



Giornale internazionale degli agenti antimicrobici

Volume 57, numero 1 , gennaio 2021 , 106248

Una profilassi COVID-19? Minore incidenza associata alla somministrazione profilattica di ivermectina

Martin D. Hellwig ^{un}  , Anabela Maia ^bMostra di più  Schema |  Condividere  Citare<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248>

Ottieni diritti e contenuti

Punti salienti

- La somministrazione di massa di ivermectina è associata a una minore incidenza di COVID-19.
- È stato dimostrato che l'ivermectina inibisce la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro.
- L'ivermectina può avere un effetto profilattico contro COVID-19.
- La profilassi COVID-19 potrebbe aiutare a colmare il tempo fino a quando un vaccino non sarà ampiamente disponibile.

ASTRATTO

Poiché il COVID-19 (malattia da coronavirus 2019) continua a diffondersi rapidamente in tutto il mondo, l'incidenza varia notevolmente tra i diversi paesi. Queste differenze sollevano

FEEDBACK 

se le nazioni con un'incidenza inferiore condividano eventuali punti in comune medici che potrebbero essere utilizzati non solo per spiegare quella minore incidenza, ma anche per fornire indicazioni per potenziali trattamenti altrove. Un tale trattamento sarebbe particolarmente prezioso se potesse essere utilizzato come profilassi contro la trasmissione di SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2), rallentando così efficacemente la diffusione della malattia in attesa dell'ampia disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci. Qui, mostriamo che i paesi con la somministrazione di massa di routine della chemioterapia profilattica inclusa l'ivermectina hanno un'incidenza significativamente inferiore di COVID-19. L'uso profilattico dell'ivermectina contro le infezioni parassitarie è più comune in Africa e quindi dimostriamo che la correlazione riportata è altamente significativa sia se confrontata tra le nazioni africane che in un contesto mondiale. Supponiamo che questo possa essere collegato alla capacità dell'ivermectina di inibire la replicazione di SARS-CoV-2, che probabilmente porta a tassi di infezione inferiori. Tuttavia, devono esistere altri percorsi per spiegare la persistenza di un tale effetto inibitorio dopo che i livelli sierici di ivermectina sono diminuiti. Si suggerisce che l'ivermectina venga valutata per un potenziale uso profilattico off-label in alcuni casi per aiutare a colmare il tempo fino a quando un vaccino sicuro ed efficace diventa disponibile.

[< precedente](#)[Prossimo >](#)

Parole chiave

SARS-CoV-2; COVID-19; Profilassi; Ivermectina; Somministrazione di farmaci di massa; Chemioterapia profilattica

1 . introduzione

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è causata da SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2), un nuovo coronavirus emerso a Wuhan, provincia di Hubei, Cina, nel dicembre 2019 [1] e che si è rapidamente diffuso nell'intero mondo [2]. Al 20 ottobre 2020, circa 41 milioni di persone sono state diagnosticate e più di un milione sono morte a causa della malattia in tutto il mondo [3]. Molte nazioni hanno risposto implementando rigide linee guida di allontanamento sociale [4] che stanno iniziando a mostrare risultati promettenti in alcuni paesi [5]. Sebbene questo sia di per sé uno sviluppo positivo, è probabile che una diminuzione di nuovi casi diminuisca anche l'adesione a misure di protezione o induca le autorità a revocare le restrizioni volte a contenere la diffusione del virus poiché considerano interessi economici concorrenti. Questo, unito alla continua resistenza alle misure di controllo iniziali in alcune nazioni come gli USA [4], comporta il rischio di un'ulteriore accelerazione della diffusione globale della malattia e, di conseguenza, di decessi. Il 18 aprile 2020, un totale di 11 265 p

[FEEDBACK](#) 

morti di COVID-19 in un solo giorno in tutto il mondo [3]. Mentre molti vaccini candidati stanno entrando nelle fasi di sperimentazione clinica, è improbabile che un vaccino sicuro ed efficace sarà disponibile al pubblico nei prossimi mesi [6]. Al fine di ridurre efficacemente la diffusione della SARS-CoV-2 e in particolare i decessi associati, è necessaria un'opzione di trattamento altamente efficace.

Poiché il tempo è essenziale e il processo di approvazione di nuovi farmaci può essere lungo [7], ci sono stati molti tentativi di riutilizzare farmaci esistenti e approvati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 [8], compresi i farmaci contro la malaria come idrossiclorochina e cloroquina, che recentemente si sono dimostrati meno efficaci di quanto si pensasse originariamente, comportano un rischio considerevole di complicazioni e interazioni talvolta fatali [9]. Altri approcci si concentrano sul riutilizzo di farmaci antivirali esistenti come il remdesivir, che ha dimostrato di ridurre significativamente i tempi di recupero nei pazienti ospedalizzati [10]. Tuttavia, attualmente non esiste un trattamento accettato per i pazienti non ancora ricoverati. Trattare i pazienti prima che necessitino di essere ricoverati, forse anche a scopo profilattico, potrebbe ridurre notevolmente il carico sugli ospedali, proteggere gli operatori sanitari e ridurre la diffusione della SARS-CoV-2.

Un modo per rallentare la trasmissione virale sarebbe inibire la replicazione del virus, riducendo così la carica virale negli individui infetti. È interessante notare che il farmaco antiparassitario relativamente vecchio ivermectina è stato recentemente segnalato per inibire la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro [11], sebbene gli autori giustamente avvertano che saranno necessari ulteriori studi per determinare il dosaggio per un potenziale utilizzo nei pazienti COVID-19. Ciò è particolarmente importante in quanto i livelli sierici utilizzati nel loro studio superavano di gran lunga quelli che sarebbero stati raggiunti con dosi sicure comunemente somministrate. Sebbene certamente non suggeriscano l'uso profilattico dell'ivermectina per SARS-CoV-2, il farmaco è in realtà ampiamente utilizzato a scopo profilattico nelle campagne di somministrazione di farmaci di massa (MDA) sia contro la filariosi [12] che contro l'oncocercosi [13]. Nel corso degli ultimi mesi, l'interesse per l'ivermectina come trattamento per i pazienti infetti da SARS-CoV-2 è cresciuto [14] e il farmaco ha dimostrato di ridurre la mortalità tra i pazienti ospedalizzati [15]. In contrasto con la maggior parte degli altri trattamenti esplorati di recente, l'ivermectina è stata segnalata come particolarmente promettente nei casi precoci e lievi di COVID-19 [16]. Questo forte precedente, associato al ben noto profilo di sicurezza dell'ivermectina [17], solleva naturalmente la questione se possa essere utilizzato anche a scopo profilattico contro SARS-CoV-2.

2. Metodi

Per rispondere a questa domanda intrigante, abbiamo raccolto dati da paesi che impiegano abitualmente la chemioterapia profilattica (PCT) utilizzando vari farmaci tra cui l'ivermectina [18]. Sulla base dei diversi modelli MDA, abbiamo raggruppato questi paesi in due diverse categorie:

quelli che includono l'ivermectina nel loro PCT e quelli che non lo fanno. Abbiamo quindi proceduto a confrontare la proliferazione di COVID-19 tra questi due gruppi e li abbiamo ulteriormente confrontati con un terzo gruppo di paesi che non utilizzano affatto la PCT [3].

2.1 . Raccolta dati

I dati utilizzati in questo studio sono stati ottenuti da due database disponibili pubblicamente. Le informazioni sulla PCT sono state estratte dalla banca dati PCT amministrata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), che fornisce dati attuali e storici sulle campagne MDA [18]. I dati attuali sui casi COVID-19 sono stati ottenuti da Worldometer, un sito pubblico di aggregazione di dati utilizzato, tra gli altri, dal portale COVID-19 pubblicato dalla Johns Hopkins University [3]. Tutti i dati sono aggiornati al 20 ottobre 2020. Come in tutti i casi che coinvolgono più di una fonte di dati, c'era una certa quantità di dati mancanti, che abbiamo affrontato omettendo qualsiasi paese che non avesse una copertura sufficiente in entrambe le fonti. Abbiamo quindi estratto e aggregato i dati in un formato di foglio di calcolo standard fornito nel materiale supplementare.

2.2 . analisi statistica

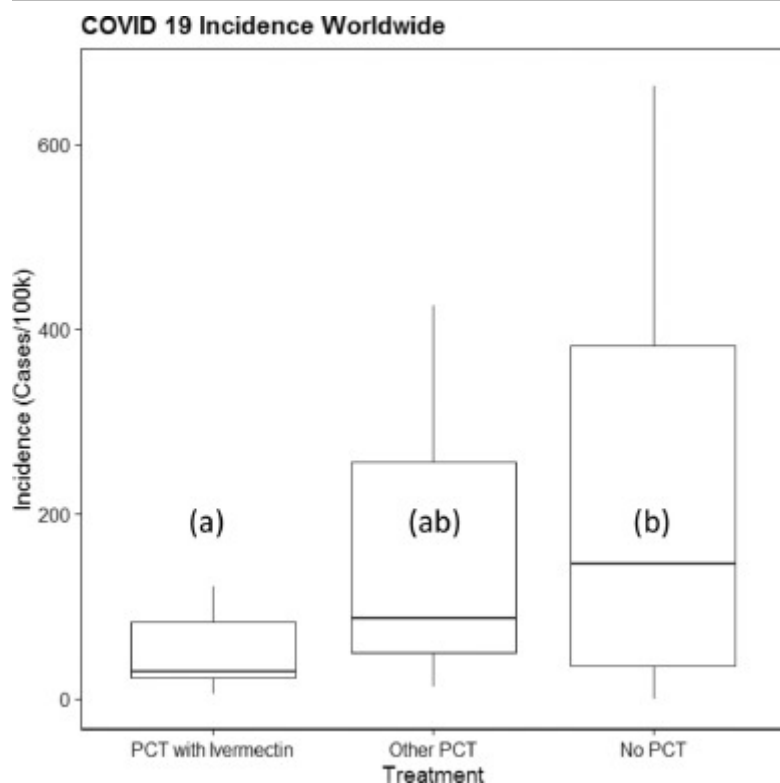
L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando IBM SPSS Statistics v.23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Abbiamo raggruppato i paesi in tre diversi contenitori: paesi che non utilizzano alcun PCT; paesi che utilizzano alcuni PCT che non includono ivermectina; e paesi che utilizzano PCT con ivermectina. Come variabile dipendente, abbiamo selezionato l'incidenza di COVID-19 misurata in casi confermati per 100.000 abitanti.

L'analisi standard della varianza (ANOVA) non era un'opzione per l'analisi dei dati poiché i dati non erano normalmente distribuiti come determinato dal test di Shapiro – Wilk. Ciò è dovuto principalmente alla grande variabilità all'interno del gruppo "No PCT" e alle dimensioni nettamente diverse dei tre gruppi. Abbiamo quindi analizzato i dati assemblati utilizzando un Kruskal – Wallis ANOVA unidirezionale non parametrico su ranghi con incidenza come variabile dipendente e tre trattamenti come fattore (PCT con ivermectina, PCT senza ivermectina e senza PCT). I confronti post-hoc sono stati eseguiti utilizzando il test di Dunn. I significati sono stati adeguati utilizzando il metodo Bonferroni.

3 . risultati e discussione

Il nostro studio ha confrontato l'incidenza di COVID-19 tra paesi con diverse campagne PCT e quei paesi in cui PCT è inesistente. È forse ovvio che quest'ultimo gruppo è di gran lunga il più numeroso. Inoltre, non dovrebbe sorprendere che questo insieme di campioni avesse una variabilità piuttosto ampia (Fig. 1). Tuttavia, nonostante ciò, la differenza tra le nazioni che distribuiscono PCT utilizzando ivermectina e quelle che non utilizzano alcun PCT si è rivelata altamente significativa (significatività aggiustata $P < 0,01$). Questi primi risultati sono stati ottenuti

il 15 aprile 2020 e poiché in quel momento SARS-CoV-2 veniva ancora rilevato in nuovi paesi su base quasi quotidiana, abbiamo scelto di monitorare la situazione e osservare se questa correlazione sarebbe diventata nel tempo meno significativa. Abbiamo aggiornato i nostri calcoli e aggiunto più volte altri paesi colpiti di recente durante il mese di maggio 2020 e abbiamo notato che l'associazione osservata tra ivermectina MDA e minore incidenza di COVID-19 è effettivamente cresciuta strettamente nel tempo. Entro il 5 giugno 2020, la significatività corretta era migliorata a $P < 0,001$, effettivamente riportato da IBM SPSS Statistics come 0,000. Da allora è rimasto a quel livello.



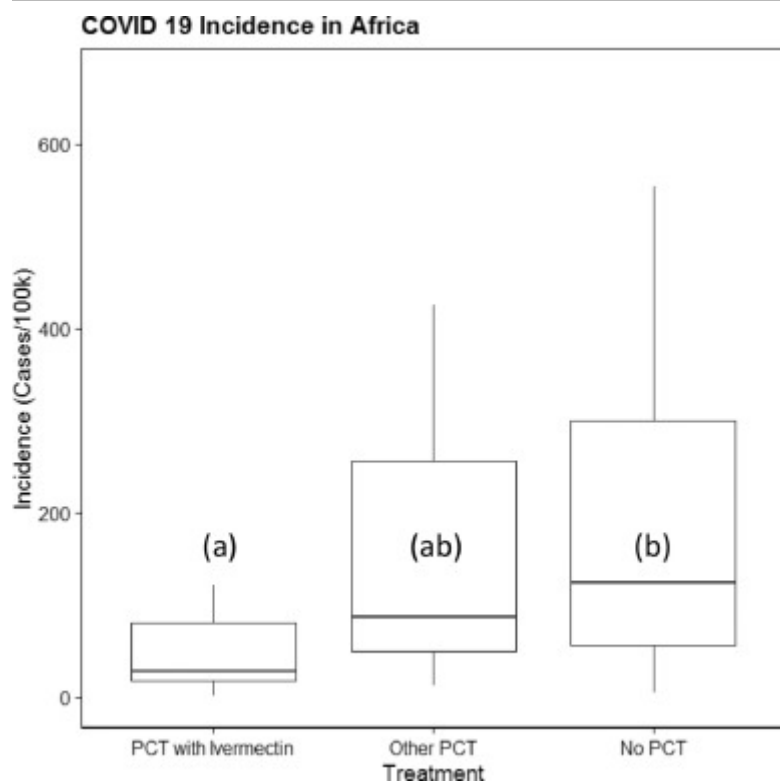
[Download: scarica l'immagine ad alta risoluzione \(123KB\)](#)

[Download: scarica l'immagine a dimensione intera](#)

Fig. 1 . Incidenza specifica per paese di COVID-19 (malattia da coronavirus 2019) in gruppi con diversi tipi di chemioterapia profilattica (PCT) per le infezioni parassitarie. Le lettere (a, b) denotano gruppi statisticamente significativi ($P \leq 0,05$). I valori anomali al di sopra del 95 ° percentile sono stati rimossi per chiarimenti visivi. I baffi rappresentano il 10 ° e il 90 ° percentile.

Come abbiamo affermato, le dimensioni dei tre campioni (PCT con ivermectina, altro PCT e nessun PCT) variano notevolmente. Un altro aspetto importante da considerare è il fatto che molte delle campagne di ivermectina non sono sorprendentemente somministrate nei paesi africani poiché le infezioni parassitarie sottostanti sono particolarmente comuni in queste nazioni. Pertanto, è importante esaminare separatamente anche il sottoinsieme d

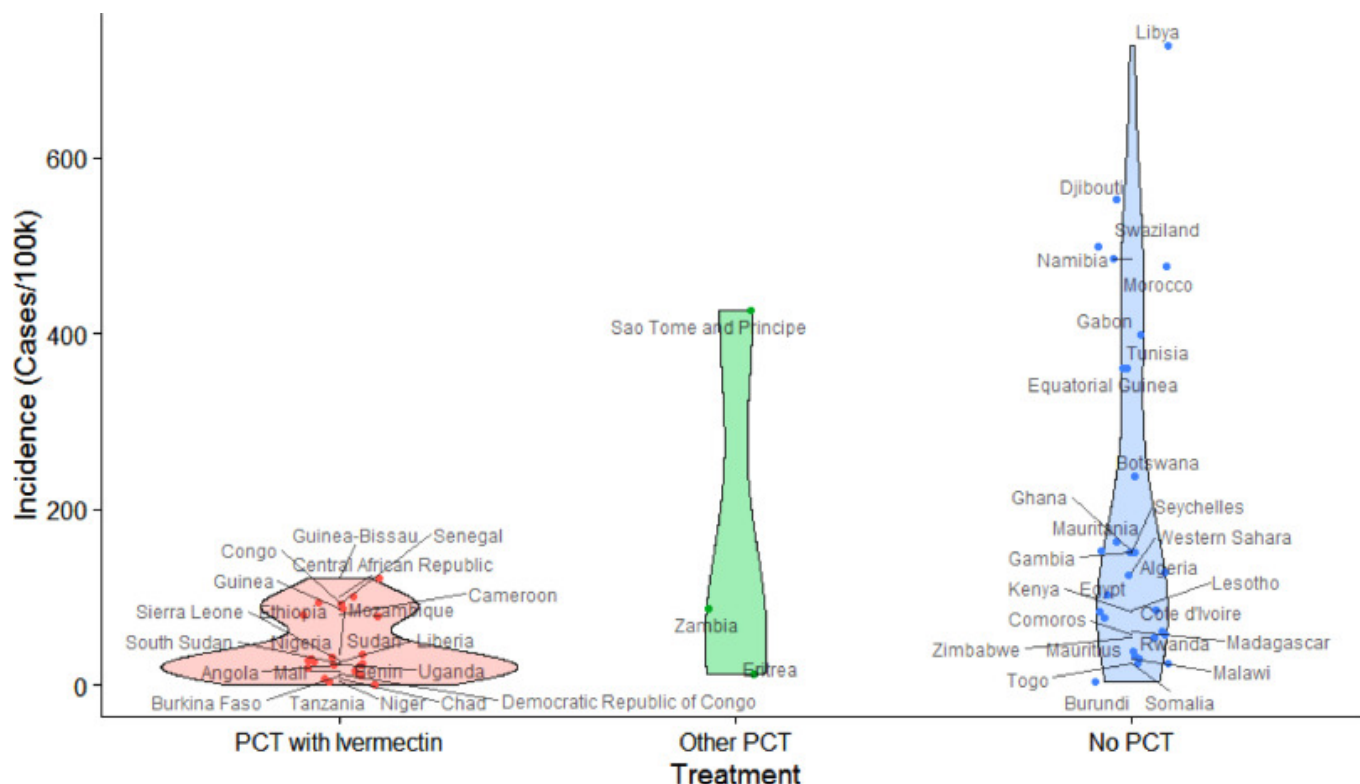
La Fig. 2 mostra un grafico a scatole simile alla Fig. 1 ma contenente solo i paesi africani nel set di dati. Non dovrebbe sorprendere che la più grande differenza tra le due analisi possa essere vista nel gruppo "No PCT" poiché questo gruppo comprendeva la maggior parte dei paesi non africani. Il numero molto minore di nazioni del continente africano e di gruppi di isole associati ci consente di enumerare i singoli paesi e di visualizzarli in una trama di violino. La Fig. 3 mostra abbastanza chiaramente la forte correlazione tra PCT con ivermectina e minore incidenza di COVID-19. Questa relazione è statisticamente significativa ($P = 0,017$), rendendola solo leggermente meno significativa in Africa rispetto al set di dati mondiale.



[Download: Scarica l'immagine ad alta risoluzione \(118KB\)](#)

[Download: scarica l'immagine a dimensione intera](#)

Fig. 2 . Incidenza di COVID-19 (malattia da coronavirus 2019) in funzione della chemioterapia profilattica (PCT) con ivermectina nei paesi africani. Le lettere (a, b) denotano gruppi statisticamente significativi ($P \leq 0,05$). I valori anomali al di sopra del 95 ° percentile sono stati rimossi per chiarimenti visivi. I baffi rappresentano il 10 ° e il 90 ° percentile.



[Download: Scarica immagine ad alta risoluzione \(603KB\)](#)

[Download: scarica l'immagine a dimensione intera](#)

Fig. 3. Incidenza di COVID-19 (malattia da coronavirus 2019) in funzione della chemioterapia profilattica (PCT) con ivermectina nei paesi africani come trama del violino.

Poiché COVID-19 è una malattia così nuova, nessuna delle campagne MDA esistenti è mirata a controllarne la diffusione. Né esiste alcun uso profilattico documentato dei farmaci impiegati contro l'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, esiste una correlazione negativa molto forte tra l'uso della PCT, in particolare che coinvolge l'ivermectina, e la proliferazione di COVID-19. Questo, associato al comprovato effetto inibitorio dell'ivermectina sulla replicazione di SARS-CoV-2 in vitro, ci porta a ipotizzare che il farmaco possa avere un effetto profilattico - probabilmente indiretto - e quindi ridurre la diffusione della malattia.

Potrebbe essere interessante notare che la percentuale della popolazione complessiva che ha ricevuto PCT utilizzando ivermectina variava principalmente dal 30 al 90%, ma non c'era alcuna differenza significativa nell'incidenza risultante di COVID-19. Anche le coperture di trattamento più basse hanno ottenuto le stesse riduzioni risultanti dalla MDA che ha raggiunto quasi l'intera popolazione. Le ragioni di questo fatto sono finora inspiegabili. Inoltre, non c'era alcun vantaggio rilevabile per un periodo o intervallo di somministrazione. Mentre i dosaggi individuali generalmente variavano tra 150 µg e 200 µg per chilogrammo di peso corporeo, non sembrava esserci alcuna differenza notevole nell'incidenza di COVID-19 tra i destinatari di

FEEDBACK

[19]. Ciò diventa meno sorprendente se consideriamo l'emivita relativamente breve dell'ivermectina [20], il che significa che l'effetto aggiuntivo di una dose più alta non sarebbe prolungato. Invece, ipotizziamo che esista un percorso ancora sconosciuto che può essere attivato con dosi più basse e sicure.

Il fatto che la PCT senza ivermectina abbia mostrato anche una forte correlazione negativa, sebbene non statisticamente significativa, con l'incidenza di COVID-19 suggerisce che altri farmaci usati nelle campagne MDA potrebbero includere ulteriori candidati per il trattamento e / o la prevenzione di COVID-19. È, tuttavia, importante notare che molti dei paesi analizzati che hanno somministrato questi altri farmaci solo nel 2018 hanno effettivamente utilizzato l'ivermectina negli anni precedenti o successivi. Quindi, un effetto residuo di una via indotta da ivermectina non può essere esclusa, sebbene l'esatta natura di tale via debba ancora essere scoperta. Questa speculazione guadagnerebbe ulteriore forza se l'analisi sperimentale potesse dimostrare che la replicazione di SARS-CoV-2 rimane inibita dopo che i livelli sierici di ivermectina diminuiscono.

È importante notare che l'ipotesi che l'ivermectina possa avere un effetto profilattico contro SARS-CoV-2 si basa semplicemente su una correlazione piuttosto forte. D'altra parte, questa correlazione è diventata sempre più forte nel set di dati mondiale all'inizio di quest'anno e poi è stata replicata in modo indipendente all'interno del set di dati africano più tardi durante l'estate. Entrambi rimangono altamente significativi, suggerendo che potrebbe esserci una connessione causale, suggerita anche da altri recenti risultati riportati in letteratura. Ci auguriamo quindi che questa comunicazione possa servire come invito a indagare ulteriormente e considerare l'ivermectina come una potenziale profilassi contro COVID-19. Oltre agli evidenti vantaggi di una potenziale profilassi,[21]. In questo senso, anche i risultati negativi potrebbero essere molto preziosi per la comunità sanitaria e per la società in generale.

Appendice . Materiali supplementari

[↓ Scarica tutti i file supplementari](#)

[Aiuto](#)

[📄 Download: Scarica il file zip \(1KB\)](#)


[📄 Download: Scarica il file zip \(4KB\)](#)

[Articoli consigliati](#)

[Citando articoli \(1\)](#)

Riferimenti

FEEDBACK 

- [1] C Wang , PW Horby , FG Hayden , GF Gao
Un nuovo focolaio di coronavirus di preoccupazione per la salute globale
Lancet , 395 (il 2020) , pp. 470 - 473 , [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30.185-9](#)
[Articolo](#)  [Scarica il pdf](#) [CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [2] VJ Munster , M Koopmans , N van Doremalen , D van Riel , E de Wit
Un nuovo coronavirus emergente in Cina: domande chiave per la valutazione dell'impatto
N Engl J Med , 382 (2020) , pp. 692 - 694 , [10.1056 / NEJMp2000929](#)
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [3] Worldometer
Pandemia di coronavirus COVID-19
(Aprile 2020)
<https://www.worldometers.info/coronavirus> [accesso 18]
[Google Scholar](#)
- [4] H Allcott , L Boxell , J Conway , M Gentzkow , M Thaler , DY Yang
Polarizzazione e salute pubblica: differenze di parte nell'allontanamento sociale durante la pandemia di coronavirus. Documento di lavoro 26946
National Bureau of Economic Research (2020) , [10.3386 / w26946](#)
[Google Scholar](#)
- [5] HM. Cantante
La pandemia COVID-19: modelli di crescita, ridimensionamento della legge di potenza e saturazione
Phys Biol , 17 (2020) , articolo 055001 , [10.1088 / 1478-3975 / ab9bf5](#)
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [6] J. Cohen
I progettisti di vaccini prendono i primi colpi a COVID-19
Science , 368 (il 2020) , pp. 14 - 16 , [10.1126 / science.368.6486.14](#)
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [7] Van Norman GA
Farmaci, dispositivi e FDA: Parte 1: una panoramica dei processi di approvazione dei farmaci
JACC base Transl Sci , 1 (2016) , pp. 170 - 179 , [10.1016 / j.jacbts.2016.03.002](#)
[Google Scholar](#)
- [8] Y Zhou , Y Hou , J Shen , Y Huang , W Martin , F Cheng
Riproposizione di farmaci basata sulla rete per il nuovo coronavirus 2019-nCoV / SARS-CoV-2
Cell Discov , 6 (2020) , p. 14 , [10.1038 / s41421-020-0153-3](#)

Articolo  [Scarica il pdf](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [9] P Colson , JM Rolain , JC Lagier , P Brouqui , D Raoult
Cloroquina e idrossicloroquina come armi disponibili per combattere COVID-19
Int J Antimicrob Agents , 55 (2020) , articolo 105932 , [10.1016 / j.ijantimicag.2020.105932](#)

Articolo  [Scarica il pdf](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [10] JA Al-Tawfiq , AH Al-Homoud , ZA Memish
Remdesivir come possibile opzione terapeutica per COVID-19
Travel Med Infect Dis , 34 (2020) , articolo 101615 , [10.1016 / j.tmaid.2020.101615](#)

Articolo  [Scarica il pdf](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [11] L Caly , JD Druce , MG Catton , DA Jans , KM Wagstaff
Il farmaco approvato dalla FDA ivermectina inibisce la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro

Antiviral Res , 178 (2020) , articolo 104787 , [10.1016 / j.antiviral.2020.104787](#)

Articolo  [Scarica il pdf](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [12] D Richard-Lenoble , J Chandenier , P Gaxotte
Ivermectina e filariosi
Fundam Clin Pharmacol , 17 (2003) , pp. 199 - 203 , [10,1046 / j.1472-8206.2003.00170.x](#)

[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [13] BM Greene , HR Taylor , EW Cupp , RP Murphy , AT White , MA Aziz , *et al.*
Confronto di ivermectina e dietilcarbamazina nel trattamento dell'oncocercosi
N Engl J Med , 313 (1985) , pagg. 133 - 138 , [10.1056 / NEJM198507183130301](#)

[Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [14] D. Scheim
Ivermectina per il trattamento con COVID-19: risposta clinica a dosi quasi soglia tramite ipotizzata attenuazione dell'occlusione vascolare mediata da CD147

SSRN (26 giugno 2020) , [10.2139 / ssrn.3636557](#)

[Google Scholar](#)

- [15] JC Rajter , MS Sherman , N Fatteh , F Vogel , J Sacks , JJ Rajter
Studio ICON (Ivermectin in COvid Nineteen): l'uso di ivermectina è associato a una mortalità inferiore nei pazienti ospedalizzati con COVID-19

SSRN (16 giugno 2020) , [10.2139 / ssrn.3631261](#)

[Google Scholar](#)

- [16] F Heidary , Gharebaghi R. Ivermectin
una revisione sistematica dagli effetti antivirali al regime complementare COVID-19

J antibiot (Tokyo) , 73 (2020) , pp. 593 - 602 , [10.1038 / s41429-020-0336-z](#)

FEEDBACK 

[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [17] J Muñoz , MR Ballester , RM Antonijoan , I Gich , M Rodríguez , E Colli , *et al.*
Profilo di sicurezza e farmacocinetica dell'ivermectina a dose fissa con una compressa innovativa da 18 mg in volontari adulti sani
PLoS Negl Trop Dis , 12 (2018) , articolo e0006020 , [10.1371 / journal.pntd.0006020](#)
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [18] Organizzazione mondiale della sanità (OMS)
Banca dati PCT
CHI (2020)
https://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/lf/en/ [visitato il 18 aprile 2020].
[Google Scholar](#)
- [19] VD Schmith , J Zhou , LRL Lohmer
La dose approvata di ivermectina da sola non è la dose ideale per il trattamento di COVID-19
Clin Pharmacol Ther , 108 (2020) , pp. 762 - 765 , [10.1002 / cpt.1889](#)
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [20] DW Fink , AG. Porras
Farmacocinetica dell'ivermectina negli animali e nell'uomo
WC Campbell (Ed.) , Ivermectina e abamectina , Springer , New York, NY (1989) , pp. 113 - 130 , [10.1007 / 978-1-4612-3626-9_7](#)
[CrossRef](#) [Google Scholar](#)
- [21] Food and Drug Administration (FDA) statunitense
COVID-19 e ivermectina destinati agli animali
FDA (2020)
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/faq-covid-19-and-ivermectin-intended-animals> [visitato il 19 aprile 2020].
[Google Scholar](#)

[Visualizza abstract](#)

© 2020 Elsevier Ltd e International Society of Antimicrobial Chemotherapy. Tutti i diritti riservati.

