

Ziua Europeană a Informării despre Antibiotice

O inițiativă europeană în domeniul sănătății



PromoSan-CRSPB



Ziua Europeană a Informării despre Antibiotice ZEIA – 2017 Rezistența la antimicrobiene endemică: amenințare severă pentru sănătatea publică

Sumar:

1. *Preambul*
2. *Europa 2012 – 2015: dinamica RAM la principalele tulpini rezistente*
3. *România 2012 – 2015: consum și rezistență la antibiotice*
4. *România: cauze și soluții*
5. *Concluzii*
6. *Bibilografie*

1. *Preambul*

Rezistența la antibiotice (RAM) se ridică astăzi la niveluri alarmante în toate părțile lumii. Noi mecanisme de rezistență se dezvoltă și se răspândesc la nivel global, amenințând capacitatea specialiștilor de a trata bolile infecțioase comune. Infecții precum pneumonia, tuberculoza, bolile sângelui și gonoreea – ajung uneori aproape imposibil de tratat, din cauza antibioticelor devenite treptat ineficiente.

Atunci când antibioticele pot fi procurate fără prescripție medicală pentru uzul uman sau veterinar, apariția și răspândirea rezistenței se agravează. În țările fără ghiduri standard de tratament sau cu ghiduri ignorate de specialiști, antibioticele sunt adesea supra-prescrise și utilizate excesiv de către public [1].

*

Din 2008 ECDC coordonează celebrarea pe 18 noiembrie a **Zilei Europene a Informării despre Antibiotice (ZEIA)**, ținând sporirea prudenței în utilizarea antibioticelor pentru a combate rezistența la antimicrobiene (RAM) – inamic major al sănătății publice mondiale. În anul 2017 are loc ediția 10 în contextul în care RAM rămâne o problemă stringentă de sănătate publică în toată Europa, în ciuda eforturilor de control asumate în ultima decadă.

ZEIA 2017 relansează pledoaria în favoarea utilizării prudente a antibioticelor pentru a împiedica infecțiile comune și leziunile minore să ucidă iarăși în viitorul apropiat.

Tema campaniei, “*Administrarea antibioticelor: întotdeauna precedată de o recomandare medicală*”, reamintește singurul mod în care trebuie administrate antibioticele pentru a le păstra eficiența [1].

Sloganul ZEIA 2017 “*Utilizați prudent antibioticele, în interesul Dvs. și al sănătății publice!*” iluminează singura cale pentru reducerea consumului acestor medicamente, în prezent excesiv de ridicat în Europa și mai ales în țara noastră.

2. Europa 2012 – 2015: dinamica RAM la principalele tulpini rezistente

Există din păcate puține îmbunătățiri în 2015 față de situația raportată în 2014 (actualmente, odată cu accentuarea RAM, evaluările de mai jos pot fi considerate depășite).

Pentru a face față acestei situații alarmante World Health Assembly a adoptat în mai 2015, **Planul Global de Acțiune privind Rezistența la Antimicrobiene**. Planul de acțiune recunoaște importanța unor sectoare, precum: medicina umană și veterinară, agricultura, mediul financiar, protecția consumatorilor și ia în considerație resursele variate pe care națiunile le au la îndemână pentru combaterea RAM, cât și factorii economici care descurajează comercializarea sub noi denumiri a unor antimicrobiene clasice de către industria farmaceutică.

Obiectivele Planului, detaliate în Informarea privind celebrarea ZEIA 2017, sunt centrate pe creșterea gradului de conștientizare și înțelegere a rezistenței antimicrobiene, atât la nivelul profesional cât și la cel al publicului larg [1].

*

Se estimează că infecțiile cauzate de bacteriile prezentând RAM continuă să provoace anual circa 25 000 decese pe continentul european [2].

Dincolo de decesele evitabile, extra-costurile de asistența medicală și pierderile economice de pe urma incapacității de muncă sunt estimate la cel puțin 1,5 miliarde euro.

Replica comunității internaționale față de endemia RAM constă în faptul că actualmente toate cele 28 de state membre UE + Islanda și Norvegia participă la EARS-Net - cel mai mare sistem de supraveghere a RAM finanțat din fonduri publice în Regiunea Euro-OMS. Majoritatea acestora raportează în mod regulat date RAM pentru bacteriile și grupurile de antibiotice aflate sub supraveghere.

*

Principalele tulpini rezistente în UE/SEE

Klebsiella pneumoniae

În 2015, cele 30 de țări au raportat 21 871 tulpini izolate de *Klebsiella pneumoniae* beneficiind de informații valide AST (Antimicrobial Susceptibility Testing) privind fluorochinolonele, cefalosporinele de generația III și aminoglicozidele. Numărul de izolate raportate de țări a variat între 35 și 2324.

În 2015 procentele naționale de izolate rezistente au variat de la zero (Islanda) până la 63,3% (Slovacia).

Evoluțiile pentru perioada 2012-2015 au fost calculate pentru 29 de țări care au raportat cel puțin 20 izolate pe an, pe parcursul întregii perioade de patru ani. Media ponderată pe populație a rezistenței combinate a *K. pneumoniae* la antimicrobienele menționate a prezentat creștere semnificativă, de la 17,7% în 2012 la 18,6% în 2015.

În timp ce în Finlanda există indicii privind o tendință de creștere semnificativă, scăderi semnificative s-au observat în Danemarca, Germania, Grecia, Ungaria și Lithuania [2].

Ca și în 2012, România 2015 rămâne în clasa procentelor ridicate: 25% - 50% [3].

În 2015, cele 30 de țări EARS-Net au raportat 21 749 izolate beneficiind de informații AST pentru carbapeneme (doripenem, imipenem sau meropenem). Numărul de izolate cu date AST a variat între țări de la 35 la 2 244.

Procentele de izolate rezistente au variat în 2015 de la zero (Danemarca, Estonia, Finlanda, Islanda, Lithuania, Luxemburg și Suedia) până la 61,9% (Grecia).

Evoluțiile pentru perioada 2012-2015 au fost calculate pentru 29 de țări care au raportat anual cel puțin 20 izolate pe întreaga perioadă de 4 ani. Media ponderată pe populație a rezistenței *K. pneumoniae* la carbapeneme a prezentat creștere semnificativă de la 6,2% în 2012 la 8,1% în 2015.

Creșteri în intervalul 2012-2015 au prezentat Croația, Portugalia, Spania și România – semnificative pentru primele trei. Ungaria și Slovacia au înregistrat dinamici descrescătoare, semnificativă pentru Ungaria [2].

În România există o tendință de creștere în interiorul clasei 10% - 25%, care nu atinge însă pragul de semnificație [3].

Escherichia coli

În 2015, cele 30 de țări au raportat 89 839 izolate E. coli deținând informații valide AST pentru cefalosporine de generația III (cefotaxima, ceftriaxona sau ceftazidima). Numărul de izolate analizate de țări a variat de la 123 la 11 051.

Procentele naționale de izolate rezistente a variat în 2015 de la 1,7 % (Islanda) până la 38,5% (Bulgaria).

Dinamica globală pentru perioada 2012-2015 cuprinde toate cele 30 de țări, ce au raportat date pentru cel puțin 20 de izolate pe an, pe parcursul întregului interval de patru ani. Media ponderată pe populație a rezistenței E.coli la cefalosporine generația III a crescut în mod semnificativ, de la 11,9% în 2012 la 13,1% în 2015.

Belgia, Croația, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lithuania, Norvegia, Portugalia, Slovenia și Suedia au înregistrat dinamici semnificativ crescătoare. Descreșteri semnificative s-au observat în Spania și UK; pentru Grecia și Portugalia, tendințele descrescătoare nu au fost semnificative [2].

România, împreună cu Italia, Bulgaria și Slovacia descriu dinamici în interiorul grupei defavorabile 25% - 50%, cu creștere semnificativă pentru Italia [3].

În privința rezistenței combinate la fluorochinolone (ciprofloxacin, levofloxacin sau ofloxacin), în 2015 cele 30 de țări au raportat 89 850 izolate E.coli deținând informații valide AST. Numărul de izolate raportate de țări a variat de la 123 la 10 998.

Procentele naționale de izolate rezistente a variat de la 6,8% (Islanda) până la 45,5% (Cipru).

Dinamica globală pentru perioada 2012-2015 cuprinde toate cele 30 de țări, ce au raportat date pentru cel puțin 20 de izolate pe an, pe parcursul întregului interval de patru ani. Media ponderată pe populație în UE/SEE a rezistenței E.coli la cefalosporine generația III a crescut în mod semnificativ, de la 11,9% în 2012 la 13,1% în 2015.

Belgia, Croația, Italia, Letonia, Lithuania și Slovenia au înregistrat dinamici semnificativ crescătoare. Descreșteri semnificative s-au observat în Danemarca, Germania, Olanda și Spania. Pentru Suedia descreșterea nu a fost semnificativă (din cauza numărului mic de laboratoare raportoare în toți cei 4 ani).

Dinamicile din România, Polonia, Bulgaria, Spania și Portugalia s-au încadrat în clasa defavorabilă 25% - 50% [2].

În privința rezistenței combinate la carbapeneme (doripenem, imipenem sau meropenem) în 2015, cele 30 de țări au raportat 86 200 izolate E.coli deținând informații valide AST. Numărul de izolate raportate de țări a variat de la 123 la 10 481.

E. coli cu rezistență la carbapeneme rămâne, din fericire, destul de rară în Europa: media ponderată pe populație în UE/SEE a rezistenței E.coli la carbapeneme a fost de 0,1%, staționară între 2012 și 2015.

23 de țări au raportat procente de rezistență <0,01% în 2015, în timp ce nivele >1% au fost raportate doar de România (1,9%) - cu indicii de creștere semnificativă pe intervalul 2012-2015 și de Grecia (1,2%). Dinamici semnificativ scăzătoare în 2012-2015 s-au înregistrat în Bulgaria, Italia și Slovacia [2].

Staphylococcus aureus

În 2015 cele 30 de țări au raportat 45 364 izolate cu informații AST/moleculare suficiente în privința MRSA. Procentele naționale de izolate MRSA raportate în 2015 au variat de la 0 % (Islanda) până la 57,2% (România).

Dinamica globală pentru perioada 2012-2015 cuprinde toate țările EARS-Net, care au analizat cel puțin 20 de izolate pe an. Media ponderată pe populație a MRSA a continuat să scadă semnificativ de la 18,8% în 2012 la 16,8% în 2015.

Dinamici semnificativ crescătoare au fost înregistrate în Slovacia, în timp ce Belgia, Franța, Germania, Irlanda, Polonia, Portugalia și UK au înregistrat descreșteri semnificative. Pentru Belgia, scăderea nu a fost semnificativă.

În 2015, România se găsea în poziția cea mai defavorabilă cu 57,2% izolate cu MRSA [2].

Pseudomonas aeruginosa

În 2015, cele 30 de țări au raportat 21 871 izolate *P. aeruginosa* beneficiind de informații AST privind rezistența combinată la cel puțin trei grupe de antimicrobiene dintre care piperacilina cu tazobactam, ceftazidima, florochinolona, aminoglicozide și carbapeneme.

Media ponderată pe populație în UE/SEE a fost de 12,9% în 2015. Procentele naționale de izolate rezistente au variat de la zero (Islanda și Estonia) până la 66% (România).

Dinamica globală nu a arătat vreo tendință de schimbare semnificativă de-a lungul ultimilor ani. Pe intervalul 2012 – 2015, Croația, Polonia, România ($\geq 50\%$ în 2015) și Spania au înregistrat creșteri semnificative, în timp ce Austria, Belgia, Franța, Grecia, Irlanda, Italia și Portugalia au înregistrat dinamici descrescătoare. Totuși pentru Belgia, Italia și Portugalia, dinamicile descrescătoare nu au fost semnificative (din cauza numărului mic de laboratoare raportoare în toți cei 4 ani) [2].

Acinetobacter species

În 2015, 30 de țări au analizat 4 898 izolate deținând informații AST suficiente pentru a determina rezistența combinată la fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme. Numărul de izolate cu AST a variat între țări de la 1 la 943.

Procentele de rezistență combinată în țările care au raportat peste 10 izolate au variat de la zero (Belgia și UK) până la 87,0 % (Croația).

Dinamicile pentru perioada 2012–2015 a fost calculată pentru 14 țări care au raportat cel puțin 20 de izolate/an în acest interval de 4 ani. Creșteri semnificative au fost înregistrate în 8 țări (Bulgaria, Cipru, Grecia, Ungaria, Norvegia, Polonia, România ($\geq 50\%$ în 2015) și Slovenia, în timp ce Italia și Portugalia au înregistrat dinamici semnificativ scăzătoare [2].

3. România 2012 – 2015: consum și rezistență la antibiotice

Conform studiului CARMIN [4] consumul total de antibiotice (AB) în România în anul 2015 a rămas extrem de mare și caracterizat de accentuarea utilizării preferențiale a antibioticelor cu risc de a selecta rezistență bacteriană și de a induce infecții severe, precum cele determinate de *Clostridium difficile*.

Nivelul consumului total de AB în 2015 a fost de 34,33 DDD/1000 loc/zi, reprezentând o creștere cu 6,5% față de anul 2014 prezentând o dinamică semnificativ crescătoare pentru perioada 2011-2015; la nivel european această valoare a consumului ne plasează pe locul al 2-lea, în urma Greciei.

Față de UE/SEE, dinamica 2011-2015 pentru AB - J01 în RO prezintă o tendință de creștere față de o relativă staționaritate în UE/SEE. În anul 2015, consumul antibioticelor din categoria J01 în România depășea cu 48,7% media europeană.

*

Principalele grupe de antibiotice utilizate în 2015 au fost penicilinele – 54,65%, cefalosporinele – 15,4% și chinolonele – 10,3%. În valori absolute, conform ESAC-Net subcategoriile de antibiotice cu cel mai ridicat consum în România au fost reprezentate de: peniciline (J01C) – 18,76 DDD/1000 loc/zi; alte beta-lactamine (cefalosporine, carbapeneme) (J01D) – 5,29 DDD/1000 loc/zi; chinolone (J01M) – 3,53 DDD/1000 loc/zi.

Din totalul penicilinelor utilizate în 2015, 54% sunt cuplate cu inhibitori de betalactamaze (mai ales amoxicilină-acid clavulanic), cu spectru mai larg față de celelalte; datele ESAC-Net ne-au plasat pe locul doi în Europa la consumul acestui grup de peniciline (după Italia).

În 2015 valoarea consumului raportată la numărul de locuitori a depășit semnificativ media europeană, fiind al doilea cel mai ridicat după Franța.

Dinamica utilizării penicilinelor în 2011-2015 este relativ staționară la nivele mari.

În privința consumului de carbapeneme, acesta a fost în 2015 de 0,054 DDD/1000 loc/zi, în creștere constantă în ultimii ani până la nivelul de 2,33 ori față de anul 2011, dar – situație mai rară - sub media UE/SEE; 2015 este primul an în care nivelul consumului atinge media UE/SEE, datorită descreșterii celei din urmă [4].

*

Probleme semnalate drept majore privind RAM în 2015:

a) MRSA s-a găsit în 60,4% din totalul tulpinilor de Staphylococcus aureus; pentru al patru-lea an consecutiv se înregistrează cel mai ridicat nivel al MRSA din EARS-Net: 3,5 ori mai ridicat față de media ponderată aferentă [4].

b) În privința RAM a cocilor Gram pozitivi, Enterococcus faecium devine rezistent la glicopeptide; în 2015 s-a raportat al doilea nivel după Irlanda.

c) Pentru bacilii Gram-negativi rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne extrem de frecventă: pentru Pseudomonas aeruginosa 62,6% rezistență la carbapeneme și 57% MRD – locul I în EARS-Net), pentru Acinetobacter baumannii rezistența la carbapeneme a fost de 82,1% (al 3-lea loc EARS-Net), iar pentru Klebsiella pneumoniae rezistența la carbapeneme a crescut la 35,8% (al 2-lea loc în EARS-Net).

d) MRD a principalelor Enterobacteriaceae (Escherichia coli și Klebsiella pneumoniae) s-a menținut la nivel ridicat: 10,4%, respectiv 46,1% (al 6-lea și respectiv al 3-lea nivel în EARS-Net).

Diferențele regionale 2015 privind RAM (meticilină și rifampicină) la Staphylococcus aureus (SA) s-au bazat pe analiza a 173 izolate din Transilvania și Banat, 118 izolate din Moldova și 197 izolate din București. Ordinea gravității a fost Transilvania și Banat, București, Moldova.

În privința RAM (MDR, precum și rezistența separată la fluorochinolone, cefalosporine de generația a 3-a și carbapeneme) la Klebsiella pneumoniae, diferențele regionale 2015 s-au bazat pe analiza a 153 izolate din Transilvania și Banat, 46 izolate din Moldova și 120 izolate din București. Ordinea gravității este aceeași cu cea constatată pentru SA.

În privința dinamicii MRSA pe 2012-2015, chiar dacă nu s-a putut identifica o creștere semnificativă în acest interval, nivelul MRSA în România rămâne cel mai ridicat înregistrat în statele europene participante la EARS-Net, depășind de 3,5 ori media ponderată a MRSA.

Însfârșit, dinamica 2012 - 2015 a rezistenței Klebsiellei pneumoniae la combinații AB multiple (MDR) și la carbapeneme a prezentat creștere urmată de staționaritate pentru carbapeneme și relativă staționaritate pentru MDR (exceptând saltul din 2014). Totul la nivele semnificativ superioare celor din UE/SEE [4].

*

Sumarizând, în România utilizarea antibioticelor continuă să fie excesivă.

În spitalele participante la colectarea de date în acest domeniu pentru perioada 2012 -2015, prescrierea de antibiotice apare exagerată și/sau eronată, iar măsurile de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale sunt insuficiente/ineficiente.

În ciuda avertizărilor recente privind creșterea alarmantă a îmbolnăvirilor determinate de Clostridium difficile și semnalarea tot mai frecventă a infecțiilor cu germeni multirezistenți, se continuă utilizarea preferențială a categoriilor de antibiotice cu spectru larg și a celor puternic inductoare de dismicrobisme, în detrimentul celor cu spectru îngust. Scăderea utilizării de cefalosporine și chinolone a fost ne semnificativă. Se semnalează un nivel foarte redus de utilizare a antibioticelor ”urinare”.

Consecința a celor de mai sus, evidențele disponibile indică un nivel foarte ridicat al rezistenței la antibiotice - unul dintre cele mai ridicate din Europa.

4. România: cauze și soluții

Această situație critică (care, vom vedea mai jos, ar putea fi și mai gravă) este pusă de studiul CARMIN [4] pe seama următoarelor:

- insuficienta informare și/sau mentalitatea eronată la nivelul populației generale privind rolul, beneficiile și riscurile administrării de antibiotice;
- prescrieri excesive, atât în spital cât și în ambulatoriu;
- accesibilitatea încă relativ facilă la antibiotice, cu nerespectarea reglementărilor privind eliberarea lor doar pe bază de prescripție.

Evenimentul nefericit din octombrie 2015 (Colectiv) a decopertat dimensiunea catastrofală a infecțiilor asociate asistenței medicale în țara noastră. Pacienții transferați în străinătate au fost catalogați adesea “bombe cu bacterii” pentru spitalele din occident care însele se confruntă cu asemenea probleme.

Până în 2015 se raporta oficial un număr extrem de redus de infecții asociate asistenței medicale ceea ce a reprezentat o barieră importantă în cunoașterea dimensiunilor și caracteristicilor reale ale acestui fenomen în România [4].

Un prim pas de corectare a situației a fost introducerea sistemului național de supraveghere al infecțiilor cu *Clostridium difficile*.

Soluția pe termen lung este însă elaborarea și implementarea unei strategii cuprinzătoare, cu intervenții dedicate fiecărei verigi a procesului de generare și multiplicare a infecțiilor nozocomiale: precum abordarea în echipă multidisciplinară, aplicarea unei politici stricte de utilizare judicioasă a antibioticelor și dezinfectantelor, sporirea bugetelor specifice și a personalului dedicat (epidemiologi), formare profesională continuă pentru profesioniștii din domeniul medical uman sau veterinar [4].

Un rol de seamă revine educării și conștientizării publicului larg prin intermediul rețelei de promovarea sănătății, ce trebuie să privească acest obiectiv ca un aspect esențial al misiunii sale.

Însfârșit trebuie să întărească supravegherea, controlul, disponibilizarea (ilegală) a antibioticelor prin farmacii altfel decât prin prescriere medicală.

5. Concluzii

Rezistența antimicrobiană continuă să reprezinte o amenințare serioasă pentru sănătatea publică în Europa.

Ca și în anii precedenți, situația privind RAM în **Uniunea Europeană/Spațiul Economic European** prezintă variații largi în funcție de specia bacteriană, de grupul antimicrobian și de regiunea geografică. Astfel, în general procentele de rezistență mai scăzute au fost raportate de țările din nord, iar procente mai mari de țările din sudul și estul Europei. Rezistența la bacteriile Gram-pozitive (precum *Staphylococcus aureus*) prezenta în 2015 un model de distribuție mai nuanțat față de situația sugerată mai sus cu extindere către Europa Centrală și Peninsula Iberică.

Dinamica medie în UE/SEE de-a lungul intervalului 2012-2015 în privința rezistenței la cefalosporine de generație a treia atât în cazul *Escherichia coli*, cât și în cazul *Klebsiella pneumoniae*, a prezentat alura semnificativ crescătoare.

Numai în privința MRSA, procentul mediu ponderat al populației UE/SEE a continuat să scadă în ultimi patru ani.

*

Consumul total de antibiotice în **România** în anul 2015 a rămas extrem de mare și caracterizat de accentuarea utilizării preferențiale a antibioticelor cu risc de a selecta rezistență bacteriană și de a induce infecții severe, precum cele determinate de *Clostridium difficile*.

Astfel, nivelul consumului de AB în 2015 a fost în creștere cu 6,5% față de anul 2014, confirmând tendința crescătoare pentru perioada 2011-2015 și plasându-ne pe locul al 2-lea cel mai defavorabil, după Grecia. Principalele grupe de antibiotice utilizate au fost penicilinele, cefalosporinele și chinolonele; carbapenemele au fost utilizate sub nivelul mediu UE/SEE.

Probleme semnalate drept majore în privința RAM: a) pentru al patrulea an consecutiv se înregistrează cel mai ridicat nivel al MRSA din EARS-Net; b) între cocii Gram pozitivi, *Enterococcus faecium* devine rezistent la glicopeptide: locul II EARS-Net în 2015; c) între bacilii Gram-negativi rezistența extinsă (inclusiv la carbapeneme) rămâne extrem de frecventă pentru *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* și *Klebsiella pneumoniae*; d) MRD a principalelor Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) s-a menținut la nivel ridicat.

În 2015 RAM a *K. pneumoniae* (MDR sau la fluorochinolone sau la cefalosporine generația a 3-a sau la carbapeneme) și a *Staphylococcus aureus* (la meticilină sau la rifampicină) defavorizează în ordine descrescătoare Transilvania & Banatul, Bucureștiul și Moldova.

*

Corectarea acestei situații critice a României depinde în opinia specialiștilor de măsuri menite să contracareze cauze precum: insuficienta informare și/sau mentalitatea eronată la nivelul populației

generale privind rolul, beneficiile și riscurile administrării de antibiotice; prescrieri excesive, atât în spital cât și în ambulatoriu; accesibilitatea încă relativ facilă la antibiotice, cu nerespectarea reglementărilor privind eliberarea lor doar pe bază de prescripție.

Un rol de seamă revine educării și conștientizării publicului larg prin intermediul rețelei de promovarea sănătății, ce trebuie să privească acest obiectiv ca un aspect esențial al misiunii sale.

6. Bibliografie

- [1]. Site-ul oficial OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>)
- [2]. *** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Stockholm, January 2017: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- [3]. *** Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union EARS-Net surveillance data. Nov 2016: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016_0.pdf
- [4]. Popescu G A, Șerban R, Niculcea A. Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România - 2015 (CARMIN ROMÂNIA 2015). Publicat în 11 Mai 2017: <http://cnscbt.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infectii-nosocomiale-1/684-consumul-de-antibiotice-rezistenta-microbiana-si-infectii-nosocomiale-in-romania-2015/file>