



## XII Commissione Affari Sociali

Risoluzioni 7-00131 Novelli, 7-00198 Nappi, 7-00227 Carnevali e 7-00233 Rostan

### Iniziative per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza

---

#### **CONSIDERAZIONI di FIASO**

---

*Documento per Audizione informale*  
**Roma, 31 luglio 2019**

## Premessa

La resistenza agli antimicrobici (AMR) è il fenomeno che si verifica naturalmente e nel tempo, per cui un microrganismo (come batteri, funghi, virus, e parassiti) risulta resistente ad un antimicrobico, precedentemente efficace per il trattamento delle infezioni da esso generate. Anche se l'emergere dell'AMR è un fenomeno naturale, l'uso non appropriato di antimicrobici è collegato ad una accelerata comparsa e diffusione di microrganismi resistenti alla loro azione, con una conseguente perdita di efficacia dei trattamenti e gravi rischi per la salute pubblica. L'efficacia degli antibiotici oggi è compromessa da una serie di cause, tra cui l'eccessivo e non appropriato uso degli antibiotici, l'aumento degli spostamenti delle persone che favoriscono la diffusione dei batteri resistenti e la ridotta disponibilità di nuovi antibiotici.

Organismi resistenti agli antimicrobici si trovano in persone, cibo, animali, piante e ambiente (acqua, suolo e aria) e possono diffondersi tra diversi ecosistemi.

Secondo i più recenti dati disponibili, l'antimicrobico resistenza è un fenomeno presente in ogni Paese con trend in aumento a livello globale. Questa evidenza viene in parte attribuita alla crescente domanda di antimicrobici nei Paesi con reddito medio-basso, oltre allo sviluppo del commercio e dei viaggi che favoriscono la diffusione, tra Paesi e Continenti, della resistenza antimicrobica.

L'AMR ha impatti rilevanti non solo sulla salute, ma anche sul sistema economico. Si stima che l'AMR sia responsabile di 25.000 decessi all'anno solo nell'Unione Europea e di circa 700.000 decessi all'anno globalmente. In carenza di nuove contromisure, l'AMR potrebbe causare, entro il 2050 110 milioni di morti in tutto il mondo, un numero superiore anche al cancro.

## L'impatto economico dell'AMR e delle infezioni correlate all'assistenza in Italia

Oltre agli impatti sulla salute per l'uomo, l'AMR è responsabile dell'aumento dei costi dei trattamenti, così come una riduzione della produttività lavorativa. Solo nell'UE si stima che l'AMR abbia un impatto economico pari a 1,5 miliardi di euro all'anno, sia per i costi sanitari che per le perdite di produttività (2).

È stato stimato in 319 milioni di Euro il costo sanitario diretto dell'antimicrobico resistenza in Italia, che potrebbe aumentare fino a 1,8 miliardi di Euro nel peggiore degli scenari nel 2050; a questi costi deve aggiungersi un ulteriore 40% di costi non sanitari. Nel dibattito sull'AMR considerare l'ambiente ospedaliero è di cruciale importanza, visto il largo uso di antibiotici a scopo profilattico e/o terapeutico. Gli effetti immediati delle infezioni nosocomiali, come già sottolineato precedentemente, sono rappresentati dal prolungamento della degenza ospedaliera, dal fallimento terapeutico con un incremento del numero di decessi e dal conseguente aumento significativo dei costi sanitari.

## Impatto delle infezioni causate da batteri antibiotico-resistenti nell'UE

Secondo un recente studio pubblicato dall'ECDC<sup>43</sup>, le infezioni causate da batteri antibiotico resistenti (pari a più di 670 mila infezioni all'anno nell'UE) sono responsabili di circa 33.110 morti all'anno e di circa 170 DALY per 100.000 abitanti. L'Italia risulta tra i Paesi europei con i maggiori livelli di resistenze batteriche.

Le cause di sviluppo dell'AMR sono molteplici, ma come espressi in premessa, le principali includono certamente un uso eccessivo e non appropriato di antibiotici.

Sul lato dei "prescrittori", alla non corretta conoscenza e scarsa percezione del fenomeno dell'AMR ed alla mancanza di una formazione adeguata, si aggiunge un elemento meno tecnico ma anch'esso estremamente importante che riguarda la relazione e comunicazione medico-paziente. Anche le evidenze scientifiche dimostrano infatti come i medici prescrivano antibiotici per mantenere una buona relazione medico-paziente (il 55% dei medici sente la pressione da parte del paziente di prescrivere antibiotici, anche in assenza di una reale necessità).

In Italia il consumo degli antibiotici viene prescritto nell'80-90% dalla medicina generale che costituisce pertanto il punto focale su cui è importante agire per migliorare l'appropriatezza prescrittiva.

Sul versante relativo ai comportamenti dei cittadini, se si escludono le condizioni in cui l'antibiotico è mirato a curare un'infezione a eziologia batterica o come profilassi prima di un intervento chirurgico, sono molti i casi in cui l'assunzione avviene in modo errato. Innanzitutto si rileva la mancanza di conoscenza e consapevolezza da parte del cittadino sull'uso corretto degli antibiotici. I risultati dell'ultimo Eurobarometro (Commissione Europea) dimostrano che il 60% della popolazione italiana è convinta che gli antibiotici uccidano i virus il 38% che siano efficaci contro influenza e raffreddori, mentre il 21% della popolazione italiana crede che si possa interrompere la cura antibiotica nel momento in cui migliorano i sintomi, senza portare a termine la prescrizione del medico. Un ulteriore driver di uso non appropriato degli antibiotici a livello di cittadini è rappresentato dalle modalità di accesso ai farmaci antibiotici, cioè senza il ricorso ad una prescrizione medica. Un recente Rapporto sulla situazione italiana ha cercato di riassumere i driver dell'uso irrazionale degli antimicrobici, spiegando come spesso questi siano interconnessi. Nel nostro Paese il 6% della popolazione ha riferito di aver ottenuto il loro ultimo ciclo di antibiotici senza prescrizione medica, sovente utilizzando gli antibiotici avanzati da precedenti trattamenti, senza consultazioni con il proprio medico. Un ulteriore problema molto attuale è legato all'ottenimento di questi farmaci via Internet: esistono infatti numerose farmacie internazionali in rete che operano al di fuori dell'Unione Europea, ma che possono fornire i pazienti europei via posta o corrieri. Tendenzialmente questi siti non sono autorizzati ad operare nel mercato europeo e spesso non rispettano le linee guida europee e quelle specifiche del Paese dove vengono vendute. Per prevenire l'utilizzo non appropriato e la vendita di farmaci antibiotici da siti non autorizzati, la UE ha richiesto a siti autorizzati di inserire un logo che dichiara che il sito sia conforme ai requisiti di sicurezza, previsti dalle direttive o regolamenti comunitari applicabili.

## Le infezioni correlate all'assistenza (ICA)

Le infezioni ospedaliere sono note come la complicanza più grave e con la maggiore frequenza dell'assistenza sanitaria. Si tratta delle infezioni insorte durante l'ospedalizzazione del paziente, oppure appena dopo le dimissioni di quest'ultimo, e che al momento della presa in carico del paziente non si erano manifestate clinicamente oppure in incubazione. Secondo i dati dell'ISS, in Italia, le infezioni ospedaliere hanno un impatto spesso molto più importante di tante altre malattie. Su 9 milioni di ricoverati negli ospedali italiani infatti, ogni anno si registrano da 450.000 a 700.000 casi di infezioni ospedaliere (circa il 5-8% dei pazienti). Di queste, si stima che circa il 30% siano potenzialmente prevenibili e che siano direttamente causa del decesso nell'1% dei casi. In aggiunta a questo è da sottolineare come ormai da diversi anni, l'assistenza sanitaria abbia subito cambiamenti importanti. Mentre qualche anno fa gli ospedali venivano considerati come strutture in cui veniva svolta la maggioranza degli interventi assistenziali/sanitari, a partire dagli anni novanta, la situazione è cambiata. Si è registrato un aumento di pazienti ricoverati all'interno delle strutture ospedaliere in gravi condizioni (e quindi esposti ad un elevato rischio di infezione ospedaliere), ma sono anche aumentate le persone ricoverate in luoghi di cura extra-ospedalieri, quali residenze sanitarie, residenze assistite per anziani, assistenza domiciliare, ecc. Di conseguenza è nata l'esigenza di ampliare il concetto di infezioni ospedaliere a quello di infezioni correlate all'assistenza sanitaria e sociosanitaria (ICA).

I fattori di rischio di ICA sono strettamente legati alla tipologia del paziente preso in considerazione. Come spesso accade, sono infatti le categorie più fragili ad essere più esposte al rischio di contrarre ICA, mentre rimangono meno suscettibili gli operatori sanitari. Tra le condizioni più frequenti ad aumentare la suscettibilità alle infezioni si possono elencare: traumi, ustioni, trapianti di organi, malnutrizione, età, oltre ad altre infezioni o gravi patologie concomitanti (i.e. tumori, diabete, anemie, cardiopatie, insufficienza renale, ecc.). Per quanto riguarda le sedi delle infezioni più frequenti, circa l'80% di tutte le infezioni ospedaliere colpisce il tratto urinario, le ferite chirurgiche, l'apparato respiratorio oppure sono infezioni di origine sistemica, quali sepsi e batteriemie. Le più frequenti in assoluto rimangono le infezioni urinarie, che da sole rappresentano il 35-40% di tutte le infezioni ospedaliere, anche se negli ultimi anni si sta assistendo ad una diminuzione di questo tipo di infezione (insieme a quelle della ferita chirurgica), mentre sono in aumento le polmoniti e le infezioni sistemiche. Quest'ultimo aumento è in parte attribuibile ad un graduale aumento dei fattori di rischio specifici, come l'uso eccessivo di antibiotici e di cateterismi vascolari.

Considerando invece la tipologia di microrganismi che causano l'infezione, fino alla fine degli anni ottanta le infezioni ospedaliere erano causate nella maggior parte delle volte da batteri gram-negativi, come *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. In seguito, anche per effetto della pressione antibiotica e del maggiore utilizzo di presidi sanitari di materiale plastico, sono aumentate le infezioni sostenute da gram-positivi (soprattutto *Enterococchi* e *Stafilococcus epidermidis*) e quelle da miceti (soprattutto *Candida*), mentre sono diminuite quelle sostenute da gram negativi. Nell'ultimo decennio in Italia le infezioni contratte in ambiente medico sono salite a 12,4 casi ogni 100.000 dimissioni a fronte di 6,9 casi nel 2007) con un aumento del 79%, mentre le infezioni post-chirurgiche sono passate in dieci anni da 144,6 a 233,1 casi ogni 100.000 dimissioni, con un incremento del 61,2%, nonostante il numero di ricoveri sia diminuito in modo significativo (3 milioni in meno).

## **Strategie e interventi di lotta all'AMR: l'approccio "One Health" all'antimicrobico resistenza**

Recentemente la Commissione Europea ha lanciato il nuovo European One Health Action Plan contro l'AMR prendendo in considerazione un approccio multisettoriale, sistemico ed interdisciplinare e promuovendo la collaborazione e le iniziative dei Paesi Membri per contrastare il fenomeno e incentivare la ricerca e innovazione. La diffusione di conoscenze e di informazioni corrette è il presupposto essenziale per un uso consapevole e appropriato degli antibiotici sia da parte dei medici e degli altri operatori sanitari che da parte dei cittadini. Appare infatti evidente la necessità di una strategia "di sistema", fondata su una maggiore conoscenza e consapevolezza del problema sia da parte del personale sanitario (responsabile di comportamenti inappropriati quindi non palesemente "rischiosi", come accade spesso nelle cause determinanti le ICA) sia da parte dei cittadini. Non sono cioè sufficienti azioni di pura "clinical governance", quanto invece necessaria appare una azione complessiva e globale di "governo" e di "alleanza" fra le parti coinvolte in un problema di salute pubblica, esattamente come avviene per l'inquinamento ambientale, o l'igiene degli alimenti.

Il Ministero della Salute ha adottato già nel 2017 il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza 2017-2020, portando all'evidenza nazionale la necessità di un intervento sistemico e sistematico sul tema. A tutt'oggi però risulta ancora critica la mancanza di un coordinamento efficace tra i vari livelli e tra i vari settori.

### **Le attività in corso nelle Aziende e gli spazi aperti per gli interventi di contrasto**

In alcune regioni del Paese le Aziende hanno già da tempo intrapreso interventi in questo ambito, con azioni in alcuni casi molto efficaci e buone pratiche esportabili anche nei contesti ove la consapevolezza fattuale sul tema si è realizzata con ritardo.

I dati in crescita del fenomeno delle resistenze agli antimicrobici avevano infatti già suscitato un allarme sufficiente a generare la mobilitazione delle Aziende su tale tema.

Uno dei problemi su cui si sta riflettendo è quello della produzione e dell'interpretazione del dato epidemiologico.

Occorre infatti filtrare i dati relativi all'impennata di infezioni da germi resistenti attraverso le seguenti considerazioni. Innanzitutto la riduzione dei ricoveri con il relativo aumento della complessità della casistica genera una diffusa maggior suscettibilità alle infezioni dei soggetti ricoverati. Inoltre una parte della crescita delle infezioni da microrganismi resistenti deve considerarsi spuria. Infatti l'attenzione su questo fenomeno è enormemente cresciuta negli ultimi anni, di conseguenza la frequenza delle segnalazioni è aumentata. Come ampiamente dimostrato dalla letteratura, una crescita dell'attenzione su un fenomeno ne amplifica in modo artificioso la frequenza. In sostanza l'aumento delle segnalazioni confonde l'andamento reale del fenomeno. Le considerazioni che ne derivano dunque sono il ridimensionamento dell'aumento, sicuramente in parte dovuto alla maggior frequenza di notifiche, e il possibile errore connesso di interpretare come inefficaci le misure di contrasto messe in atto dalle strutture sanitarie in questi anni facendo un'impropria correlazione fra l'aumento delle misure e l'aumento dei casi.

Le Aziende iscritte a FIASO da più di 10 anni si interessano al problema su quattro piani differenti:

1. L'Ospedale
2. Il territorio
3. Le campagne di promozione della appropriatezza verso i cittadini
4. La veterinaria

Per quanto riguarda l'Ospedale si sono effettuate esperienze tramite i Comitati per le infezioni nosocomiali realizzando integrazione multi professionale, e approcci di risk management. Tali Comitati vedono riunite molteplici competenze professionali (infettivologi, farmacisti, chirurghi, anestesisti, personale delle professioni sanitarie, veterinari, risk manager, responsabili della salute dei lavoratori, microbiologi, laboratoristi, direzioni di ospedale) tutte coinvolte nelle azioni "di sistema" ed orientate alla creazione di una "cultura" relativa al corretto uso dei farmaci antibiotici ed alla diffusione di comportamenti professionali ed operativi utili al contrasto alle infezioni correlate all'assistenza.

Si sono anche identificati Nuclei Operativi con funzione di stewardship antibiotica e di intervento nei casi di ICA di particolare rilievo (come quelle che possono comparire nelle Terapie intensive post chirurgiche o neonatali)

Si sono effettuati Audit e revisione sistematica delle ICA, dell'uso degli antibiotici con specifico riferimento ai contesti ad alto rischio di over o under use, come la profilassi pre e perioperatoria in chirurgia generale, ortopedia, ostetricia.

Si sono sviluppate iniziative di formazione continua del personale sanitario in ordine all'uso appropriato della terapia antibiotica

Le esperienze condotte – in prevalenza – nelle Aziende Ospedaliere, si sono successivamente estese alle Aziende Territoriali, nelle quali il tema assume aspetti di particolare rilievo e complessità, in considerazione della possibilità/necessità di seguire il percorso del paziente lungo un iter assistenziale che si svolge in contesti anche diversi dall'Ospedale (fino al domicilio) con responsabilità cliniche che si alternano nelle decisioni sulle scelte terapeutiche. In questo senso la possibilità di raccogliere dati robusti ed affidabili per le attività di audit è oggettivamente minore rispetto a quanto accade in Ospedale, soprattutto laddove si consideri che in alcuni contesti i flussi informativi sono più frammentati ed incompleti (area socio-sanitaria, domicilio, attività ambulatoriale di medicina generale).

Sul territorio si è puntato anche sul farmacista territoriale come elemento di diffusione delle conoscenze scientifiche alla luce dei comportamenti prescrittivi. Ovviamente rimangono molti spazi per interventi urgenti e in molti casi complessi.

Innanzitutto per una corretta comprensione del fenomeno e dei trend occorre intervenire per aggiustare l'attendibilità della produzione dei dati. Infatti le stime prodotte finora sulla diffusione delle infezioni resistenti agli antimicrobici sono soltanto in parte attendibili. Per avere una prova certa dell'episodio di infezione da batterio resistente occorre che questa sia diagnosticata in un centro specializzato. A tal fine è necessario che tali diagnosi vengano concentrate in centri specialistici di riferimento in tutte le Regioni e non solamente in alcune come è attualmente.

Da queste strutture deve partire una raccolta di informazioni attendibili che può far valutare e monitorare nel tempo il fenomeno delle resistenze. L'accentramento delle segnalazioni renderebbe

inoltre più semplice e completo il sistema informativo e più rigorosa la sorveglianza dell'antibiotico resistenza.

A livello aziendale oltre agli interventi di contrasto alle ICA tramite politiche di clinical governance, di prevenzione e promozione della salute, occorre incrementare le leve aziendali di integrazione per una maggiore trasversalità degli interventi di appropriatezza, sia fra Ospedale e Territorio sia tra professioni e specificamente fra medici, veterinari e farmacisti. Si sottolinea in particolare la problematicità del dialogo con i veterinari che spesso fanno riferimento alle autorità centrali e con cui la collaborazione su base aziendale - territoriale presenta specifiche difficoltà. È chiaro che, in ragione delle enormi quantità di antibiotici utilizzati nel settore, è notevole l'urgenza di azioni di contenimento coordinate e collaborative promuovendo l'intersettorialità delle azioni di contrasto alle resistenze a livello locale, nelle Aziende sanitarie, tra medicina umana e veterinaria, tra i diversi servizi, sia preventivi che assistenziali a livello ospedaliero e territoriale, includendo anche il settore zootecnico e quello degli animali da compagnia. Le esperienze su questo punto purtroppo ad ora sono assai poco sperimentate.

Occorre inserire sistematicamente il tema dell'antibiotico-resistenza e delle ICA nei piani-programma aziendali relativi alla sicurezza delle cure, rispetto alla quale più di qualunque tecnicismo, sono i comportamenti a fare la differenza. Il problema fondamentale alla base della genesi delle infezioni legate all'assistenza, non è tanto costituito dalle misure di pulizia e disinfezione (i cui appalti odierni sono sempre più controllati dal management aziendale), il pericolo prevalente si nasconde infatti nei processi di cura complessi e non solo nell'infrastruttura; è tanto più necessario quindi intervenire sulla cultura dei professionisti adottando l'approccio al management del rischio.

Particolarmente rilevante è il problema degli assistiti ospiti in strutture protette per cronici, fragili e non autosufficienti, esposti come in una lungodegenza ospedaliera e senza i mezzi tecnici per affrontare il problema quali la microbiologia, le malattie infettive, la farmacia e il clinico di riferimento. Solo attraverso un'opera di integrazione e di collaborazione stretta fra ospedale e tali strutture è possibile affrontare efficacemente il problema.

Quanto al territorio occorre fare un richiamo alla insufficiente prova di responsabilità dei prescrittori spesso consapevoli, ma troppo inclini ad assecondare le volontà dei pazienti o, a volte condizionati da atteggiamenti difensivi. Ma si sottolinea anche la responsabilità delle farmacie territoriali che dispensano spesso senza ricetta ed anche quella dei cittadini sempre più inclini a imporre la prescrizione.

Per quanto riguarda i MMG la tracciatura dei farmaci è assolutamente possibile per gran parte delle Regioni, ma è ancora indaginoso il tema degli incentivi alla appropriatezza confusi con risparmi.

Le esperienze avanzate di farmacia elettronica sono in piedi in una ventina di Ospedali. Si adotta la dose unitaria con produzione di confezioni per ciclo di terapia.

Un'azione simile sulle farmacie territoriali non è al momento fattibile. In tale settore tuttavia un intervento diretto a vietare la vendita di antibiotico senza la presentazione della prescrizione medica potrebbe abbattere una quota non trascurabile dell'uso inappropriato di tali farmaci.

Quanto agli interventi sulla popolazione, il margine di miglioramento delle conoscenze sull'uso corretto degli antibiotici è enorme. Le campagne informative generiche hanno molti limiti di efficacia, mentre un

ruolo fondamentale potrebbero avere i medici di medicina generale con cui possono essere pianificati interventi educativi straordinari, anche con mezzi non convenzionali.

Infine si richiamano alcuni provvedimenti di carattere più generale, legati in gran parte alla disponibilità di idonee risorse come del resto anche gli interventi citati sopra, ed azioni attuabili ai diversi livelli di responsabilità:

- Assicurare il contributo delle diverse istituzioni centrali (Ministero della Salute, Iss, Aifa, Agenas, Centri di Referenza Nazionali/Laboratori Nazionali di Riferimento) e regionali (Conferenza delle Regioni, Tavoli tecnici inter-regionali) alla implementazione e al coordinamento delle attività previste dal Piano nazionale per il contrasto all'antibiotico resistenza;
- Definire e reperire le risorse necessarie, fin dal livello nazionale, in sede di Conferenza Stato-Regioni,
- Prevedere un sistema di accreditamento dei laboratori di microbiologia con l'individuazione di criteri minimi e raccomandare l'accentramento dei centri specializzati in ogni regione;
- Costruire un sistema di incentivi/sanzioni sul modello della griglia LEA sia a livello nazionale vs le singole regioni, sia a livello regionale vs le aziende sanitarie per il raggiungimento dei risultati correlati alla prevenzione ed al controllo delle infezioni correlate all'assistenza
- Definire, sul modello di quanto già realizzato nel DM/70 per altri indicatori relativi alla qualità dell'assistenza, indicatori specifici (esempio un rapporto personale/posti letto) per le strutture che si devono impegnare contro le infezioni correlate all'assistenza e nell'antimicrobial stewardship (ossia di razionalizzazione e miglioramento dell'uso di antibiotici a livello di sistema, "personalizzati" sullo specifico contesto in cui si opera)
- Orientare la formazione nel corso di laurea in medicina, veterinaria, farmacia, professioni sanitarie e formazione alla medicina generale alla conoscenza ed al contrasto delle infezioni correlate all'assistenza
- Sostenere nelle singole aziende sanitarie programmi di stewardship antibiotica nel contesto delle azioni relative al miglioramento della sicurezza delle cure
- Rafforzare la politica di prevenzione vaccinale quale strumento indispensabile per ridurre le infezioni e l'utilizzo degli antibiotici
- Monitorare tutti gli elementi fondanti del contrasto alle resistenze: le infezioni, le prescrizioni e le condizioni di prevenzione, con valutazione dei risultati ed uso di incentivazioni e disincentivazioni
- Investire sulla cultura dei professionisti attraverso idonei programmi di formazione

In definitiva, a distanza di due anni dall'emanazione del Piano nazionale per il contrasto all'antibiotico resistenza, si evidenzia l'urgenza di intervenire a livello di sistema regionale e locale risultando critica la

mancanza di un coordinamento efficace tra i vari livelli e tra i vari settori. Sono infatti insufficienti le procedure di supervisione e audit per monitorare i miglioramenti delle diverse Regioni, alcune delle quali hanno tuttavia sperimentato con successo esperienze e buone pratiche che sarebbe necessario diffondere nel resto del Paese, attraverso un'azione centrale di promozione, e verifica. Laddove le esperienze hanno dimostrato di poter documentare il raggiungimento di risultati positivi, si è reso evidente come anche nel caso della ABR e delle ICA i comportamenti professionali siano l'elemento discriminante, in grado di contribuire, ove le azioni siano state condotte con determinazione ed intraprendenza – anche in contesti organizzativamente complessi – a migliorare in modo rilevante qualità e sicurezza delle cure, consentendo al contempo la riallocazione di risorse che oggi vengono - in quota affatto marginale - consumate per riparare ad inadeguatezze ed insufficienze organizzative e professionali.

### **Bibliografia**

- 1) The European House – Ambrosetti.Meridiano Sanità 2017
- 2) ECDC.Cassini et al.,“Impatto delle infezioni con batteri antibiotico-resistenti,UE/SEE”.2015
- 3) Istituto Superiore di Sanità.Epicentro,“Infezioni correlate all’assistenza.Aspetti epidemiologici”.2018.
- 4) Ministero della Salute.Rapporto SDO 2016.2017.
- 5) Butler,Christopher C., et al.Understanding the culture of prescribing:qualitative study of general practitioners’and patients’perceptions of antibiotics for sore throats.1998
- 6) Cole A.GPs feel pressurized to prescribe unnecessary antibiotics.Survey findings.2014
- 7) L’uso dei farmaci in Italia.Rapporto Nazionale OSMED 2015,2016,2017,2018
- 8) European Centre for Disease Prevention and Control.Annual epidemiological report 2016.Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections.Stockholm:ECDC,2017.