



Paper Statement

Le infezioni urinarie non complicate (IVUnc) del basso apparato urinario. (...oltre le Linee Guida)

Premessa sul tema dell'antibiotico resistenza.

Gli Antibiotici sono stati sicuramente una delle scoperte più importanti dell'uomo. Hanno reso possibile non solo lo sviluppo clinico ma anche sociale ed economico.

Purtroppo, oggi, la crescente resistenza agli antibiotici è diventata una minaccia per la salute pubblica in Europa e nel mondo. Solo 70 anni dopo la loro introduzione, siamo di fronte alla possibilità di un futuro senza antibiotici efficaci per diversi tipi di batteri che causano infezioni nell'uomo.

Che cos'è la resistenza antibatterica?

I pochi microrganismi resistenti in una popolazione batterica non si sviluppano perché vengono inibiti dalla grande massa dei batteri sensibili. Quando si usa un antibiotico, questo uccide i germi sensibili e permette a quelli resistenti di proliferare. Questo è il meccanismo più importante di selezione della resistenza batterica. Ovviamente il fenomeno si amplifica se gli antibiotici vengono impiegati in modo improprio, come l'uso inutile, o a basse dosi per lungo tempo.

Il fenomeno della resistenza è ancora più allarmante se si pensa che i batteri non solo possono essere selezionati, come abbiamo visto prima, ma hanno anche la capacità di acquisire resistenza a uno o più agenti antibatterici ai quali sarebbero normalmente sensibili.

Ogni volta che viene utilizzato un antibiotico per trattare un'infezione, esiste il rischio che questo selezioni, nella popolazione dei batteri infettanti, batteri resistenti ad esso, causando così un'infezione non risolvibile nel paziente che è stato trattato. L'antibiotico potrà selezionare anche batteri resistenti nella flora commensale del paziente (es. nell'intestino, sulla cute ecc.) determinando così la colonizzazione da parte di batteri resistenti, che possono successivamente essere responsabili di un'altra infezione anche in altri siti del corpo umano. Il problema è ancora più rilevante se si pensa che questi batteri



resistenti avranno la possibilità di diffondersi ad altri pazienti, specialmente all'interno degli ospedali.

Quali sono le conseguenze della resistenza Batterica?

Negli ultimi 20-30 anni, la resistenza a più antibiotici è emersa in molti batteri patogeni e in casi purtroppo non rari questi batteri non sono sensibili a nessun antibiotico in normale uso clinico o sono sensibili solo a quelli che sono più tossici per il paziente rispetto ai farmaci più comunemente usati.

La resistenza batterica potenzialmente complica la gestione di ogni infezione, indipendentemente da quanto lieve possa essere al momento della prima presentazione. Ad esempio, le infezioni della vescica nelle giovani donne dovrebbero essere molto facili da trattare con agenti antibatterici comunemente usati, ma la comparsa di resistenza spesso a più antibiotici obbliga i medici a ricorrere ad antibiotici di uso non comune che potrebbero non essere così ben tollerati e potrebbero anche dover essere somministrati per via endovenosa (e spesso solo in ambito ospedaliero) quando di solito gli antibiotici orali sono efficaci.

I medici si trovano sempre più di fronte a infezioni per le quali le opzioni di trattamento antibatterico sono molto limitate.

Stato attuale della resistenza

Ogni anno l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pubblica un report sullo stato delle resistenze in Europa. I dati relativi all'Italia sono allarmanti. Nel 2018 la resistenza dell'*Escherichia coli* è arrivata al 64,5% per le aminopenicilline; al 41% per i fluorochinoloni; al 28,7% per le cefalosporine di terza generazione; la situazione è ancora più grave per quanto riguarda la *Klebsiella Pneumoniae* con una resistenza del 52,7% ai fluorochinoloni e del 53,6% alle cefalosporine di terza generazione.

Come si vede più di un paziente su due rischia di avere un'infezione da un germe resistente. Il quadro è preoccupante anche perché questi antibiotici erano quelli più frequentemente utilizzati per il trattamento di questi germi. Per cui bisogna ricorrere ad antibiotici dotati di maggiori rischi di tossicità come gli aminoglicosidi o la Colistina, antibiotico abbandonato per i rischi di tossicità, ma necessariamente ripescato per tentare di combattere le resistenze.



Notizia importante

Dal marzo 2019, le restrizioni dell'uso dei fluorochinoloni da parte dell'EMA e dell'AIFA relegano il loro utilizzo nelle cistiti non complicate esclusivamente ai soli casi in cui gli antibiotici comunemente raccomandati non possano essere impiegati. Tale restrittiva e costringente decisione è applicabile in tutti paesi della comunità europea (16).

Perché questo documento?

La Fondazione italiana Continenza (FIC) - nella consapevolezza che Le Linee Guida internazionali forniscono precise indicazioni generali sulla gestione delle IVUnc, ma che alcuni elementi che nella pratica quotidiana possono rivestire un importante significato clinico non sono affrontati specificamente dalle LG stesse – ha predisposto un “documento di posizione” al fine di presentare alla comunità scientifica italiana un’opinione condivisa sul tema in oggetto.

Metodologia seguita

E' stata costituita una Commissione Scientifica (CS) per la cui composizione La FIC ha individuato nelle varie Società Scientifiche coinvolte uno/due membri che potessero partecipare alla Commissione. Di seguito sono riportati i nominativi dei componenti della CS e le rispettive società scientifiche di appartenenza:

G. M. De Gennaro, A. Biroli, S.Sandri, G.F.Lamberti, G. Gibertini, D. Riva (FIC)

R. Carone (SIU e FIC)

M. Soligo, A. Giammò (SIUD)

M. Bologna (AIUG)

S. Chierchia e L. Mariani (SIUT)

A. Giacobbe (UROP)

M. Fiori (AURO)

M. Frigerio (GLUP)

A. Sessa (SIMG)

M. Vinco (FIMMG)

F. Scaglione (Farmacologo)

Sulla base dell'attenta revisione della letteratura internazionale e dell'esperienza clinica, la Commissione ha espresso alcune indicazioni e consigli utili per la pratica clinica quotidiana.

Proprio perché tale documento possa avere un impatto immediato nella pratica quotidiana di ogni medico si è deciso di darne una forma molto sintetica e di rapida consultazione.



Le definizioni fornite dalla Società Europea di Urologia (EAU) (17) sono nel testo riportate in corsivo (1 e 2), mentre le considerazioni della Commissione sono riportate in tondo. Nel corso dei lavori per la formulazione di questo documento sono state pubblicate le L.G. EAU del 2020. In realtà queste non si discostano dalle precedenti se non per alcuni piccoli particolari di cui la Commissione ha cercato di tenere conto, in particolare per quanto riguarda i farmaci da utilizzare in prima battuta (3).

Cosa dobbiamo intendere con la definizione di “infezione urinaria non complicata”? (IVUnc)

“Una infezione urinaria acuta, sporadica o ricorrente del basso tratto urinario (cistite non complicata) e/o dell’alto apparato urinario (pielonefrite non complicata) nelle donne, non in stato di gravidanza e in pre-menopausa, in assenza di rilevanti anomalie anatomiche o funzionali dell’apparato urinario e in assenza di comorbidità” (EAU 2018).

Nella più recente definizione del 2019 viene rimosso il riferimento alla pre-menopausa. La Commissione ha deciso di fare riferimento alla definizione EAU 2018 (peraltro anche le definizioni della Società Americana delle Malattie Infettive e quella della Società Europea di Microbiologia escludono le donne in menopausa) (4)

Resta comunque inteso che anche donne con comorbidità (come il diabete) in alcuni casi possono essere considerate affette da IVUnc e lo stesso dicasi per donne in menopausa che non presentino una sindrome genito-urinaria post-menopausale caratterizzata da importante alterazione del trofismo vaginale o che questa non possa essere trattata con beneficio con adeguata terapia estrogenica locale.

Inoltre va sottolineato che il presente documento fa riferimento alle IVUnc esclusivamente del basso tratto urinario (cistiti) e non dell’alto apparato (pielonefriti), oltre ovviamente ad escludere il sesso maschile e le donne in stato di gravidanza.

Quando l’infezione non complicata può definirsi ricorrente? (rIVUnc)

“L’infezione si definisce ricorrente quando presenta una frequenza di almeno tre episodi all’anno o di due episodi negli ultimi sei mesi.”

Quando l’infezione urinaria viene definita asintomatica? (BUA)

“Quando è presente una urocoltura positiva (>100000 in due esami consecutivi) in assenza di sintomi del tratto urinario (LUTS).



In questi casi è più giustificato parlare di “batteriuria asintomatica”

La Commissione sottolinea che quando si parla di batteriuria asintomatica bisognerebbe dare importanza alla presenza o assenza di leucocituria, la quale se presente indica comunque uno stato infiammatorio delle vie urinarie che va distinta da un'eventuale semplice colonizzazione o contaminazione e che richiede pertanto un diverso approccio clinico.

L'assenza dei sintomi esclude l'elemento “rischio” e quindi l'utilizzo di antibiotici, ma non esclude la possibilità di una causa anatomica e/o funzionale della batteriuria che va quindi ricercata ed eventualmente trattata. *Le L.G. EAU escludono il trattamento antibiotico delle BUA.* Inoltre in considerazione del fatto che questo documento è dedicato alle infezioni urinarie non complicate e in particolare a quelle ricorrenti ci pare opportuno riportare questo concetto ripreso dalle L.G. EAU: *“L'effetto protettivo della batteriuria asintomatica può essere utilizzato come parte della prevenzione delle rIVUnc; quindi a maggior ragione il trattamento delle BUA non è raccomandato; le LG. Concludono che con un elevato livello di Evidenza (1b) “il trattamento antibiotico di una batteriuria asintomatica in donne con infezioni urinarie non complicate ricorrenti è dannoso”!*

Cosa dicono le Linee Guida in merito alla diagnosi di IVUnc?

“La cistite non complicata può essere diagnosticata anche solo sulla base dei sintomi, in assenza di perdite o irritazione vaginale; l'urocoltura dovrebbe essere eseguita in caso di sospetta pielonefrite o quando i sintomi sono atipici (o quando i sintomi non si risolvano con la terapia o si ripresentino entro due settimane dalla stessa)”.

Cosa non dicono le Linee Guida in merito alla diagnosi di IVUnc?

Le L.G. non dicono come escludere una IVU complicata. Nella grande maggioranza dei casi la Commissione non ritiene necessario alcun accertamento diagnostico alla ricerca di possibili anomalie anatomiche e/o funzionali in caso di episodi isolati di cistite; in caso di recidive e/o persistenza dei sintomi si ritiene opportuno eseguire almeno un controllo del residuo vescicale post-minzionale e in casi selezionati una ecografia dell'apparato urinario (oltre ad escludere comorbilità, come ad es. il diabete)

Cosa dicono le Linee Guida in merito alla terapia delle IVUnc?

“Le L.G. EAU indicano le seguenti terapie antibiotiche “empiriche”:

- Fosfomicina 3 gr in singola dose
- Nitrofurantoina 100 mg x 3 volte al dì x 5 giorni
- Co- trimossazolo 160/800 mg x 2 volte al dì x3 giorni (se la resistenza locale per l'E. coli è < 20%)



(i fluorochinoloni non sono considerati come terapia di prima scelta, sia a causa dei possibili effetti collaterali, sia per i possibili fenomeni di resistenza indotti; l'amoxicillina/clavulanico e le cefalosporine non sono generalmente efficaci in una terapia a breve termine e quindi non sono consigliati come terapia empirica)".

Le L.G. EAU del 2020 aggiungono un dato che ci sembra importante riportare: *"in donne con lieve o moderata sintomatologia può essere considerata, come alternativa agli antibiotici, una terapia sintomatica ad esempio con l'ibuprofene..."*.

Cosa dicono le Linee Guida in merito alle procedure diagnostiche nelle Infezioni urinarie non complicate ricorrenti (rIVUnc)?

"La diagnosi di rIVUnc dovrebbe essere confermata con una urocoltura. Un approfondimento diagnostico (cistoscopia, imaging, etc...) dovrebbe essere effettuato soltanto in caso di sintomi atipici o di altri elementi che possono far pensare ad una cistite complicata".

Cosa dicono le Linee Guida in merito alla prevenzione delle rIVUnc?

"La prevenzione include in questo ordine:

- 1) la eliminazione dei fattori di rischio*
- 2) la terapia non antibiotica*
- 3) la profilassi antibiotica*

La terapia antibiotica indicata per prevenire le recidive prevede l'utilizzo continuativo di basse dosi di antibiotici per 3-6 mesi e viene presa in considerazione solo quando le prime due opzioni sono risultate inefficaci:

- Nitrofurantoina 50/100 mg una cp. al giorno*
- Fosfomicina 3 gr. ogni 10 giorni*

In alternativa l'antibiotico può essere assunto dopo il rapporto sessuale".

L'eliminazione dei fattori di rischio include semplici suggerimenti e consigli, alcuni dei quali vengono di seguito elencati dalla Commissione:
effettuare una accurata e quotidiana igiene perineale, utilizzando dei detergenti intimi a pH 3,4 - 4,5 simile a quello fisiologico presente in vagina, con movimenti che vanno dall'avanti indietro;
durante il ciclo mestruale intensificare l'igiene personale;
evitare un utilizzo persistente di biancheria intima costituita da materiale sintetico e/o colorato o pantaloni troppo aderenti;
cambiare l'assorbente interno frequentemente e sempre rimuoverlo durante la notte; l'impiego di lavande vaginali deve essere sconsigliato, in particolare di quelle con attività disinfettante;
urinare prima e soprattutto dopo il rapporto sessuale;
bere molta acqua nel corso della giornata (1 litro e mezzo/2 litri / die);
avere un adeguato apporto alimentare di fibre e trattare la stipsi se presente.



In questo documento focalizzeremo l'attenzione sulla terapia non antibiotica che dovrebbe precedere quella antibiotica.

Cosa dicono le Linee Guida in merito alla profilassi non antibiotica?

- *Le L.G. sono molto generiche e non definiscono la reale utilità della profilassi immunoattiva (5). Alcuni lavori ben condotti dimostrano comunque che tale profilassi ha dimostrato di essere più efficace del semplice placebo, dimostrando anche un buon profilo di sicurezza.*
- *Una recente metanalisi non ha dimostrato un convincente beneficio dei probiotici (Lactobacillus) nella profilassi delle recidive (6). Comunque la differente efficacia tra le varie preparazioni disponibili suggerisce la necessità di ulteriori studi prima di esprimere una raccomandazione a favore o a sfavore di tale possibilità*
- *Le instillazioni endovesicali di acido ialuronico e condroitin solfato hanno dimostrato un reale beneficio nel trattamento delle cistiti interstiziali e delle cistiti attiniche, mentre, allo stato attuale, non possono essere raccomandate per il trattamento delle IVUnc (7) (La Commissione suggerisce anche il loro possibile utilizzo nelle cistiti chimiche da chemioterapici o BCG)*
- *La terapia estrogenica vaginale, e non per via orale, dimostra un andamento verso la prevenzione delle recidive, nelle donne in post-menopausa*
- *L'utilizzo del cranberry è stato oggetto di una metanalisi, includente 24 studi clinici e 4.473 partecipanti, che ha dimostrato come tale rimedio non sia in grado di ridurre significativamente le recidive degli episodi acuti (8), anche se altri studi isolati pare abbiano dimostrato un certo beneficio clinico.*
- *In uno studio clinico randomizzato è stato dimostrato che una dose giornaliera di 2 gr di D-Mannosio si è dimostrata significativamente superiore al placebo ed efficace quanto l'assunzione di 50 mg di nitrofurantoina nel prevenire le recidive (9). Tali dati sono molto significativi ma non ancora sufficienti per una forte raccomandazione*

Cosa non dicono le LG in merito alla profilassi e alla terapia non antibiotica?

Le Linee Guida non dicono quando iniziare la profilassi e la terapia non antibiotica, per quanto tempo e come assumerla.

E' opinione della commissione che:

PROFILASSI

1 - già ai primi episodi di IVUnc dovrebbero essere messi in campo azioni per cercare di prevenire la possibilità di recidive:



- a) al primo episodio di cistite non complicata sarebbe opportuno fornire i consigli per cercare di eliminare i possibili fattori di rischio (vedi sopra);
- b) al secondo episodio, oltre i sei mesi dal primo (non trattandosi quindi ancora di una rIVUnc) sarebbe opportuno iniziare la profilassi non antibiotica, nel tentativo di evitare le recidive.

2 - a maggior ragione la profilassi non antibiotica dovrebbe essere assunta nel caso di una rIVUnc.

3 - sempre nell'ambito della prevenzione è possibile ipotizzare la profilassi non antibiotica anche dopo il rapporto sessuale, in analogia a quanto previsto per l'utilizzo, con tale modalità, degli antibiotici.

TERAPIA

1 - In caso di rIVUnc, al comparire dei primi sintomi di una possibile recidiva, è possibile mettere in atto alcuni accorgimenti ed assumere una terapia non antibiotica al fine di evitare, se possibile, l'assunzione di antibiotici.

2 – E' possibile considerare l'utilizzo del trattamento non antibiotico anche nei seguenti casi:

- Paziente con un primo episodio lieve di IVUnc per il quale il medico sarebbe incline a non ricorrere ad un'immediata prescrizione di antibiotici;
- Paziente con un episodio lieve-moderato che non desideri l'assunzione immediata di antibiotici.

In considerazione di quanto sopra riportato la Commissione ha deciso, in questo documento, di focalizzare l'attenzione sull'utilizzo del D-Mannosio, anche se sulla base della propria esperienza ogni medico può ricorrere anche ad altri rimedi non antibiotici

Quale è il meccanismo di azione del D-Mannosio?

1) La fase di invasione da parte di E. Coli è preceduta dalla sua adesione alla membrana uroteliale. *Escherichia coli* è dotato di numerose strutture adesive, fimbrie o pili, che consentono a questi microorganismi di aderire e colonizzare le mucose dell'ospite. Gli *Escherichia coli* uropatogeni (UPEC) sono caratterizzati dalla presenza di pili di tipo 1. Il pilo di tipo 1 consiste di sub-unità, FimA, FimF, FimG, e FimH; quest'ultima si lega in modo preciso a recettori delle cellule uroteliali. Tali recettori sono ricchi di una glicoproteina ricca di mannosio detta uroplachina 1.

Il D-mannosio è in grado di legare queste strutture e di inibire il legame tra la FimH e le uroplachine 1. In pratica agisce come un recettore solubile bloccante la FimH.



Il D-mannosio assunto oralmente viene assorbito nel tratto gastrointestinale ed escreto in massima parte immutato nelle urine dove esplica la sua azione "saturando" le fimbrie FimH ed impedendo l'adesione batterica all'uroepitelio e, conseguentemente, l'infezione (10).

2) Una quota di D-mannosio assorbito potrebbe contribuire alla riparazione dell'epitelio danneggiato.

E', infatti, dimostrato che i mammiferi utilizzano trasportatori del mannosio per portare il mannosio dal sangue al fegato e ad altri organi per la biosintesi di glicoproteine (11). Le glicoproteine, come sopra menzionato, costituiscono parte dell'urotelio.

Quale è la modalità di assunzione e il dosaggio da utilizzare del D-Mannosio?

- 1) Nella profilassi delle infezioni urinarie non complicate ricorrenti, ovvero nella fase di quiescenza fra un episodio acuto e l'altro.

I lavori presenti in letteratura indicano 3/6 mesi di profilassi (continuativamente o a cicli) con dosaggi variabili da 1,4 a 2 grammi al giorno (in mono-somministrazione o col dosaggio suddiviso in due somministrazioni) (9,12,13,14)

- 2) Nella terapia delle infezioni urinarie non complicate in fase acuta, in alternativa all'antibioticoterapia

I lavori presenti in letteratura indicano una prima fase con un dosaggio di 3 grammi di d-mannosio (suddiviso in 2 o 3 somministrazioni/die) per 3 o 5 giorni seguita da una seconda fase (di 7 o 10 giorni) con un dosaggio di D-mannosio di 1,4 o 1,5 grammi (in mono-somministrazione o col dosaggio suddiviso in due somministrazioni) (12,13)

I risultati positivi documentati dagli studi mostrano indirettamente che le concentrazioni di D-mannosio raggiunte nelle urine sono sufficienti ad esplicare l'effetto protettivo. Tuttavia studi approfonditi sulla concentrazione di D-mannosio capace di legare *Escherichia coli* sarebbero auspicabili.

Infine, la Commissione ritiene che sia importante sottolineare il **ruolo chiave giocato dall'intestino**.

E' opinione condivisa che il microbioma intestinale giochi un ruolo importante e che le sue alterazioni generino il principale serbatoio di E. Coli a livello intestinale. E' quindi evidente la necessità di agire anche a livello intestinale ripristinando un corretto alvo ed un corretto microbioma.



CONCLUSIONI

Si sottolinea la necessità di ridurre il più possibile l'utilizzo di antibiotici, mettendo in atto una serie di strategie e rimedi che il singolo clinico deve sentirsi in dovere di attuare, anche sulla base della propria esperienza e in accordo con la volontà delle persone che a lui si rivolgono. Diversi studi hanno dimostrato come non esista una evidenza che il ridotto utilizzo di antibiotici in pazienti ospedalizzati determini una incrementata mortalità (15); a maggior ragione questo può essere affermato in riferimento ad una patologia benigna quale l'infezione urinaria non complicata.

In questo documento la Fondazione Italiana Continenza, con il supporto di importanti rappresentanti della comunità scientifica appartenenti alle varie società scientifiche coinvolte, ha voluto formulare dei consigli (e non delle vere Raccomandazioni), sulla base di una attenta analisi della letteratura e sulla base della esperienza dei singoli clinici afferenti alla commissione scientifica ad hoc costituita. Occorre ovviamente fare attento riferimento alle L.G. nazionali ed internazionali, che forniscono Raccomandazioni ad ampio spettro, ma nella pratica clinica esistono condizioni nelle quali il singolo clinico deve sapere come potersi comportare anche oltre le indicazioni delle L.G. stesse.

Bibliografia

- 1) European Association of Urology 2018 edition: EAU Guidelines on Urological Infections
- 2) European Association of Urology 2019 edition: EAU Guidelines on Urological Infections
- 3) European Association of Urology 2020 edition: EAU Guidelines on Urological Infections
- 4) Kalpana Gupta, et al. IDSA Guidelines. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.
- 5) Bauer, H.W., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: meta-analysis of five-placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19:451
- 6) Schwenger, E.M., et al. Probiotics for preventing urinary tract infections in adult and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015:CDO0872



- 7) Madersbacher,H., et al. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans-a review. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32:9
- 8) Jepson, R.G, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10:cCd001321
- 9) Kranjcec,B., et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*, 2014. 32:7
- 10) Rigamonti A. Basi dell'efficacia clinica del D-mannosio e dell'estratto di melagrana nelle infezioni urinarie. *Farmaci M.D. Medicinae Doctor - Anno XXI numero 3*, 2014
- 11) Alton G, et al. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology*. 1998 Mar;8(3):285-95
- 12) Del Popolo G. et al. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2018; 90, 2
- 13) Domenici L et al, D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016
- 14) D. Porru et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women. A pilot study. *Journal of Clinic Urology*. 2014; vol7 (3) 208-213
- 15) Davey, P., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 2: CD003543
- 16) European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. *Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral*, 2019
- 17) <https://www.ecd.europa.eu/en/antimicrobialresistance/surveillance-and-disease-data/report>

Con il contributo non condizionante di Pierre Fabre

