de rezistență la antibiotice [1].

Staphylococcus aureus metilino-rezistent (MRSA) a fost recunoscut încă din anii 1980 ca fiind un agent patogen principal nosocomial care a cauzat probleme atât în spitale cât și în alte instituții de îngrijire a sănătății din întreaga lume. Inițial, tulpinile de MRSA au fost înregistrate în spitalele europene și, ulterior, în alte instituții de asistență medicală, fiind raportate ca un agent al infecțiilor grave, de multe ori letale, izolat în special din departamentele cu mare risc, cum ar fi chirurgie, hematologie, terapie intensivă [2, 3].

OMS în primul raport asupra rezistenței bacteriene la antibiotice semnalează că aceasta a devenit o amenințare majoră pentru sănătatea publică la nivel global. Deoarece ultimele decenii au fost marcate de o creștere progresivă, rapidă a numărului de tulpini bacteriene rezistente implicate în patologia umană și de o rată redusă de introducere în terapie de noi antibiotice, în 2017, OMS stabilește cele mai importante categorii de germeni multirezistenți pentru care se impune introducerea de noi posibilități terapeutice, cu 3 niveluri de prioritate: critic, înalt și mediu, tulpinile de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent aparținând nivelului înalt [4].

Rezistența la metilina are un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în special în ceea ce privește

Material and methods. From the *PubMed* databases, were selected relevant articles that showed the evolution of MRS infections from the first cases and to the contemporary period. To achieve the stated objective, was searched the specialized scientific literature by the following keywords: „methicillin-resistant *Staphylococcus*”, „methicillin-sensitive *Staphylococcus*”, „antibiotic resistance”, „coagulase-positive *Staphylococcus*”, „coagulase-negative *Staphylococcus*”. Was selected and processed information on epidemiology, risk factors, sensitivity / resistance, medical and socioeconomic impact of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*.

Results. After processing the information identified by the search engine *Google Search*, from the *PubMed* databases according to the search criteria, 527 articles were found on nosocomial infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*. The final bibliography contains 53 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the topic of this synthesis article.

Conclusions. Infections with methicillin-resistant *Staphylococcus* are a major global concern, caused by the annual growth of methicillin-resistant staphylococcal strains and the emergence of strains resistant to reserve antistaphylococcal antibiotics.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus*, methicillin-sensitive *Staphylococcus*, septic-purulent infections.

Introduction

Among the pathogens that cause hospital infections, Gram-positive cocci, including bacteria of the genus *Staphylococcus*, have an important role in the etiological structure, to a large extent, this results from their ability to accumulate determinants of antibiotic resistance [1].

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has been recognized since the 1980s as a major nosocomial pathogen that has caused problems both in hospitals and other health care institutions around the world. Initially, strains MRSA were registered in European hospitals, and later in other healthcare institutions around the world, being reported as an agent of serious infections, often fatal infections, isolated especially from high-risk departments such as surgery, hematology, intensive care [2, 3].

The WHO in first report on bacterial resistance to antibiotics reports that it has become a major threat to global public health. As the last decades have been marked by a gradual, rapid increase in the number of resistant bacterial strains involved in human pathology and a low rate of introduction of new antibiotics into therapy, in 2017, the WHO establishes the most important categories of multidrug-resistant germs for which is required the introduction of new therapeutic possibilities, with 3 priority levels: critical, high and medium, the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to the high level [4].

Methicillin resistance has a negative impact on clinical and economic outcomes, especially in terms of increased morbidity

morbiditatea și mortalitatea crescută, durata lungă a spitalizării, cererea de intervenții suplimentare pentru a atenua impactul clinic, utilizarea crescută a antibioticelor și a altor metode de tratament, precum și necesitatea unor teste suplimentare de diagnostic [5, 6].

Situarea stafilococilor pe primele locuri în etiologia infecțiilor bacteriene, creșterea anuală a numărului de tulpini de stafilococi metilino-rezistenți (MRS) și apariția unor tulpini rezistente la antibioticele antistafilococice de rezervă, încadrează această patologie în rândul bolilor infecțioase emergente [7, 8, 9].

Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed* după cuvintele cheie: „*Staphylococcus metilino-rezistent*”, „*Staphylococcus metilino-sensibil*”, „rezistența la antibiotice”, „*Staphylococcus coaguloso-pozitivi*”, „*Staphylococcus coaguloso-negativi*”. Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole publicate ce conțin date privitor la primele cazuri de MRS precum și date din perioada contemporană. După examinarea titlurilor articolelor obținute au fost selectate doar lucrările originale de cercetare care conțineau informații relevante privind actualitatea problemei infecțiilor septico-purulente nosocomiale cu *Staphylococcus metilino-rezistent*. Adițional, au fost studiate listele de referințe bibliografice ale surselor identificate cu scopul de a găsi alte publicații potențial semnificative scopului trasat care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Au fost evaluate doar studiile ce îndeplinesc criteriile de includere, iar publicațiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată au fost excluse.

După o analiză minuțioasă a informației din publicațiile incluse în bibliografie a fost selectat doar materialul care pune în evidență principalele trăsături ale infecțiilor septico-purulente cu *Staphylococcus metilino-rezistent*, prezentând importanța epidemiologică, clinică și socio-economică la nivel mondial.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articole care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizionare, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

Rezultate

În rezultatul prelucrării informației identificate de motorul de căutare *Google Search*, din bazele de date *PubMed* conform criteriilor de căutare, au fost găsite 527 de articole care abordează problema infecțiilor septico-purulente cu *Staphylococcus metilino-rezistent*. După analiza primară a titlurilor, 257 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea lor repetată în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 115 publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au intrat 53 publicații, care au fost

ity and mortality, long duration of hospitalization, request for additional interventions to mitigate the clinical impact, increased use of antibiotics and other treatment methods, as well as the need for additional diagnostic tests [5, 6].

The situation of staphylococci in the first places in the etiology of bacterial infections, the annual increase in the number of methicillin-resistant staphylococcal (MRS) strains and the emergence of strains resistant to reserve antistaphylococcal antibiotics, classifies this pathology among emerging infectious diseases [7, 8, 9].

Material and methods

In order to achieve the stated objective, was searched the specialized scientific literature by the following keywords: „methicillin-resistant *Staphylococcus*”, „methicillin-sensitive *Staphylococcus*”, „antibiotic resistance”, „coagulase-positive *Staphylococcus*”, „coagulase-negative *Staphylococcus*”. For the advanced selection of bibliographic sources, were applied the following filters: full-text articles, published articles containing data on the first cases of MRS as well as data from the contemporary period. After examining the titles of the obtained articles, only the original research papers were selected that contained relevant information on the topicality of the problem of septic-purulent infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*. Additionally, the bibliographic reference lists of the identified sources were studied to find other publications potentially significant to the intended purpose that were not found during the initial search in the databases.

Only studies that meet the inclusion criteria were evaluated, and publications whose content did not reflect the topic addressed were excluded.

After a thorough analysis of the information from the publications included in the bibliography, only the material was selected that highlights the main features of septic-purulent infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*, presenting epidemiological, clinical, and socio-economic importance worldwide.

If necessary, additional sources of information were consulted to clarify some notions. Duplicate publications, articles that did not correspond to the purpose of the paper and were not accessible for viewing, were excluded from the list of publications generated by the search engine.

Results

As a result of processing the information identified by the search engine *Google Search*, from the *PubMed* databases according to the search criteria, 527 articles were found that address the problem of septic-purulent infections with methicillin-resistant *Staphylococcus*. After the primary analysis of the titles, 257 articles were qualified as possibly relevant for the given synthesis. After their repeated review, were finally selected 115 publications relevant to the stated purpose. The final bibliography of the paper included 53 publications, which were considered representative of the materials published on the topic of this synthesis article.

considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Înainte de apariția antibioticelor, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* erau considerate a fi o condamnare la moarte. Aceste infecții au devenit cu succes tratabile după descoperirea penicilinei de către Alexander Fleming, datorită susceptibilității uniforme a acestor bacterii la penicilină [10].

La numai un an de la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică, în 1941 au fost raportate identificări de izolate de *Staphylococcus aureus* rezistente la acest medicament miraculos. Tulpinile rezistente la penicilină au fost diseminate cu viteză atât în spitale, cât și în comunitate. Pentru a controla infecțiile cauzate de *Staphylococcus aureus* care produc beta-lactamaze, în anii 1960, au fost introduse peniciline semi-sintetice. Cu toate acestea, la scurt timp după introducerea lor, tulpinile au dezvoltat de asemenea, un mecanism de rezistență împotriva acestor agenți, în 1961 în Marea Britanie fiind raportate primele tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la meticilină [11, 12, 13, 14].

De la primele cazuri de MRSA înregistrate și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, incidența infecțiilor cauzate de MRSA atingând proporții endemice în unele spitale. Variații considerabile în ceea ce privește prevalența *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină există între instituții și între zone geografice. În SUA, aproximativ 25% de tulpini de *S. aureus* sunt rezistente la meticilină, în timp ce în Canada rata prevalenței este mai mică de 5%. În Europa, în general, se observă, un gradient nord-sud, tulpinile de MRSA fiind rare în spitalele scandinave (<2%) și mult mai răspândite în spitalele din țările mediteraniene (>40%). În special, Suedia rămâne una dintre puținele țări cu o prevalență scăzută a infecțiilor cu MRSA. O proporție substanțială de cazuri de MRSA în Suedia fiind importate din străinătate, din cauza călătoriilor și a asistenței medicale între țări [2, 15, 16, 17, 18].

În România, situația privind ponderea tulpinilor de MRSA este foarte alarmantă, în anul 2015, nivelul MRSA în România a devenit cel mai ridicat din Uniunea Europeană / Spațiul Economic European (UE/EEA), MRSA reprezentând 60,4% din totalul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* raportate; pentru al patrulea an consecutiv în România se înregistrează cel mai ridicat nivel al MRSA dintre statele europene participante la EARS Net și de 3,5 ori mai ridicat față de media ponderată pentru aceste state, în 2015 fiind singurul stat care depășește 50% [19, 20].

În Republica Moldova ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* meticilino-rezistent constituie 36,32%, și diferă în funcție de instituțiile medico-sanitare din care au fost izolate, aceasta fiind în staționarele medicale multiprofil – 36,32%, maternități – 61,81%, mediul rural – 22,36% [21].

Deși în ultimii ani se indică o scădere a procentului de tulpini de *Staphylococcus* în UE/EEA rezistente la meticilină, de la media 19,6% înregistrată în anul 2014 – la 16,9% în 2017, MRSA rămâne un important agent patogen în UE/EEA, nivelurile de MRSA rămân încă a fi ridicate în mai multe țări, iar rezistența la alte grupuri antimicrobiene este în continuă creștere [22].

Before the advent of antibiotics, *Staphylococcus aureus* infections were considered a death sentence. These infections became successfully treatable after the discovery of penicillin by Alexander Fleming, due to the uniform susceptibility of these bacteria to penicillin [10].

Only one year after the implementation of the first penicillin G preparations in therapeutic practice, in 1941 have been reported isolates of *Staphylococcus aureus* resistant to this miraculous drug. Penicillin-resistant strains were rapidly spreading to both hospitals and the community. To control *Staphylococcus aureus* infections which produce beta-lactamase, in the 1960s were introduced semi-synthetic penicillins. However, in a short time after their introduction, the strains also developed a mechanism of resistance against these agents, in 1961 in the United Kingdom were reported the first methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* [11, 12, 13, 14].

From the first cases of MRSA registered until today, the scale of the problem has increased dramatically, the incidence of MRSA infections has been endemic in some hospitals. Considerable variations in the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exist between institutions and between geographical areas. In the USA, about 25% of *S. aureus* strains are resistant to methicillin, while in Canada the prevalence rate is less than 5%. In Europe, in general, is observed a north-south gradient, MRSA strains are few in Scandinavian hospitals (<2%) and much more widespread in hospitals in Mediterranean countries (>40%). Sweden is one of the few countries with a low prevalence of MRSA infections. A substantial proportion of MRSA cases in Sweden are imported from abroad due to travel and healthcare between countries [2, 15, 16, 17, 18].

In Romania, the situation regarding the share of MRSA strains is very alarming, in 2015, the level of MRSA in Romania became the highest of all the states of the European Union / European Economic Area (EU / EEA), MRSA representing 60.4% of the total reported *Staphylococcus aureus* strains; for the fourth consecutive year in Romania is registered the highest level of MRSA among the European states participating in EARS Net and 3.5 times higher than the weighted average for these states, in 2015 being the only state to exceed 50% [19, 20].

In the Republic of Moldova, the share of methicillin-resistant *Staphylococcus* strains is 36.32% and differs depending on the medical institutions from which they were isolated, in the multi-profile medical hospitals – 36.32%, maternity – 61.81%, rural – 22.36% [21].

Although in recent years there has been a decrease in the percentage of *Staphylococcus* strains in the EU / EEA resistant to methicillin, from an average of 19.6% in 2014 – to 16.9% in 2017, MRSA levels remain high in several countries, and resistance to other antimicrobial groups is constantly increasing [22].

Shortly after the appearance of MRSA, it was realized that the problem of methicillin resistance involves not only coagulase-positive *Staphylococcus* (CPS), but also coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS). As with other nosocomial pathogens, increased rates of antibiotic resistance have been shown

La scurt timp după apariția MRSA, s-a realizat că problema rezistenței la metilicilină implică nu numai tulpinile de stafilococi coaguloso-pozitivi (CPS), dar, de asemenea, și tulpinile de stafilococi coaguloso-negativi (CNS). Ca și în cazul altor agenți patogeni nosocomiali, creșterea ratelor de rezistență la antibiotice s-a dovedit a fi o problemă și mai mare pentru CNS decât pentru *Staphylococcus aureus*, limitând opțiunile terapeutice [23].

Astăzi, CNS, ca oportuniști tipici, reprezintă unul dintre agenții patogeni nosocomiali majori, având un impact substanțial asupra vieții și sănătății omului. Incidența crescândă a infecțiilor cauzate de aceste bacterii poate fi atribuită afinității lor deosebite pentru materialele străine care sunt integrante medicinei moderne. Utilizarea din ce în ce mai mare a dispozitivelor protetice, cateterelor intravasculare și a altor tehnologii invazive la pacienții bolnavi, imunosupresați, au adus stafilococii coagulazo-negativi în fruntea agenților patogeni nosocomiali, ceea ce duce la o morbiditate considerabilă și la costuri medicale în exces [24, 25].

Capacitatea unor tulpini de stafilococi coagulazo-negativi de a se dezvolta pe suprafețele electronegative ale corpilor străini ca microcolonii formate din bacterii și glicocalix sub forma unui biofilm, constituie un factor-cheie în virulența acestei specii și are un impact enorm atât asupra patogenezei cât și asupra terapiei acestor infecții nosocomiale [26, 27].

CNS a fost cea mai frecventă cauză identificată a infecțiilor asociate asistenței medicale dobândite în unitățile de terapie intensivă în 11 state membre ale Uniunii Europene în 2015 [28] și cel de-al doilea organism cel mai comun izolat în infecțiile articulațiilor protetice ale șoldului și genunchiului în supravegherea infecțiilor locului chirurgical în Uniunea Europeană / Spațiul Economic European [29].

Intr-un studiu italian, CNS a reprezentat 41% din toate izolatele din culturi de sânge la pacienții din unitățile de terapie intensivă, dintre acestea, 64% fiind tulpini rezistente la metilicilină și demonstrând rate ridicate de rezistență la multe alte antibiotice [30].

Apariția microorganismelor rezistente este un fenomen la nivel mondial, cu implicații grave asupra calității asistenței medicale și a eficienței serviciilor de sănătate. Printre factorii care au fost asociați cu infecția produsă de MRS au fost evidențiați: spitalizarea anterioară (în ultimele 12 luni), prezența intervențiilor chirurgicale anterioare și a altor proceduri invazive, alimentații enterale, internarea în unitățile de terapie intensivă, administrare de preparate antibacteriene în anamneză, frecvența tot mai mare a deficitelor imunitare (grupe de vârstă cu risc crescut, comorbidități), utilizarea de corpurilor străine și implante etc [31, 32, 33, 34, 35].

Ponderea tulpinilor de *Staphylococcus* metilicilino-rezistent a variat în funcție de materialul patologic precum și profilul staționarului din care a fost izolat. O rezistență destul de înaltă la metilicilină s-a dovedit a o avea tulpinile de stafilococi izolați din hemoculturi. Conform raportului EARSS (*European Antibiotic Resistance Surveillance System*) din anul 2014, cota tulpinilor MRSA izolate din hemoculturi a variat între 0,9% (Olanda) și 56,0% (România). Cele mai mici valori au înregis-

to be an even greater problem for CNS than for *Staphylococcus aureus*, limiting treatment options [23].

Today, CNS, as typical opportunists, is one of the major nosocomial pathogens, having a substantial impact on human life and health. The increasing incidence of infections caused by these bacteria can be attributed to their special affinity for foreign materials that are integral to modern medicine. The increasing use of prosthetic devices, intravascular catheters, and other invasive technologies in sick patients, immunosuppressed, has brought coagulase-negative staphylococci to the forefront of nosocomial pathogens, leading to considerable morbidity and excessive medical costs [24, 25].

The ability of coagulase-negative staphylococcal strains to grow on the electronegative surfaces of foreign bodies as microcolonies formed by bacteria and glycocalyx in the form of a biofilm is a key factor in the virulence of this species and has an enormous impact on both pathogenesis and therapy of these nosocomial infections [26, 27].

CNS was the most common identified cause of health-care associated infections acquired in intensive care units in 11 Member States of the European Union (EU) in 2015 [28] and the second most common isolated organism in prosthetic joint infections hip and knee in the surveillance of surgical site infections in the European Union / European Economic Area (EU / EEA) [29].

In an Italian study, CNS accounted for 41% of all blood culture isolates in patients in intensive care units, of which 64% were methicillin-resistant strains and demonstrated high rates of resistance to many other antibiotics [30].

The emergence of antibiotic-resistant microorganisms is a worldwide phenomenon, with serious implications for the quality of health care and the efficiency of health services. Among the factors that were associated with the infection caused by MRS were noticed: hospitalization in the past (in the last 12 months), the presence of past surgery and other invasive procedures, hospitalization in intensive care units, administration of antibacterial preparations in the past, increasing frequency of immune deficits (age groups at high risk of infections, comorbidities), use of foreign bodies and surgical implants etc [31, 32, 33, 34, 35].

The share of methicillin-resistant *Staphylococcus* strains varied depending on the pathological material as well as the profile of the stationary from which it was isolated. Staphylococcal strains isolated from blood cultures had a high resistance to methicillin. According to the EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System) report from 2014, the share of MRSA strains isolated from blood cultures varied between 0.9% (Netherlands) and 56.0% (Romania). The lowest values were recorded by the Scandinavian countries, and the highest values were reported by the countries of southern Europe [36].

Among the medical units of different profile, intensive care units have an increased risk of disease due to septic-purulent bacterial nosocomial infections caused by methicillin-resistant staphylococcal strains. In the university hospitals in Europe participating in the SENTRY study, it is observed that the

trat țările Scandinave, iar cele mai mari valori au fost raportate de țările din sudul Europei [36].

Printre staționările medicale de diferit profil, unitățile de terapie intensivă au un risc crescut de îmbolnăvire prin infecții nosocomiale bacteriene septico-purulente produse de tulpinile de stafilococ meticilin-rezistent. În spitalele universitare din Europa participante la studiul SENTRY se observă că cea mai crescută rată a MRSA se atestă în unitățile de terapie intensivă, însă numai în procent de 38% [37]. În schimb, studiul EPIC, care a evaluat ponderea MRSA în 1417 unități de terapie intensivă din 17 țări vest-europene, a raportat o pondere de 60% [38].

Pe baza constatărilor din studiul de prevalență organizat în 2012, la care au participat peste 1000 de spitale din 30 de țări europene, Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor estimează că rezistența la meticilină a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* în unitățile de terapie intensivă atinge 41,2% cazuri [39].

Monitorizarea variațiilor de sensibilitate la antibiotice a stafilococului continuă să fie o preocupare permanentă pe glob, de maximă importanță pentru clinicieni, care au nevoie de o documentare cât mai actuală, pe diferite ecosisteme bacteriologice, a profilului de sensibilitate în continuă schimbare a stafilococului, pentru diminuarea riscului unor terapii de primoințenție inadecvate, cu consecința unor evoluții defavorabile și a unor costuri de spitalizare ridicate [40].

Opțiunile pentru tratarea infecției cu MRS sunt puține și, pe măsură ce apar tulpini noi, opțiunile sunt din ce în ce mai limitate. Vancomicina a fost considerată mult timp cel mai eficace medicament pentru tratamentul infecției cu MRSA. Terapia empirică pentru infecțiile stafilococice, în special a sepsisului nosocomial a dus la utilizarea frecventă a antibioticelor din clasa glicopeptidelor, îndeosebi a vancomicinei. În consecință, a fost stabilită o presiune selectivă care a dus la apariția tulpinilor de *S. aureus* și a altor specii de stafilococi cu o rezistență intermediară la vancomicină (VISA) sau, mai rău, rezistență deplină la acest antibiotic (VRSA) [41, 42, 43]. Prima tulpină de *S. aureus* cu susceptibilitate redusă la vancomicină (VISA) și teicoplanină a fost raportată din Japonia în 1997 [44] iar primul izolat clinic de *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA) a fost raportat din Statele Unite în 2002 [45].

Creșterea infecțiilor sistemice cauzate de tulpinile de MRS rezistente la glicopeptide rămâne a fi o problemă destul de gravă, lăsând clinicianul cu foarte puține opțiuni terapeutice.

Mai nou, pentru tratarea infecțiilor cu MRSA au fost autorizate două noi antibiotice: linezolid și daptomicină. Ambele antibiotice s-au dovedit a fi foarte active împotriva tulpinilor MRSA și, din moment ce structura chimică și mecanismul lor de acțiune au fost noi, nu a fost anticipată apariția rezistenței naturale sau a rezistenței încrucișate. Cu toate acestea, s-au găsit mecanisme de rezistență care apar în mod natural la ambele antibiotice [46, 47], iar rapoartele de dezvoltare a rezistenței în timpul tratamentului cresc.

În pofida progreselor înregistrate în prevenirea și tratamentul infecțiilor nosocomiale, acestea continuă a fi o problemă importantă în toate domeniile medicale. Infecțiile nosocomiale,

highest rate of MRSA is attested in the intensive care units, but only in a percentage of 38% [37]. In contrast, the EPIC study, which assessed the share of MRSA in 1417 intensive care units in 17 Western European countries, reported a share of 60% [38].

Based on the findings of the prevalence study organized in 2012, attended by more than 1000 hospitals in 30 European countries, the European Center for Disease Prevention and Control estimates that methicillin resistance *Staphylococcus aureus* strains in intensive care units reaches 41.2% of cases [39].

Monitoring of staphylococcal antibiotic susceptibility variations continues to be a permanent concern worldwide, of utmost importance for clinicians, who need the most up-to-date documentation possible, on different bacteriological ecosystems, the constantly changing sensitivity of staphylococcus, to reduce the risk of incorrect therapies, with the consequence of unfavorable developments and high hospitalization costs [40].

The options for treating MRS infection are few and, as new strains appear, the options are increasingly limited. Vancomycin has long been considered the most effective drug for the treatment of MRSA infection. Empirical therapy for staphylococcal infections, especially nosocomial sepsis, has led to the frequent use of antibiotics in the class of glycopeptides, especially vancomycin. Consequently, selective pressure was established which led to the emergence of *S. aureus* strains and other staphylococcal species with intermediate resistance to vancomycin (VISA) or, worse, full resistance to this antibiotic (VRSA) [41, 42, 43]. The first strain of *S. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin (VISA) and teicoplanin was reported from Japan in 1997 [44] and the first clinical isolate of vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) was reported in the United States in 2002 [45].

The increase in infections caused by glycopeptide resistant MRS strains is a serious problem, leaving the clinician with very few therapeutic options.

More recently, two new antibiotics have been authorized to treat MRSA infections: linezolid and daptomycin. Both antibiotics have been shown to be very active against MRSA strains and, since their chemical structure and mechanism of action were new, the emergence of natural resistance or cross-resistance was not anticipated. However, naturally occurring resistance mechanisms have been found in both antibiotics [46, 47], and reports of resistance development during treatment are increasing.

The progresses in the prevention and treatment of nosocomial infections, they continue to be an important issue in all medical fields. Nosocomial infections, including MRS infections, increase economic costs considerably by prolonging hospitalization, increasing incapacity for work, increased use of antibiotics and other treatment methods, and the need for additional diagnostic tests. Methicillin resistance has a negative impact on clinical and economic outcomes, especially in terms of increased morbidity and mortality and long-term hospitalization, as well as the need for additional interventions to mitigate the clinical impact [5, 6].

inclusiv infecțiile cu MRS cresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, utilizarea crescută a antibioticelor și a altor metode de tratament, precum și necesitatea unor teste suplimentare de diagnostic. S-a dovedit că rezistența la metilina are un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în special în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea crescută și durata lungă a spitalizării, precum și cererea de intervenții suplimentare pentru a atenua impactul clinic [5, 6].

UE a estimat că anual infecțiile cu MRSA determină în plus 1 milion de zile de spitalizare și un cost suplimentar al spitalizării de 380 milioane EUR. Costurile infecțiilor cu MRS variază în funcție de gravitatea și tipul infecției, astfel, bacteremiile sunt mult mai costisitoare în comparație cu pneumoniile, care, la rândul său, pot fi mai costisitoare decât infecțiile chirurgicale [48, 49].

Engemann J. *et al.* (2003) au descoperit că, în rândul pacienților chirurgicali, cei cu infecții MRSA au fost spitalizați cu 5 zile mai mult decât cei cu infecții cu *S. aureus* metilino-sensibil (MSSA) [50]. Filice G. *et al.* (2010) au estimat că costurile medii pentru pacienții infectați cu MRSA au fost de 34657 USD, comparativ cu 15923 USD pentru pacienții infectați cu MSSA. Pacienții cu infecție cu MRSA au avut o mortalitate mai înaltă comparativ cu cei cu MSSA (23,6% față de 11,5%; $p < 0,001$) [51].

Pacienții cu MRS s-au dovedit a avea mai multe comorbidiități, mai multe complicații pe perioada internării, necesitând investigații suplimentare, internări de lungă durată în staționar, inclusiv în terapie intensivă, tratament mai complex și costisitor. Costurile mult mai ridicate pentru tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) comparativ cu cel al infecțiilor cu *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS), se datorează atât numărului mai mare de zile de tratament, cât și costurilor suplimentare, care includ costuri pentru screening, utilizarea echipamentelor de protecție personală și costurile antibioticelor și preparatelor utilizate în tratamentul și decolonizarea pacienților [52, 53].

Concluzii

Infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent prezintă o preocupare majoră la nivel global, determinată de creșterea anuală a tulpinilor de stafilococi metilino-rezistenți și de apariția unor tulpini rezistente la antibioticele antistafilococice de rezervă. Rezistența la metilina a tulpinilor de *Staphylococcus* au un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea crescută și durata lungă a spitalizării, precum și cererea în intervenții suplimentare pentru atenuarea impactului clinic. Infecțiile cu MRS cresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, utilizarea crescută a antibioticelor și a altor metode de tratament, precum și necesitatea în teste suplimentare de diagnostic.

Managementul de succes pe termen lung al infecțiilor cu MRS necesită o abordare extrem de coordonată, care include supravegherea constantă a dezvoltării rezistenței la antibiotici-

The EU estimates that MRSA infections result in an additional 1 million hospital days and an additional hospitalization cost of EUR 380 million. The costs of MRS infections varies depending on the severity and type of infection, so bacteremia is much more expensive compared to pneumonia, which in turn can be more expensive than surgical infections [48, 49].

Engemann J. *et al.* (2003) found that among surgical patients, those with MRSA infections were hospitalized 5 days longer than those with methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) infections [50]. Filice G. *et al.* (2010) estimated that median costs for patients infected with MRSA were \$34657, compared with \$15923 for patients infected with MSSA. Patients with MRSA infection were also more likely to die than were patients with MSSA infection (23.6% vs 11.5%; $p < 0.001$) [51].

Patients with MRS proved to have more comorbidities, more complications during hospitalization, requiring additional investigations, long-term hospitalizations, including intensive care, more complex and expensive treatment. Much higher costs for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) infections than for methicillin-sensitive *Staphylococcus* (MSS) infections are due to both the higher number of treatment days and additional costs, which include costs for screening, use of personal protective equipment, and costs of antibiotics and preparations used in the treatment and decolonization of patients [52, 53].

Conclusions

Methicillin-resistant *Staphylococcus* infections are a major global concern, caused by the annual growth of methicillin-resistant staphylococcal strains and the emergence of strains resistant to reserve antistaphylococcal antibiotics. Methicillin resistance of *Staphylococcus* strains has a negative impact on clinical and economic outcomes in terms of increased morbidity and mortality and long duration of hospitalization, as well as the demand for additional interventions to mitigate the clinical impact. MRS infections significantly increase economic costs, by prolonging hospitalization, increasing the period of incapacity for work, increased use of antibiotics and other methods of treatment, and the need for additional diagnostic tests.

Successful long-term management of MRS infections requires a highly coordinated approach, which includes constant monitoring of the development of antibiotic resistance of MRS strains as well as the development of new therapies and clear treatment guidelines.

Knowing the real incidence, epidemiological features through septic-purulent infections caused by MRS, determining the degree of antibiotic resistance, are essential elements in epidemiological surveillance and control of infections with MRS.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

ce a tulpinilor de MRS precum și elaborarea de noi terapii și linii directe clare de tratament.

Cunoașterea incidenței reale, particularităților epidemiologice prin infecții septico-purulente produse de MRS, determinarea gradului de rezistență la antibiotice, prezintă elemente esențiale în supravegherea epidemiologică și controlul infecțiilor cu MRS.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non financiare.

Referințe / references

1. Tong S., Davis J., Eichenberger E., Holland T., Fowler V. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2015; 28 (3): 603-661.
2. Köck R., Becker K., Cookson B., Gemert-Pijnen J., Harbarth S., Kluytmans J. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro. Surveill.*, 2010; 15 (41): 19688.
3. McMaster J., Booth M., Smith A., Hamilton K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit: its effect on outcome and risk factors for acquisition. *J. Hosp. Infect.*, 2015; 90 (4): 327-332.
4. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. WHO (2017). Disponibil la adresa: WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Accesat pe: 3.05.2020.
5. Antonanzas F., Lozano C., Torres C. Economic features of antibiotic resistance: the case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacoeconomics*, 2015; 33 (4): 285-325.
6. Wernitz M., Keck S., Swidsinski S., Schulz S., Veit S. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005; 11 (6): 466-471.
7. Almaș A., Flonta M., Petrașcu M., Năstase V. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din infecții ale tegumentelor și părților moi. *Clujul Medical*, 2011; 84 (2): 173-7.
8. Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemic situation at day, solutions. *Akademos*, 2017; 4 (47): 72-76.
9. Balan G., Burduniuc O., Sinișina I., Iasăbaș O., Bunesco I. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistente în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2017; 1: (53): 22-23.
10. Gaynes R. The discovery of penicillin – new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases*, 2017; 23 (5): 849-853.
11. Jevons MP. „Celbenin”-resistant staphylococci. *Br. Med. J.*, 1961; 1 (5219): 124-125.
12. Harkins C., Pichon B., Doumith M., Parkhill J. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol.*, 2017; 18 (1): 130.
13. Sabath L., Finland M. Inactivation of methicillin, oxacillin and ancil-
lin by *Staphylococcus aureus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962; 111: 547-550.
14. Turner N., Sharma-Kuinkel B., Maskarinec S., Eichenberger E. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019; 17 (4): 203-218.
15. Mairi A., Touati A., Lavigne J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST80 Clone: a systematic review. *Toxins (Basel)*, 2020; 12 (2): 119.
16. Fluit A., Wielders C., Verhoef J., Schmitz F. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J. Clin. Microbiol.*, 2001; 39 (10): 3727-3732.
17. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018; 31 (4): e00020-18.
18. Stenhem M., Ortvist A., Ringberg H., Larsson L. *et al.* Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Sweden 2000-2003, increasing incidence and regional differences. *BMC Infect. Dis.*, 2006; 6:30.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Stockholm: ECDC; 2016. ESAC-Net surveillance data November 2016. Disponibil la adresa: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-ESAC-Net%20Summary%202016_0.pdf]. Accesat la: 7.09.2020.
20. Popescu G., Șerban R., Niculcea A. *Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România*. 2015; 29-33. Disponibil la adresa: [https://www.cnsbct.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infecții-nosocomiale-1/684-consumul-de-antibiotice-rezistența-microbiană-si-infecții-nosocomiale-in-romania-2015/file]. Accesat la: 15.09.2020.
21. Buga D., Prisacari V., Berdeu I., Balica I., Sinișina I., Manica L. Situația epidemiogenă prin infecții cu *Staphylococcus* metilino-rezistent în Republica Moldova. *Sănătate publică, Economie și Management în medicină*, 2019; 4 (82): 294:299.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibil la adresa: [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017]. Accesat la: 7.09.2020.

23. Brzychczy-Wloch M., Borszewska-Kornacka M., Gulczynska E., Wojkowska-Mach J., Sulik M., Grzebyk M. *et al.* Prevalence of antibiotic resistance in multi-drug resistant coagulase-negative staphylococci isolated from invasive infection in very low birth weight neonates in two Polish NICUs. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2013; 12:41.
24. Kitti T, Seng R., Thummeepak R., Boonlao C., Jindayok T, Sitthisak S. Biofilm formation of Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci* isolated from clinical samples in Northern Thailand. *J. Glob. Infect. Dis.*, 2019; 11 (3): 112-117.
25. Rogers K, Fey P, Rupp M. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2009; 23 (1): 73-98.
26. Morgenstern M., Erichsen C., Hackl S., Mily J., Militz M., Friederichs J. *et al.* Antibiotic resistance of commensal *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci* in an international cohort of surgeons: a prospective point-prevalence study. *PLoS One.*, 2016; 11 (2): e0148437.
27. Becker K, Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014; 27 (4): 870-926.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* – 8 November 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibil la adresa: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/15-10-2018-RRA_Staphylococcus%20epidermidis%2C%20Antimicrobial%20resistance-World_ZCS9CS.pdf]. Accesat la: 08.09.2020.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC, 2018. Disponibil la adresa: [http://ecdc.europa.eu/publications-data/healthcare-associated-infections-surgical-site-infections-annual-0]. Accesat la: 17.05.2020.
30. Nicoletti G., Bonfiglio G., Bartoloni A. *et al.* Distribution and antibiotic resistance of isolates from lower respiratory tract and blood cultures from patients in three Italian intensive care units: a 2-year comparison. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2000; 15 (4): 265-269.
31. Thampi N., Showler A., Burry L., Bai A., Steinberg M., Ricciuto D. *et al.* Multicenter study of health care cost of patients admitted to hospital with *Staphylococcus aureus* bacteremia: impact of length of stay and intensity of care. *Am. J. Infect. Control.*, 2015; 43 (7): 739-44.
32. Lawes T, Edwards B, Lopez-Lozano J, Gould I. Trends in *Staphylococcus aureus* bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006-2010: retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ Open.*, 2012; 2 (3): e000797.
33. Engemann J., Carmeli Y., Cosgrove S., Fowler V., Bronstein M., Trivette S. *et al.* Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 36: 592-8
34. Catry B, Latour K, Jans B, Vandendriessche S. *et al.* Risk factors for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a multi-laboratory study. *PLoS One.*, 2014; 9 (2): e89579.
35. Arias-Ortiz P, Calderón L, Castillo J, Moreno J, Leal A. *et al.* Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multi-center matched case-control study. *Biomédica*, 2016; 36: 612-8.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Disponibil la adresa: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf]. Accesat la: 22.05.20.
37. Fluit A., Wielders C., Verhoef J., Schmitz F. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J. Clin. Microbiol.*, 2001; 39 (10): 3727-3732.
38. Vincent J, Bihari D, Suter P, Bruining H. *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 1995; 274 (8): 639-644.
39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponibil la adresa: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf]. Accesat la: 1.05.2020
40. Ray S., Das S., Suar M. Molecular mechanism of drug resistance. *Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer*, 2017; 47-110.
41. Holmes N, Tong S, Davis J, J van Hal SJ. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.*, 2015; 36 (1): 17-30.
42. Amberpet R., Sistla S., Sugumar M., Nagasundaram N., Manoharan M., Parija S. Detection of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: a preliminary report from south India. *Indian. J. Med. Res.*, 2019; 150 (2): 194-198.
43. Zhang S, Sun X, Chang W, Dai Y, Ma X. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. *PLoS One.*, 2015; 10: e0136082.
44. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997; 40 (1): 135-136.
45. Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. MMWR.*, 2002; 51: 565-567.
46. D'Costa V, McGrann K, Hughes D, Wright G. Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 2006; 311 (5759): 374-377.
47. Long K, Poehlsaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2006; 50 (7): 2500-2505.
48. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. ECDC/EMA Joint Technical Report – the bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC & EMA, 2009. Disponibil la adresa: [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-emea-joint-technical-report-bacterial-challenge-time-react]. Accesat la: 1.05.2020
49. Rubio-Terrés C., Garau J, Grau S, Martinez-Martinez L. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2010; 16 (6): 722-8.
50. Engemann J., Carmeli Y., Cosgrove S., Fowler V., Bronstein M., Trivette S. *et al.* Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 36 (5): 592-598.
51. Filice G, Nyman J, Lexau C, Lees C, Bockstedt L, Como-Sabetti K. *et al.* Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2010; 31 (4): 365-73.
52. Ben-David D, Novikov I, Mermel LA. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2009; 30 (5): 453-60.
53. Gould I. Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2006; 28 (5): 379-84.