

# SUPRAVEGHEREA ANTIBIOTICOREZISTENȚEI

## *Antimicrobial resistance surveillance*

Prep. Univ. Dr. Liana-Cătălina Gavriliu, Conf. Dr. Gabriel-Adrian Popescu

INBI „Prof. Dr. Matei Balș“, UMF „Carol Davila“, București

### REZUMAT

În condițiile creșterii nivelului rezistenței germenilor la antimicrobiene, datele oferite de sistemele de supraveghere a antibioticorezistenței permit stabilirea unor recomandări terapeutice adaptate particularităților locale. Există multiple strategii pentru a obține profilurile de rezistență la antibiotice, care diferă prin locul testării (laboratoare clinice, centre de referință) și prin intensitatea activității de testare (activitate curentă, studii special dedicate unei probleme punctuale). Punerea în practică a unui astfel de sistem de supraveghere a antibioticorezistenței presupune depășirea unor dificultăți de ordin practic și tehnic. Acest articol își propune trecerea în revistă atât a modalităților de colectare a datelor de rezistență a germenilor la antibiotice, cât și a problemelor ce pot să apară în implementarea unui astfel de program.

**Cuvinte-cheie:** supravegherea antibioticorezistenței, laboratoare clinice, centre de referință

### ABSTRACT

Because of the increasing level of antimicrobial resistance, the antimicrobial resistance surveillance systems may offer useful information for treatment guidelines, based on local resistance data. There are many strategies by which an antimicrobial resistance surveillance program can collect and test clinical specimens, depending on the place where the antimicrobial susceptibility tests are performed (clinical laboratories, reference centers) and on the level of the testing activity (every day laboratory activity, special studies for specific problems...). But in order to put into practice such a surveillance system, some practical and technical difficulties have to be solved. The purpose of this paper is to highlight the methods used for antimicrobial resistance data collection and the problems that need to be solved in the process of the implementation of such a program.

**Key words:** antimicrobial resistance surveillance, clinical laboratories, reference centers

Monitorizarea rezistenței germenilor la antibiotice se referă la colectarea sistematică, analiza și diseminarea datelor privind această problemă, cu scopul de a identifica tendințele evoluției rezistenței și de a stabili necesitatea instituirii unor intervenții menite a o limita; ea se poate efectua la nivel local (instituțional), regional, național sau global. Din punct de vedere al suportului financiar, există patru modalități de punere în practică a unui sistem de supraveghere a antibioticorezistenței:

- prin intermediul instituției guvernamentale;

- prin proiecte de cercetare cu finanțare publică;
- prin activitatea societăților științifice medicale;
- prin finanțare privată din partea companiilor farmaceutice.

În unele state au fost realizate progrese în supravegherea rezistenței la antibiotice cu ajutorul simultan al mai multor astfel de surse de finanțare. Totuși, având în vedere volumul limitat al resurselor financiare și umane disponibile, este necesară definirea priorităților de sănătate publică pentru

Adresă de corespondență:

Prep. Univ. Dr. Liana-Catalina Gavriliu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul. Eroilor Sanitari, Nr. 8, București  
e-mail: lianagavriliu@yahoo.com

selectarea și ierarhizarea obiectivelor și a activităților unui program național de monitorizare a rezistenței germeilor la antibiotice.

Obiectivele unui astfel de program pot fi structurate astfel:

- caracterizarea profilurilor de rezistență ale principalilor germeni patogeni;
- identificarea promptă și investigarea alertelor legate de apariția unor noi rezistențe;
- ghidarea elaborării de recomandări terapeutice;
- evaluarea impactului terapiei antibiotice și a intervențiilor de limitare a infecțiilor asupra incidenței acestora și a ratelor de succes clinic;
- consolidarea capacității de diagnostic microbiologic și a infrastructurii naționale de boli transmisibile prin îmbunătățirea continuă a calității acestor activități.

Toate aceste obiective pot conduce la atingerea scopurilor unei strategii de restrângere a rezistenței la nivel național: îmbunătățirea calității îngrijirilor ce se acordă pacienților, răspuns prompt la noi probleme ce pot apărea, înțelegerea procesului prin care rezistența germeilor la antibiotice apare și se răspândește la nivel național.

## PREMISELE SISTEMELOR DE SUPRAVEGHERE

Punerea în practică a unui sistem de supraveghere impune depășirea unor dificultăți tehnice, principalele probleme de rezolvat fiind:

1. Definirea problemei prin stabilirea germeilor și a focarelor septice de supravegheat

Aceasta implică analizarea problemelor cu impact asupra sănătății publice identificând:

- sindroamele infecțioase cu incidență mare în regiunea unde urmează a fi desfășurat programul pentru a le determina etiologiile frecvente și sensibilitatea la antibiotice a respectivilor germeni;
- sindroamele infecțioase în care sunt implicați germeni cu potențial ridicat de selectare a rezistenței;
- sindroamele infecțioase asociate cu o rată ridicată a letalității.

În anul 2002 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a indicat sindroamele infecțioase pentru care ar fi utilă această supraveghere și germeii ce ar trebui monitorizați pentru fiecare (1):

- Boli diareice acute: *Shigella dysenteriae*
- Pneumonii: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

- Infecții sistemice comunitare: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*
- Meningite: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*
- Uretrită/Vaginită: *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecții urinare: *Escherichia coli*
- Infecții postoperatorii: *Staphylococcus aureus*
- Infecții nosocomiale: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*

În același context, OMS a indicat și un set de antibiotice pentru testarea fiecăruia dintre acești germeni (1), el putând fi completat în funcție de particularitățile antibioticorezistenței pentru zona respectivă și de antibioticele existente doar în anumite regiuni. Pentru eficientizarea acestei acțiuni este indicată selectarea unui număr mic de antibiotice ce urmează a fi testate pentru fiecare germene:

- *Streptococcus pneumoniae*: oxacilină, ampicilină, macrolide, fenicoli, cotrimoxazol (posibil de adăugat cicine)
- *Staphylococcus aureus*: peniciline, oxacilină (posibil de adăugat pentru tulpinile comunitare macrolid, clindamicină, cotrimoxazol, cicine)
- *Neisseria meningitidis*: penicilină, fenicoli
- *Neisseria gonorrhoeae*: peniciline, cicine, ciprofloxacina, ceftriaxonă
- *Shigella dysenteriae*: ampicilină, fenicoli, chinolone, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)
- *Salmonella typhi*: ampicilină, fenicoli, TMP/SMX, ciprofloxacina, ceftriaxonă
- *Haemophilus influenzae*: ampicilină, macrolid, cicine, TMP/SMX
- *Escherichia Coli*: ampicilină, TMP/SMX, gentamicină (posibil de adăugat ciprofloxacina, ceftriaxonă)
- *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*: gentamicină, ceftazidim (carbapenem, ciprofloxacina)

Ulterior trebuie decis pentru care dintre sindroamele clinice sau germeni se va efectua o supraveghere extinsă și pentru care se va utiliza un sistem santinelă, în funcție de incidența problemei și de resurse.

2. Stabilirea instrumentelor de lucru:

a) Colectarea datelor se poate realiza folosind informațiile furnizate de bazele de date ale spitalelor, cu câteva atenționări. Este necesară eliminarea

duplicatelor (aceeași tulpină izolată de la același pacient într-un anumit interval scurt de timp, chiar dacă ea provine din focare diferite). De asemenea, e utilă colectarea concomitentă de date clinice pentru a putea determina dacă există elemente ce ar putea explica izolarea unei tulpini rezistente și dacă este vorba de o infecție comunitară sau nosocomială. Pentru a limita erorile legate de expertiza insuficientă, vor fi excluse datele furnizate de laboratoare care testează mai puțin de 10 tulpini din respectiva specie bacteriană într-un an.

b) Colectarea datelor bacteriologice impune stabilirea clară a metodologiei de testare și sistemul de interpretare a datelor bacteriologice, pentru a evita situațiile în care o tulpină bacteriană ar putea fi încadrată uneori drept „S”, alteori drept „R”. Privitor la această situație, există în literatura medicală numeroase descrieri ale unor discordanțe privind rezultatele testării aceluiași izolat prin metode diferite (semiautomate, difuzie cu discuri, E-test, microdiluții). Spre exemplu, o tulpină de stafilococ auriu meticilinerezistent raportată inițial drept vancomicino-sensibilă în urma testării cu două sisteme automate a fost ulterior găsită rezistentă la vancomicină utilizând microdiluțiile și E-testul (2). O altă explicație a acestei situații este legată de diferențe între valorile prag ale rezistenței unei anumite specii bacteriene stabilite de diverse instituții: CLSI (SUA), BSAC (Marea Britanie), CASFM (Franța) sau altele; acest lucru este explicat de modalități diferite de definire a valorilor prag (prin analiza distribuției valorilor CMI, prin corelația cu mutații de rezistență; prin rata de atingere a parametrilor farmacodinamici doriți pentru eficiența clinică, prin corelația cu rata succesului clinic) și prin existența unor baze de date diferite chiar atunci când se recurge la aceeași metodă de definire.

c) Stabilirea și respectarea unui anumit ritm de colectare a datelor. Decalajul între colectare și analiză nu ar trebui să depășească 12 luni pentru a nu fi întârziate excesiv măsurile determinate de o modificare semnificativă a rezistenței (ajustarea recomandărilor terapeutice, metode de control).

d) Prelucrarea rezultatelor ce permite stabilirea unor tendințe evolutive a antibioticorezistenței germinilor.

e) Valorificarea informațiilor obținute implică:

- analizarea tendințelor de evoluție a rezistenței la antibiotice a anumitor germeni la categorii aparte de pacienți ar putea determina recomandări de terapie/antibioprofilaxie diferite pentru infecții nosocomiale versus infecții comunitare, infecții la pacienți imunodeprimați.

- analizarea tendințelor multianuale de evoluție a rezistenței la antibiotice;
  - corelarea datelor de rezistență cu cele de consum de antibiotice și elaborarea unor recomandări terapeutice locale sau regionale, bazate pe situația particulară descrisă.
3. În privința realizării supravegherii rezistenței la antibiotice, OMS consideră eficientă o atitudine care să includă:
- inițierea unei rețele cu un număr redus de centre și extinderea sa ulterioară;
  - coordonarea rețelei dintr-un singur centru (1).

### TIPURI DE SISTEME DE SUPRAVEGHERE A REZISTENȚEI BACTERIENE

Există o varietate de strategii prin care un program de supraveghere poate colecta și testa probele clinice. În practică, acestea pot fi asociate în scopul obținerii unei imagini de ansamblu cât mai adecvată realității dintr-o anumită zonă analizată:

#### 1. Supravegherea pentru semnalarea apariției de tulpini bacteriene din specii cu importanță clinică care au probleme de rezistență neașteptată

Pentru fiecare stat este importantă existența a cel puțin unui sistem care să identifice apariția unor noi rezistențe, să le confirme și ulterior să disemineze informațiile către autoritățile naționale, clinicieni, microbiologi, comunitatea științifică internațională. Evidențierea unei asemenea situații poate avea un impact global – când respectivul profil de rezistență este descris pentru prima dată (de exemplu rezistența la fluorochinolone a *Salmonella typhi*, rezistența la vancomicină a *Staphylococcus aureus*), alteori un impact național sau regional (de exemplu identificarea într-o anumită regiune a primelor cazuri de *E.Coli* producătoare de ESBP, sau de enterococi rezistenți la vancomicină). Acțiunile ce pot fi întreprinse ca urmare a acestei supravegheri includ intervenții de limitare a răspândirii tulpinilor rezistente, programe educaționale pentru clinicieni și microbiologi, organizarea de studii țintite pentru o caracterizare completă a tulpinii nou evidențiate.

Avantajele unui astfel de sistem sunt legate de costuri reduse, de faptul că se bazează în principal pe microbiologi informați și motivați în a descoperi elemente cu importanță mare pentru sănătatea publică. Limita acestui tip de sistem de supraveghere este că, deși documentează prezența unei tulpini cu probleme de rezistență deosebită, nu furnizează date despre gradul extinderii acestei probleme și de

aceea nu poate fundamenta recomandări de terapie antibacteriană.

## 2. Supravegherea probelor microbiologice din laboratoarele clinice

În desfășurarea activității lor de rutină, laboratoarele procesează un număr mare de probe biologice, pentru a veni în ajutorul clinicienilor în deciziile terapeutice. Autoritățile naționale se pot folosi de avantajele pe care le oferă această resursă pentru atingerea obiectivelor de sănătate publică.

Avantajul acestui tip de supraveghere este dat de faptul că evaluarea sistematică a unor date generate de activitatea curentă oferă informații valoroase privind tendințele evolutive ale bolilor și ale rezistenței germinilor, permite identificarea și caracterizarea unor probleme neașteptate (legate de calitatea testelor de laborator, focare epidemice intraspitalicești, noi fenotipuri de rezistență), permite monitorizarea tendințelor evolutive ale rezistenței germinilor la antibiotice pe termen lung. Astfel de sisteme sunt relativ necostisitoare și ușor de menținut, întrucât nu solicită alocarea de resurse suplimentare pentru testarea sensibilității bacteriene sau pentru colectarea de date clinice, folosind rezultatele furnizate de laboratoare așa cum există ele.

Dezavantajele apar deoarece datele furnizate de activitatea curentă au un grad de acuratețe variabil (metodele de testare sunt uneori diferite între laboratoare sau în cadrul aceluiași laborator în perioade diferite) și nu sunt de regulă însoțite de date clinice care să permită fundamentarea de recomandări terapeutice pentru diverse sindroame infecțioase; de asemenea, erorile apărute în modalitățile de colectare a datelor sunt frecvente.

Un exemplu de astfel de sistem de supraveghere este EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), proiect cu finanțare publică la care participă 28 de țări europene (inclusiv România), ce colectează date privind rezistența la antimicrobiene pentru șapte bacterii izolate din infecții invazive (hemoculturi, lichid cefalorahidian) cu impact semnificativ asupra sănătății publice: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* (3).

Pe lângă acest proiect european complex, s-au desfășurat pe plan mondial și alte programe care au monitorizat rezistența la antibiotice a mai multor germeni răspunzători de variate patologii infecțioase la om. Unul dintre acestea este programul MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), ce reprezintă o rețea globală de

supraveghere a rezistenței germinilor la antibiotice, cu finanțare privată, inițiată în anul 1997, care s-a extins treptat, astfel încât în anul 2008 la el participau peste 100 de centre din Europa, America de Nord și de Sud și din Asia. Programul monitoriza activitatea *in vitro* a meropenemului și a altor antibiotice cu spectru larg (4). Programul SENTRY (5), cu finanțare privată, a fost inițiat în anul 1997, scopul său fiind monitorizarea rezistenței germinilor izolați din variate infecții nozocomiale și comunitare la antibiotice: bacteriemii, infecții respiratorii comunitare (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*), pneumonii nozocomiale, infecții cutanate și de țesuturi moi, infecții urinare la pacienți spitalizați, iar din anul 2001 a inclus ca obiective suplimentare monitorizarea rezistenței germinilor izolați din infecții gastro-intestinale și a streptococului beta-hemolitic. La acest proiect au participat țări din America de Nord și Sud, Europa, Asia-Oceania.

## 3. Supraveghere țintită a situațiilor prioritare în laboratoarele clinice

Uneori este recomandat ca, pentru situații clinice cu o incidență ridicată, să se recurgă la programe speciale de colectare a datelor prin eșantionare (de exemplu, studierea semestrială a rezistenței agenților etiologici implicați în infecții necomplicate de tract urinar la femeile tinere). Pentru acest tip de supraveghere există de obicei un protocol ce stabilește criteriile de selectare a pacienților, ce date vor fi considerate valide și colectate (inclusiv metodele de testare ale rezistenței). Un astfel de protocol bine organizat poate veni în completarea datelor obținute prin metoda anterioară: informațiile furnizate printr-o abordare țintită le pot susține sau nu pe cele furnizate de supravegherea generală a probelor microbiologice din laboratoarele clinice, validând astfel concluziile generate de activitatea curentă.

Avantajele metodei sunt legate de minimizarea erorilor prin definirea criteriilor pentru selectarea pacienților și pentru colectarea probelor; de posibilitatea colectării unor date privind pacientul inaccesibile supravegherii extinse (factori de risc, date demografice, evoluție clinică); de posibilitatea încorporării unor metode de laborator neefectuate de rutină.

Dezavantajele se datorează faptului că aceste strategii de supraveghere țintită sunt mai costisitoare. De asemeni, cum doar o mică proporție de situații prioritare legate de rezistență sunt studiate, un astfel de program presupune ierarhizarea problemelor și nu poate oferi informații asupra altor probleme cu importanță pentru sănătatea publică.

Un exemplu de astfel de sistem de supraveghere este furnizat de proiectul ALEXANDER, un studiu internațional, multicentric, longitudinal, de supraveghere a rezistenței la antibiotice a germenilor izolați din infecții respiratorii comunitare la adulți (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*), proiect ce a fost inițiat în anul 1992 și s-a întins pe o perioadă de 10 ani, până în anul 2001, fiind printre primele studii de supraveghere a rezistenței germenilor la antibiotice (6).

#### **4. Supravegherea bazată pe tulpinile bacteriene colectate prin intermediul centrului de referință național**

Dacă strategiile anterioare se aplică în mod special unor programe de supraveghere bazate pe testele microbiologice efectuate în cadrul unor instituții medicale participante la o rețea națională de supraveghere, o abordare alternativă implică utilizarea rezultatelor furnizate prin intermediul unui centru național de referință. Strategia globală de reducere a rezistenței germenilor la antibiotice enunțată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recunoaște drept una dintre prioritățile fundamentale necesitatea de a desemna sau de a dezvolta laboratoare de microbiologie de referință care să coordoneze supravegherea epidemiologică a rezistenței germenilor la antibiotice (7). În general, laboratoarele de referință centralizează datele privind microorganisme cu importanță majoră pentru sănătatea publică (de exemplu *Mycobacterium tuberculosis*), efectuează teste microbiologice specifice (cum ar fi serotiparea), se ocupă cu confirmarea identificării și de stabilirea profilului de rezistență pentru tulpini bacteriene „dificile“ sau „neobișnuite“.

Avantajele acestui mod de supraveghere sunt reprezentate de existența la nivelul laboratoarelor de referință a unor resurse și posibilități sporite de a efectua teste de laborator specializate, existența unui protocol unic de prelucrare a probelor bacteriologice.

Dezavantajul este legat de faptul că pentru multe microorganisme identificarea în laboratoarele din teritoriu poate fi deficitară și, de asemenea, pot să lipsească criterii clare pentru ca tulpinile izolate să fie trimise către centrul național de referință, ceea ce anulează semnificația epidemiologică a rezultatelor obținute într-un asemenea centru; preluarea rezultatelor drept imagine semnificativă la nivel național poate determina erori majore de definire a profilului de rezistență pentru anumite specii bacteriene în zona respectivă. Pentru microorganismele pentru care testarea este preponderent

centralizată, baza de date națională poate oferi probabil o imagine mai reprezentativă pentru situația din acel stat. De aceea, dacă un astfel de sistem se dorește a fi utilizat pentru conceperea unor ghiduri terapeutice naționale, trebuie atent evaluată relevanța epidemiologică a datelor de rezistență obținute.

#### **5. Studii speciale de supraveghere**

Acestea au multe dintre caracteristicile unui sistem de supraveghere ținut a situațiilor prioritare în laboratoarele clinice descrise anterior, diferența dintre ele fiind că studiile speciale sunt organizate ca niște investigații pe durată limitată și nu se intenționează a fi repetate. Ele nu sunt în adevăratul sens niște programe de supraveghere și nu sunt menite să asigure o colectare și analiză permanentă de date privind sănătatea publică. Avantajul lor este reprezentat de faptul că pot oferi o imagine de moment a unei probleme specifice de rezistență cu importanță științifică, terapeutică sau de sănătate publică. Dacă rezultatele au valoare ridicată, studiul poate fi încorporat într-un program de supraveghere ținută. Dezavantajul acestor studii, ca și în cazul unui sistem de supraveghere ținută a situațiilor prioritare, este legat de costurile și forța de muncă crescute pe care le implică. De asemenea, ele nu asigură informații despre tendințele evolutive ale problemei studiate. Datorită diferențelor între protocoalele folosite pentru aceste studii este dificilă o comparație între rezultatele obținute în perioade sau în zone diferite.

### **STADIUL ACTUAL AL PROBLEMEI ÎN EUROPA**

La nivel național ar trebui să existe cel puțin un sistem de alertă care să permită identificarea tulpinilor bacteriene cu importanță pentru sănătatea publică și comunicarea în teritoriu în cazul confirmării existenței unei asemenea probleme, precum și un laborator de referință specializat în aspectele clinice, epidemiologice și de laborator privind problema rezistenței germenilor la antibiotice. Statele sunt, de asemenea, încurajate să reevalueze sistematic rezultatele de rutină pentru identificarea de noi probleme, cum ar fi identificarea de tulpini bacteriene cu profil de rezistență modificat și a unor focare epidemice legate de o asemenea clonă; stabilirea tendințelor evolutive ale rezistenței germenilor; îmbunătățirea calității testelor microbiologice. Dacă informațiile obținute prin supravegherea de rutină pentru anumite sindroame sunt considerate a avea o validitate redusă sau că relevanța lor epidemiologică este discutabilă, ar trebui să fie mobilizate resurse pentru studii speciale pe durată limitată sau pentru

desfășurarea unor programe specifice de supraveghere țintită.

Pentru statele Uniunii Europene, există, din anul 2001, o recomandare a Consiliului European privind „utilizarea prudentă a antiinfecțioaselor în medicina umană”. Evaluarea stadiului implementării acestei recomandări în statele membre candidate Islanda și Norvegia, efectuată la 22 decembrie 2005 de către Comisia Europeană, constata că doar 19 state europene aveau rețele de supraveghere a rezistenței la antibiotice (14 dintre acestea cu date actualizate și

complet operaționale); din păcate, la momentul respectiv România nu s-a aflat printre statele care au răspuns chestionarului propus (8). Următorul raport, elaborat în anul 2008, indica faptul că 27 dintre cele 28 de state participante (statele membre UE și Norvegia) participau la activitatea rețelei EARS-Net, iar 18 dintre ele aveau rețele naționale de supraveghere funcționale; gradul de acoperire al problemelor de rezistență era diferit, ca și obiectul acestei supravegheri (9).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Surveillance standards for antimicrobial resistance** – WHO/CDS/CSR/DRS/2001.5
2. <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/whocdscsdrs20015.pdf> (acc. 30/06/2011)
3. **Tenover F.C., Weigel L.M. și colab.** – Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus Isolate from a Patient in Pennsylvania AAC. 2004; 48:275-280
4. **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010 [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_annual\\_EARS\\_Net\\_2009.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf) (acc. 30/06/2011)
5. **Turner P.J., Greenhalgh J.M. și colab.** – The MYSTYC (meropenem yearly susceptibility test information) programme. *Int J Antimicrob Agents.* 1999; 13:117-125
6. **Jones R.N.** – Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: A five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med.* 24:121-34.
7. **David Flemingham, Anthony R. White și colab.** – The Alexander project: the benefits from a decade of surveillance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2005; 56 (suppl. S2): ii3-ii21
8. **WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance,** [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy.htm/en/index.html](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html) (acc.30/06/2011)
9. **Detailed analysis of Member States' reports on the implementation of the Council recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine.** Brussels, 22 December 2005 SEC (2005) 1746, [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/com/mic\\_res/am\\_051222\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/mic_res/am_051222_en.pdf) (30/06/2011)
10. **Detailed analysis of countries' reports on the implementation of the Council recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2008),** [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/docs/cswd\\_technicalannex\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/cswd_technicalannex_en.pdf) (acc. 30/6/2011)