



Regione Toscana



Workshop
Il portale per l'audit di AFT: aggiornamento e
programmazione dei lavori

Firenze, 5 maggio 2018

SALA BLU - Centro Servizi e Formazione Il Fuligno (via Faenza 48)

L' utilizzo degli antibiotici nel territorio

Dott.ssa Elisabetta Altì

MMG

Coordinatore AFT Gavinana

Coordinatore FSMG

perché analizzare il consumo di antibiotici nel territorio?



Una delle maggiori sfide della medicina nei prossimi anni sarà la

Gestione delle Malattie Croniche

che già oggi assorbe il 75% dei costi sanitari in Europa
ma rischiamo di vanificare ogni sforzo per

→ **Aumento delle malattie acute trasmissibili sia correlate all'assistenza sanitaria (ICA) che comunitarie, dovute a microrganismi multiresistenti agli antibiotici (MDRO)**

con circa 4 milioni di persone affette e 50.000 morti l'anno in Europa, 7000 in Italia e con una stima, in assenza di interventi efficaci, di 10 milioni di morti nel 2050

«*Super Bug*» o MDRO

- ***Escherichia coli*** con resistenze del **30%** per le cefalosporine di terza generazione e del **43%** per i fluorochinoloni.
- ***Staphylococcus aureus MRSA*** con una percentuale di resistenza intorno al **33-34%**.
- ***Enterococchi resistenti alla Vancomicina (VRE)*** ad es. *E. faecium* con resistenza alla vancomicina nelle batteriemie dal 5% nel 2013 al **13%** nel 2016.
- ***Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE): Acinetobacter, Pseudomonas e Enterobacteriaceae (K. Pneumoniae(KPC)*** resistente ormai a quasi tutti gli antibiotici disponibili, provoca almeno 2000 casi di batteriemia per anno ed ***Escherichia Coli***
La resistenza ai carbapenemi (KPC produttori) è salita rapidamente dall'1,3% nel 2009 al 34% nel 2016, pari a Grecia e Romania

(Dati AR-ISS -Nov 2017)

GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS- Febbraio 2018



L'ELENCO pubblicato dall' OMS

Priorità 1: FONDAMENTALE

1. *Acinetobacter baumannii*, resistente ai carbapenemi (CRE)
2. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente ai carbapenemi (CRE)
3. Enterobacteriaceae, resistenti ai carbapenemi, produttori di ESBL (CRE)

Priorità 2: ELEVATA

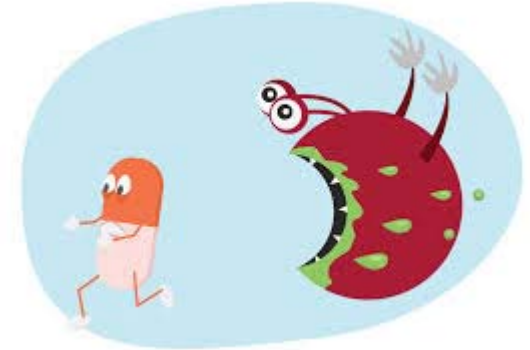
1. *Enterococcus faecium*, resistente alla vancomicina (VRE)
2. *Staphylococcus aureus*, resistente alla meticillina, intermedio e resistente alla vancomicina
3. *Helicobacter pylori*, resistente alla claritromicina
4. *Campylobacter*, resistente ai fluorochinoloni
5. *Salmonellae*, resistente ai fluorochinoloni
6. *Neisseria gonorrhoeae*, resistente alle cefalosporine, resistente ai fluorochinoloni

Priorità 3: MEDIA

1. *Streptococcus pneumoniae*, non suscettibile alla penicillina
2. *Haemophilus influenzae*, resistente all'ampicillina
3. *Shigella*, resistente ai fluorochinoloni



ANTIBIOTICORESISTENZA



Le cause di antibioticoresistenza (AMR) sono:

**Utilizzo eccessivo di antibiotici
sia per uso umano che veterinario**

Interruzione delle terapie

Diffusione per lo scarso controllo dell'infezioni

Mancanza di igiene

Mancanza di ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici

CAUSES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE

Antibiotic resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause.

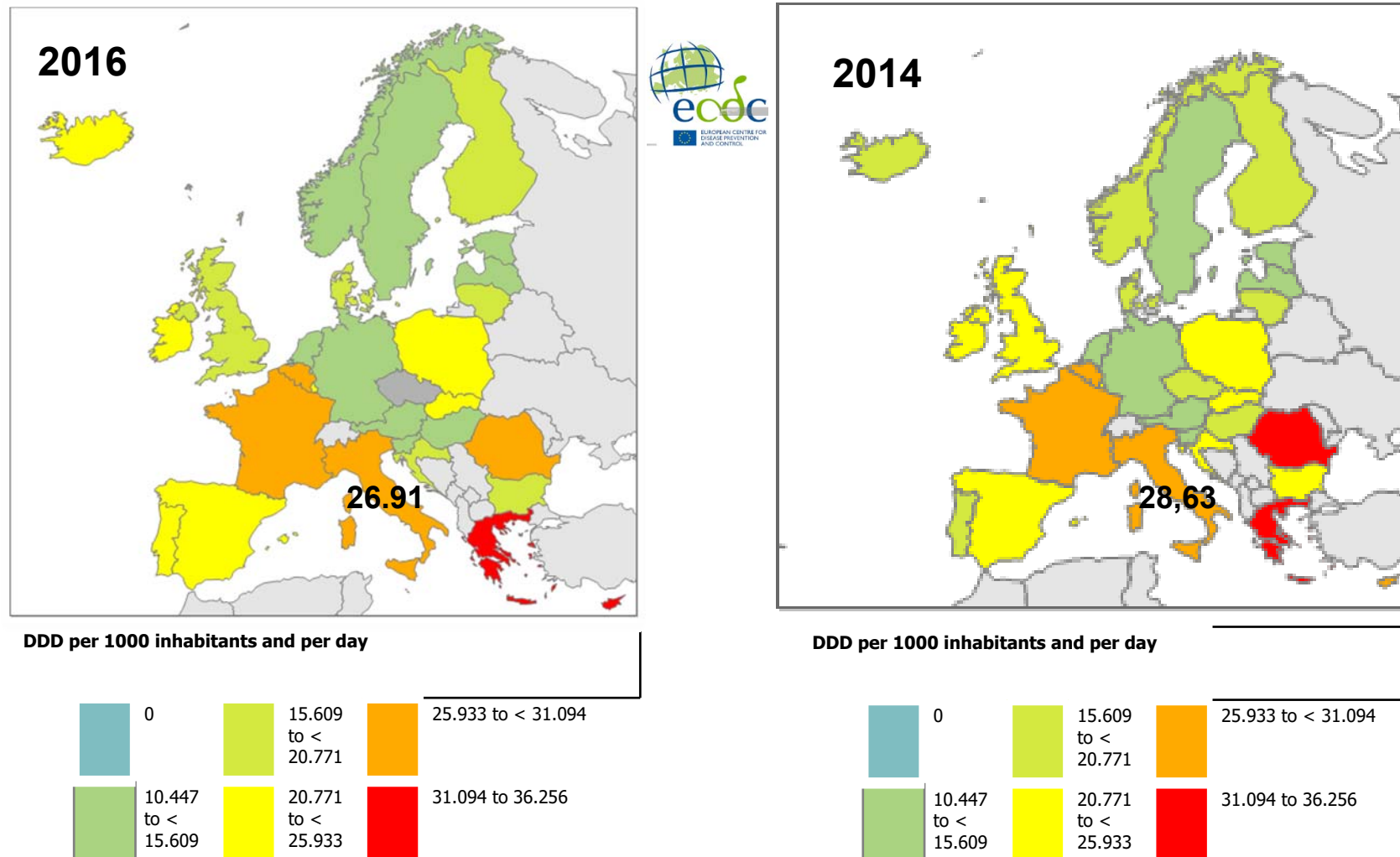
- Over-prescribing of antibiotics
- Patients not finishing their treatment
- Over-use of antibiotics in livestock and fish farming
- Poor infection control in hospitals and clinics
- Lack of hygiene and poor sanitation
- Lack of new antibiotics being developed

www.who.int/drugresistance
#AntibioticResistance

World Health Organization

In Italia, secondo quanto rilevato dalla sorveglianza sia dell'ECDC che dell'AMR curata dall'ISS (AR-ISS), la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate d'Europa così come il loro consumo.

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe





Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) in Europe 2016 (modificata)

	J01*	J01C	J01D	J01F	J01M	J01CE_%	J01CR_%	J01DD+D E_%	J01MA_%	J01_B/N	J01_SV	J01M_S V
Austria	13.30	6.53	1.41	2.74	1.20	5.5%	35.9%	1.6%	9.0%	8.16	24.7%	15.8%
Belgium	27.51	15.18	1.32	3.62	2.40	<0.1%	26.8%	<0.1%	8.7%	110.57	31.6%	22.8%
Denmark	15.94	10.57	0.03	1.80	0.48	25.5%	8.9%	<0.1%	3.0%	0.76	11.4%	7.6%
France	30.33	19.77	1.94	2.97	1.51	0.6%	23.8%	4.9%	5.0%	45.92	-	-
Germany	14.13	4.70	3.03	2.27	1.24	5.2%	3.7%	2.2%	8.8%	6.12	29.4%	22.0%
Greece	36.26	16.13	7.46	6.07	2.63	0.6%	22.2%	0.7%	7.2%	93.59	-	-
Ireland	24.23	14.06	1.17	4.38	0.87	4.5%	28.2%	0.1%	3.6%	6.88	24.5%	17.0%
Italy	26.91	15.37	2.26	4.34	3.23	<0.1%	43.6%	7.2%	11.9%	234.17	26.5%	22.4%
Netherlands	10.45	4.29	0.03	1.37	0.75	2.3%	14.5%	<0.1%	7.1%	10.50	-	-
Portugal	21.62	12.70	1.54	3.09	1.92	<0.1%	44.2%	0.8%	8.9%	58.22	18.0%	9.9%
Romania**	29.54	16.04	4.96	2.81	3.43	2.3%	32.4%	4.1%	11.6%	16.63	-	-
Spain	22.23	14.31	1.74	2.34	2.35	0.3%	37.9%	1.9%	10.5%	84.79	-	-
Sweden	12.01	6.32	0.14	0.54	0.66	26.7%	2.3%	0.3%	5.5%	0.23	-	-
U.Kingdom	19.57	8.66	0.25	3.02	0.44	4.3%	5.4%	<0.1%	2.3%	1.83	11.7%	3.4%

Consumption of antibacterials for systemic use (J01) expressed in DDD per 1000 inhabitants and per day: J01C penicillin J01D cefalosporine J01F macrolide J01 M chinolonici J01CE penicillin betalattamasi prod J01CR penicillin non betalattam J01DD- DE terza e quarta generaz cefalosp J01MA fluorchinolonici J01 B\N rapporto atb largo spettro\spettro ristretto J01 SV variazione stagionale (gen-mar\ott-dic) J01M-SV variaz stagionale chinolonici

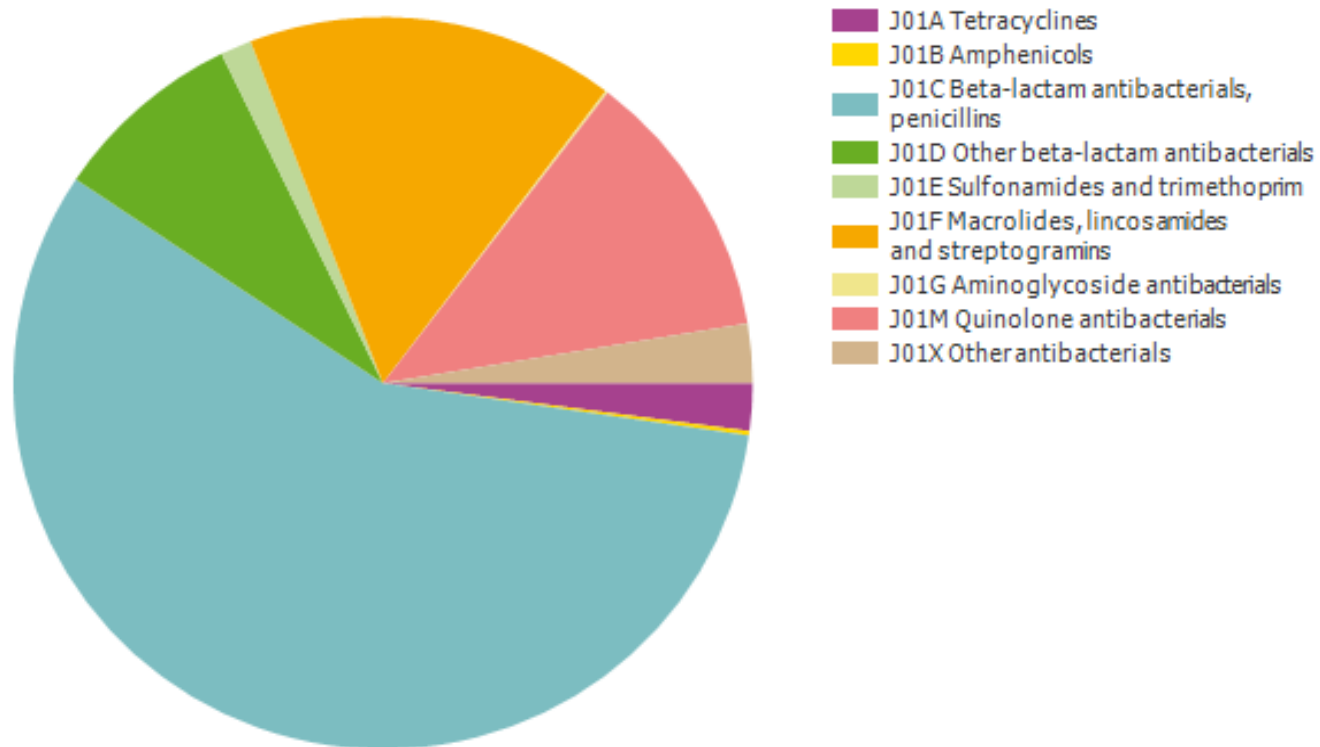
I primi dieci paesi Ue per consumo di antibiotici

Paese	Umani *	Animali *	Totale
Spagna	112,6	418,8	531,4
Italia	166,9	359,9	526,8
Cipro	124,7	391,5	516,2
Portogallo	116,1	201,6	317,7
Belgio	153,4	158,3	311,7
Francia	174,2	107,0	281,2
Ungheria	86,6	193,1	279,7
Polonia	110,7	140,8	251,5
Croazia	128,4	114,8	243,2
Romania	181,7	39,1	220,8

* Consumo in mg/kg biomassa - Da Rapporto Ecdc/Efsa/
Ema 2017



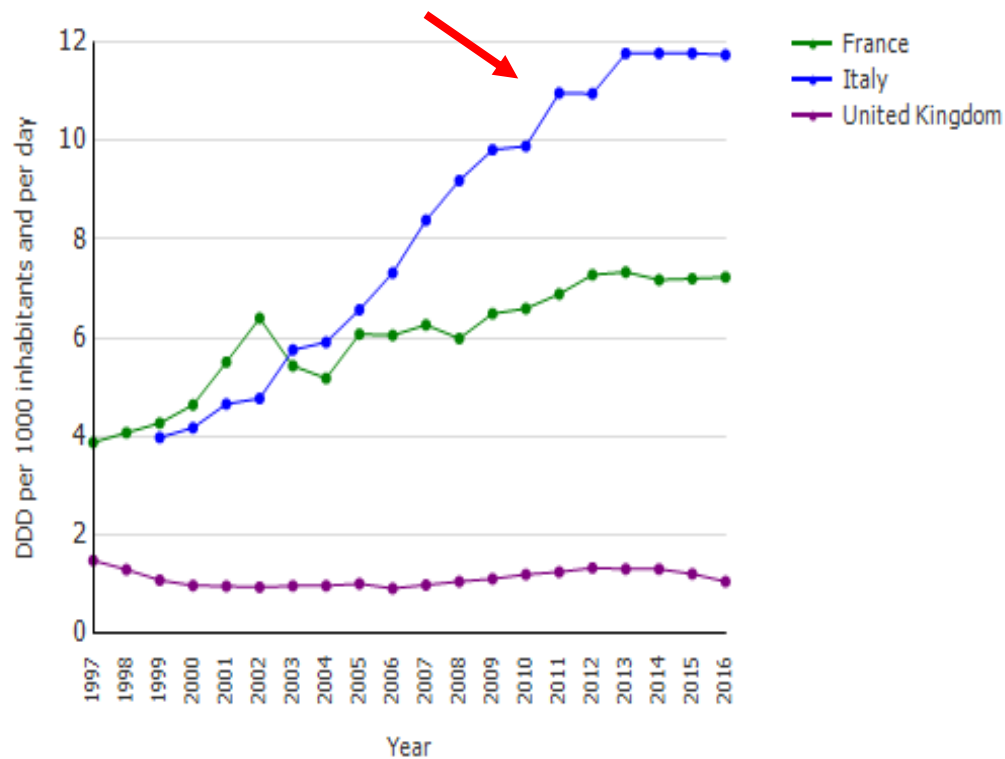
Distribution of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Italy, reporting year 2016



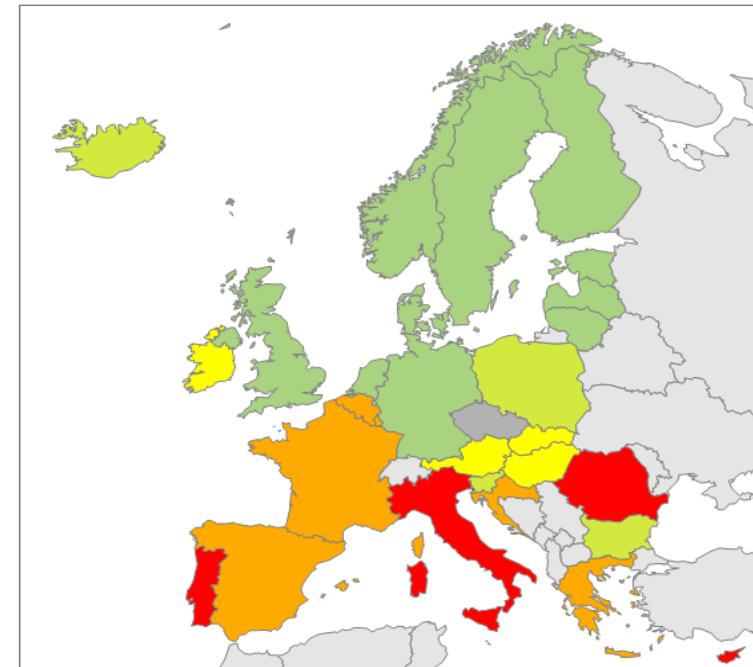
Antimicrobial class		DDD per 1000 inhabitants and per day	Percent
ATC Code	Name		
J01A	Tetracyclines	0.6	2.1%
J01B	Amphenicols	0.1	0.2%
J01C	Beta-lactam antibiotics, penicillins	15.4	57.1%
J01D	Other beta-lactam antibiotics	2.3	8.4%
J01E	Sulfonamides and trimethoprim	0.4	1.4%
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	4.3	16.1%
J01G	Aminoglycoside antibiotics	0.0	0.1%
J01M	Quinolone antibiotics	3.2	12.0%
J01R	Combinations of antibiotics	0.0	0.0%
J01X	Other antibiotics	0.7	2.6%
Total		26.9	100.0%

Consumo penicilline ATCJ01CR nel 2016

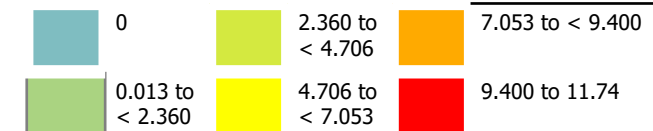
Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01CR (combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors) in the community (primary care sector) in Italy, United Kingdom and France from 1997 to 2016



Consumption of Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors (ATC group J01CR) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



DDD per 1000 inhabitants and per day



Consumption of Fluoroquinolones (ATC group J01MA) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016

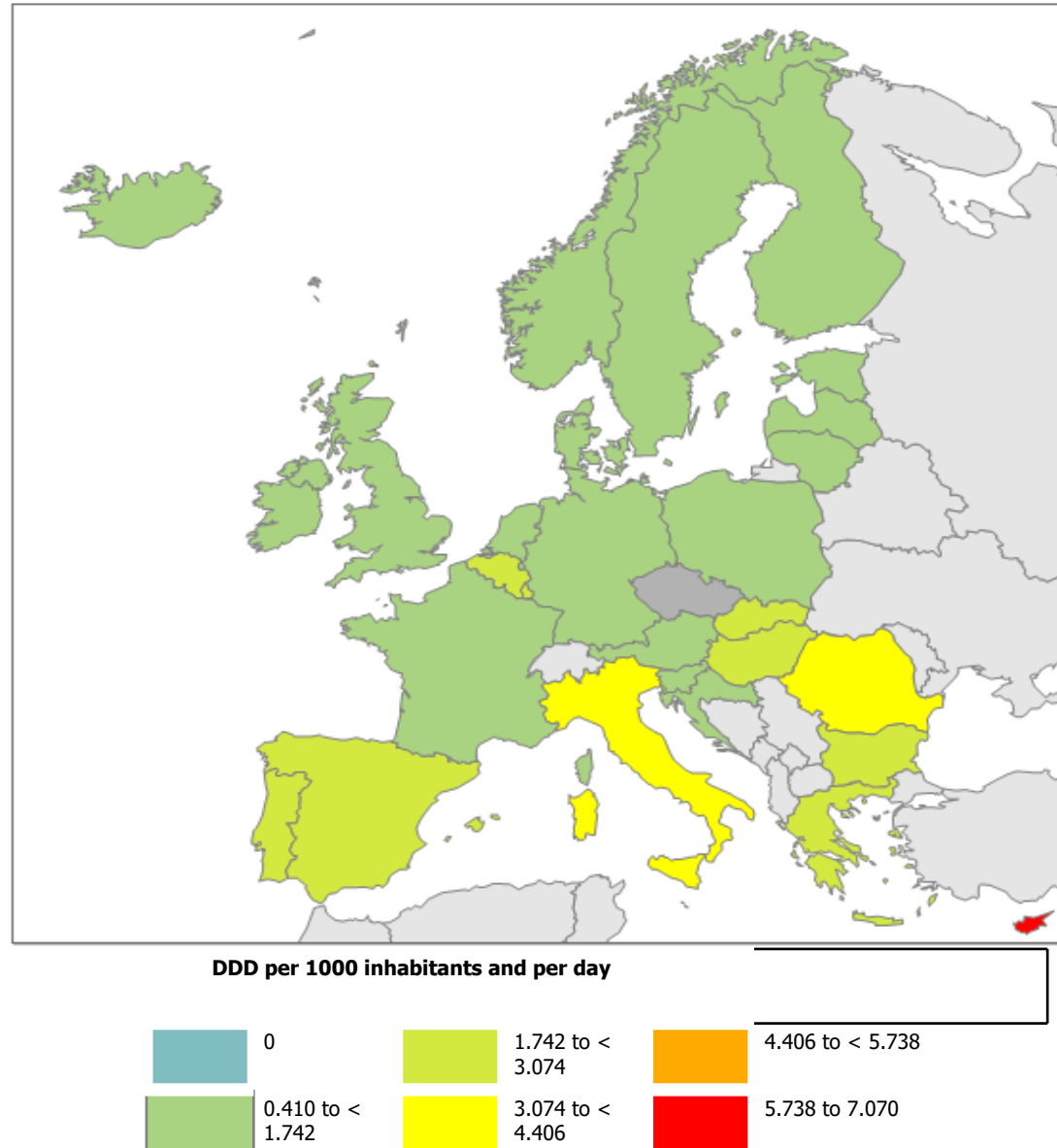


Figure 2. Occurrence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in 38 European countries, using an epidemiological scale indicating the level of national spread, 2015



Figure 3.23. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2016

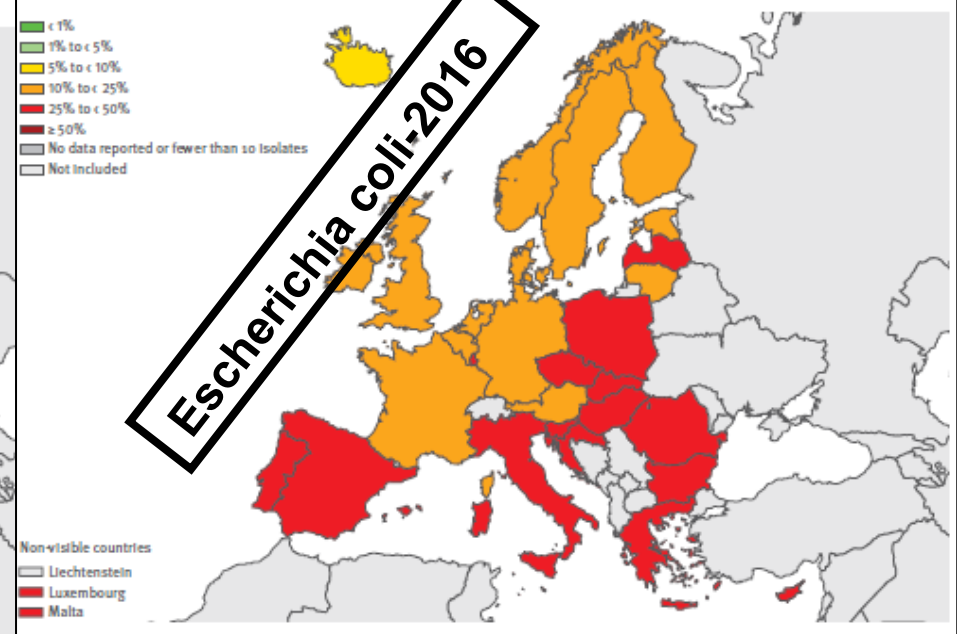


Figura 2.1 - Consumo territoriale di antibiotici ad uso sistemico (J01), DDD per 1.000 abitanti/die, Toscana, anni 2012-2016. Fonte: ARS

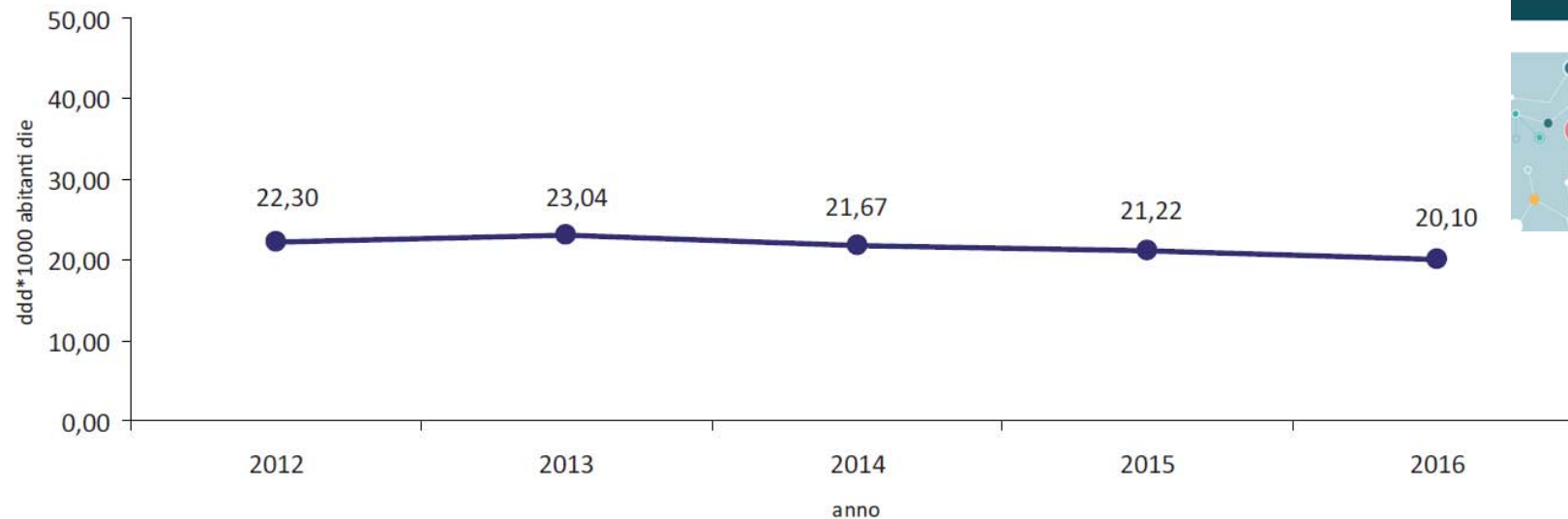
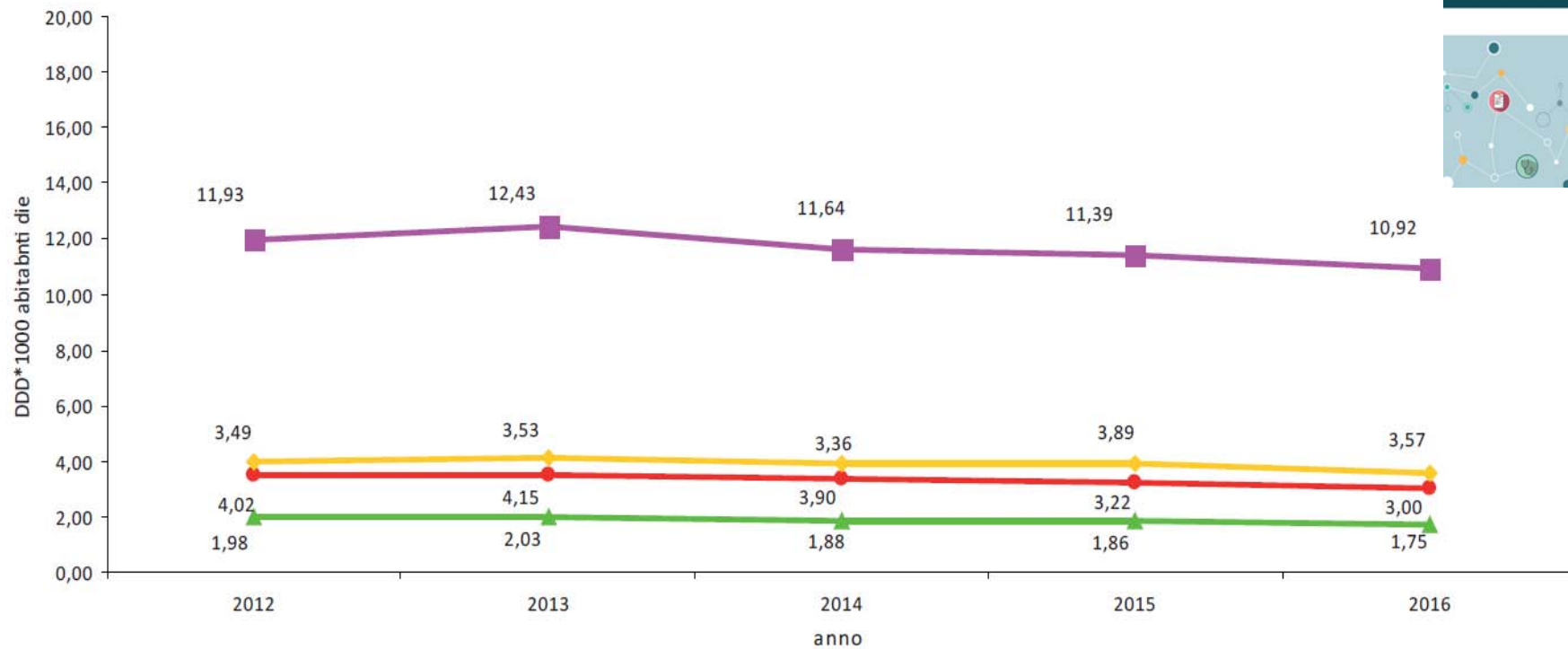


Tabella 2.3 - Consumo territoriale di antibiotici ad uso sistemico per AUSL di residenza, DDD per 1.000 abitanti/die, anno 2016. Fonte: ARS, ECDC

Toscana	20,1
AUSL Centro	19,0
AUSL Nord-Ovest	20,6
AUSL Sud-Est	20,7
Italia	26,9
Europa	21,9

Figura 2.2 - Consumo territoriale di antibiotici ad uso sistemico per classe ATC di appartenenza, DDD per 1.000 abitanti/die, Toscana, anni 2012-2016. Fonte: ARS



Consumo di antibiotici sul territorio

Figura 2.8 - Numero di confezioni per classe ATC e area vasta di residenza (per 1.000 abitanti/die), Toscana, anno 2016

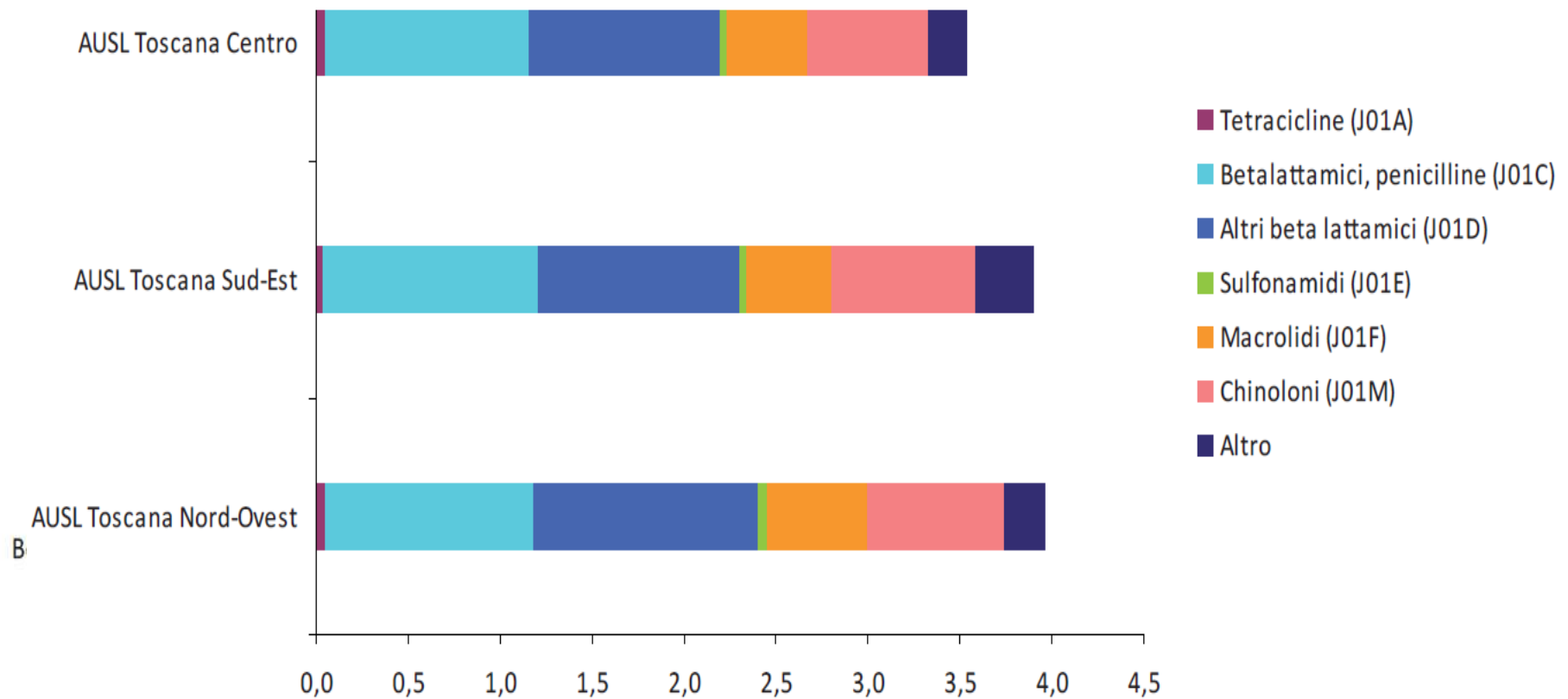
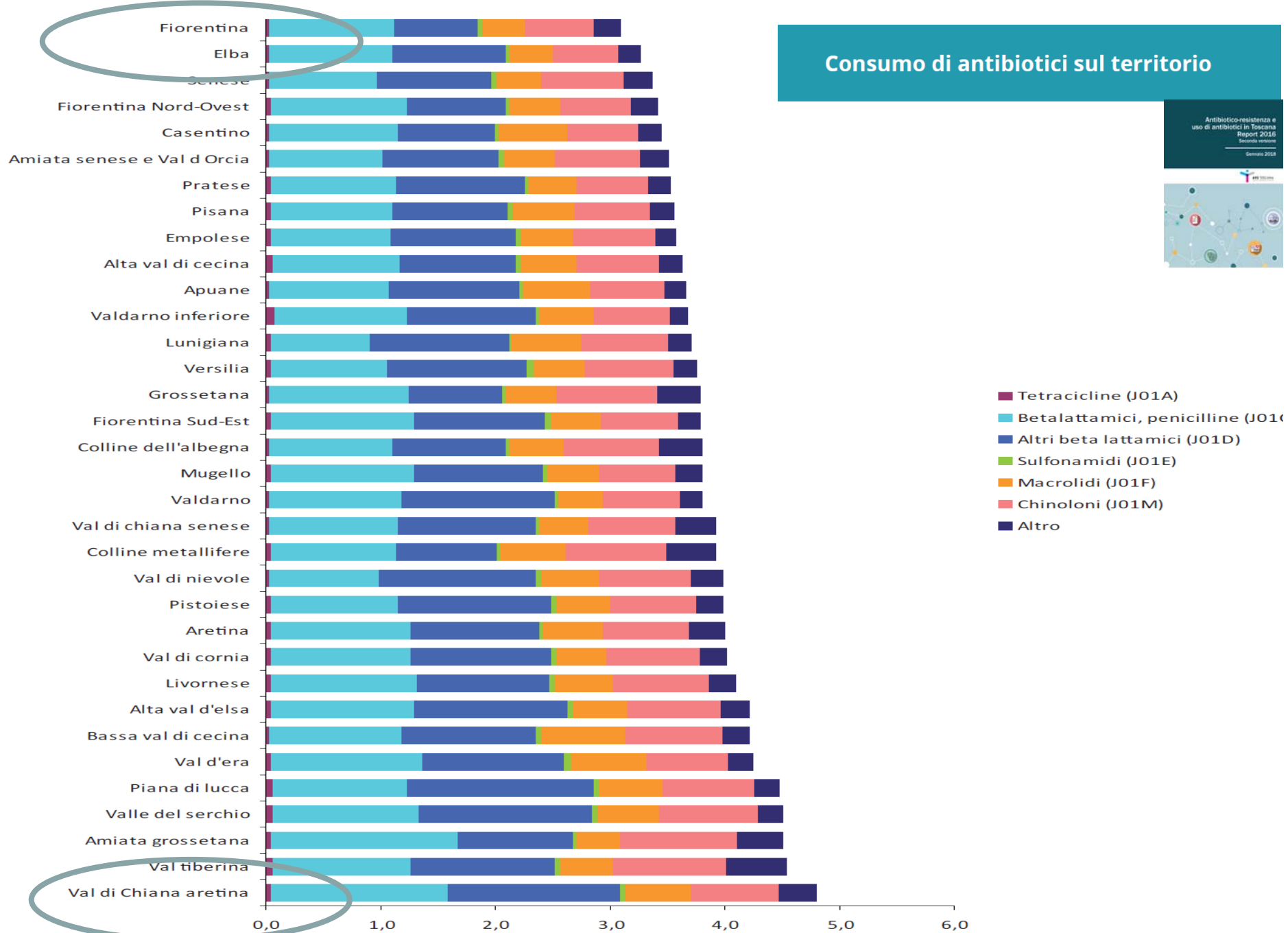


Figura 2.9 - Numero di confezioni per classe ATC e zona distretto di residenza (per 1.000 abitanti/die), Toscana, anno 2016



Consumo di antibiotici sul territorio



Figura 2.6 - Rapporto di consumo in DDD tra amoxicillina e amoxicillina-clavulanato, Toscana, anni 2010-2016 e obiettivo 2018. Fonte: ARS

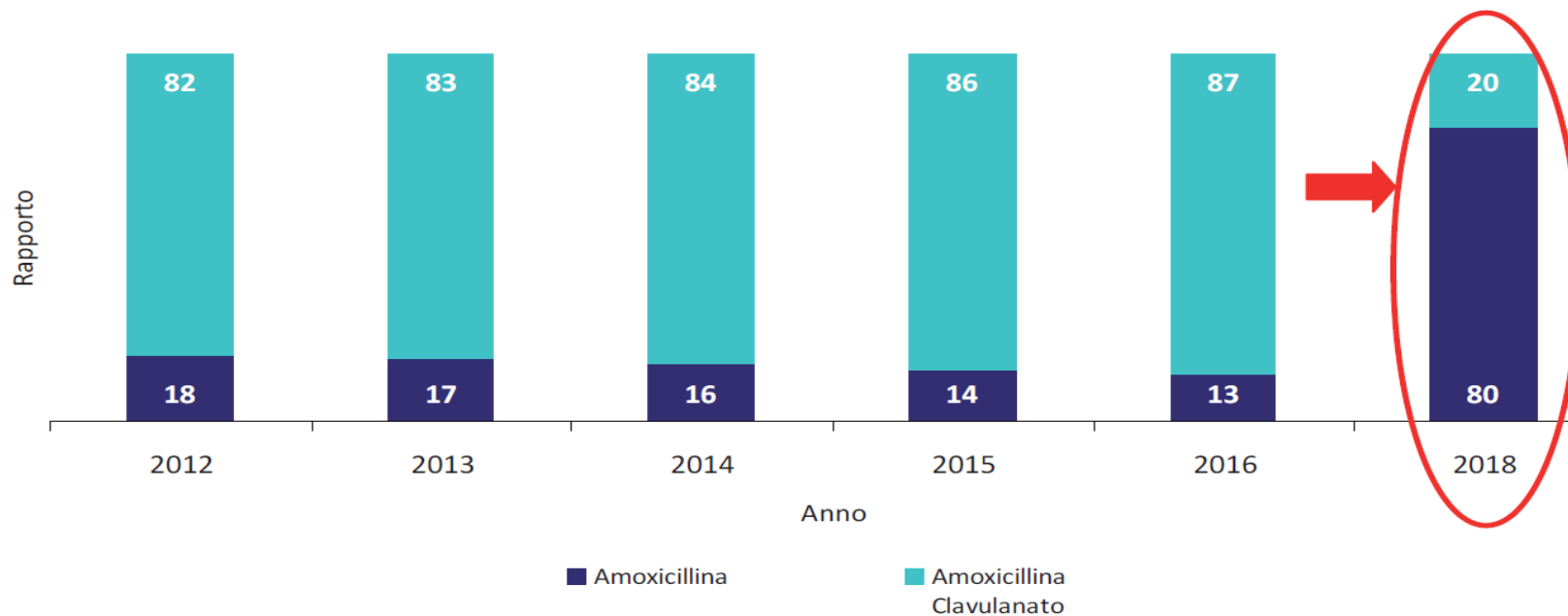
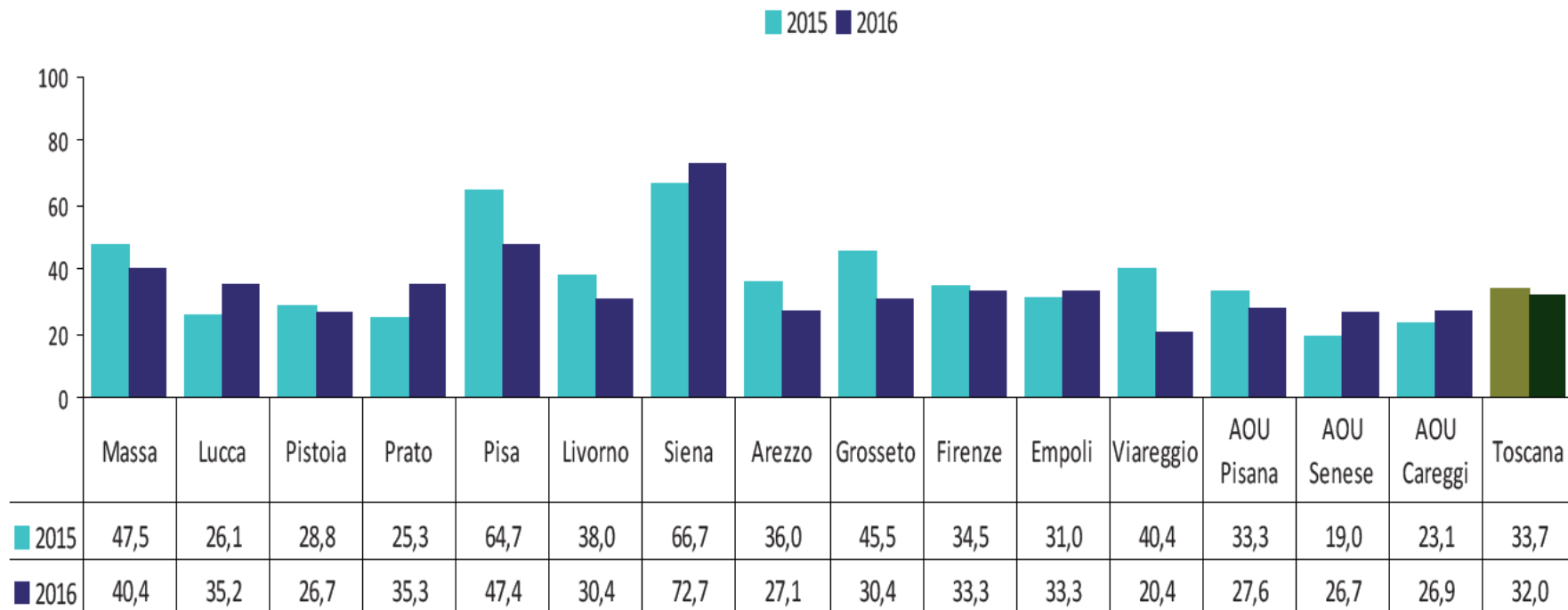


Tabella 2.6 - Rapporto di consumo tra amoxicillina e amoxicillina-clavulanato per AUSL, anno 2016. Fonte: ARS

	Amoxicillina	Amoxicillina-clavulanato
Toscana	13	87
AUSL Centro	15	85
AUSL Nord-Ovest	9	91
AUSL Sud-Est	17	83

Prevalenza di patogeni e antibiotico-resistenze

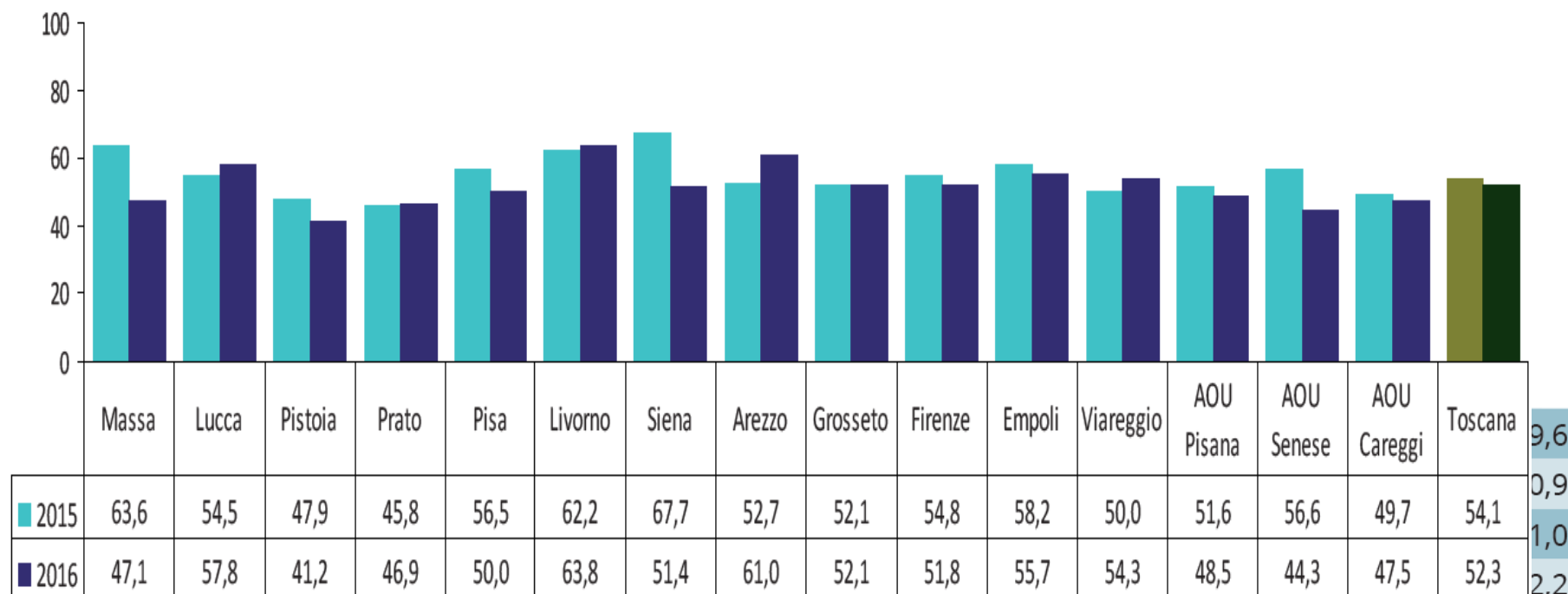
C) *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) Toscana, anno 2016. Fonte: ARS-SMART, ECDC



D) *Escherichia coli* resistente a fluorochinoloni, Toscana, anno 2016. Fonte: ARS-SMART, ECDC



■ 2015 ■ 2016



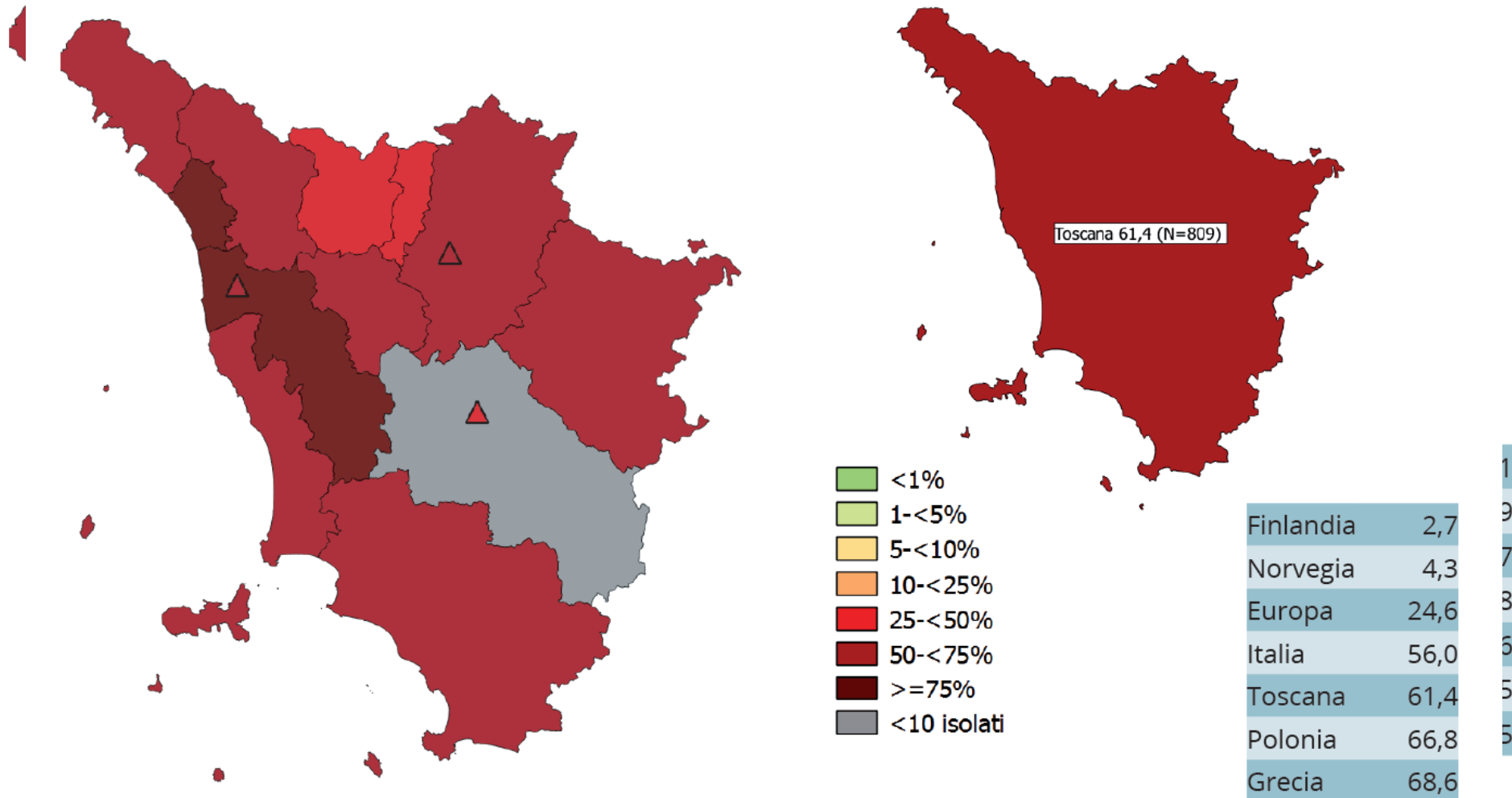
■ $\geq 75\%$
■ < 10 isolati

Italia	43,3
Cipro	47,0
Toscana	52,3

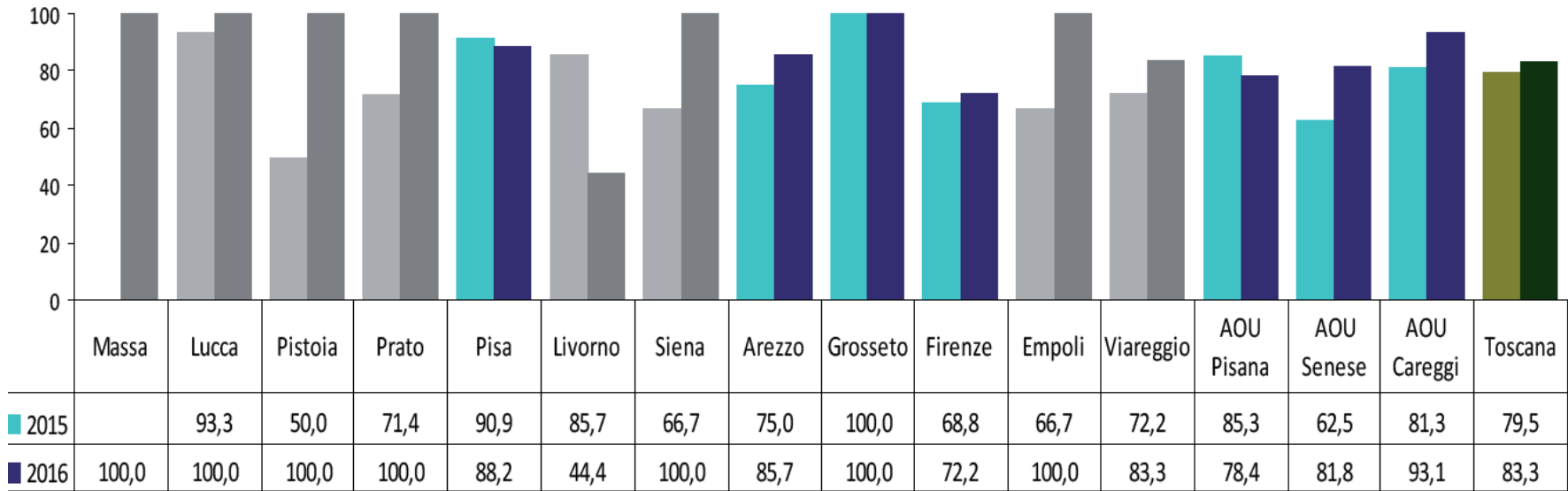


D) *K. pneumoniae* resistente a fluorochinoloni, Toscana, anno 2016. Fonte: ARS-SMART, ECDC

C



C) *Acinetobacter spp.* resistente ai carbapenemi, Toscana, anno 2016. Fonte: ARS-SMART, ECDC



- 25-<50%
- 50-<75%
- >=75%
- <10 isolati

Europa	35,1
Italia	78,5
Toscana	83,3
Croazia	94,5
Grecia	95,4

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



- individua i principali **esiti di salute** che si vogliono raggiungere attraverso la sua realizzazione
- indica le **azioni principali da realizzare a livello nazionale e regionale/locale** per promuovere un efficace contrasto del fenomeno dell'AMR
- definisce per ciascuna delle azioni individuate gli **obiettivi a medio (2017-2018) e a lungo termine (2017-2020) e gli indicatori** per le azioni considerate prioritarie;
- rimanda a successivi piani operativi e documenti tecnici, locali, regionali e nazionali, che individuino in dettaglio le specifiche attività e responsabilità operative.

Attualmente:

a livello nazionale :



AR-ISS è una sorveglianza sentinella attiva dal 2001, che comprende circa 50 laboratori ospedalieri su tutto il territorio nazionale, a partecipazione volontaria. Essa raccoglie dati di AMR su 8 patogeni (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter spp., Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae) che trasmette all'EARS-Net Europeo

Sorveglianza delle batteriemie da CPE istituita nel 2013

a livello regionale vengono prodotti e pubblicati da alcune Regioni (**Emilia-Romagna, Toscana e Campania**) **rapporti annuali** sulla sorveglianza dell'AMR, a copertura (quasi) totale per i laboratori ospedalieri di ciascuna regione. In Toscana «Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico - resistenza in Toscana» (SMART)

a livello locale, i laboratori delle strutture ospedaliere producono spesso rapporti epidemiologici periodici sulla sorveglianza dell'AMR nella struttura di riferimento, ma non sono disponibili informazioni sistematiche a riguardo

ECDC MISSION REPORT ECDC country visit to Italy to discuss antimicrobial resistance issues 9-13 January 2017



*The levels of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Acinetobacter baumannii have now reached **hyper-endemic levels** and, together with meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*

This situation causes Italy to be one of the Member States with the highest level of resistance in Europe.

During conversations in Italy, ECDC often gained the impression that *these high levels of AMR appear to be accepted by stakeholders throughout the healthcare system, as if they were an unavoidable state of affairs.*

The factors that contribute negatively to this situation seem to be:

- Little sense of urgency about the current AMR situation from most stakeholders and a tendency by many stakeholders to avoid taking charge of the problem;
- Lack of institutional support at national, regional and local level;
- Lack of professional leadership at each level;
- Lack of accountability at each level;
- Lack of coordination of the activities between and within levels

Italy also has a high percentage of broad-spectrum antibiotic consumption (compared to other Member States) and the highest consumption of penicillin–beta-lactamase inhibitor combinations (**ATC group J01CR**). Extensive use of broadspectrum agents has been linked to a high level of resistance. **the proportion of the general population that had taken antibiotics during the past year increased from 36% in 2013 to 43% in 2016**, the fourth highest of all EU Member States. This is much higher than the EU average of 34% for 2016 (decrease from 35% in 2013) In the hospital sector, the consumption of antibiotics for systemic use (2.4 DDD per 1 000 inhabitants and per day) is among the highest of all EU/EEA Member States and more than double the EU/EEA average consumption in the hospital sector (1.0 DDD per 1 000 inhabitants and per day).

In primary care, there is an emphasis on prescribing broadspectrum antibiotics, especially amoxicillin-clavulanic acid, quinolones and cephalosporins –administered parenterally.

Antibiotics (e.g. gentamicin) which are normally restricted to hospitals were found to be commonly used in community practice. Local guidelines seem in general to be present but are not based on local epidemiological data in primary care.

Scheda informativa sulla resistenza agli antibiotici nel settore delle cure primarie che fornisce ai medici di famiglia dati recenti sull'andamento del fenomeno a livello nazionale ed europeo.

❑ **La sempre maggiore resistenza agli antibiotici minaccia l'efficacia degli antibiotici, oggi ma anche per il futuro.**

❑ **È possibile porre un freno ad una resistenza batterica in continuo aumento favorendo un uso corretto e il più possibile limitato degli antibiotici nella medicina di base.**

L'esposizione agli antibiotici è collegata alla comparsa di resistenza agli antibiotici (..)

Una riduzione delle prescrizioni di antibiotici per i pazienti ambulatoriali corrisponde una riduzione della resistenza agli antibiotici

La prescrizione di antibiotici avviene per l'80-90% nell'ambito dell'assistenza di base, principalmente per infezioni delle vie respiratorie

Gli antibiotici non sono necessari in molte infezioni respiratorie e il sistema immunitario del paziente è in grado di combattere le infezioni non gravi

La prescrizione degli antibiotici anche quando non necessari nell'ambito delle cure di base rappresenta un fenomeno complesso, associato principalmente a fattori come l'errata interpretazione dei sintomi, l'incertezza diagnostica e la percezione delle attese del paziente

❑ **Comunicare con il paziente è essenziale**

Vi sono studi che dimostrano come la soddisfazione del paziente nell'ambito delle cure di base 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 faccia diminuire il numero di visite successive

**Giornata
Europea
degli Antibiotici**



Un'iniziativa europea per la salute



COMMISSIONE EUROPEA
Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina umana
(2017/C 212/01)

Nel contesto dell'assistenza di prossimità, i prescrittori dovrebbero:

- **astenersi dal prescrivere antibatterici nel caso di infezioni virali o di infezioni batteriche autolimitanti,**
- **considerare la possibilità di differire la prescrizione di antimicrobici,** predisponendo un'appropriata rete di sicurezza, ad adulti e bambini in circostanze specifiche e conformemente alle linee guida. Ad esempio: differire la prescrizione di antimicrobici in caso di otite media acuta o rinosinusite acuta,
- **valutare i sintomi e utilizzare sistemi di punteggio o elenchi di controllo dei sintomi come base per stabilire la necessità di test diagnostici, di un trattamento antimicrobico e di un'impegnativa urgente.**

Quando prescrivono un antimicrobico, i prescrittori dovrebbero:

- **selezionare un antimicrobico in conformità alle linee guida pertinenti, al dosaggio appropriato, per la durata efficace più breve e con la via di somministrazione appropriata (di preferenza per via orale, se possibile),**
- tenere conto dei fattori pertinenti dell'ospite umano: età, comorbidità (ad esempio immunodeficienza), funzioni epatica e renale, gravidanza, allattamento, allergie, presenza di materiale protesico [..],
- **selezionare un antimicrobico con uno spettro d'azione il più ridotto possibile prima di prescrivere antibiotici,** [..] stabilire una diagnosi nel corso di una consultazione di persona con il paziente, procedere alla profilassi antimicrobica solo se indicato nelle linee guida pertinenti, [..]
- **evitare le combinazioni di antimicrobici a meno che non vi sia una chiara indicazione nelle linee guida,** [..]
- se non ritengono necessario il trattamento antimicrobico, informare i pazienti sul decorso naturale previsto della malattia, sull'assenza di benefici del trattamento antimicrobico[.] fornire raccomandazioni sulla gestione dei sintomi e consigli su come procedere in caso di peggioramento delle condizioni cliniche (**rete di sicurezza**).

Nuovi indicatori su utilizzo degli antibiotici

Tutti gli indicatori sono calcolati sulla popolazione di assistiti >15 anni e sul flusso SPF

Sezione PrOTer: assistiti ultra 15enni – processi di cura

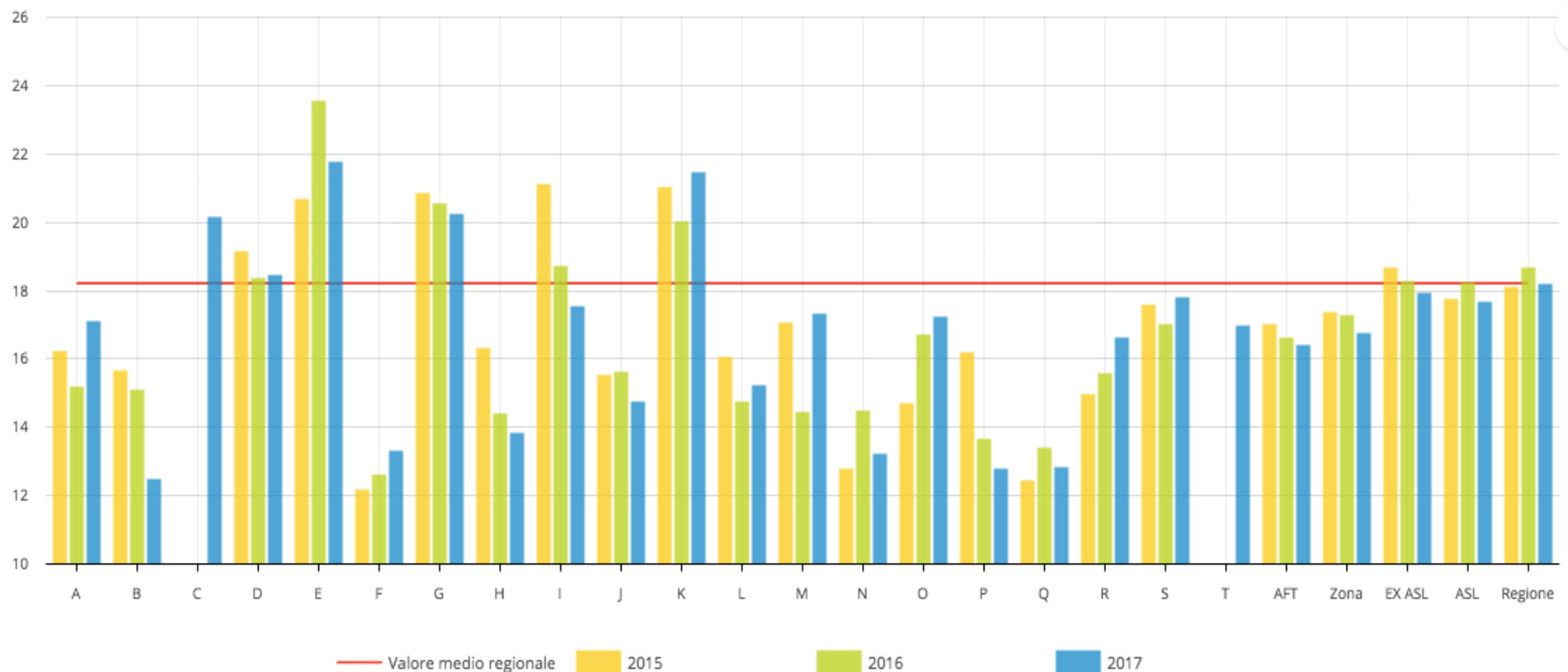
- **Consumo territoriale totale di atb per uso sistemico in DDD/1000 abitanti die**
 - Classe ATC J01
 - Indicatore di qualità sull'utilizzo atb ECDC
- **Variazione stagionale dell'uso di atb sistemici**
 - Confronto utilizzo di antibiotici in DDD inverno (ott-mar) / DDD estate (apr-sett) classe ATC J01
 - Indicatore di qualità sull'utilizzo atb ECDC che mira ad identificare l'eventuale sovrautilizzo invernale

Nuovi indicatori su utilizzo degli antibiotici

- % utilizzo di Chinolonici sul totale
 - Classe ATC J01M sul totale J01
 - Indicatore di qualità sull'utilizzo atb ECDC
- % Consumo territoriale di amoxicillina non associata sul totale di amoxicillina
 - Obiettivo per il 2018 richiesto dalla Commissione Europea nel piano per l'antibiotico-resistenza: amoxicillina non associata 80% vs amoxicillina-clavulanato 20%
 - Totale: amoxicillina associata ad inibitori enzimatici J01CR e non associata

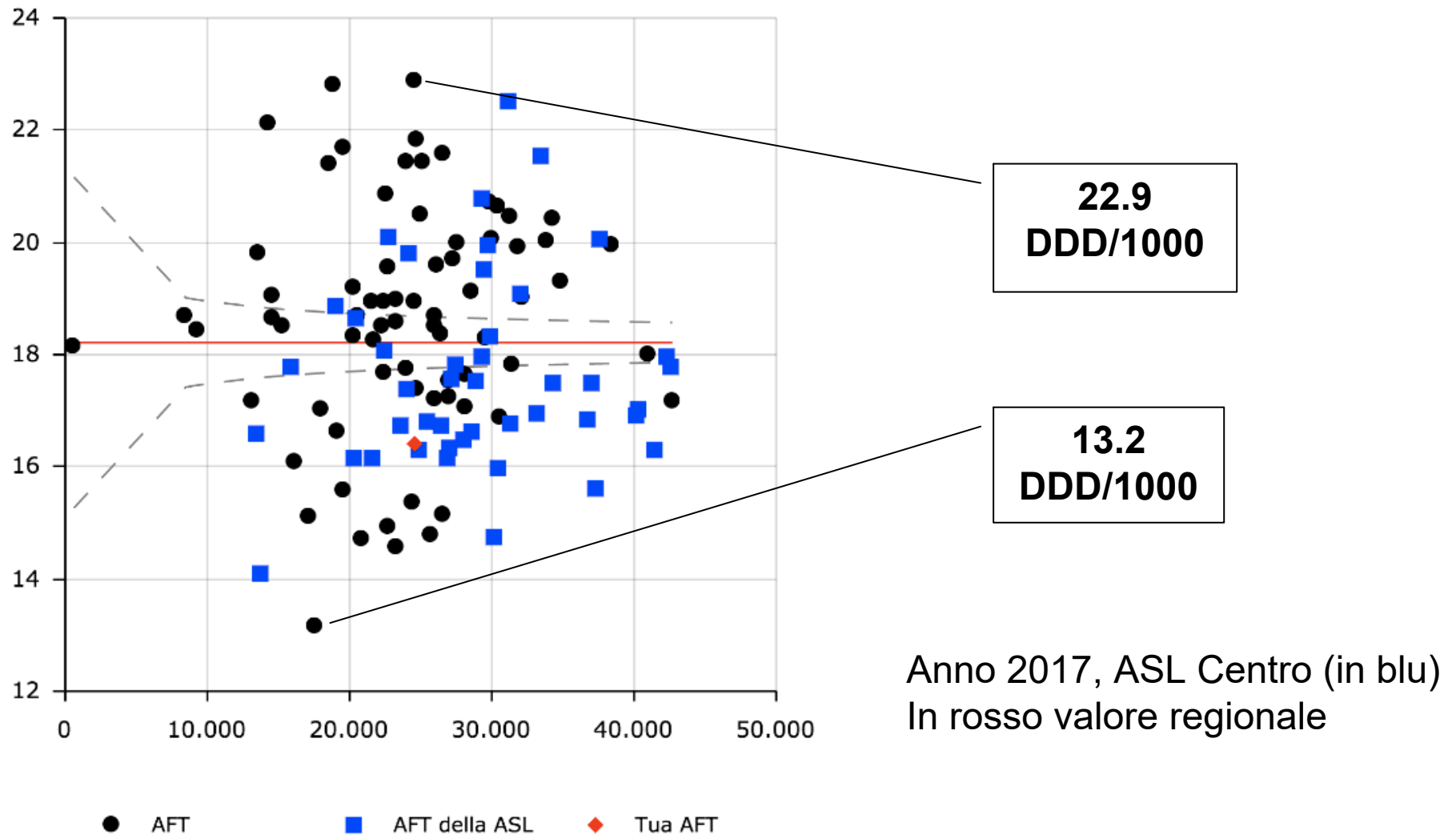
Consumo territoriale totale di antibiotici (2015-2017)

- Valore dell'indicatore a livello regionale: 18.2 DDD per 1000 abitanti/die nel 2017 (18.7 nel 2016, 18.1 nel 2015)
- ASL Centro: 17.7 DDD per 1000/abitanti die nel 2017 (18.2 nel 2016, 17.8 nel 2015)



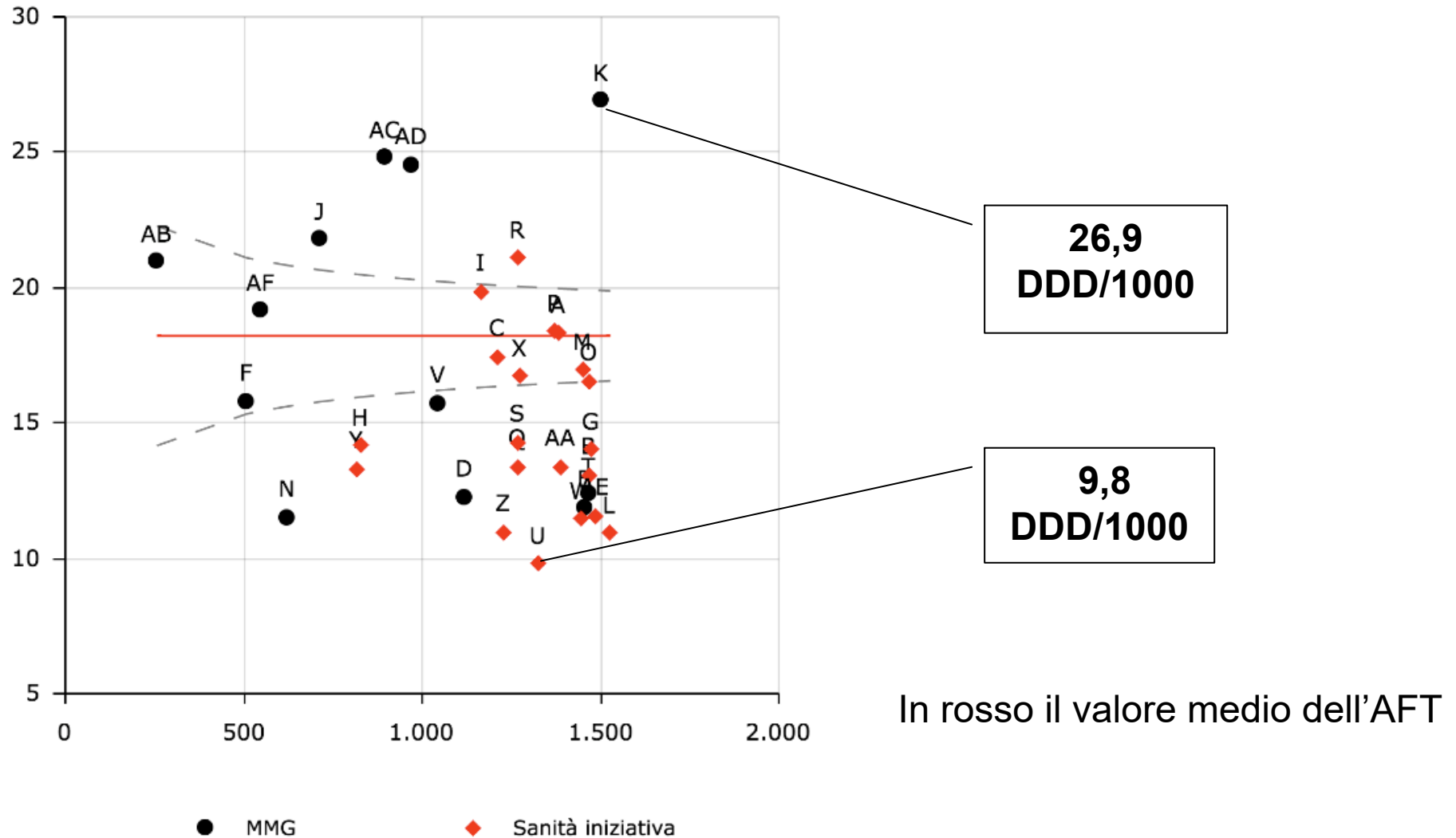
Consumo territoriale totale di antibiotici

- Valori di tutte le AFT regionali



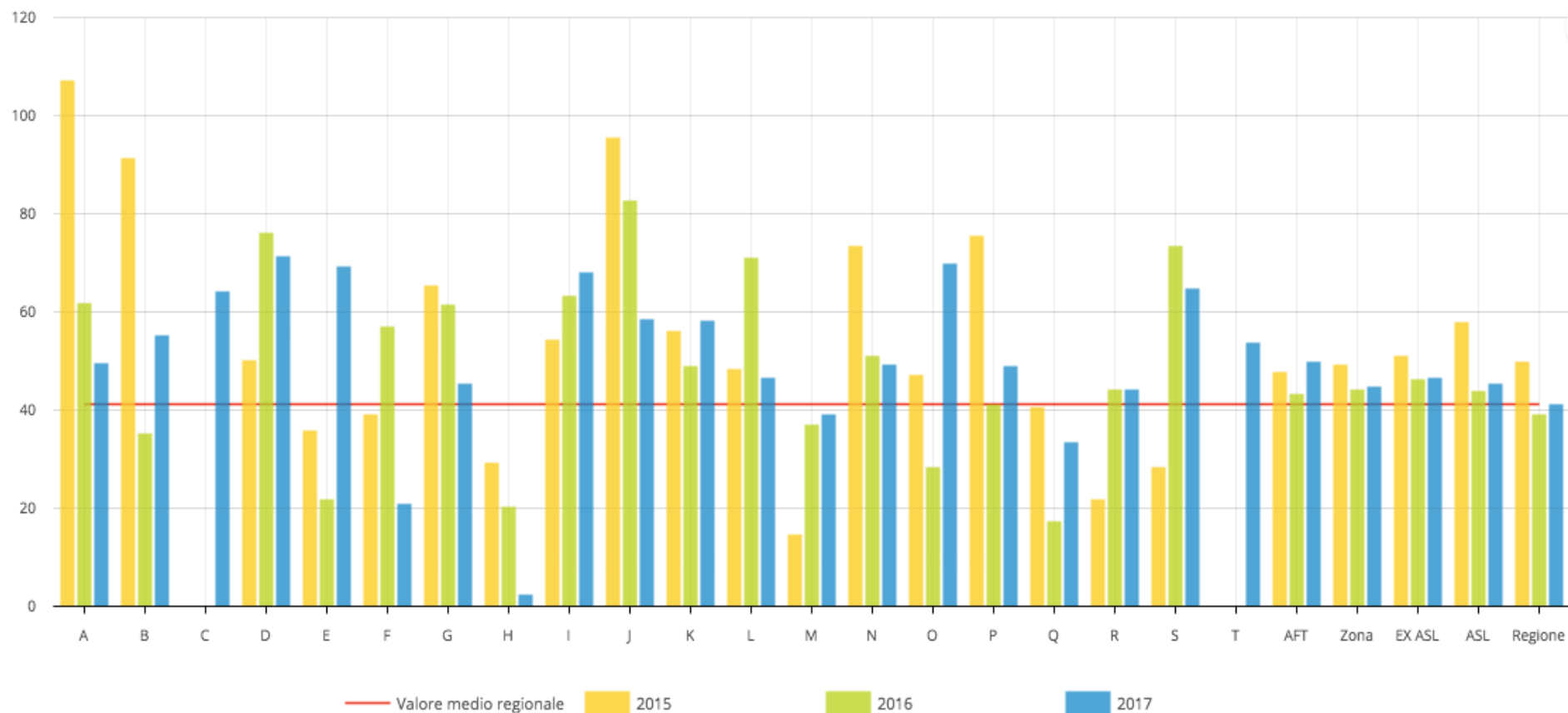
Consumo territoriale totale di antibiotici

- Variabilità interna di un'AFT in media con il valore regionale



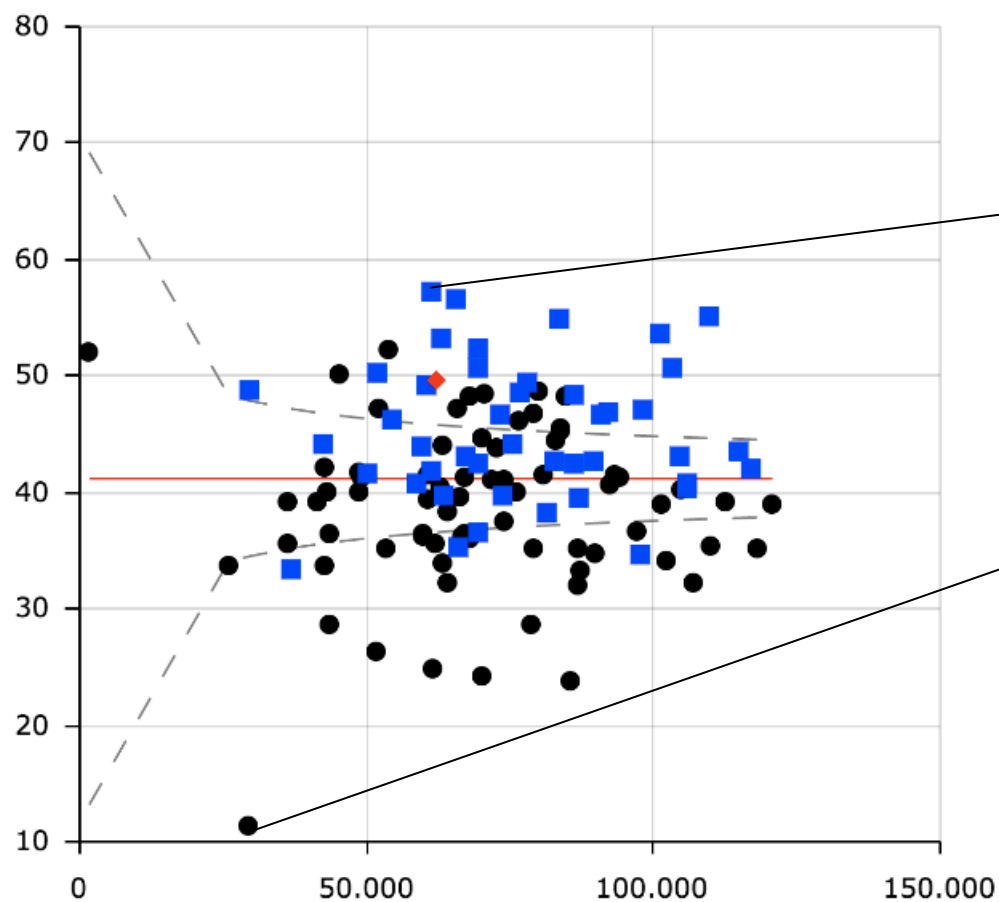
Variazione stagionale consumo totale

- Valore dell'indicatore a livello regionale: 41,2% nel 2017 (39,2% nel 2016, 49,9% nel 2015)
- ASL Centro: 45.3% nel 2017 (44.0% nel 2016, 57.9% nel 2015)
- Trend: picco nel 2015 (*forse per stagione influenzale dura con pochi vaccinati?*)



Variazione stagionale del consumo totale di Atb per uso sistemico

- Valori di tutte le AFT regionali

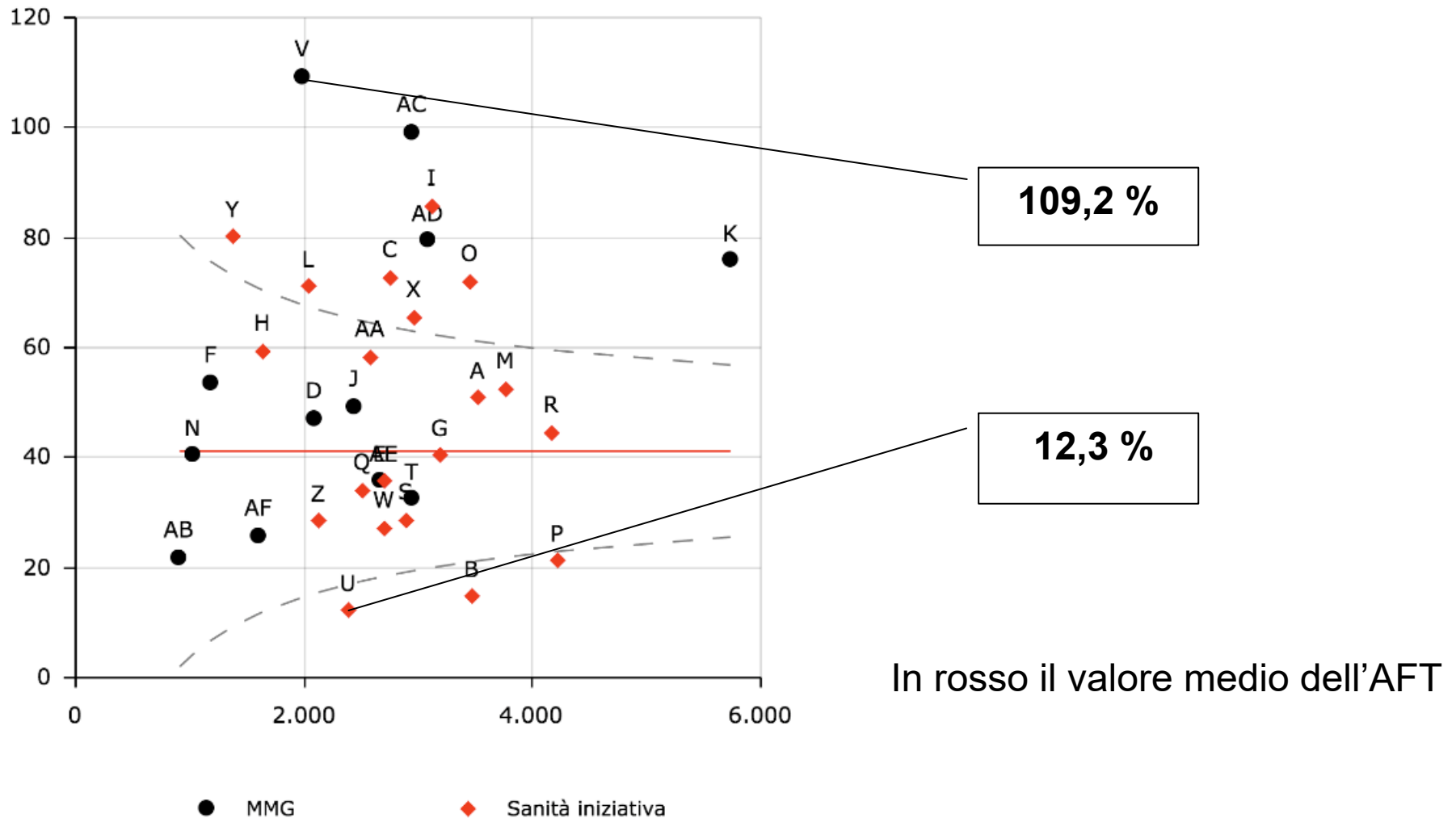


Anno 2017, ASLCentro (in blu)
In rosso valore regionale

● AFT ■ AFT della ASL ◆ Tua AFT

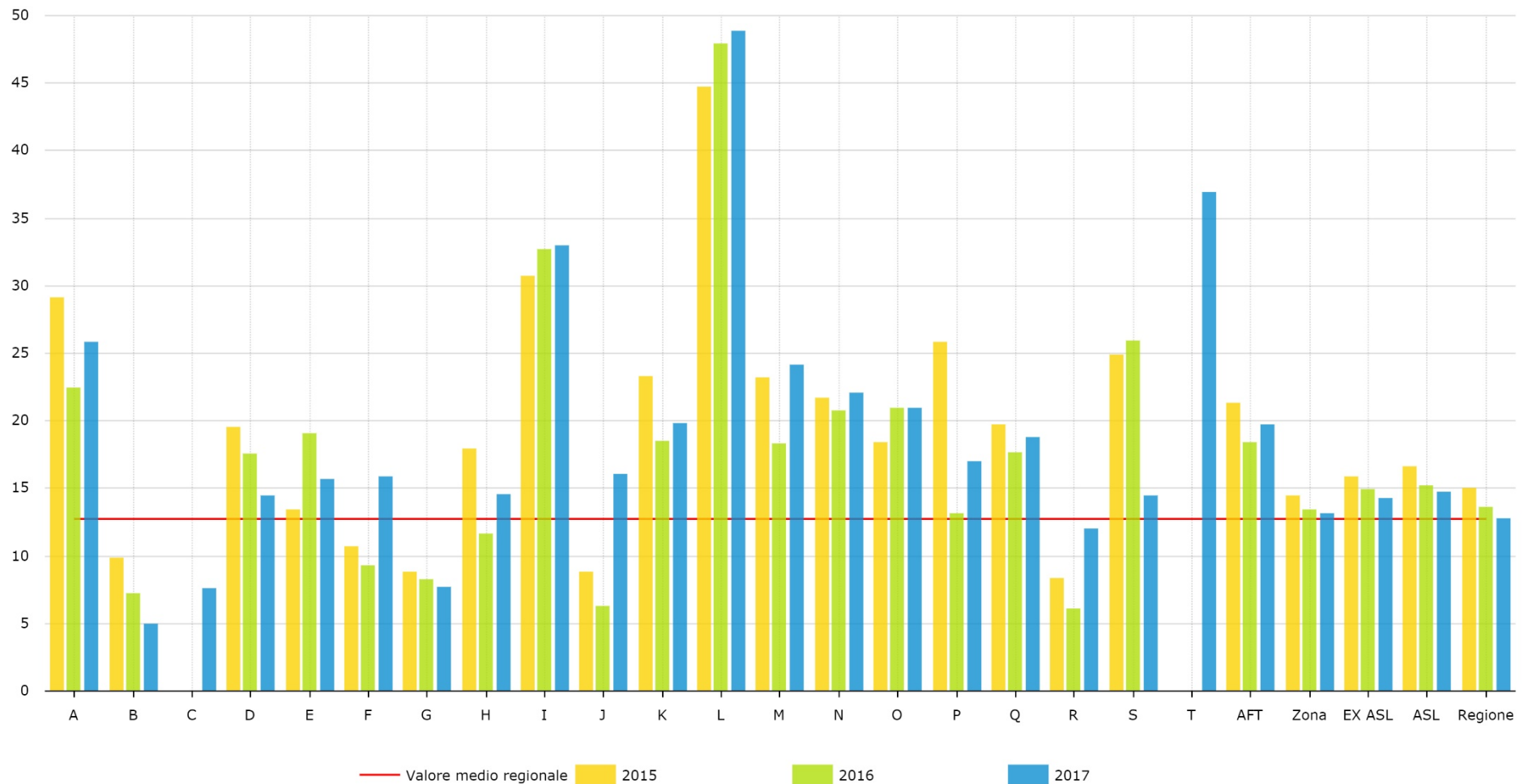
Variazione stagionale del consumo totale di Atb per uso sistemico

- Variabilità interna di un'AFT in media con il valore regionale



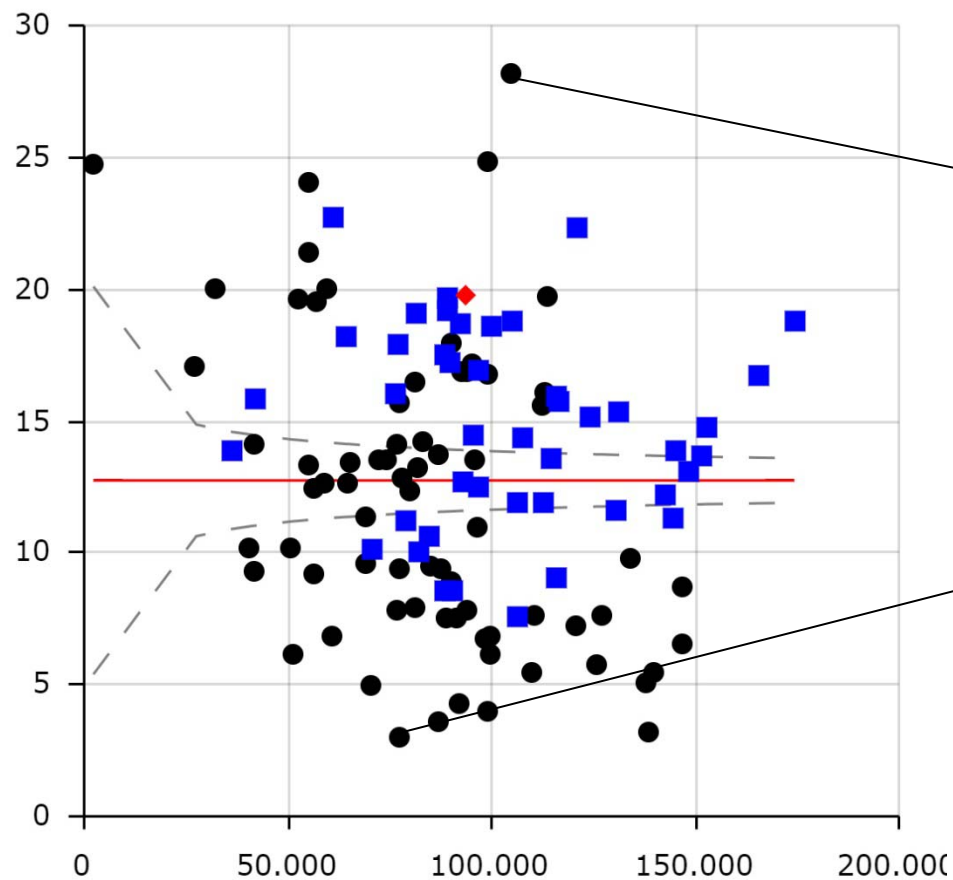
Consumo di amoxicillina non associata sul totale

- Valore dell'indicatore a livello regionale: 12.7% nel 2017 (13.6% nel 2016, 15.0% nel 2015) in diminuzione
- ASL Centro: 14.8 % nel 2017 (15.3% nel 2016, 16.6% nel 2015) in diminuzione



Consumo di amoxicillina non associata sul totale

- Valori di tutte le AFT regionali



28.1%

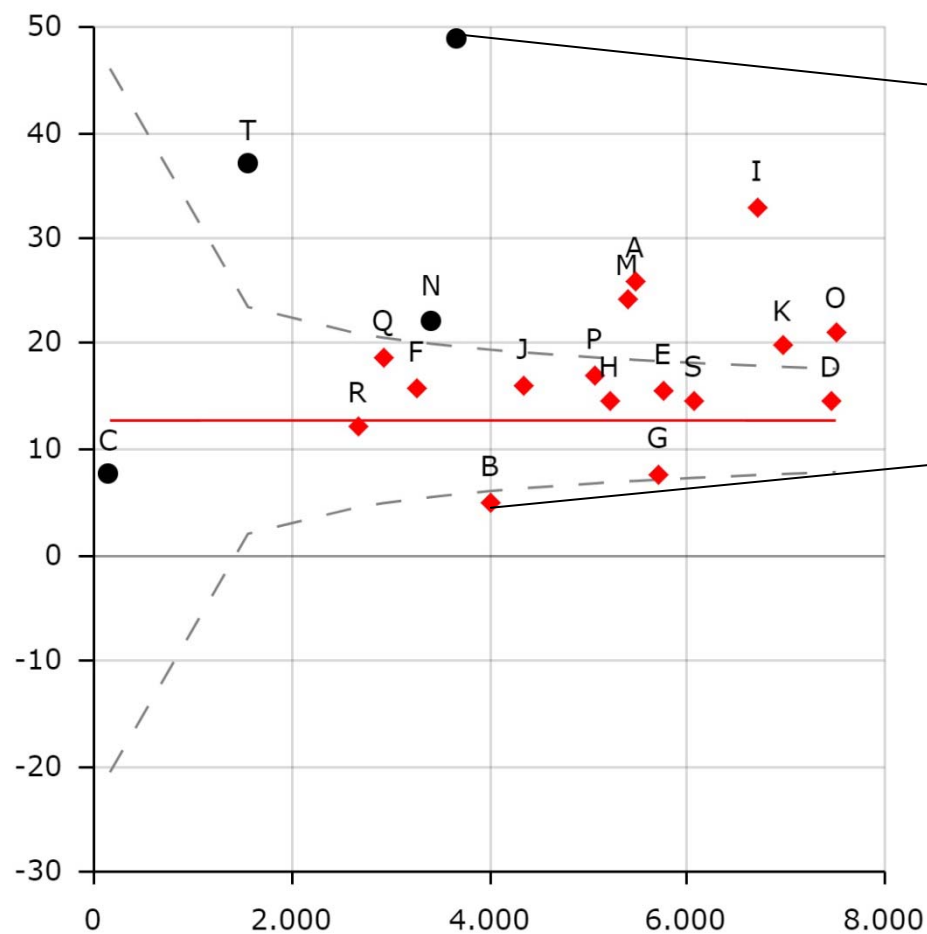
2.9 %

Anno 2017, ASLCentro (in blu)
In rosso valore regionale

● AFT ■ AFT della ASL
◆ Tua AFT

Consumo di amoxicillina non associata sul totale

- Variabilità interna di un'AFT in media con il valore regionale



48.9%

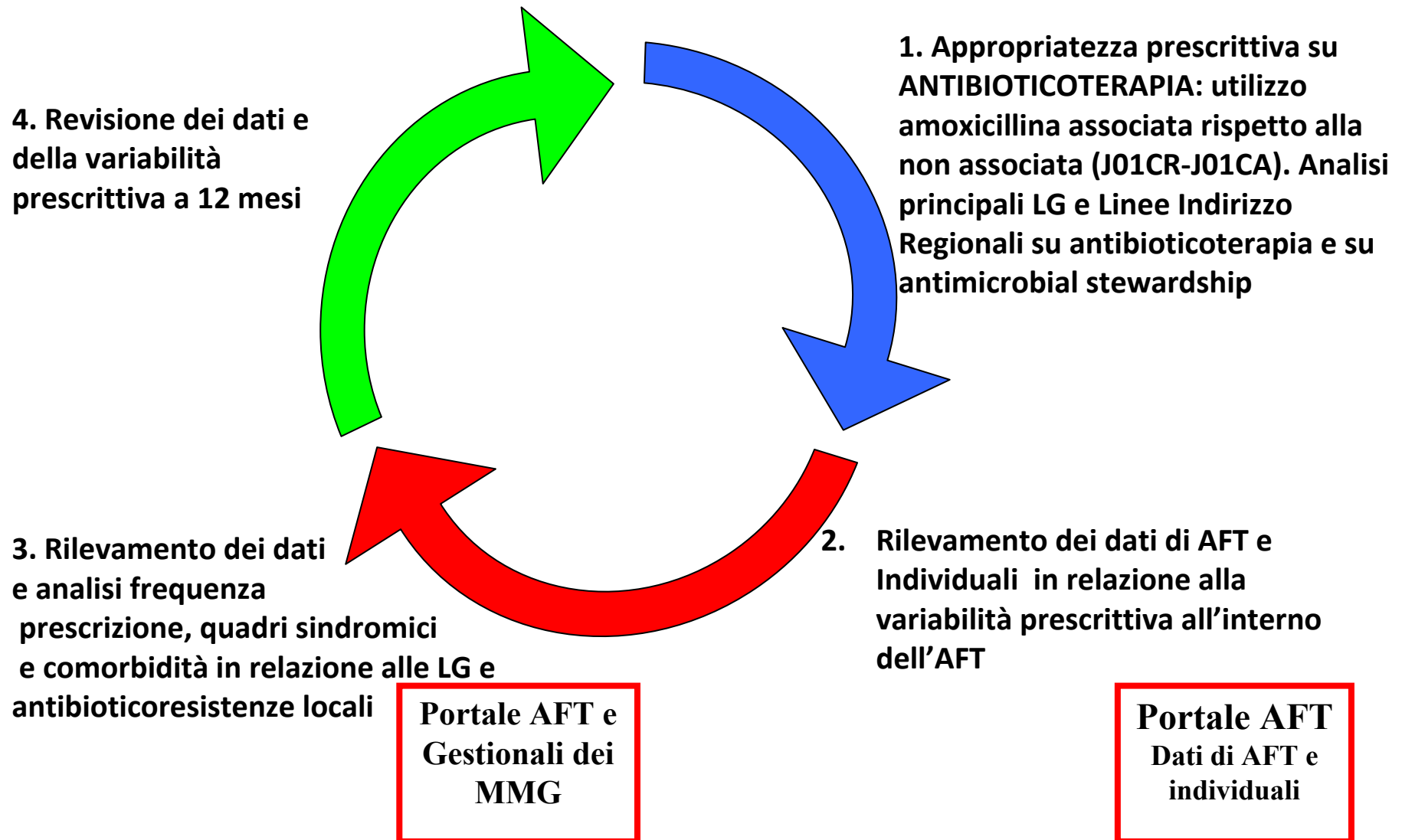
5%

In rosso il valore medio dell'AFT

● MMG

◆ Sanità iniziativa

Esempio di possibile audit clinico su antibiotici



Approfondimenti e bibliografia

- ECDC MISSION REPORT ECDC country visit to Italy to discuss antimicrobial resistance issues 9-13 January 2017
- Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020
- EMA/873138/2011 Guideline on Good Pharmacovigilance Practice module VI-management and reporting of adverse reactions to medicinal products, par. VI.B.6.4 35 ECDC. Proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine. 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/draft-EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials-human-medicine.pdf>
- <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>
- Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici in Toscana Report 2016 Seconda versione Gennaio 2018 ARS Toscana
- <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/it/node/515>
- Commissione Terapeutica Regionale LINEE DI INDIRIZZO DI TERAPIA ANTIBIOTICA NELLA PRATICA DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (PAZIENTE ADULTO)-2017
- COMMISSIONE EUROPEA: COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina umana (2017/C 212/01)