

## Capitolo 9

# Principi di Politica degli Antibiotici

Smjla Kalenic e Michael Borg

### Elementi chiave

- I ceppi batterici resistenti sono selezionati in ospedale a causa dell'enorme uso di antibiotici.
- La salvaguardia della sensibilità dei microrganismi e il contenimento dello sviluppo della resistenza richiedono una razionalizzazione dell'utilizzo degli antibiotici.
- Negli ospedali devono essere incoraggiati i protocolli di prescrizione degli antibiotici.
- Il laboratorio di microbiologia può aiutare i clinici nel trattamento antibiotico mirato del paziente.
- I programmi di ottimizzazione della terapia antibiotica ("antimicrobial stewardship") sono utili a ridurre il rischio di resistenza batterica.

## Introduzione

### Premesse sulle resistenze<sup>[1-6]</sup>

La scoperta degli antibiotici è stata un evento rivoluzionario nella storia della medicina che ha salvato milioni di vite. La loro efficacia è comunque diminuita perché i microrganismi hanno sviluppato resistenza. L'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici (quali tubercolosi multiresistente [TBC], batteri gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso, produttori di carbapenemasi, e *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente) ha provocato un circolo vizioso che ha indotto la richiesta di nuovi antibiotici inevitabilmente più costosi. Molti servizi medici non possono permettersi questi farmaci costosi, e pertanto i pazienti, in modo particolare nei paesi in via di sviluppo, non potranno usufruire di trattamenti appropriati.

Per conservare la sensibilità o almeno ritardare lo sviluppo della resistenza, l'antibiotico deve essere utilizzato in modo razionale. Ciò è d'interesse primario per tutti – governo, medici e popolazione. La comparsa della resistenza può essere ritardata puntando a provvedimenti che sostengono una prescrizione migliore: 1. aggiornamento, 2. politiche antibiotiche, 3. sorveglianza dell'uso degli antibiotici e delle resistenze batteriche associata a periodiche informazioni di ritorno per i medici. Ciascuna di queste iniziative deve essere attivata contemporaneamente ad un sistema efficace di prevenzione e controllo delle infezioni.

La resistenza agli antibiotici si sviluppa con un processo naturale di mutazione. I batteri si moltiplicano rapidamente (talvolta ogni 20 minuti), le mutazioni possono perciò manifestarsi in poco tempo. La resistenza può essere trasferita non solo in modo verticale alle successive generazioni batteriche, ma a batteri completamente diversi. L'acquisizione di resistenza tramite plasmidi, transposoni, o mutazioni genetiche dirette possono provocare generazioni successive (cellule figlie) che esibiscono modifiche nei siti di adesione degli antibiotici, nella produzione di enzimi detossificanti, o nella riduzione della penetrazione dell'antibiotico (vedi Figura 9.1).

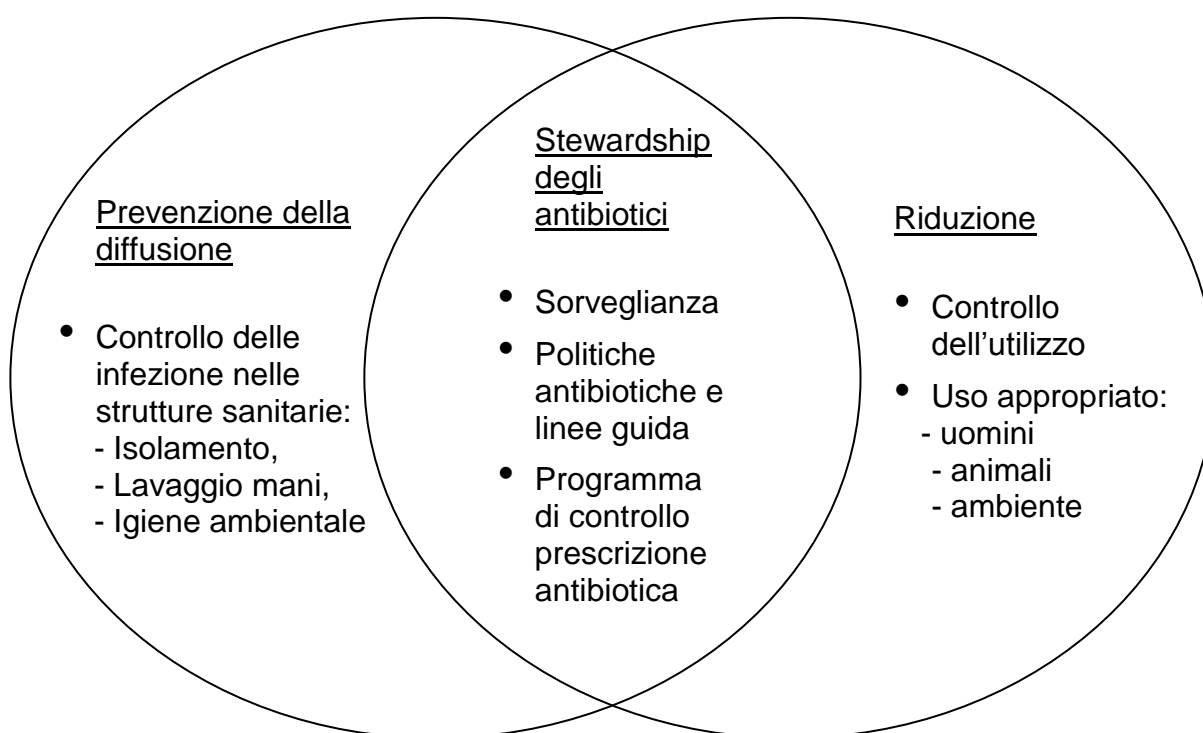


Fig. 9.1 - Metodi per contenere le resistenze

Se ciò accade in un ambiente dove l'antibiotico è usato frequentemente, si selezioneranno ceppi batterici resistenti. In un ospedale con un inadeguato programma di prevenzione e controllo delle infezioni (PCI) i batteri resistenti potranno diffondersi e causare focolai epidemici.

Gli antibiotici influenzano la normale flora umana che può diventare resistente e poi agire come riserva di geni di resistenza. Ciò pone un particolare problema nel trattamento dell'infezione di un paziente potendo potenzialmente influenzare i microrganismi di una certa popolazione. Pertanto, quando possibile, devono essere utilizzati antibiotici con ridotto spettro d'azione. Gli antibiotici sono pure diffusamente utilizzati in medicina veterinaria (per infezioni o come fattori di crescita) e in agricoltura, creando altre riserve di microbi resistenti agli antibiotici che possono infettare l'uomo.

L'uso eccessivo degli antimicrobici è direttamente responsabile dello sviluppo della resistenza; di conseguenza devono essere favoriti i migliori modelli di prescrizione. Interventi appropriati di PCI dovrebbero essere sempre utilizzati, sebbene modelli matematici suggeriscono che nelle condizioni in cui si riscontrano elevati livelli di resistenza e di consumo degli antibiotici, il controllo dell'uso di questi ultimi rappresenta la soluzione migliore.

L'impatto clinico della resistenza agli antibiotici è enorme, con incremento della morbilità e mortalità. I pazienti con microrganismi resistenti agli antibiotici presentano un prolungato ricovero ospedaliero, che comporta un incremento dei costi e perdita della disponibilità di ricoveri ospedalieri. In comunità, il trattamento di patologie quali la TBC, in particolare nei casi di TBC associata alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), è resa più complessa dall'emergenza di ceppi resistenti a multipli antibiotici (MR-TBC).

## **Uso di antibiotici**

### **Terapia empirica**

La terapia empirica è il trattamento per una possibile o probabile infezione batterica prima che i risultati di laboratorio siano disponibili, o quando essi siano impossibili da ottenere. Le scelte empiriche devono comunque essere sempre effettuate almeno sulla base dei risultati microscopici, senza il beneficio di dati colturali e di sensibilità; comunque, questa informazione, deve essere rivalutata quando disponibile.

### **Terapia specifica per il patogeno**

La terapia specifica per un patogeno è la terapia antibiotica guidata dai risultati delle indagini microbiologiche e scelta sulla base dei dati di sensibilità/resistenza.

### **Profilassi**

Profilassi indica l'uso di antibiotici per prevenire l'insorgenza di infezioni. Generalmente usata prima di interventi chirurgici, è rivolta ai microrganismi più verosimilmente causa di infezioni conseguenti alla procedura chirurgica. Può anche essere utilizzata per prevenire infezioni nei pazienti immunocompromessi (per esempio AIDS, pazienti con neoplasie, trapiantati) e nei contatti con persone già infette (quali meningite meningococcica, TBC). La profilassi deve essere utilizzata per il più breve tempo possibile, e nel periodo temporale in cui l'antibiotico è più efficace.

Revisioni precoci degli antibiotici prescritti sono essenziali per un approccio prudente alla terapia, specialmente per il passaggio da terapia endovenosa a orale. Scelte appropriate dovrebbe essere indicate in linee guida e formulari locali.

## Programmi di stewardship degli antibiotici<sup>[7]</sup>

I programmi di stewardship di antibiotici sono essenziali per modificare le prescrizioni da parte dei clinici e ridurre l'uso degli antibiotici. Le linee guida o le politiche per l'uso di antibiotici che possono essere nazionali o disegnati per uno specifico ospedale, hanno lo scopo di ridurre l'uso improprio di antibiotici. Il loro uso mostra che il governo, le società di medicina e il pubblico sono consapevoli del problema. Politiche locali dovrebbero essere focalizzate sull'uso di antibiotici con lo spettro più ristretto possibile, meno costose, con minima tossicità, ed il minore impatto sullo sviluppo di resistenza.

I programmi a livello sanitario che richiedono la cooperazione e l'interazione di team diversi sono descritti nella Figura 9.2. I punti cardine sono sottolineati nella Tabella 9.1.

Ogni programma dovrebbe essere ben formulato ed implementato attraverso un insieme di misure che possono essere volontarie, con metodi in parte persuasivi o mediamente restrittivi. L'aggiornamento è importante, come la preparazione e la diffusione delle linee guida. Il programma deve essere riesaminato regolarmente e inviato di nuovo agli utilizzatori e ai responsabili del programma. Il programma dovrebbe essere sottoposto ad audit periodicamente ed informazioni di ritorno dovrebbero essere fornite ai prescrittori ed ai direttori dei programmi. Se una verifica indica che i metodi volontari non sono efficaci, può diventare necessaria la restrizione di alcune classi di antibiotici.

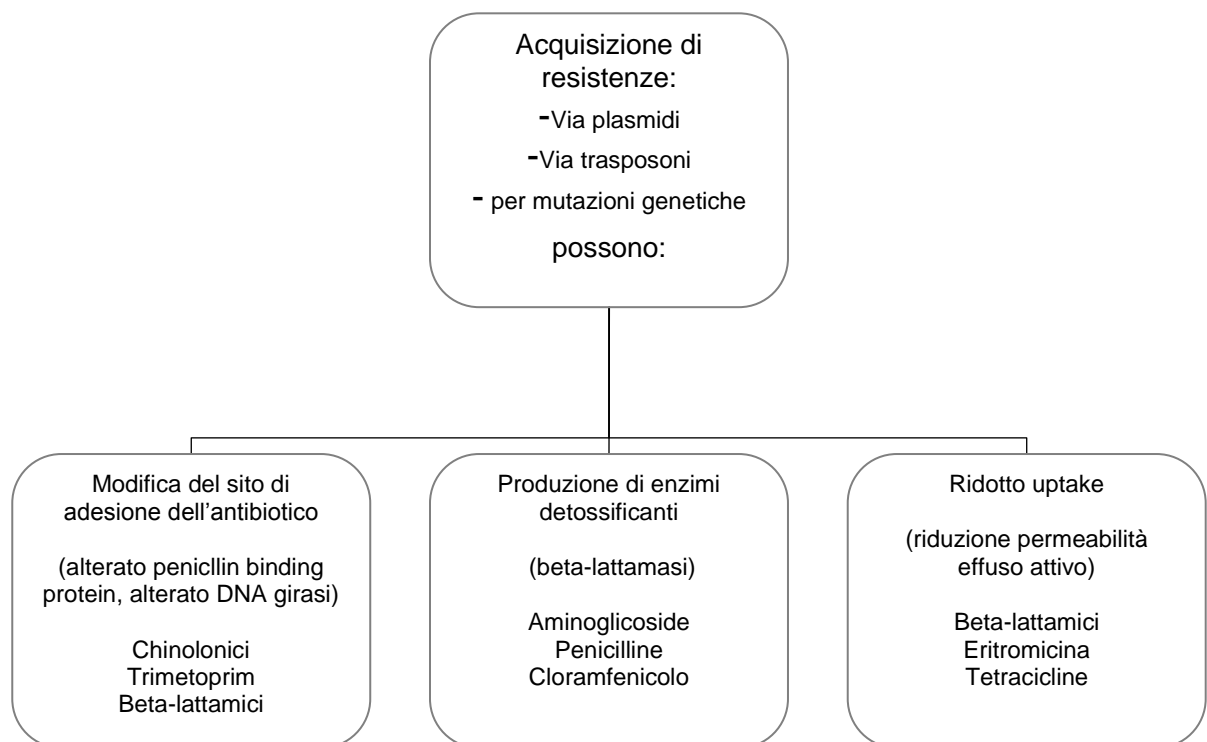


Fig. 9.2 – Risposte batteriche

Tabella 9.1 – Componenti essenziali di un programma di stewardship degli antibiotici

1. Politiche nazionali
2. Politiche ospedaliere / locali
3. Prontuario antibiotico e linee guida appropriate locali
4. Team efficace per il controllo delle infezioni (GO-CIO)
5. Supporto del laboratorio di microbiologia
6. Aggiornamento e verifica

## Politica nazionale per gli antibiotici

Le iniziative per la politica degli antibiotici dovrebbero essere avviate a livello nazionale con la regolamentazione della produzione e dell'importazione degli antibiotici e con il controllo della produzione locale. Il Governo ha un ruolo importante nel definire una legislazione mirata alla riduzione della vendita di antibiotici senza prescrizione medica (ASPM), alla limitazione dell'uso di prodotti veterinari, ed alla educazione dell'opinione pubblica. Il governo deve garantire una quantità sufficiente di antibiotici essenziali e la loro disponibilità per soddisfare le richieste locali. Deve inoltre assicurare che ogni ospedale sia dotato di un efficiente servizio di microbiologia e di servizi per il controllo e prevenzione delle infezioni. La strategia politica nazionale deve includere l'aggiornamento sull'uso razionale e sull'abuso degli antibiotici sia a livello di professionisti laureati che in corso di specializzazione. Devono essere disponibili linee guida per il trattamento delle principali infezioni acquisite in comunità. Inoltre, la popolazione dovrebbe essere informata sulle conseguenze dell'uso inappropriato degli antibiotici.

Gli antibiotici per uso umano dovrebbero essere prescritti solo da medici o da personale sanitario istruito utilizzando protocolli attentamente supervisionati. Gli ASPM dovrebbero essere evitati. L'uso degli antibiotici in veterinaria dovrebbe essere limitato al trattamento delle patologie e non utilizzati per e non per l'allevamento (crescita) o il benessere degli animali (profilassi di gruppo / allevamento).

## Politica degli Antibiotici nelle strutture sanitarie<sup>[8-11]</sup>

La prescrizione impropria in ospedale è stata descritta come "troppi pazienti che ricevono antibiotici a largo spettro non necessari, per via di somministrazione errata, dose sbagliata e per troppo tempo." Queste raccomandazioni non ottengono spesso il consenso di coloro che prescrivono ritenendo che l'esperienza personale sia più significativa delle linee guida basate sull'evidenza, o considerano le iniziative semplici scuse per ridurre i costi. I medici spesso obiettano sulle motivazioni per le quali non dovrebbero usare alcun antibiotico. La risposta è semplice: gli antibiotici non agiscono sui pazienti, ma sui loro microrganismi. Il trattamento individuale può e ha un impatto sulla diffusione della resistenza in altri pazienti. L'infezione si può manifestare inoltre in pazienti assistiti da diversi specialisti, la maggior parte dei quali non ha particolare conoscenza delle malattie infettive.

La politica per gli antibiotici richiede un approccio olistico che include scelte prioritarie da parte degli amministratori ospedalieri, il coinvolgimento di personale sanitario con competenze diverse e la disponibilità di sufficiente numero di addetti e di risorse finanziarie.

Di seguito vengono descritti gli elementi fondamentali di un programma di stewardship degli antibiotici.

## **Il Comitato per gli Antibiotici**

Questo Comitato può funzionare per conto proprio o far parte del Comitato Terapeutico e del Farmaco. Il comitato degli antibiotici deve preparare linee guida locali e protocolli per l'uso degli antibiotici. I componenti dovrebbero essere:

- medici che prescrivono gli antibiotici (specialisti di malattie infettive, medicina intensiva, medicina interna, pediatri, farmacologo clinico, chirurgo);
- infermiere, specialmente nei paesi dove possono prescrivere antibiotici;
- farmacisti (forniranno i dati di consumo degli antibiotici);
- microbiologi (forniranno i dati delle resistenze batteriche e meccanismi e modalità di sviluppo della resistenza);
- funzionari della gestione ospedaliera
- un rappresentante del Comitato di Controllo dell'Infezione (spesso, specialmente nei piccoli ospedali, è il microbiologo)
- altri membri possono essere cooptati su richiesta

## **Gruppo di gestione degli antibiotici**

I grandi ospedali devono disporre di un gruppo dedicato per consigliare l'uso degli antibiotici e controllare le prescrizioni. Questo può comprendere medici specializzati in malattie infettive, farmacologi clinici, farmacisti, microbiologi clinici e qualsiasi medico autorizzato all'uso degli antibiotici. Per le piccole istituzioni è richiesta la disponibilità minima di un farmacista competente (anche part-time) aiutato dal Medico dell'unità di Controllo dell'Infezione (MCI).

## **Linee guida e protocolli**

Le strutture ospedaliere dovrebbero approntare linee guida / protocolli locali per l'uso degli antibiotici. I protocolli possono elaborati per reparto, in particolare se esistono quadri di resistenza ad antibiotici specifici come per esempio in oncologia o terapia intensiva.

I campi più frequentemente coinvolti nella politica dell'antibiotico sono:

- elenco degli antibiotici del formulario ospedaliero – non può essere usato alcun antibiotico non compreso nell'elenco.
- linee guida per trattamento empirico e mirato delle infezioni più frequenti, includenti dosaggio e durata della terapia; di solito include la terapia di prima e seconda scelta e cosa usare nei pazienti allergici.
- protocollo per la profilassi chirurgica (incluso l'obbligo d'interruzione dopo 24 ore).
- protocollo per la valutazione dell'uso parenterale degli antibiotici, incluso l'obbligo d'interruzione dopo 3-5 giorni (in funzione della gravità dell'infezione) e le raccomandazioni di un trattamento sequenziale.
- protocollo per la scorta dell'antibiotico, modalità di richiesta e dell'autorizzazione all'uso (di solito da parte del microbiologo, MCI o specialista di malattie infettive)

Le linee guida e i protocolli devono essere sviluppati a seguito di discussioni con i medici dell'ospedale, tenendo conto dei loro punti di vista su: tipo di antibiotico, modalità di

somministrazione, dosaggio e durata della terapia. Questi saranno poi considerati come realizzati con il contributo di ciascuno e più facilmente applicabili.

Gli antibiotici per la profilassi chirurgica variano secondo il tipo di operazione e della situazione epidemiologica. Gli antimicrobici per la profilassi dovrebbero essere diversi da quelli normalmente usati per le infezioni chirurgiche.

Gli antibiotici per la profilassi chirurgica dovrebbero cambiare a seconda del tipo di intervento e dell'ecologia locale. Gli antibiotici usati in profilassi dovrebbero essere diversi da quelli utilizzati per il trattamento delle infezioni chirurgiche.

L'elenco degli antibiotici disponibili dipende dalla politica nazionale e dalla disponibilità del sistema sanitario. L'OMS raccomanda un elenco di antibiotici essenziali aggiornato ogni due anni nel Model List for Essential Drugs.<sup>[10]</sup> Il più recente (2009) include 30 antibiotici antibatterici (23 sull'elenco di base, 2 per le malattie sessualmente trasmesse e 5 nell'elenco complementare da usare in caso d'infezioni eccezionalmente gravi associate all'assistenza causate da patogeni resistenti (ceftazidime, cefotaxime, imipenem-cilastatina, clindamicina e vancomicina) e 5 farmaci per l'utilizzo in seconda scelta per la MR-TBC..

Gli antibiotici localmente raccomandati nelle linee guida/protocolli devono essere scelti tenendo conto dello spettro di resistenza locale. Se un ospedale non è dotato di servizio di microbiologia, si possono usare i dati di resistenza regionali o nazionali. Se non sono disponibili, le linee guida/protocolli possono fare riferimento a quelli delle resistenze internazionali, sebbene quest'ultima possibilità non sia la più appropriata.

## **Aggiornamento**

L'uso corretto delle linee guida/protocolli richiede l'aggiornamento, specialmente dei medici più giovani. Questo include congressi, incontri clinici con i componenti del comitato o con il gruppo di gestione dell'antibiotico. L'aggiornamento deve porre attenzione ai nuovi antibiotici, nuovi metodi di somministrazione, influenza sull'ecologia batterica. L'aggiornamento deve essere fornito dalla struttura di appartenenza o da professionisti indipendenti esterni all'ospedale. NON da persone appartenenti all'industria farmaceutica. La presentazione da parte del produttore del farmaco richiede l'approvazione del Comitato per gli Antibiotici e non dovrebbe essere fornita se non in presenza di un componente del comitato stesso.

## **Ruolo del laboratorio di microbiologia**

Il laboratorio di microbiologia svolge un ruolo fondamentale per la gestione corretta degli antibiotici nelle strutture sanitarie. L'applicazione routinaria dei test di sensibilità (antibiogrammi) è di aiuto nell'identificare i livelli di sensibilità e resistenza a singoli antibiotici e nella scelta della terapia appropriata da parte dei medici.

I laboratori di microbiologia devono saggiare gli antibiotici raccomandati. Refertare solo quelli di prima scelta se l'isolato è sensibile; se è resistente, aggiungere l'antibiotico di seconda scelta. Ciò rende meno probabile la prescrizione dell'antibiotico di seconda scelta (solitamente a spettro più ampio, più tossico, più costoso).

Informazioni aggiuntive dal laboratorio di microbiologia che possono offrire una guida generale per la scelta dell'antibiotico e ridurre l'uso improprio includono:

- Sorveglianza della resistenza batterica con regolare aggiornamento dei dati a chi prescrive.

- Screening per la colonizzazione da microorganismi resistenti ed analisi e tipizzazione molecolare
- Referti selezionati per sensibilità ad antibiotici con ridotto spettro d'attività, segnalando solo quelli di seconda e terza linea quando gli antibiotici di prima linea non sono efficaci.
- Aggiornamento regolare sulle modifiche dei quadri di resistenza ai prescrittori attraverso newsletter, etc.

Esistono diverse strategie per testare e refertare le sensibilità agli antibiotici, tutte finalizzate a ridurre il rischio di sviluppo di resistenza. Esse includono referto selettivo, sorveglianza attiva per il rilievo di resistenza, cycling degli antibiotici (cioè cambio periodico degli antibiotici prescritti), test molecolari e sorveglianza per la rilevazione della resistenza nei microorganismi più importanti.

Il ruolo cruciale del laboratorio di microbiologia include la notifica precoce e regolare degli isolamenti batterici resistenti al GO-CIO (per aiutare a controllare la diffusione di tali ceppi) e fornire informazioni di ritorno ai clinici sull'uso degli antibiotici ed i relativi costi, così come il livello di resistenza nei loro reparti (spesso il mezzo migliore per modificare le abitudini prescrittive).

## Verifica sull'aderenza

L'aderenza a linee guida / politiche locali deve essere sottoposta a verifica. (Tabella 9.2) Informazioni di ritorno sui dati di audit rinforzano i messaggi educativi e aiutano ad evidenziare le aree nelle quali sono necessari ulteriori interventi. La verifica richiede, di norma, team multidisciplinari, generalmente guidati da un microbiologo clinico o un infettivologo, dal momento che i dati clinici devono essere revisionati ed interpretati correttamente. Se la verifica viene svolta come parte integrante degli insegnamenti in corso di incontri clinici, rappresenta un mezzo importante per implementare la prescrizione appropriata.

Tabella 9.2 - Requisiti minimi per la Politica degli Antibiotici per l'Ospedale

1. Comitato per l'uso degli Antibiotici fornisce un formulario ospedaliero e le linee guida per la terapia empirica e mirata di un'infezione in una particolare struttura.
2. Servizio di microbiologia – in ospedale o con contratto esterno.
3. Sorveglianza sul consumo degli antibiotici e della resistenza antimicrobica; regolare aggiornamento per chi prescrive.
4. Efficace programma del PCI
5. Programma di aggiornamento per l'uso degli antibiotici e conseguenze dell'abuso della loro utilizzazione.
6. Verifiche regolari e comprensive associate ad informazioni di ritorno ai prescrittori.

Punti chiave per audit sono:

- Aderenza ai protocolli e linee guida concordate: i farmaci utilizzati sono in accordo con protocolli esistenti?
  - Le terapie empiriche o specifiche sono chiaramente descritte?
  - I farmaci sono sospesi dopo un tempo appropriato?
  - Gli antibiotici sono usati in maniera appropriata secondi i risultati microbiologici ed il quadro clinico?
  - Le linee guida per la profilassi chirurgica sono correttamente applicate?



- Efficacia: Le politiche locali e le linee guida sono seguite?
  - Dati di consumo: basati sui controlli delle scorte
  - Prescrizioni firmate
  - Dati sull'uso: Defined Daily Doses basati su giorni paziente / durata ospedalizzazione
- Appropriatezza: le politiche locali sono effettivamente usate?
  - Dosaggio: troppo o troppo poco?
  - Tempo di somministrazione: inizio – fine?
  - Appropriatezza: aderenza alla politica locale?

Queste domande possono essere anche utilizzate per elaborare un bundle. Lo sviluppo e l'uso dei bundle di verifica sono stati basati sull'approccio "tutto o niente", dove ogni elemento del bundle è importante. Gli elementi nell'insieme riflettono la strategia di una completa politica di controllo dell'utilizzo degli antibiotici..

## Controllo delle Infezioni Associate all'Assistenza

Negli ospedali i ceppi batterici resistenti sono selezionati per eccessivo uso degli antibiotici, ma possono entrare in ospedale con pazienti che provengono da un altro ospedale, struttura assistenziale o anche dalla comunità. Quando i pazienti sono dimessi, i ceppi resistenti lasciano l'ospedale. Se il PCI è efficace, si stabilisce un equilibrio fra quelli introdotti, selezionati e quelli resistenti 'dimessi' e sarà così possibile il contenimento delle resistenze.

Un'efficace prevenzione e controllo dell'infezione deve ridurre le infezioni associate all'assistenza, spegnere i focolai e ridurre la trasmissione dei patogeni. Ciò diminuirà l'uso e la pressione esercitata dai singoli antibiotici. Di conseguenza, si manifesterà una minor selezione dei ceppi resistenti. Comunque non si potrà evitare l'emergenza di nuovi spettri di resistenza, e pertanto, si potrà solo ottenere un risultato favorevole dall'azione combinata delle politiche per gli antibiotici. Naturalmente, una scarsa influenza del PCI conduce a un maggior numero d'infezioni, maggior uso di antibiotici, maggior insorgere di resistenza, ecc., e in questo modo innesca un circolo vizioso.

Il PCI deve lavorare in stretta collaborazione con il dipartimento di microbiologia, e ricevere aggiornamenti periodici sui pazienti colonizzati da ceppi batterici resistenti agli antibiotici. Le politiche locali devono identificare strategie da mettere in atto per l'isolamento di questi pazienti, e misure di pulizia ambientale appropriate una volta che questi vengono dimessi.

## Riconoscimenti

Questo capitolo aggiorna quello della prima edizione curato da Smilja Kalenic e Michael Borg

## Bibliografia

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO, 2001.  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf) [Accessed July 20, 2011]
2. French GL. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3<sup>rd</sup> Edition, Mayhall CG (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004:1613-1638.
3. Nicolle LE. *Infection control programmes to contain antimicrobial resistance*. WHO, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 2001.

[http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/infection\\_control.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/infection_control.pdf)  
[Accessed July 20, 2011]

4. Wise R, Hart H, Cars O, et al. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ* 1998; 317 (7159): 609-610.
5. Shlaes D, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584-599.
6. Borg M, Zarb P, Ferech M, et al. Antimicrobial Consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals : results from the ARMed project. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (4) : 830-836.
7. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for Developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-177.  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/44/2/159.full.pdf+html> [Accessed July 20, 2011]
8. Van Saene HKF, Reilly NJ, deSilvestre A, Nardi G. Antibiotic policies in the intensive care unit. In: *Infection Control in Intensive Care Units*, vanSaene HKF, Silvestri L, de la Cas MA, eds, Springer, 2005:231-246.
9. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries. WHO, *Drug Management Program*, 2001.  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.9.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who_CDS_CSR_DRS_2001.9.pdf) [Accessed July 20, 2011]
10. WHO Model List (Essential medicines); 17th edition-adults, 2011.  
<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> [Accessed July 20, 2011]
11. Richards J. Emergence and spread of multiresistant organisms: Can Infection Control measures help? *Int J Infect Control* 2009; v5:i2 doi:10.3396/ijic.V5i2.017.09.