



Informazioni dal Servizio Farmaceutico Territoriale

Anno 3, N°3

Novembre 2019

Periodico di informazione per Medici & Farmacisti

La “crisi” degli antibiotici: un problema molto serio

Sommario:

Uso degli antibiotici in Italia	2
Il fenomeno dell'antimicrobico resistenza in Italia	3
Le conseguenze dell'antimicrobico resistenza	4
Il Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR)	4
Alcune indicazioni generali per un corretto utilizzo degli antibiotici sul territorio	5
Bibliografia	6

La scoperta degli antibiotici nei primi anni del XX secolo ha trasformato radicalmente la medicina salvando milioni di vite. Tuttavia, oggi, l'**antimicrobico resistenza (AMR)** rappresenta uno tra i più importanti problemi di salute pubblica e, secondo l'OMS, è destinata a diventare una delle principali sfide dei prossimi decenni. La crescente incidenza delle infezioni da microrganismi resistenti è responsabile dell'aumento della complessità assistenziale con un notevole incremento di morbosità, mortalità e costi associati all'assistenza sanitaria.

Acronimi utilizzati

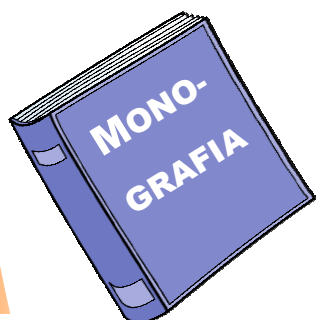
AMR = antimicrobico-resistenza
 DDD = Defined Daily Dose (dosi definite giornaliere)
 ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control
 MMG = Medico di Medicina Generale
 MRSA = stafilococco meticillino-resistente
 OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità
 PLS = Pediatra di Libera Scelta
 PNCAR = Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza

Si stima che le infezioni provocate da batteri resistenti siano responsabili ogni anno in Europa 33.000 decessi e circa 880.000 casi di disabilità. **L'Italia è il Paese che detiene il primato negativo, con quasi 10.000 morti che interessano particolarmente i soggetti fragili.**^[1] Si stima che con questo trend, nel 2050 le morti attribuite all'antimicrobico resistenza supereranno quelle causate dal cancro.^[2] La situazione è complicata, negli ultimi anni, anche dal drammatico calo relativo allo sviluppo e alla registrazione di nuovi antibiotici.

In questo scenario è emersa la consapevolezza che il controllo del fenomeno dell'AMR non possa prescindere da un **approccio “One Health”**, che promuova interventi coordinati in tutti i settori interessati (umano, veterinario, agricolo e ambientale). Tale strategia è stata inserita nel **“Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020”**^[3], a sua volta recepito dalla Regione Veneto con l'approvazione dei documenti recanti **“Strategie Regione Veneto per l'uso corretto degli antibiotici in ambito umano”** e **“Piano regionale per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza”**.^[4]

Scopo del presente notiziario, che esce in concomitanza con la Settimana mondiale degli antibiotici proposta dall'OMS, è quello di **sensibilizzare tutti gli operatori sanitari in merito alla crescente emergenza dell'AMR in Italia**. Sono infine proposte possibili strategie che si possono mettere in atto al fine contrastare questo fenomeno mantenendo così l'efficacia degli antibiotici affinché possano essere utilizzati anche dalle generazioni future.

L'antimicrobico resistenza è una delle più grandi minacce che, assieme ai cambiamenti climatici, la comunità globale deve da ora affrontare

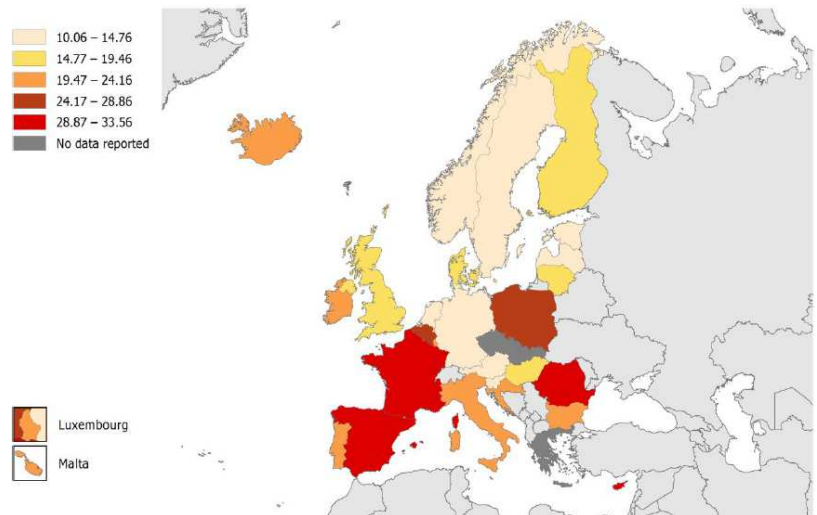


1 Uso degli antibiotici in Italia

Il consumo territoriale di antibiotici in Italia, espresso in DDD/1000 ab die (Box 1), è superiore alla media europea e riguarda particolarmente fluorochinoloni e macrolidi (Figura 1).^[5] I dati dell'osservatorio nazionale OsMed sull'uso degli antibiotici evidenziano quanto segue:^[6]

1. Il **90%** del consumo di antibiotici avviene su prescrizione del MMG o del PLS, principalmente per le infezioni delle vie respiratorie.
2. Esiste una **grande variabilità tra Regioni**: l'analisi per area geografica rileva un maggior consumo al Sud e nelle Isole e al Centro rispetto al Nord.
3. **Una parte rilevante di prescrizioni potrebbe essere evitata**: questa affermazione è supportata dall'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici. In particolare, dalle indagini emerge che il maggior numero di prescrizioni di antibiotici coincide con i picchi delle infezioni virali correlate alle sindromi influenzali.
4. I **fluorochinoloni** rappresentano una classe di antibiotici molto prescritti, nonostante il noto rischio di rilevanti effetti indesiderati (Box 2) e l'elevata capacità di indurre fenomeni di resistenza.^[7] In particolare, si osservano consumi molto elevati anche in quei pazienti in cui il loro uso è spesso inappropriato (es. donne con età compresa tra 20 e 59 anni, trattate per infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o laddove vi è un particolare profilo di rischio associato (es. anziani con età ≥ 75 anni ad aumentato rischio di danni tendinei).
5. L'associazione **amoxicillina + acido clavulanico** è l'antibiotico più utilizzato. I dati contenuti nel Rapporto OsMed suggeriscono un probabile sovra-utilizzo di questa associazione, laddove potrebbe essere indicata la sola amoxicillina, che ha uno spettro d'azione più selettivo e ha quindi un minor impatto sulle resistenze. Ciò è particolarmente evidente nella popolazione pediatrica. Tale fenomeno è in contrasto con l'indicazione contenuta in molte linee guida, secondo le quali l'**amoxicillina** è considerata la terapia di prima scelta per il trattamento in ambito territoriale delle infezioni batteriche più frequenti in pediatria, quali la faringotonsillite streptococcica e l'otite media acuta.
6. **Bambini ed anziani sono i soggetti più esposti all'uso di antibiotici (Figura 2)**: il maggior consumo di questi farmaci viene registrato nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 57%) e dopo i 75 anni (prevalenza d'uso 51%).

Figura 1. Uso degli antibiotici sistemici (espresso in DDD/1000 ab. die) in ambito territoriale - anno 2017^[5]

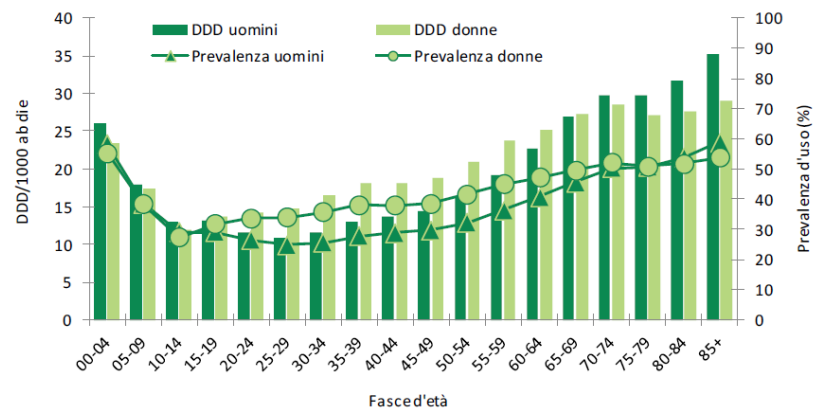


Box 1. La DDD: Defined Daily Dose

La dose definita giornaliera (DDD) rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta, quindi, di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). Il numero di DDD prescritte viene rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (settimana, mese, anno, ecc.).

La DDD consente di aggregare le prescrizioni indipendentemente dalla sostanza prescritta, dalla via di somministrazione, dal numero di unità posologiche e dal dosaggio della singola confezione.

Figura 2. Antibiotici sistemici sul territorio: consumo e prevalenza d'uso per classe di età e genere (anno 2017)^[6]



Box 2. Rischi di effetti indesiderati da chinoloni^[7]

- L'Agenzia europea (EMA) ha evidenziato che i chinolonici sono associati a effetti indesiderati gravi (già noti), invalidanti e potenzialmente irreversibili quali tendiniti, rotture di tendini, dolore alle estremità, disturbi di deambulazione, neuropatie, depressione, deficit della memoria, disturbi del sonno e compromissione sensoriale.
- L'agenzia americana (FDA) ha recentemente pubblicato una alert sul rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, soprattutto in anziani, evidenziato da alcuni studi. Le condizioni predisponenti a questi eventi comprendono una storia familiare di aneurisma, ipertensione, aterosclerosi e alcune malattie autoimmunitarie (es. sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos)

Quindi: i benefici dei fluorochinoloni continuano a superare i rischi per il trattamento di infezioni gravi (es. polmonite o infezioni intraddominali), mentre il rapporto rischio-beneficio diventa sfavorevole nel trattamento di infezioni meno gravi (es. cistite non complicata, esacerbazione acuta della bronchite cronica, ecc.) per le quali sono disponibili alternative terapeutiche più sicure.

2 Il fenomeno dell'antimicrobico resistenza in Italia

La resistenza antimicrobica è un fenomeno naturale di adattamento di alcuni microrganismi, conseguenza della selezione e delle mutazioni genetiche. Tuttavia, **l'uso eccessivo e/o inappropriato degli antibiotici può determinare un aumento della pressione selettiva verso forme di batteri resistenti** che, insieme alla scarsa igiene e/o carenze nelle pratiche di prevenzione, crea condizioni favorevoli allo sviluppo e alla diffusione di patologie infettive potenzialmente mortali. Secondo recenti stime, l'AMR causa ogni anno nel mondo circa 700.000 decessi, ma è stato stimato che, se il tasso di resistenza mantenesse l'incremento ultimamente osservato, **nel 2050 i morti per AMR potrebbero arrivare a 10 milioni, superando così le morti per cancro.**^[2]

In Europa, secondo i più recenti dati pubblicati dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), l'AMR risulta in aumento in molti Paesi, anche se si osservano importanti differenze nelle proporzioni dei vari patogeni resistenti e nei trend osservati nei vari Stati membri. Di particolare preoccupazione è il dato relativo ai cosiddetti **batteri ESKAPE**, microrganismi in grado di determinare gravi infezioni e accumulati dalla capacità di sfuggire ("escaping") in modo molto efficiente all'azione di più antimicrobici attraverso molteplici meccanismi di resistenza (Box 3).

In Italia, la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate d'Europa, quasi sempre al di sopra della media. La **Tabella 1** riporta la frequenza di batteri multi-resistenti (cosiddetti "super-batteri"): il quadro che emerge sottolinea chiaramente la gravità del problema nel nostro Paese.^[8] In particolare si evidenzia che:

- l'Italia è ancora tra i pochi Paesi europei con percentuali di **stafilococchi meticillino-resistenti** (MRSA) superiori al 25%;
- molto elevati sono i tassi di AMR degli **enterobatteri** (*K. pneumoniae* ed *E. coli*) ai principali farmaci di prima scelta per questi patogeni;
- per *K. pneumoniae* si è osservato un **drammatico aumento della resistenza ai carbapenemi**, passata da meno dell'1% nel 2008 a oltre il 33% nel 2015. Questi batteri resistenti sono particolarmente problematici perché hanno la capacità di diffondersi rapidamente nelle strutture sanitarie;
- in Italia, l'attesa di vita corretta per disabilità (DALY) a causa dei batteri resistenti è tra le peggiori in Europa (**Figura 3**).^[1] Il DALY rappresenta una misura della gravità globale di una malattia, espressa come il numero di anni persi a causa della stessa, per disabilità o per morte prematura.

Tabella 1. Batteri multi-resistenti in Italia e nell'UE (anno 2017)^[5]

	Italia	Europa
Escherichia coli		
Cefalosporine di 3ª generazione, aminoglicosidi, fluorochinoloni	67,1%	59,0%
Klebsiella pneumoniae		
Carbapenemi	29,7%	7,2%
Cefalosporine di 3a gen., aminoglicosidi, fluorochinoloni	31,6%	20,5%
Pseudomonas aeruginosa		
Piperacillina ± tazobactam, ceftazidima, fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi	17,5%	13,3%
Acinetobacter spp		
Fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi	72,6%	28,4%
Streptococcus pneumoniae		
Penicilline, macrolidi	5,3%	NR
Staphylococcus aureus		
Meticillina	33,9%	16,9%
Enterococcus faecalis		
Gentamicina	45,9%	30,0%
Enterococcus faecium		
Vancomicina	14,6%	14,9%

La resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri è uno dei più gravi problemi di AMR degli ultimi 10 anni

Box 3. I super-batteri ESKAPE

I batteri che in rapporto alla capacità di generare resistenze, al loro impatto epidemiologico e alla patogenicità si propongono come una reale emergenza sono racchiusi nell'acronimo ESKAPE. Questi microrganismi, benché appartenenti a specie diverse, hanno in comune la capacità di sfuggire ("escaping") in modo molto efficiente all'azione di più antimicrobici attraverso molteplici meccanismi di resistenza, generalmente acquisiti attraverso plasmidi ("jumping genes") in grado di passare da un batterio all'altro, anche di specie differenti.

L'acronimo ESKAPE deriva dalle iniziali di: Enterococcus spp, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.

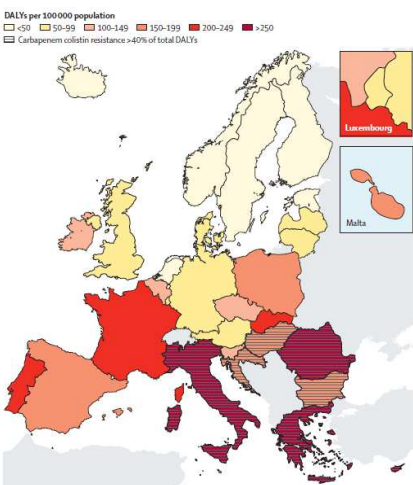


Figura 3. Stima del peso delle infezioni da batteri resistenti nella salute pubblica, espressa in DALY⁽¹⁾ per 100mila abitanti (anno 2015)^[1]

La "crisi degli antibiotici" rischia di riportarci all'era pre-antibiotica

3

Le conseguenze dell'antimicrobico resistenza

L'aumento delle resistenze e la conseguente riduzione di efficacia degli antibiotici impatta fortemente sulla terapia delle cosiddette **"infezioni correlate alle pratiche assistenziali"**. Per pratiche assistenziali si intendono le terapie mediche e chirurgiche che caratterizzano la medicina moderna e che hanno migliorato la prognosi di molte malattie un tempo pressoché incurabili. Pertanto, il fenomeno dell'AMR interessa soprattutto, ma non solo, pazienti definiti come "fragili" quali:

1. **Soggetti immunodepressi**: si stima che solo in Italia vi siano circa 1,5 milioni di persone che si possono definire "immunodepresse" perché in terapia con immunosoppressori a seguito di diagnosi di patologie oncologiche, ematologiche (es. leucemie, linfomi), autoimmunitarie (es. artrite reumatoide, psoriasi) o per essere stati sottoposti a trapianto d'organo o posizionamento di protesi. A titolo di esempio, in campo ematologico la conseguenza paradossale dell'AMR è che si può guarire di leucemia ma si può morire di infezione: **non si possono curare le malattie ematologiche maligne senza il supporto degli antibiotici**. Un altro esempio molto simile è quello legato al posizionamento di protesi (es. ginocchio, valvole cardiache) che si possono infettare, anche a distanza di anni: **senza gli antibiotici le infezioni protesiche non si curano più**.
2. **Soggetti ricoverati in terapia intensiva**: certi interventi chirurgici oggi routinari (es. addominali, cardiaci), caratterizzati da manovre invasive che creano "salti di barriera", non sarebbero possibili se il paziente non potesse soggiornare in un ambiente ad altissima intensità assistenziale e con un'adeguata profilassi antibiotica: **senza gli antibiotici, molte pratiche salvavita della medicina moderna tornano in discussione**.
3. **Grandi anziani**: particolarmente a rischio sono i soggetti in età avanzata affetti da co-morbidità, ospiti in **case di riposo** o in **strutture di lungodegenza**.

Non si possono curare le malattie ematologiche maligne senza il supporto degli antibiotici, necessari anche per trapianti e protesi

4

Il Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020

Per fronteggiare il crescente aumento dell'AMR, con l'intesa del 2 novembre 2017 tra Governo e Regioni, l'Italia ha pubblicato il primo **"Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR)"**.^[9]

Il documento si propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale. In accordo con i documenti di indirizzo dell'UE e dell'OMS, il PNCAR si basa sull'approccio multisetoriale **"One Health"** che prevede l'integrazione di tutti i settori interessati: umano, veterinario, agricolo e ambientale (Box 4). Infine, il PNCAR individua obiettivi, azioni e alcuni indicatori di sorveglianza del consumo degli antibiotici sia in campo umano (ospedaliero e territoriale) che veterinario. Gli indicatori relativi al consumo di antibiotici sono stati recepiti dalla Regione Veneto e rappresentano obiettivi delle singole Aziende sanitarie.^[4]

Dobbiamo iniziare a osservare il problema dell'AMR con un approccio olistico, perché la salute delle persone e quella degli animali sono interconnesse

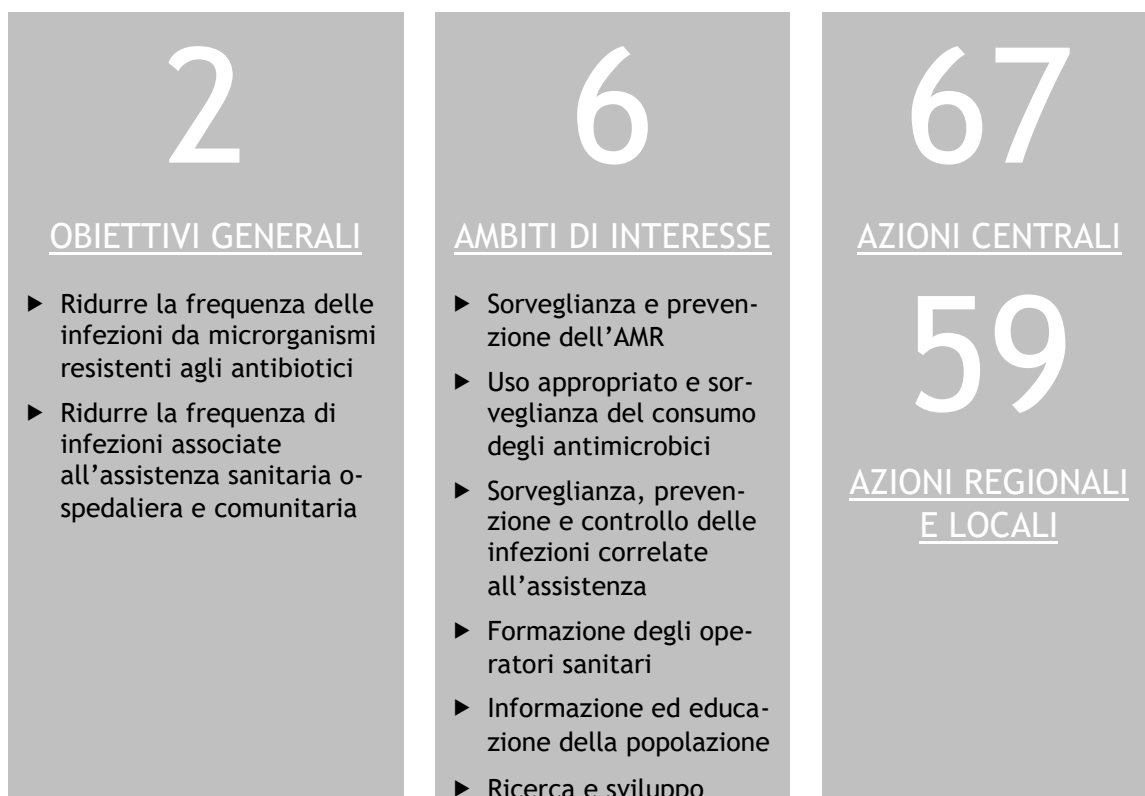


Box 4. L'approccio "One Health"

L'approccio olistico "One Health" ("una salute UNICA"), sostenuto dall'OMS, riconosce che i fattori che contribuiscono all'antimicrobico-resistenza necessitano di un **approccio integrato** a livello mondiale, regionale e nazionale, con il coinvolgimento di tutti gli attori e i settori quali la medicina umana e veterinaria, l'agricoltura, la finanza, l'ambiente e i cittadini.

L'approccio One Health si propone di migliorare la consapevolezza di sanitari e cittadini in merito al problema dell'AMR attraverso un'efficace comunicazione, la riduzione dell'incidenza delle infezioni correlate all'assistenza e l'ottimizzazione dell'uso degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario.

Obiettivi e azioni del PNCAR



Indicatori del PNCAR nel settore umano

Territorio	Ospedale
Riduzione >10% del consumo di antibiotici sistemici in ambito territoriale	Riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero
Riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni	Riduzione >10% del consumo ospedaliero di fluorochinoloni
Riduzione >10% della prevalenza di <i>S. aureus</i> meticillino-resistenti negli isolati di sangue	Riduzione >10% della prevalenza di enterobatteri produttori di carbapenemasi negli isolati da sangue

5

Alcune indicazioni generali per un corretto utilizzo degli antibiotici sul territorio

Di seguito si riportano alcune raccomandazioni tratte dall'*International Society of Chemotherapy* sul corretto utilizzo degli antibiotici nei pazienti ambulatoriali^[10].

- (1) **Utilizzare gli antibiotici solo se necessario:** numerosi studi evidenziano che almeno la metà delle prescrizioni di antibiotici non sono necessarie in quanto spesso utilizzate per infezioni virali. In particolare, si può considerare la non prescrizione ovvero una prescrizione "ritardata" nei seguenti casi:
 - faringiti (nell'80% dei casi di origine virale);
 - otiti medie (nei bambini, in assenza di febbre elevata o vomito);
 - batteriuria asintomatica (ad eccezione delle donne in gravidanza);
 - colonizzazione asintomatica di ulcere cutanee, piaghe e ferite.
- (2) **Curare la comunicazione con il paziente:** la decisione di non prescrivere un antibiotico non deve essere confusa dal paziente come mancanza di attenzione nella valutazione medica, pena la sua probabile insoddisfazione e la sfiducia verso l'operato del curante.

Vi sono diverse esperienze che dimostrano come la soddisfazione del paziente nell'ambito delle cure primarie dipenda più da

un'efficace comunicazione che non dalla prescrizione di un antibiotico e come la prescrizione di un antibiotico per infezioni delle alte vie respiratorie non riduca il numero di visite successive. In particolare, bisognerebbe "spendere" alcuni minuti a:

- comunicare al paziente che il suo disturbo non è "banale", ma semmai non è grave e che gli antibiotici non sono immediatamente necessari in quanto non modificano i sintomi, ma possono causare effetti collaterali importanti;
- informare il paziente sulla storia naturale della patologia (otite media, faringite, influenza, raffreddore → circa 1 settimana; rinosinusite → 2-3 settimane; bronchite o tosse → circa 3 settimane);
- spiegare che la terapia sintomatica (paracetamolo, FANS, farmaci contro la tosse) costituisce il trattamento di elezione in caso di infezioni virali;
- fornire istruzioni su come comportarsi e come ricontattare il medico se i sintomi persistono o si aggravano.

(3) **Utilizzare il corretto antibiotico:** la prescrizione di un antibiotico, quando necessaria, dovrebbe essere guidata dalla conoscenza del probabile patogeno responsabile di quell'infezione (**Box 5**) e, se disponibili, dei dati di resistenza locali. Gli antibiotici a spettro ristretto dovrebbero rappresentare possibilmente la prima scelta. Il ricorso a quelli ad ampio spettro dovrebbe essere invece riservato nei casi in cui i potenziali patogeni causali possono essere diversi o quando l'infezione è potenzialmente sostenuta da più germi.

(4) **Considerare le caratteristiche del farmaco:** la corretta conoscenza delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antibiotici preserva la comparsa di resistenze. L'attività antibatterica di un antibiotico si

Box 5. I principali batteri responsabili di infezioni in ambito ambulatoriale

Potenzialmente diversi batteri possono causare infezioni nell'uomo ma, in ambito territoriale, generalmente i principali responsabili delle infezioni sono riconducibili alle seguenti specie:

- **Infezioni respiratorie:** *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*
- **Infezioni delle vie urinarie:** *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*
- **Infezioni intestinali:** *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*
- **Infezioni cutanee e dei tessuti molli:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*
- **Infezioni uro-genitali:** *Neisseria gonorrhoeae*
- **Infezioni del SNC:** *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitis*

può manifestare in modo dipendente dalla concentrazione oppure dal tempo di esposizione. Conoscere l'attività tempo-dipendente e concentrazione-dipendente di un antibiotico è fondamentale per scegliere la modalità di somministrazione di quel farmaco (**Tabella 2**): le molecole ad attività concentrazione-dipendente vanno prescritte in un'unica somministrazione, mentre le molecole ad attività tempo-dipendente vanno somministrate in modo frazionato nel tempo o in infusione continua. È inoltre fondamentale **fornire al paziente** tutte quelle informazioni necessarie alla corretta assunzione del farmaco in termini di dose e tempo nonché sull'importanza di portare a termine la terapia prescritta.

Tabella 2. Tipologia di antibiotici

Antibiotici con azione tempo-dipendente	Antibiotici con azione concentrazione-dipendente
<ul style="list-style-type: none"> – β-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi) – Macrolidi – Glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina) – Lincosamine (clindamicina, lincomicina) – Tetraciclina 	<ul style="list-style-type: none"> – Fluorochinoloni – Aminoglicosidi (gentamicina, amikacina) – Colistina – Metronidazolo

È auspicabile che le future generazioni guardino agli antibiotici come ad una risorsa non rinnovabile, il cui uso deve essere mediato da una approfondita cultura specifica e da un alto senso di responsabilità verso l'intera comunità

Bibliografia essenziale

- 1 Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 2018; published online Nov 5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
- 2 O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014. Disponibile al sito: <https://amr-review.org>
- 3 Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020". Disponibile al sito: www.salute.gov.it
- 4 DGRV 01.10.2018, n. 1402. "Strategie Regione Veneto per l'uso corretto degli antibiotici in ambito umano" e "Piano regionale per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza". BUR n. 118 del 15.10.2019.
- 5 European Centre for Disease Prevention (ECDC). Antimicrobial consumption: annual epidemiological report for 2017. Disponibile al sito: www.ecdc.europa.eu
- 6 Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso degli antibiotici in Italia: rapporto nazionale anno 2017. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it
- 7 Agenzia Italiana del Farmaco. Nota informativa importante su antibiotici chinolonici e fluorochinoloni. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it
- 8 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe (2017). Disponibile al sito: www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/report
- 9 Ministero della Salute. Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Disponibile al sito: www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2660
- 10 Levy-Hara G, Amabile-Cuevas C, Gould I et al. "Ten commandments" for the appropriate use of antibiotics by the practicing physician in an outpatient setting. *Frontiers in Microbiology*, 2011; doi:10.3389/fmicb.2011.00230.