

Gestione antibiotica in ambito veterinario e resistenze

Antonia Ricci

What is the EU doing?

The EU has been active in this field for more than 15 years. It strives to tackle this pressing issue with a **"One Health" approach**. The Commission's 2011 **Action Plan against the rising threats from AMR** contains 12 actions for implementation with EU Member States and identifies 7 areas where measures are most needed:

- 1- making sure antimicrobials are used appropriately in both humans and animals
- 2- **preventing** microbial infections and their spread
- 3- **developing new effective antimicrobials** or alternatives for treatment
- 4- **cooperating with international partners** to contain the risks of AMR
- 5- Improving **monitoring and surveillance** in human and animal medicine
- 6- promoting **research and innovation**
- 7- Improving **communication, education and training**

The 12 Actions

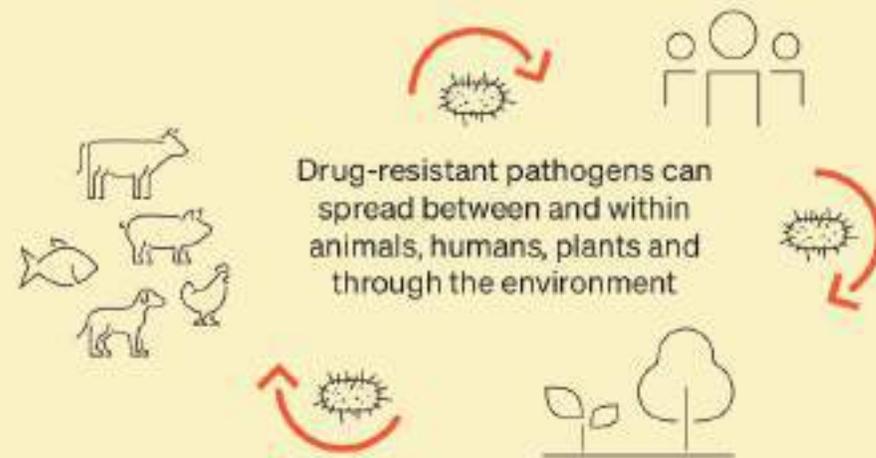


The global fight against AMR

Aiming for a more prudent use of antimicrobials: the progress of the animal health sector

Antimicrobial resistance (AMR): a global threat

Some infectious diseases are becoming harder to treat because usual treatments are losing their efficacy against numerous pathogens.



In one year,
1.27 million human deaths
were the direct
result of AMR

*Global burden of bacterial
antimicrobial resistance in 2019:
a systematic analysis.
The Lancet, 2022.*

By using antimicrobials more prudently, and following a One Health approach, AMR can be curbed.

We must all be part of the solution

The animal health sector is on the right track

Key findings of the Sixth Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals

Global antimicrobial use in animals has declined by 27% in 3 years



Trends obtained from data reported by the 72 participating countries that consistently provided quantitative information on antimicrobials in animals from 2016 to 2018.



Antimicrobial use is expressed in mg/kg of biomass. It is determined by adjusting the quantity of antimicrobial agents reported (mg) by the live domestic animal biomass (kg) each year. This indicator can be compared between regions and over time.

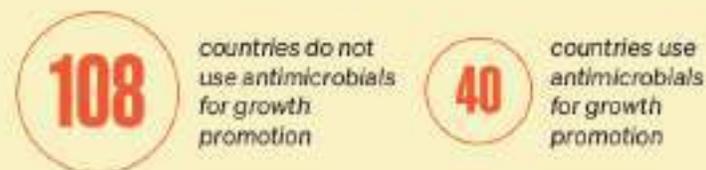
The use of antimicrobials critical to human health is declining in animals



An antimicrobial is classified as highest priority and critically important when it is the sole therapy or one of few alternatives to treat serious human diseases. **These antimicrobials are vital for human health. We must preserve their efficacy by using them in a sustainable way.**

The use of antimicrobials for growth promotion is no longer a practice in 69% of participating countries

In 2020,



Growth promotion means using antimicrobials in healthy animals to boost productivity. This practice should be phased out in the absence of a risk analysis.

● Nuova Normativa Comunitaria

Regolamento (UE) 2019/4 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di **mangimi medicati**, che modifica il regolamento (CE) n. 183/2005 e che abroga la direttiva 90/167/CEE

Regolamento (UE) 2019/5 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 che **istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario**

Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai **medicinali veterinari** e che abroga la direttiva 2001/82/CE

● Scopo del nuovo Regolamento (UE) 2019/6

- Modernizzare la legislazione
- Stimolare l'innovazione nei medicinali veterinari e aumentarne la disponibilità
- Rafforzare la campagna dell'UE per fronteggiare la resistenza antimicrobica

● Definizioni: profilassi e metafilassi

Art. 4 Regolamento (UE) 2019/6

«**profilassi**»: la somministrazione di un medicinale a un animale o a un gruppo di animali prima che si manifestino i segni clinici della malattia, al fine di **prevenire** l'insorgenza di una malattia o di un'infezione;

«**metafilassi**»: la somministrazione di un medicinale a un gruppo di animali, a seguito di diagnosi di una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di **controllare** la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, e che possono già essere infetti a livello subclinico;

● Impiego dei medicinali antimicrobici

Art. 107 Regolamento (UE) 2019/6

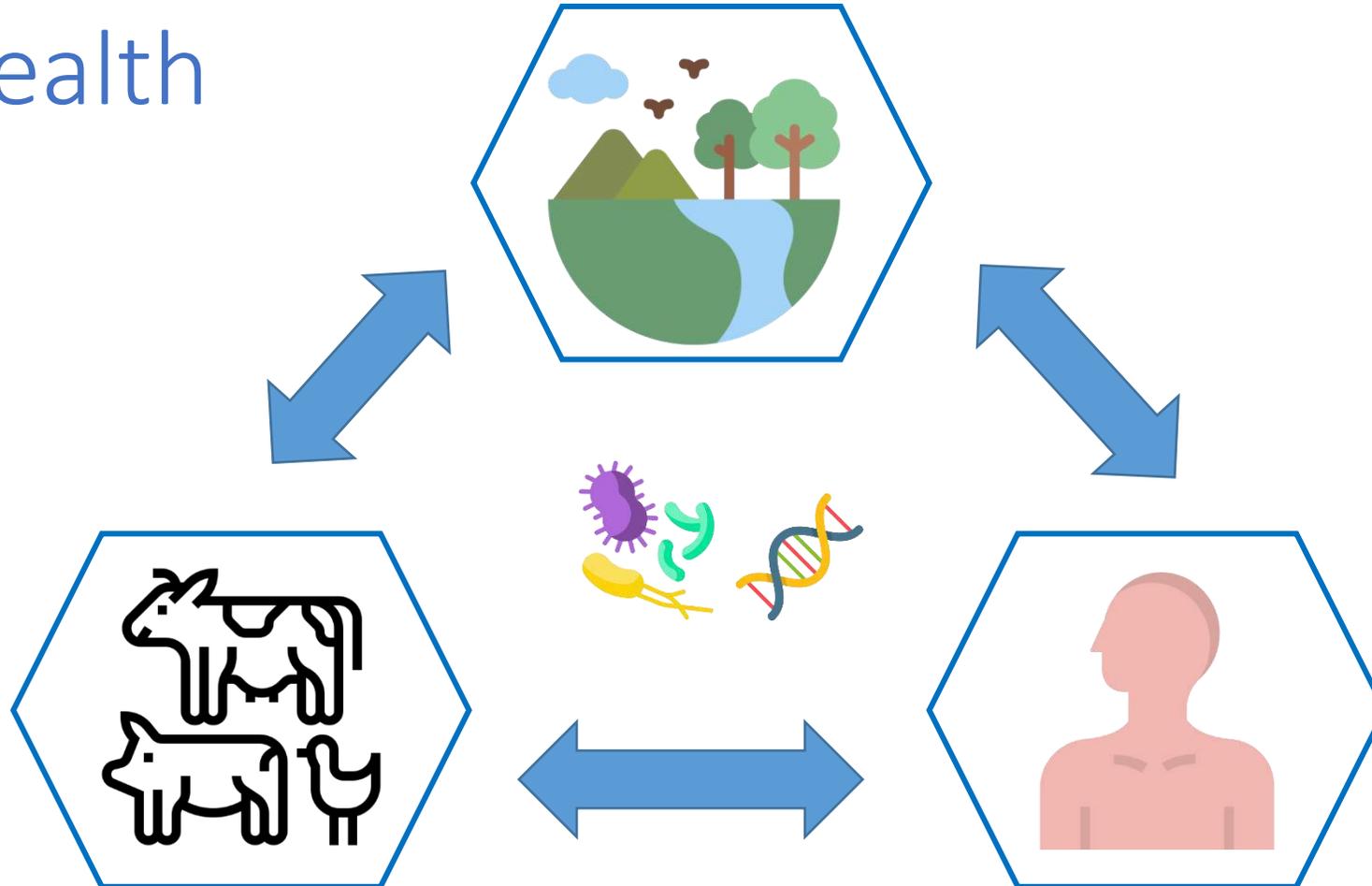
3. I medicinali **antimicrobici** non sono utilizzati per **profilassi** se non in casi eccezionali, per la somministrazione a un singolo animale o a un numero ristretto di animali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi.

In tali casi, l'impiego di medicinali **antibiotici** per **profilassi** è limitato alla somministrazione esclusivamente a un singolo animale, alle condizioni stabilite nel primo comma.

4. I medicinali **antimicrobici** sono impiegati per **metafilassi** unicamente quando il rischio di diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva nel gruppo di animali è elevato e non sono disponibili alternative adeguate.

- Trasferimento di batteri e geni di resistenza tra ambiente, animali e uomo

One Health



● Antimicrobici destinati alle cure umane

Art. 105 Regolamento (UE) 2019/6

Maggio 2021: 3 criteri per riservare un antimicrobico alle cure umane:

- Quando è di elevata importanza per la salute umana: è l'unica o l'ultima risorsa disponibile per curare un paziente umano
- Quando comporta rischi di effettiva insorgenza, diffusione e trasmissione di resistenza
- Quando non è essenziale per la salute animale: non è fra quelli strettamente necessari né fra quelli privi di alternative terapeutiche

● Classificazione classi antibiotiche

La classificazione è basata sul rischio di AMR per la **salute pubblica**

EMA

- Avoid - **A**
- Restrict - **B**
- Caution - **C**
- Prudence - **D**



Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

6th Revision 2018

Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use



World Health Organization

OMS

- HPCIA** – highest priority
- CIA** - critically important
- HIA** - highly important
- IA** - important

Gli HPCIA corrispondono alla classe B, ad eccezione dei macrolidi che sono classe C.

[Circolare DGSAF 0001338](#): Antimicrobicoresistenza, indicazioni cogenti (2019)

[Nota del Ministero della Salute 0003618](#): Utilizzo antibiotici CIA (2020)

● Classificazione OMS: i farmaci di importanza critica (CIA)

Antimicrobial class	
CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS	
<i>HIGHEST PRIORITY</i>	
Highest Priority	<i>Cephalosporins (3rd, 4th and 5th generation)</i>
	<i>Glycopeptides</i>
	<i>Macrolides and ketolides</i>
	<i>Polymyxins</i>
	<i>Quinolones</i>
<i>HIGH PRIORITY</i>	
Critically Important	<i>Aminoglycosides</i>
	<i>Ansamycins</i>
	<i>Carbapenems and other penems</i>
	<i>Glycylcyclines</i>
	<i>Lipopeptides</i>
	<i>Monobactams</i>
	<i>Oxazolidinones</i>
	<i>Penicillins (antipseudomona)</i>
	<i>Penicillins (aminopenicillins)</i>
	<i>Penicillins (aminopenicillins with β-lactamase inhibitors)</i>
	<i>Phosphonic acid derivatives</i>
	<i>Drugs used solely to treat tuberculosis / mycobacterial diseases</i>

Fattori di priorità

HPCIA

Cefalosporine 3[^] 4[^] gen.
 Glicopeptidi
 Macrolidi e Ketolidi
 Polimixine
 Chinoloni

Antibiotici critici in veterinaria (EMA)

Category A Avoid

- antibiotics in this category are not authorised as veterinary medicines in the EU
- should not be used in food-producing animals
- may be given to companion animals under exceptional circumstances

Category B Restrict

- antibiotics in this category are critically important in human medicine and use in animals should be restricted to mitigate the risk to public health
- should be considered only when there are no antibiotics in Categories C or D that could be clinically effective
- use should be based on antimicrobial susceptibility testing, wherever possible

Category C Caution

- for antibiotics in this category there are alternatives in human medicine
- for some veterinary indications, there are no alternatives belonging to Category D
- should be considered only when there are no antibiotics in Category D that could be clinically effective

Category D Prudence

- should be used as first line treatments, whenever possible
- as always, should be used prudently, only when medically needed

Antibiotici critici in veterinaria

C	Aminoglycosides (except spectinomycin) amikacin apramycin dihydrostreptomycin framycetin gentamicin kanamycin neomycin paromomycin streptomycin tobramycin	Aminopenicillins, in combination with beta lactamase inhibitors amoxicillin + clavulanic acid ampicillin + sulbactam	Amphenicols chloramphenicol florfenicol thiamphenicol	Macrolides erythromycin gamithromycin oleandomycin spiramycin tildipirosin tilmicosin tulathromycin tylosin tylvalosin	CAUTION
		Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and cephameycins cefacetrile cefadroxil cefalexin cefalonium cefalotin cefapirin cefazolin	Lincosamides clindamycin lincomycin pirimycin		
			Pleuromutilins tiamulin valnemulin	Rifamycins: rifaximin only rifaximin	

Utilizzabili sono quando:

- Non ci sono antibiotici clinicamente efficaci in efficaci nella classe D

● Antibiotici critici in veterinaria

B	Cephalosporins, 3rd- and 4th-generation, with the exception of combinations with β-lactamase inhibitors cefoperazone cefovecin cefquinome ceftiofur	Polymyxins colistin polymyxin B	Quinolones: fluoroquinolones and other quinolones cinoxacin danofloxacin difloxacin enrofloxacin flumequine ibafloxacin marbofloxacin norfloxacin orbifloxacin oxolinic acid pradofloxacin	RESTRICT
----------	---	--	--	-----------------

Utilizzabili sono quando:

- Non ci sono antibiotici efficaci nelle classi C e D
- Viene effettuato un antibiogramma



A	Amdinopenicillins mecillinam pivmecillinam	Carbapenems meropenem doripenem	Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases isoniazid ethambutol pyrazinamide ethionamide	Glycopeptides vancomycin
	Ketolides telithromycin	Lipopeptides daptomycin		Glycylcyclines tigecycline
	Monobactams aztreonam	Oxazolidinones linezolid		Phosphonic acid derivatives fosfomicin
	Rifamycins (except rifaximin) rifampicin	Riminofenazines clofazimine		Pseudomonic acids mupirocin
	Carboxypenicillin and ureidopenicillin, including combinations with beta lactamase inhibitors piperacillin-tazobactam	Sulfones dapsona		Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta lactamase inhibitors ceftobiprole ceftaroline ceftolozane-tazobactam faropenem

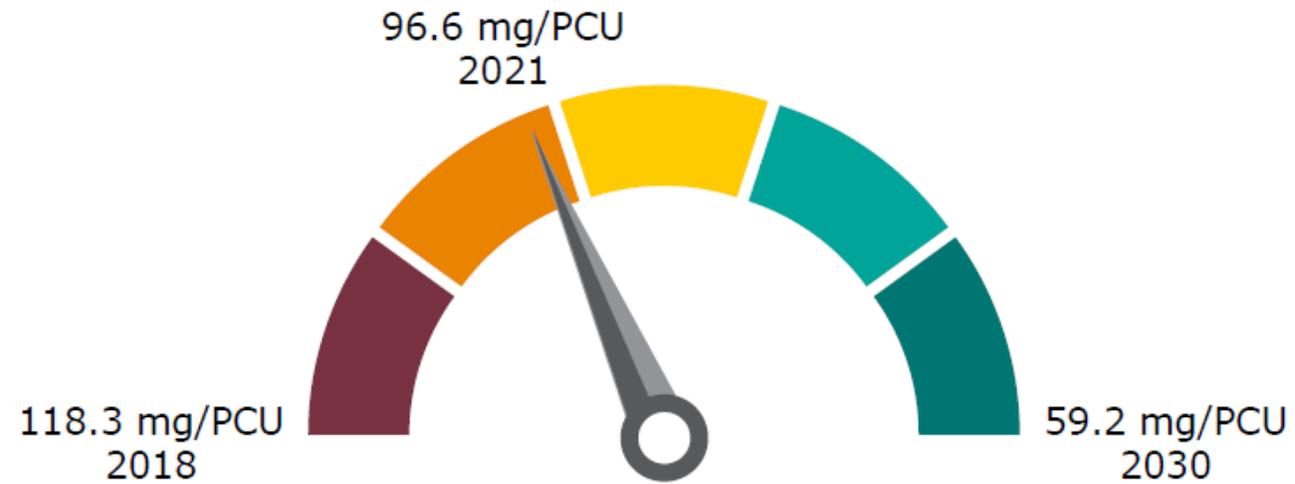
AVOID

● La strategia «dal campo alla tavola»





Figure 21. Current progress of the Farm to Fork Strategy target of reducing total EU sales of antimicrobials for farmed animals and aquaculture by 50% by 2030 in 27 EU Member States



● Quantificare gli antibiotici

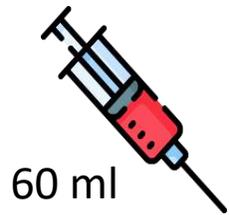
1. Metodo basato sul **PESO** (mg/PCU)



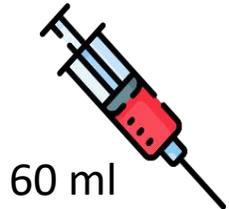
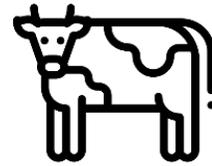
[Report ESVAC 2020-2021](#)

● Quantificare gli antibiotici

2. Metodo basato sulla **DOSE** (dosi/PCU)



Micospectone
10 mg/kg/d

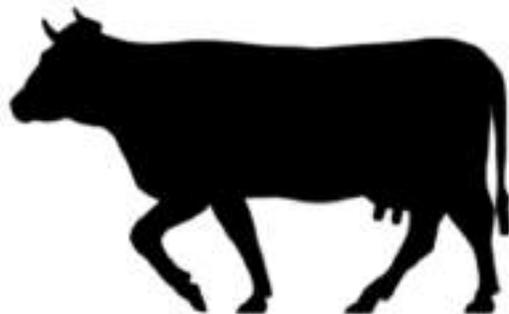


Marbocyl 10%
2 mg/kg/d



DDDA = dose media di uno specifico principio attivo (mg/kg) assunta giornalmente da una determinata specie animale (categoria animale)

100 g di OSSITERACICLINA
(≈40 mg/kg die per 4 giorni)



4 DDDA

100 g di CEFTIOFUR
(1 mg/kg die per 4 giorni)



166,7 DDDA



PRESSIONE SELETTIVA!





Figure 6. Proportion of sales of 3rd- and 4th-generation cephalosporins, fluoroquinolones, other quinolones and polymyxins of total sales, in mg/PCU, of antibiotic VMPs for food-producing animals in 31 European countries in 2021^{1,2,3,4}

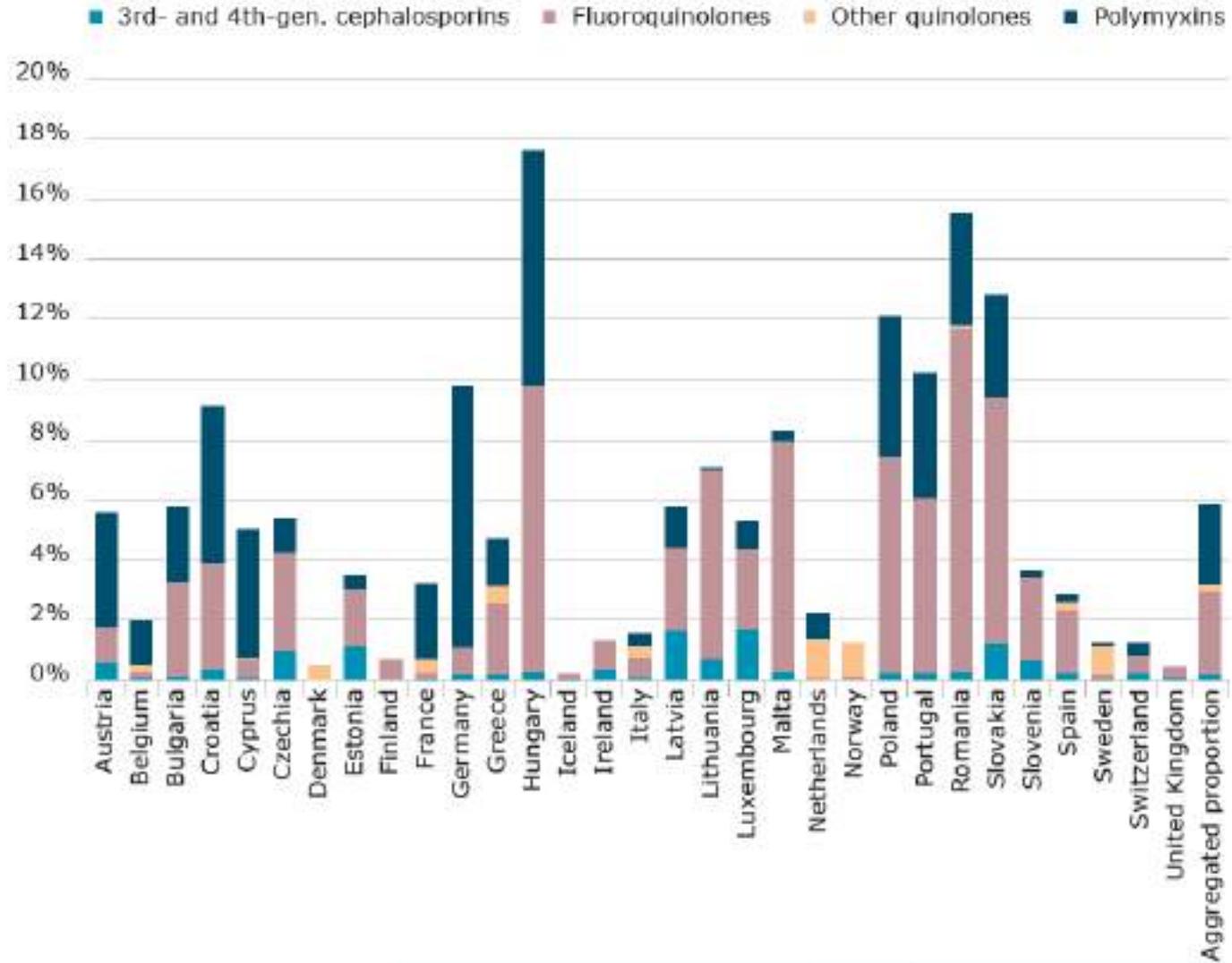
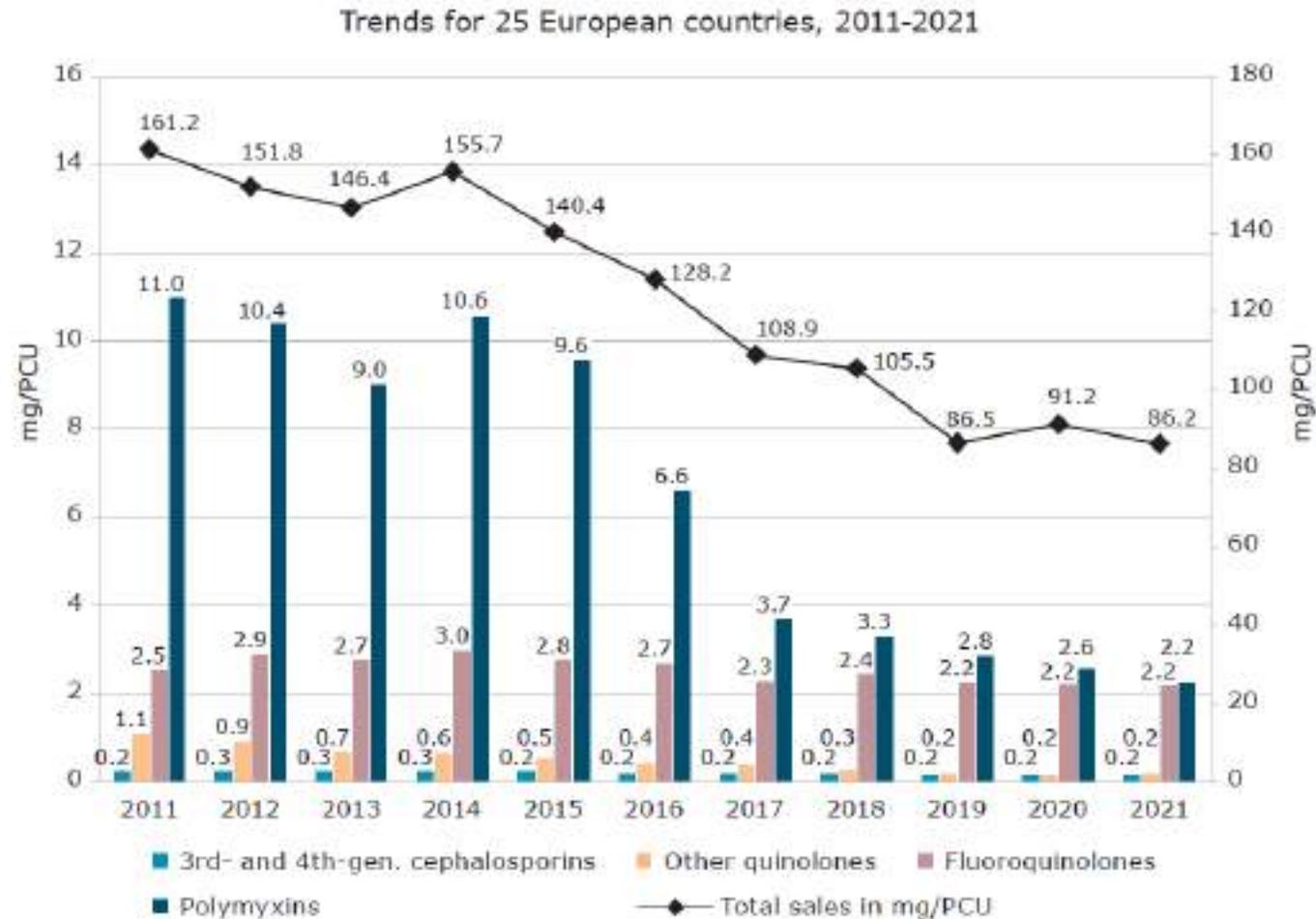




Figure 15. Trends of aggregated overall sales, sales of 3rd- and 4th-generation cephalosporins, other quinolones, fluoroquinolones and polymyxins, in mg/PCU, for the 25 European countries¹ reporting data for ESVAC from 2011 to 2021 (note the different scales of the two y-axes)

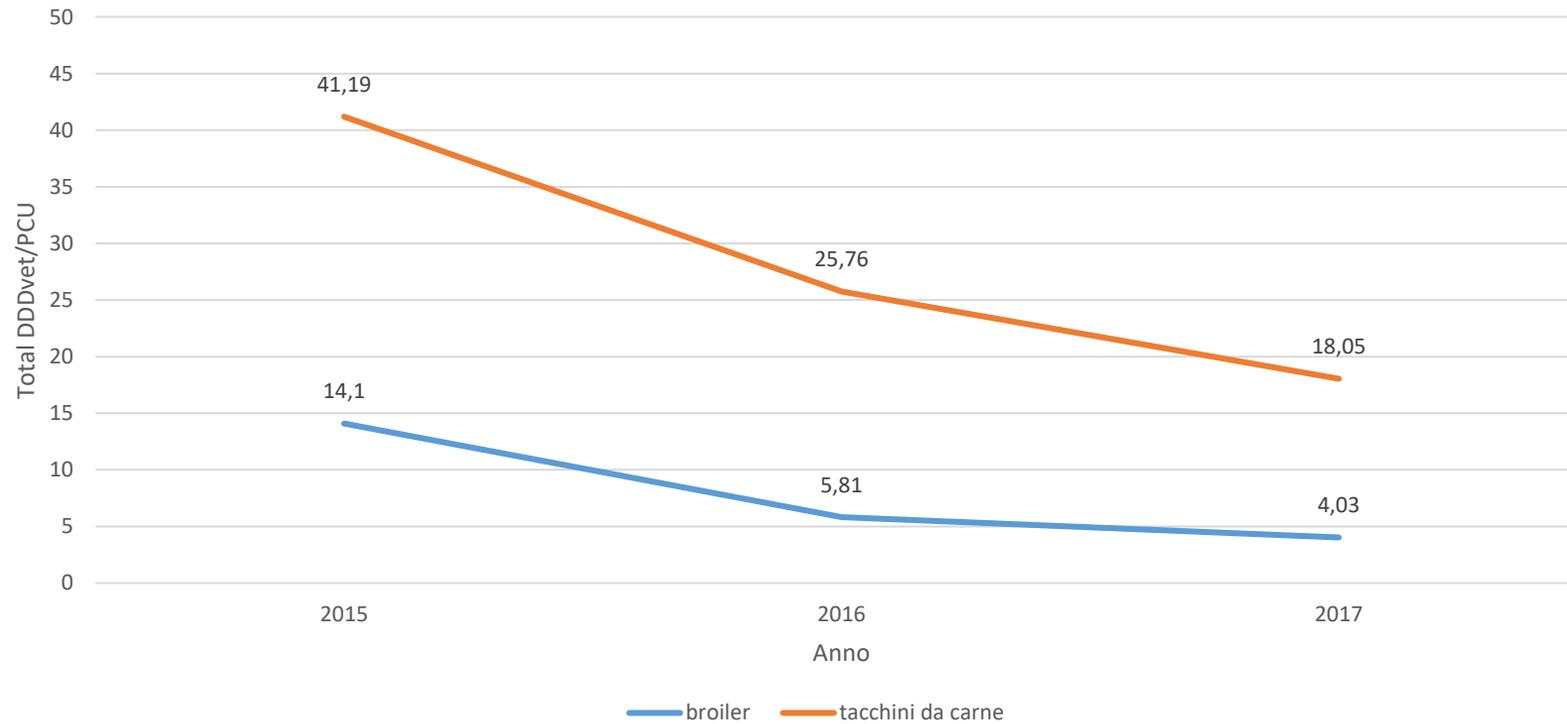




Country		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trends 2010-2021
Italy ^a	Overall sales	421.1	371.0	340.9	301.5	332.3	321.9	294.7	273.7	244.0	191.1	181.8	173.5	
	3rd- and 4th-gen. cephalosporins	0.35	0.36	0.40	0.38	0.41	0.40	0.38	0.40	0.39	0.19	0.16	0.13	
	Quinolones (% fluroquinolones)	12.4 (14%)	11.3 (19%)	9.2 (27%)	7.2 (31%)	7.1 (44%)	6.2 (47%)	4.7 (49%)	5.8 (51%)	4.3 (54%)	2.9 (63%)	2.0 (61%)	1.9 (63%)	
	Polymyxins	40.2	30.7	30.1	27.6	29.4	26.1	15.1	5.2	2.7	0.92	0.70	0.65	

● Diminuzione negli anni

Anno	BROILER			TACCHINI DA CARNE		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Total DDDvet/PCU	14,10	5,81	4,03	41,19	25,76	18,05



Il sistema Classyfarm per il controllo dell'antibiotico

● Un nuovo strumento: il sistema Classyfarm

Categorizzare il rischio con un **approccio *integrato*** alla **sanità pubblica veterinaria**

→ Biosicurezza

→ Benessere

→ Antimicrobici

→ Macello





Cosa è ClassyFarm

Come registrarsi a ClassyFarm

Veterinario aziendale

Veterinario ufficiale

COSA È CLASSYFARM

Le sfide che attendono il settore della sanità e il comparto agro-alimentare si sono fatte negli anni sempre più **complesse**. Il benessere animale, il consumo di farmaci, l'utilizzo del macello come osservatorio epidemiologico e la biosicurezza al pari dei **rischi sanitari** ad essa legati

www.classyfarm.it

● Programmazione dei controlli

CRITERI:

PIANO FARMACOSORVEGLIANZA

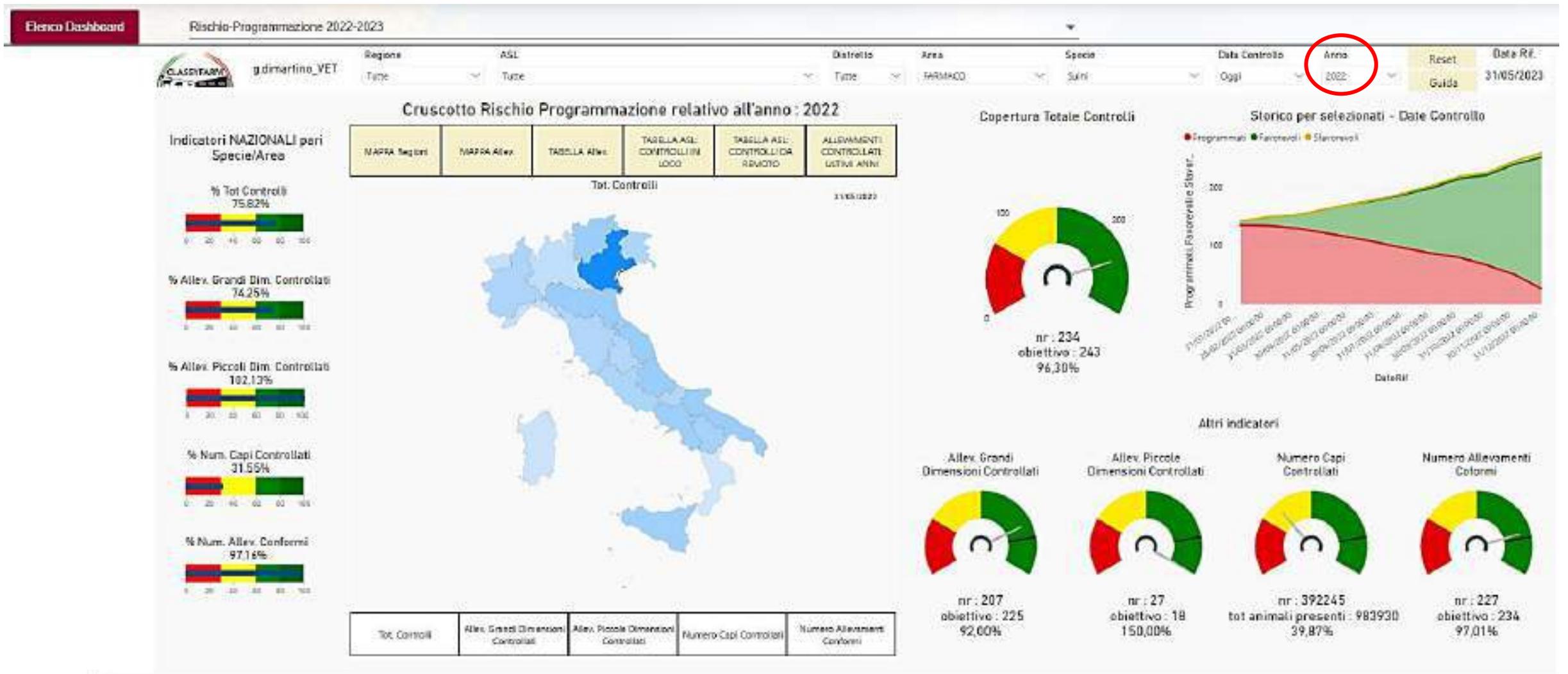
Criteria di rischio Generali:

- Consistenza
- Mortalità (ove il dato risulta disponibile)

Criteria di rischio Specifici:

- Indicatore di consumo - espresso in DDD (Defined Daily Dose) - di antimicrobici totali;
- Indicatore di consumo - espresso in DDD (Defined Daily Dose) - di antimicrobici ritenuti di importanza critica per l'uomo;
- Esito dell' ultimo Controllo ufficiale per la farmacovigilanza degli ultimi tre anni
- Ultimo punteggio rilevato con la checklist ufficiale di farmacovigilanza;
- Anomalie di registrazione del consumo del farmaco;

● Programmazione dei controlli





CRUSCOTTO FARMACO PER CATEGORIA - AGGREGATO

Username: gdimartino_VET

Specie e categoria animale

SUINO - SVEZZATI

Media

Media Pesata

Mediana

Reset filtri

Guida

Anno: 2022
 Regione: Veneto
 ASL: Tutto

Ind. Prod.: Tutto
 Criticità: TUTTE

ASL selezionata VS Mediana nazionale



Tot. allev. 55
 Allev. selezionati 19
 Tot. allev. oltre 40 capi 55
 Allev. selezionati oltre 40 capi 19

Posizione Selezione VS Quartili Nazionali



1° quartile: 65,23 2° quartile: 27,36 3° quartile: 34,36 4° quartile

Heatmap Nazionale | Mappa Dettaglio | Tabella (allev. selezionati)

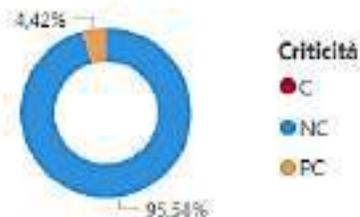
Heatmap Mediane Regionali VS Mediana Nazionale



Storico Selezione VS Nazionale



% Criticità DDDA per Anno



DDDA per Tipologia di Somministrazione



Totale DDDA per Classe Farmacologica nell'anno e nelle ASL selezionate



Nota: nessun allevamento valido nelle regioni in grigio per anno e categoria animale selezionati.

CRUSCOTTI DI CATEGORIA IN FASE DI VALIDAZIONE: PER L'ANNO 2022 CONSULTARE GLI OMOLOGHI CRUSCOTTI BIOMASSA

Progetto nuove piastre MIC

Collaborazione con altri Istituti Zooprofilattici per definire dei pannelli MIC comuni al fine di:

1. Standardizzare gli esiti dei test di valutazione sensibilità agli antibiotici fra Istituti
2. Avere una raccolta dati che comprenda un maggior numero di regioni
3. Ridurre i costi di acquisto del materiale

Modalità di lavoro: definizione di regole comuni

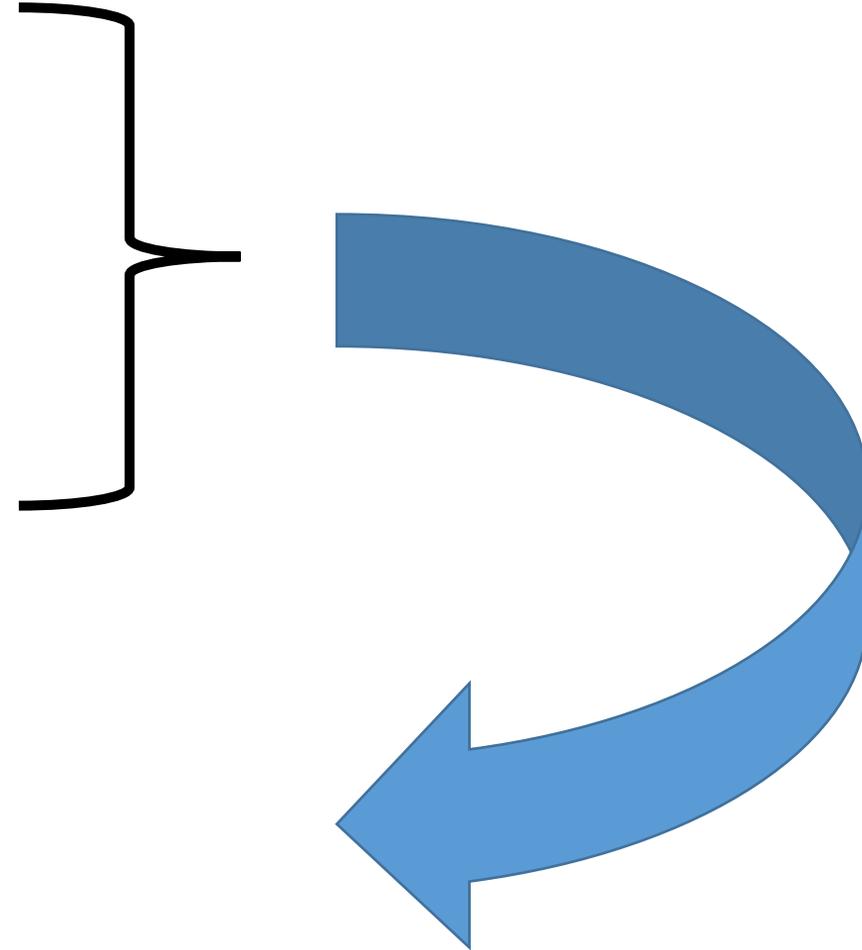
1. Definizione di un numero limitato di Pannelli utilizzabile per le differenti specie batteriche
2. Presenza di Break Point robusti, cioè convalidati da enti riconosciuti a livello internazionale
3. Utilizzo prioritario di molecole prototipo secondo quanto codificato dal centro di referenza e dalle linee guida internazionali
4. Riduzione dell'utilizzo delle molecole "Avoid" e "Restricted" secondo la classificazione EMA
- Stewardship per la scelta degli antibiotici secondo ClassyFarm

Un progetto condiviso...



● Un progetto condiviso...

- Range e molecole da testare comuni
- Procedure condivise
- Maggiore omogeneità dei risultati
- Riferimenti comuni (Break point)
- **Dati comparabili ed analizzabili**





Antibiotico-sensibilità, disponibili i report sulla misurazione della minima concentrazione inibente (MIC)

1 Febbraio 2018 | Animali d'affezione, Animali da compagnia, Antibiotico-resistenza, Avicoli, Bovini, Patologia, allevamento e benessere del bovino, SCS1 - Microbiologia generale e sperimentale, SCT1 - Verona, SCT2 - Treviso, Belluno e Venezia, SCT3 - Padova, Vicenza e Rovigo, SCT4 - Friuli Venezia Giulia, SCT5 - Trento, SCT6 - Bolzano, Servizi di Qualità, Servizi diagnostici

IZSve Mailing List



Grazie alla mailing list puoi rimanere aggiornato sulle attività dell'Istituto, i corsi e gli eventi organizzati, i servizi offerti.

[Iscriviti >](#)

Categorie news

- > In primo piano
- > Prevenzione & Sorveglianza
- > Ricerche & Attività
- > Servizi & Qualità
- > Formazione & Eventi
- > Comunicazione & Media



IZSve Intranet - Login x Antibiotico-sensibilità disponibili x +

izsvenezie.it/antibiotico-sensibilita-report-mic/

IZSve Intranet - Lo... Importati eni gas luce Corso: Corso di for... European Union | K... Education and train... Bear Watching - Tof...

Da oggi sul sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSve) sono **disponibili i report con i dati sulla sensibilità batterica agli antimicrobici** raccolti nell'ambito dell'attività diagnostica **su animali da reddito** svolta dall'IZSve.

I report si basano sulle analisi della misurazione della **minima concentrazione inibente (MIC)**, una tecnica introdotta da gennaio 2017 nei protocolli diagnostici eseguiti negli animali da reddito per la valutazione della sensibilità batterica agli antimicrobici in sostituzione della metodica Kirby-Bauer.

Questo nuovo servizio permette di **fornire al medico veterinario clinico informazioni più dettagliate e precise** per una scelta cosciente e documentata del trattamento farmacologico per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

In particolare sono disponibili **due report**:

- un **report pubblico** consultabile da tutti gli utenti del sito web, che riporta i dati a livello aggregato sui campioni provenienti dal Triveneto, territorio di competenza dell'IZSve;
- un **report per utenti abilitati**, in cui a ogni utente sono resi disponibili ulteriori dati relativi solamente all'allevamento o all'insieme degli allevamenti da lui seguiti.

[Report pubblico >](#) [Report per utenti abilitati >](#)

Per ulteriori informazioni, assistenza sulla consultazione della reportistica ad accesso riservato e per supporto tecnico-scientifico alla lettura dei dati è possibile scrivere a: mic@izsvenezie.it

Per approfondimenti sui temi dell'antibiotico-sensibilità e dell'antibiotico-resistenza e le attività dell'IZSve relative questi ambiti:
[Temi > Altri temi > Antibiotico-resistenza e antibiotico-sensibilità](#)

 [Brochure del servizio MIC >](#)

Istituto & Amministrazione

News per temi

- Animali e settori ▾
- Alimenti sicuri ▾
- Benessere animale ▾
- Malattie e patogeni A-H ▾
- Malattie e patogeni I-Q ▾
- Malattie e patogeni P-Z ▾
- Sostanze e contaminanti ▾
- Tecnologia e innovazione ▾
- Altri temi ▾

News per strutture

- Direzione generale e amministrazione ▾
- Strutture sanitarie ▾
- Sezioni territoriali ▾
- Centri specialistici ▾
- Centri di referenza ▾

News per servizi

07:16
15/06/2023

N° allevamenti testati
5.954 ^{27.909}
(N° accettazioni)

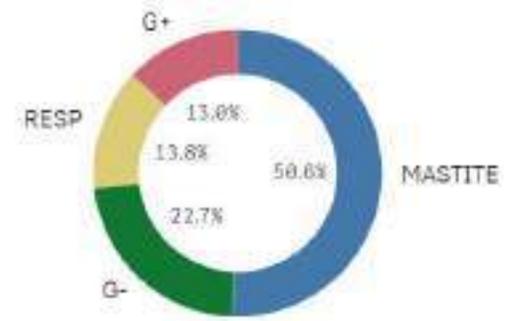
N° MIC eseguite
41.846 ⁵⁰
(N° specie batteriche)

 Webinar / La microbiologia predittiva per lo studio dell'inattivazione microbica nell'industria alimentare.
[Tutte le news >](#)

Distribuzione per specie delle MIC eseguite



Distribuzione di MIC eseguite per pannello di antibiotici ...



 Distribuzione territoriale delle MIC eseguite

LIECHTENSTEIN



- Specie batterica
- ESCHERICHIA COLI
- GALLIBACTERIUM A...
- HAEMOPHILUS SPP.
- HISTOPHILUS SOMNI
- KLEBSIELLA SPP.
- MANNHEIMIA HAEM...
- PASTEURELLA MULT...
- PASTEURELLA SPP.
- PSEUDOMONAS SPP.
- SERRATIA SPP.
- STAPHYLOCOCCUS [...]
- STAPHYLOCOCCUS [...]**
- STAPHYLOCOCCUS ...
- STREPTOCOCCI A...
- STREPTOCOCCUS A...

Numero e proporzione di STAPHYLOCOCCUS (COAG+) isolati resistenti (R) per antibiotico

Antibiotico	Valori			
	#MIC	R	%R	#ALLEVAM
Amoxicillina/Ac. clavulanico	3394	41	1,21%	1769
Amoxicillina/Acido clavulanico	2368	282	11,95%	1374
Ampicillina	6464	1095	16,94%	2685
Cefazolina	5723	141	2,46%	2547
Cefoperazone	3358	97	2,89%	1759
Cefquinome	3341	35	1,05%	1756
Ceftiofur	2366	55	2,32%	1375
Clindamicina	194	0	0,00%	83
Doxiciclina	683	13	1,90%	191
Enrofloxacin	2357	98	4,16%	1373
Enrofloxacina	2632	23	0,87%	1467
Eritromicina	5766	783	12,33%	2544



N° allevamenti testati

197⁸⁴⁹
N° accettazioni

N° MIC eseguite

963¹
N° specie batteriche



La network analysis per spiegare la dinamica dell'epidemia di influenza aviaria



Webinar / La microbiologia predittiva per lo studio dell'inattivazione microbica nell'industria alimentare

[Tutte le news >](#)



Distribuzione di MIC eseguite per pannello di antibiotici ...





- Specie batterica
- ACTINOBACILLUS P...
- BORDETELLA BRON...
- CLOSTRIDIUM PERF...
- ESCHERICHIA COLI**
- HAEMOPHILUS SPP.
- PASTEURELLA MULT...
- STAPHYLOCOCCUS ...
- STREPTOCOCCUS S...
- STREPTOCOCCUS S...
- ALTRI COLIFORMI
- BORDETELLA SPP
- CLOSTRIDIUM SEPTI...
- CLOSTRIDIUM SORD...
- CLOSTRIDIUM SPIR...
- CLOSTRIDIUM SPP.
- ENTEROCOCCUS CL...

Numero e proporzione di ESCHERICHIA COLI isolati resistenti (R) per antibiotico su SUINO

Antibiotico	Valori			
	#MIC	R	%R	#ALLEVAM
Cefazolina	367	115	31,34%	116
Cefotaxime	367	37	10,08%	116
Colistina	962	54	5,61%	197
Enrofloxacin	367	50	13,62%	116
Enrofloxacin	595	102	17,14%	165
Florfenicolo	960	381	39,69%	197
Flumequina	962	282	29,31%	197
Gentamicina	963	299	31,05%	197
Kanamicina	367	0	0,00%	116
Sulfisoxazolo	363	313	86,23%	114
Tetraciclina	963	760	78,92%	197
Trimetoprim/Sulfametoxazolo	593	347	58,52%	165
Trimetoprim/Sulfonamidi	367	221	60,22%	116



www.izsvenezie.it