L'uso degli antibiotici in Italia

Rapporto Nazionale

Anno 2019

OSSERVATORIO
NAZIONALE
SULL'IMPIEGO
DEI MEDICINALI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Citare il presente Rapporto come segue:

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on antibiotics use in Italy. Year 2019. Rome: Italian Medicines Agency, 2020.

ISBN 979-12-80335-02-9

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web
www.aifa.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
Direttore Generale: *Nicola Magrini*

Gruppo di lavoro del presente rapporto:

Coordinamento:
Agnese Cangini, Filomena Fortinguerra, Andrea Pierantozzi,
Giuseppe Traversa, Francesco Trotta – Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Roberto Da Cas – Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma
- Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni:
Silvia Miriam Cammarata, Agnese Cangini, Aurora Di Filippo, Filomena Fortinguerra, Ramon Frulio,
Maria Alessandra Guerrizio, Roberto Marini, Federica Milozzi, Andrea Pierantozzi, Linda Pierattini, Emanuela Pieroni,
Cristina Rosiello, Matteo Sacconi, Daniela Settesoldi, Francesco Trotta, Simona Zito

- Settore HTA ed Economia del Farmaco:
Maria Paola Trotta

- Settore Innovazione e Strategia del Farmaco:
Adriana Ammassari

- Settore Information Communication Technology (ICT):
Andrea Fabrizi, Marco Fontanella, Serena Perna, Giuliano Pistolesi, Maurizio Trapanese

- Area Pre-autorizzazione:
Claudia Santini

- Ufficio Stampa e della Comunicazione:

LAYOUT E GRAPHIC DESIGN
Ivano Comessatti

EDITING:
Cinzia D'Ambrosio, Filippo Pomponi
Saverio Vasta

Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma
- Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci:
Roberto Da Cas, Ilaria Ippoliti, Paola Ruggeri

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia Romagna
Carlo Gagliotti, Maria Luisa Moro

Ministero Economia e Finanze
- Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato-IGESPES:
Luciana Patrizi, Antonietta Cavallo, Sara Guerrini

SOGEI - Società generale d'informatica S.P.A
Silvio Andreoli, Stefania Chiapparino, Gianni Di Biase, Cinzia Friguglietti, Antonio Incitti

Per l'analisi sull'appropriatezza prescrittiva:
Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
Claudio Cricelli, Alessandro Rossi, Pierangelo Lora Aprile, Gerardo Medea,
Ettore Marconi, Francesco Lapi, Iacopo Cricelli

Contributi

Si ringrazia Simona Carbone del Ministero della Salute per aver fornito i dati del flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (flusso SDO)

Si ringraziano Claudia Biffoli e Giuseppe Viggiano del Ministero della Salute per aver fornito i dati della Tracciabilità del Farmaco e dei flussi della distribuzione diretta e per conto e dei consumi ospedalieri

Si ringraziano Federfarma e Assofarm per aver fornito i dati di prescrizione farmaceutica convenzionata

Si ringrazia Farmadati per aver contribuito all'anagrafica delle specialità medicinali

Si ringrazia Antonino Bella del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità per aver fornito i dati del sistema di sorveglianza InfluNet

Si ringraziano Annalisa Pantosti, Stefania Bellino, Simone Iacchini, Monica Monaco, Paolo Fortunato D'Ancona e Patrizio Pezzotti del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità per aver fornito i dati di antibiotico-resistenza della rete AR-ISS e per l'analisi del *Drug Resistance Index*

Si ringraziano i Referenti dei Servizi Farmaceutici regionali per aver fornito le informazioni sulle azioni adottate a livello locale per l'uso appropriato degli antibiotici

Si ringraziano Anna Maria Marata (Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi Medici) e Evelina Tacconelli (Università di Verona-Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica) per la revisione del Rapporto

INTRODUZIONE 7

SINTESI 13

PARTE 1 - Uso di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale 23

PARTE 2 - Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata 33
Prescrizione nella popolazione generale 35
Prescrizione nella popolazione pediatrica 65
Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione 74

PARTE 3 - Acquisto privato di antibiotici di fascia A 79

PARTE 4 - Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera 87

PARTE 5 - Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici 115

PARTE 6 - Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici 125

PARTE 7 - Le politiche regionali per l'uso appropriato degli antibiotici 135

PARTE 8 - Uso degli antibiotici durante l'epidemia COVID-19 139

APPENDICE 1 - Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici 149

APPENDICE 2 - Fonti dei dati e metodi 163

APPENDICE 3 - Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto 183

Introduzione

L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale. In ogni regione del mondo si stanno sperimentando nella pratica clinica gli effetti della resistenza, ovvero l'incapacità di un antibiotico, somministrato alle dosi terapeutiche, di ridurre la sopravvivenza o inibire la replicazione di un batterio patogeno. Negli ultimi anni il fenomeno è notevolmente aumentato a causa di un aumentato uso di questi farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato). La perdita di efficacia degli antibiotici attualmente disponibili rischia di mettere in crisi i sistemi sanitari, causando sia l'aumento della mortalità per infezioni che maggiori costi sanitari e sociali.
Per questi motivi, tra la fine degli anni Novanta e il Duemila, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha convocato una serie di gruppi consultivi, seminari di esperti e riunioni di consenso per valutare la crescente minaccia della resistenza antimicrobica per la salute pubblica. Il culmine di questo lavoro è stata la pubblicazione nel 2001 della Strategia Globale dell'OMS per il contenimento della resistenza antimicrobica (*WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*).
L'antibiotico-resistenza è un fenomeno multifattoriale e multisettoriale, su cui interventi singoli e isolati hanno un impatto limitato. Per tale ragione l'OMS, in collaborazione con l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (*Food and Agricolture Organization of the United Nations-FAO*) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (*World Organization for Animal Health – OIE*), riconoscendo che la complessità del fenomeno fosse da affrontare esclusivamente con interventi coordinati e globali, ha elaborato nel 2015 un Piano d'Azione Globale (*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*), sviluppato con un approccio "*One Health" e* mirato a promuovere in modo integrato l'uso appropriato degli antibiotici in ambito umano, veterinario e ambientale. A supporto del piano d'azione l'OMS ha lanciato il sistema globale di sorveglianza della resistenza antimicrobica (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS*), con l'obiettivo di promuovere l'istituzione di sistemi di sorveglianza nazionali e supportare un approccio standardizzato alla raccolta, analisi e condivisione dei dati relativi al monitoraggio delle resistenze e al consumo degli antimicrobici.
Nel 2017 la Commissione Europea, riconoscendo l'antibiotico-resistenza una priorità in ambito sanitario, ha adottato il Piano d'Azione Europeo *One Health* contro la resistenza antimicrobica (*A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance*), con il duplice obiettivo di ridurre il divario tra gli Stati Membri per quanto riguarda l'uso degli antibiotici e incoraggiare l'adozione e l'attuazione di piani nazionali di contrasto.
In linea con tali iniziative, anche la *European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections* (EU-JAMRAI), coordinata dal *French National Institute of Health and Medical Research Inserm*, ha intrapreso a partire dal 2017 diverse azioni volte a coordinare e rafforzare le iniziative nazionali dei vari Stati Membri dell'Unione Europea (UE) con l'obiettivo di ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici e fronteggiare la resistenza antimicrobica (*Antimicrobial Resistance - AMR*) e le infezioni correlate all'assistenza (*Healthcare Associated Infections - HCAIs*) con approccio "*One Health*". Il carattere distintivo della EU-JAMRAI è quello di riunire tutti gli attori chiave in Europa nella lotta all'AMR e alle HCAI (27 Stati Membri dell'UE e più di 40 stakeholder, inclusi rappresentanti di

organizzazioni internazionali, industria, società scientifiche e associazioni di pazienti). L'Italia partecipa con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Università di Udine e l'Università di Foggia.
Nel 2019 il rapporto "*No Time to Wait. Securing the future from drug-resistant infections*", pubblicato dal Gruppo di Coordinamento inter-agenzie sulla Resistenza Antimicrobica (IACG), ribadisce l'urgenza di un'azione immediata e coordinata per scongiurare una potenziale crisi sanitaria determinata dallo sviluppo di resistenze ai farmaci antimicrobici.
Nelle dichiarazioni della riunione dei Ministri della Salute del G20, tenutasi a Osaka il 19 e 20 ottobre 2019, nel riaffermare l'impegno a intraprendere azioni urgenti per affrontare la minaccia globale della resistenza antimicrobica, è stata ribadita la necessità della raccolta di dati affidabili per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e per il monitoraggio del consumo degli antibiotici.
In tale ambito, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Control European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*), attraverso un sistema di sorveglianza europeo (TESSy), fornisce annualmente una panoramica completa sul consumo di antibiotici per uso umano e sull'andamento dell'antimicrobico-resistenza, ed elabora linee guida e materiale informativo, con l'obiettivo di sostenere gli Stati membri nelle iniziative nazionali per la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici.
In ambito animale, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), attraverso il Sistema di sorveglianza europea per il consumo di antimicrobici in ambito veterinario (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC*), fornisce un monitoraggio a livello europeo dei dati di vendita di medicinali veterinari contenenti antimicrobici, contribuendo a sviluppare un approccio armonizzato per la raccolta e la rendicontazione dei dati sull'uso di agenti antimicrobici in ambito veterinario negli Stati membri dell'UE.
Coerentemente con gli obiettivi previsti dal Piano d'Azione Globale "*One Health*" dell'OMS, nel 2017 in Italia è stato approvato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR 2017-2020) e istituito un Gruppo Tecnico di Coordinamento con il compito di vigilare sull'attuazione degli obiettivi previsti dal piano. Tra gli ambiti di intervento il PNCAR prevede la sorveglianza dei consumi di antibiotici sia per uso umano che veterinario, con l'obiettivo comune di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici.
La situazione italiana è critica sia per la diffusione dell'antibiotico-resistenza sia per il consumo degli antibiotici, rendendo pertanto urgenti le azioni di prevenzione e controllo. Nonostante il trend in riduzione, infatti, il consumo continua a essere superiore alla media europea, sia nel settore umano che veterinario, con una grande variabilità tra le regioni. Nelle mappe europee relative alla distribuzione dei batteri resistenti in Europa, l'Italia detiene insieme alla Grecia il primato per diffusione di germi resistenti. Una delle ragioni per cui si sta assistendo in Italia e nel mondo a un aumento delle resistenze batteriche è l'uso non sempre appropriato degli antibiotici. Utilizzare gli antibiotici con attenzione deve essere un impegno e un dovere per tutti, dai professionisti sanitari alla popolazione generale.
Il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia-2019", dedicato agli antibiotici a uso umano, consente di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriatezza d'uso.

Le analisi presentate riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con *focus* sui consumi nella popolazione pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. In aggiunta, sono state incluse le analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, quelle relative all'acquisto privato di antibiotici di fascia A e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva. Sono riportati dati di confronto dei consumi con altri Paesi europei e un'analisi delle iniziative intraprese a livello regionale per promuovere l'uso appropriato di antibiotici.
Infine, per valutare l'impatto dell'epidemia da COVID-19, è stato analizzato il consumo di antibiotici registrato nel primo semestre 2020 e confrontato con quello dello stesso periodo del 2019, sia nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata sia in quello degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Bibliografia

- World Health Organization (WHO). WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001 (https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/)
- World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015 (https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/)
- World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), ottobre 2017 (https://www.who.int/glass/en/)
- European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 29.6.2017 (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339&from=EN)
- World Health Organization (WHO). No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections, aprile 2019 (https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6)
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) (https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database)
- European Commission. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. Luxembourg: European Commission, 2017 (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EN)
- European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018. Tenth ESVAC report (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)
- Prestinaci F, Fabbro E, Busani L et al. EU-JAMRAI: una nuova azione europea per fronteggiare l'antimicrobico-resistenza e le infezioni correlate all'assistenza. Not Ist Super Sanità. 2020; 33 (10: 7-10)

Sintesi

L'uso degli antibiotici in Italia

Rapporto Nazionale

Anno 2019

Nel 2019 il consumo complessivo, pubblico e privato, di antibiotici in Italia è stato pari a 21,4 DDD/1000 abitanti *die*.
Questa categoria di farmaci è quella a più elevato utilizzo nella popolazione, infatti circa 4 cittadini su 10 hanno ricevuto nel corso del 2019 almeno una prescrizione di antibiotici nel regime convenzionale[1]. Nel 2019 gli antibiotici hanno rappresentato il 3,6% della spesa e l'1,5% dei consumi totali a carico del SSN (*Rapporto OsMed 2019*).
Oltre l'80% delle dosi, pari a 17,5 DDD/1000 abitanti *die*, è stato erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con una riduzione del 2,9% rispetto al 2018. Questo dato comprende sia gli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata (dalle farmacie pubbliche e private) sia quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche[2]. La quota di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, rapportata alla popolazione residente, ha rappresentato una parte minoritaria del consumo a carico del SSN (1,9 DDD/1000 ab *die*), sebbene il suo monitoraggio sia di grande importanza per il controllo dell'antibiotico-resistenza in ospedale. Complessivamente i consumi si mantengono superiori a quelli di molti Paesi europei. La spesa pro capite nazionale (13,9 euro) è in diminuzione rispetto all'anno precedente (**Tabella 1.1**).
Gli acquisti privati di antibiotici rimborsabili dal SSN (classe A nel 2019) sono stati pari a 3,9 dosi ogni 1000 abitanti, che corrisponde al 20% del consumo territoriale totale di antibiotici, e a una spesa pro capite di 2,03 euro (**Tabella 3.1**).

Uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata: di gran lunga l'uso prevalente per quantità e spesa
Circa il 90% del consumo di antibiotici a carico del SSN (15,6 DDD/1000 ab *die*) viene erogato in regime di assistenza convenzionata, confermando che gran parte dell'utilizzo avviene a seguito della prescrizione del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta.
Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi si confermano la classe a maggior consumo, seguita dai macrolidi e dai fluorochinoloni. Rispetto al 2018 si osserva una riduzione dei consumi del 3% e la categoria che ha maggiormente contribuito a tale flessione è stata quella dei fluorochinoloni. La comunicazione EMA del 16 novembre 2018, che ha raccomandato una restrizione dell'uso dei fluorochinoloni e dei chinoloni, ha avuto un impatto statisticamente significativo sulla riduzione del consumo dei fluorochinoloni (**Figura 2.7**).

Variabilità stagionale
Si continua a registrare una marcata variabilità stagionale dei consumi tra i mesi invernali e quelli estivi; si passa, infatti, da un minimo di 10,1 DDD/1000 ab *die* nel mese di agosto a un

[1] Farmaci erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale dalle farmacie aperte al pubblico, sia pubbliche che private.
[2] Gli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche comprendono l'uso ospedaliero e la dispensazione diretta al paziente per l'utilizzo al di fuori delle strutture sanitarie, tramite i canali della distribuzione diretta e della distribuzione in nome e per conto. La distribuzione diretta è effettuata dalle strutture sanitarie pubbliche ai pazienti per il primo ciclo di terapia, in dimissione da ricovero o a seguito di visite specialistiche ambulatoriali o a pazienti che necessitino di periodici controlli. La distribuzione in nome e per conto delle ASL è effettuata, invece, dalle farmacie aperte al pubblico sulla base di specifici accordi stipulati dalle Regioni e Province Autonome con le Associazioni delle farmacie convenzionate.

massimo di 22,4 DDD/1000 ab *die* nel mese di febbraio (**Figura 2.5**). Sono stati analizzati contestualmente i dati dei consumi e delle segnalazioni di sindromi influenzali ed è stata osservata una correlazione tra i picchi di incidenza di queste ultime e l'aumento del consumo di antibiotici. Viceversa, negli anni con un picco meno evidente di sindromi influenzali la variazione stagionale dei consumi di antibiotici è risultata meno accentuata (**Figura 2.11**).

Analisi per area geografica

L'analisi per area geografica ha confermato un maggior consumo al Sud (19,6 DDD/1000 ab *die*) e al Centro (16,8 DDD/1000 ab *die*) rispetto al Nord (12,4 DDD/1000 ab *die*). Si evidenzia, comunque, una progressiva tendenza a un uso più attento di tali medicinali con particolari riduzioni dei consumi proprio nelle aree di maggior utilizzo. Campania e Sardegna hanno registrato la più elevata contrazione dei consumi (rispettivamente -6,9% e -6,5%), mentre, sul lato della spesa, hanno osservato importanti decrementi Sardegna, Valle d'Aosta e Campania (rispettivamente -6,8%, -6,4% e -6,3%) (**Tabelle 2.2 e 2.3**).

Consumi per fasce di età e genere

L'analisi del profilo di utilizzo del farmaco per fascia di età e genere ha confermato un maggior consumo di antibiotici nelle fasce estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 54,2% nei maschi e 51,6% nelle femmine) e nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni (prevalenza d'uso 62,8% negli uomini e 57,0% nelle donne). Si riscontra anche un più frequente utilizzo di antibiotici per le donne nelle fasce d'età intermedie e per gli uomini in quelle estreme (**Figura 2.1**).

Prescrizione nella popolazione pediatrica

Nel corso del 2019 il 40,9% della popolazione pediatrica (0-13 anni) ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici. A ogni bambino trattato sono state prescritte in media 2,6 confezioni (**Tabella 2.21**). Il maggior livello di esposizione si evidenzia nella fascia compresa tra 2 e 6 anni, in cui un bambino su due riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza sostanziali differenze tra maschi e femmine, per poi ridursi marcatamente nella fascia di età successiva (7-10 anni) e ancora nella fascia 11-13 anni (**Figura 2.13**). Nel ricorso agli antibiotici nella popolazione pediatrica si confermano le differenze geografiche osservate nella popolazione generale. Se si considera il tasso di prescrizione, il consumo totale di antibiotici nelle regioni del Sud è superiore del 7% alla media nazionale (1.082 vs 1.013 prescrizioni per 1000 abitanti) (**Tabella 2.25**).

Le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) rappresentano la classe a maggior prevalenza d'uso, seguite dai macrolidi e dalle cefalosporine, antibiotici considerati di seconda scelta secondo le linee guida per il trattamento delle infezioni pediatriche più comuni. L'uso di penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (in prevalenza amoxicillina/acido clavulanico) nel 2019 è stato pari a 394 prescrizioni per 1000 bambini, oltre il doppio rispetto alle penicilline, rappresentate in massima parte dall'amoxicillina. Nelle regioni del Sud si è riscontrato un minor utilizzo dell'amoxicillina rispetto all'associazione amoxicillina/acido clavulanico, raccomandata nella popolazione pediatrica solo nei casi severi/complicati e recidivanti delle infezioni più frequenti (es. otiti).

Inoltre, al Sud vi è un maggior ricorso di cefalosporine e macrolidi rispetto al Nord e al Centro (**Tabella 2.26**).

Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione
L'analisi *ad hoc* sulla classe dei fluorochinoloni in regime di assistenza convenzionata è stata focalizzata su due sottopopolazioni numericamente rilevanti (le donne con età compresa tra i 20 e 59 anni e gli anziani con età ≥75 anni), scelte in base alla frequenza di uso inappropriato di fluorochinoloni e al profilo di rischio associato. La prevalenza di prescrizione e i consumi nei due gruppi di popolazione hanno raggiunto ancora una volta livelli elevati, sebbene in forte riduzione. Negli anziani la prevalenza d'uso è stata pari a 17,3% a livello nazionale (nel 2018 era pari a 22,5%), con un picco del 24,6% nelle regioni del Sud. Nelle donne con età compresa tra i 20 e 59 anni la prevalenza d'uso è stata pari al 6,3%, con una riduzione del 24,7% rispetto all'anno precedente e una maggiore prevalenza al Sud (7,9%) rispetto al Nord (4,9%) e al Centro (6,6%) (**Tabelle 2.27 e 2.28**).

Distribuzione del consumo SSN in base alla classificazione AWaRe
Dall'analisi della distribuzione del consumo a carico del SSN di antibiotici sistemici in base alla classificazione AWaRe[3] proposta dall'OMS, emerge che oltre il 50% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta (comprendente penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofuranici, come la nitrofurantoina). L'incidenza del consumo di antibiotici di ultima istanza, da utilizzare solo nei casi più gravi (es. cefalosporine di quarta generazione), è minima, perché nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci di uso esclusivamente ospedaliero (**Figura 1.2**).

Appropriatezza prescrittiva nella Medicina Generale
Dall'analisi dei dati della Medicina Generale sulle prescrizioni ambulatoriali di antibiotici per specifiche patologie infettive, è emersa una prevalenza di uso inappropriato che supera il 25% per quasi tutte le condizioni cliniche studiate (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite e tonsillite, cistite non complicata e bronchite acuta), nonostante un generale miglioramento rispetto all'anno precedente, più evidente per la cistite non complicata (**Tabella 5.2**). Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile (ad eccezione della bronchite acuta) e negli individui di età avanzata (≥65 anni).

[3] L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, "*Access*", "*Watch*" e "*Reserve*", allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche (*The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*).
Gli antibiotici del gruppo "*Access*" dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo "*Watch*" comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo "*Reserve*" comprende antibiotici di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.

Uso degli antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

Pur rappresentando una parte minoritaria dei consumi, l'uso degli antibiotici in regime di assistenza ospedaliera merita di essere attentamente monitorato per contrastare l'aumento delle infezioni ospedaliere da germi multi-resistenti.

I dati sul consumo ospedaliero derivano dall'analisi dei consumi di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche al netto dell'erogazione in distribuzione diretta. Nel 2019 si è osservato, a livello nazionale, un consumo ospedaliero di tali farmaci pari a 77,2 DDD/100 giornate di degenza con una riduzione dello 0,7% rispetto all'anno precedente. Tra le tre aree geografiche considerate, il Centro mostra il valore più elevato di consumi (87,0 DDD/100 giornate di degenza), rispetto al Sud (73,1 DDD/100 giornate di degenza) e al Nord (76,1 DDD/100 giornate di degenza). La spesa per giornata di degenza fa registrare un dato sovrapponibile a quello del 2018, con le regioni del Centro che spendono 5,40 euro per giornata di degenza), il 23% in più rispetto alla media nazionale (**Tabella 4.1**).

Analogamente a quanto osservato in regime di assistenza convenzionata, anche in ambito ospedaliero l'uso dei fluorochinoloni si è notevolmente ridotto passando dalle 14,4 DDD/100 giornate di degenza del 2018 alle 10 DDD del 2019 (-30,8%). Per i carbapenemi si osserva invece un aumento dei consumi rispetto al 2018, pari al 10,1% a livello nazionale, con un gradiente Nord-Sud e un'ampia variabilità tra regioni, con valori che oscillano dalle 0,14 DDD/100 giornate di degenza del Friuli Venezia Giulia alle 5,02 DDD della Sicilia.

Le tre classi di antibiotici più utilizzate sono, in ordine decrescente, le penicilline associate agli inibitori delle beta-lattamasi, le cefalosporine di terza generazione e i fluorochinoloni (**Tabella 4.6**).

Gli "Altri antibatterici beta-lattamici" (in particolare le altre cefalosporine e penemi e carbapenemi) sono la classe con la spesa più elevata per giornata di degenza (1,55 euro). Tra i primi 10 principi attivi a maggior spesa per giornata di degenza, sono comprese molecole più recenti e/o di uso frequente in terapia o in profilassi chirurgica (**Tabella 4.7**).

L'utilizzo dei principi attivi rilevanti per la terapia di infezioni causate da microrganismi multi-resistenti è passato dalle 14,6 DDD/100 giornate di degenza del 2018 (*OsMed Antibiotici, 2018*) alle 16,8 DDD del 2019 (+15,1%), che rappresentano il 21,8% del consumo ospedaliero (**Tabella 4.13**).

Drug Resistance Index

L'indicatore *Drug Resistance Index* (DRI), che combina in un'unica misura il consumo di antibiotici e la resistenza ai farmaci, rappresenta un utile indicatore di sintesi per quantificare il problema dell'antibioticoresistenza in uno specifico contesto assistenziale. Il DRI è stato calcolato per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, per *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis ed Enterococcus faecium.* Il valore del DRI per *E. coli* e *K. pneumoniae* presenta un'ampia variabilità territoriale con un livello medio inferiore nelle regioni del Nord mentre in quelle del Sud si riscontra invece un maggior livello per entrambi i patogeni.

Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici

Confrontando i consumi con quelli negli altri paesi europei e nel Regno Unito, mediante l'analisi dei dati dell'*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network,* nel 2019 in Italia, il consumo territoriale, comprendente sia l'erogazione a carico del SSN che gli

acquisti a carico del cittadino, si è mantenuto superiore rispetto alla media europea. In Italia si osserva un ricorso tra i maggiori ad alcune specifiche classi di antibiotici, quali i macrolidi e lincosamidi e le penicilline. Il consumo ospedaliero è, invece, sostanzialmente allineato a quello della media europea. Risulta, tuttavia, più elevato il consumo di chinoloni, sulfonamidi e trimetoprim e degli altri antibatterici beta-lattamici (**Tabella 6.2**).

Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

Dall'analisi delle politiche adottate a livello regionale per la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici, emerge che le Regioni hanno applicato, così come suggerito dalle evidenze, un approccio multilivello, coinvolgendo molteplici destinatari. Gli interventi hanno riguardato vari aspetti, inclusa l'elaborazione di linee guida/raccomandazioni, i corsi di formazione per operatori sanitari, il monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza prescrittiva, la diffusione delle conoscenze e di informazioni corrette e la sorveglianza epidemiologica dell'antimicrobico-resistenza (AMR) (**Tabella A.1**).

Uso degli antibiotici durante l'epidemia COVID-19

Per valutare l'impatto dell'epidemia da COVID-19, il consumo di antibiotici registrato nel primo semestre 2020 è stato confrontato con quello dello stesso periodo del 2019, sia nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata sia in quello degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche. L'uso degli antibiotici nell'ambito dell'assistenza convenzionata è stato pari a 13,2 DDD/1000 ab *die*, in riduzione del 26,3% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Per quanto riguarda gli acquisti diretti si rileva una lieve riduzione pari all'1,3%, con ampie differenze a livello regionale (**Tabella 8.1**).

Dall'analisi dell'andamento mensile dei consumi nel primo semestre 2019 e 2020, nell'ambito dell'assistenza convenzionata, si osserva una riduzione del 10% nei mesi di gennaio e febbraio 2020 che raggiunge il 50% nel mese di maggio (**Figura 8.1**). Relativamente alle strutture sanitarie pubbliche, l'incremento degli acquisti registra un picco nel mese di marzo 2020, con un valore raddoppiato rispetto al 2019 (**Figura 8.2**).

I macrolidi mostrano un incremento del 77% rispetto al 2019 (**Tabella 8.2**), con l'azitromicina che fa registrare un aumento del 160% (**Tabella 8.3**).

Messaggi chiave

- Nel 2019, il consumo di antibiotici in Italia risulta invariato rispetto al 2018 (21,4 DDD/1000 ab *die*) e si conferma superiore alla media europea.
- In regime di assistenza convenzionata, circa 4 cittadini su 10 hanno ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione di antibiotici.
- Nel periodo 2016-2019 è stata registrata una riduzione dei consumi in assistenza convenzionata del 5,8%, valore che si discosta ancora di molto dall'obiettivo auspicato dal Piano Nazionale Antibiotico-resistenza (PNCAR), ovvero una riduzione maggiore del 10% del consumo di antibiotici nel 2020 rispetto al 2016.
- Si osserva, inoltre, una notevole variabilità regionale – *range* da 8,4 DDD/1000 ab *die* della PA di Bolzano a 21,8 della Campania (media nazionale 15,6 DDD) – con valori più elevati al Sud rispetto al Centro e al Nord Italia.
- Le differenze d'uso non riguardano solo il numero delle prescrizioni, ma anche la tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole; spettro ampio *vs* ristretto).
- Si conferma la significativa riduzione del consumo di fluorochinoloni (sia in ospedale, sia sul territorio), già osservata nella prima parte del 2019 a seguito delle indicazioni restrittive contenute nella comunicazione EMA di novembre 2018. Nonostante la riduzione osservata, i consumi di fluorochinoloni risultano ancora elevati sia nel complesso della popolazione sia laddove il loro uso è spesso inappropriato (donne con età compresa tra 20 e 59 anni con infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o associato a un particolare profilo di rischio (anziani con età ≥75 anni per un aumentato rischio di danni tendinei).
- L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è l'antibiotico più utilizzato sia in ambito territoriale che ospedaliero. I dati contenuti nel Rapporto suggeriscono un probabile sovra-utilizzo di questa associazione anche nei casi in cui risulterebbe efficace la sola amoxicillina, che ha uno spettro d'azione più selettivo e quindi un minor impatto sulle resistenze. Ciò è particolarmente evidente in ambito pediatrico, in cui l'amoxicillina dovrebbe rappresentare la prima scelta per il trattamento ambulatoriale delle infezioni batteriche più frequenti, quali faringo-tonsillite streptococcica e otite media acuta.
- La più elevata esposizione agli antibiotici nei bambini è stata osservata nella fascia di età tra 2 e 6 anni, con una media di circa 1,5 prescrizioni di antibiotici all'anno. Tale valore indica la necessità di porre una particolare attenzione al contrasto dell'inappropriatezza prescrittiva in questa fascia di popolazione.
- La variabilità regionale e l'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni virali nei mesi freddi e dai più accentuati picchi di sindromi influenzali registrati in alcuni anni, suggeriscono un uso non appropriato di questi farmaci, confermato dai dati forniti dalla rete sentinella della Medicina Generale, su cui sono possibili ampi margini di miglioramento.
- Il Medico di Medicina Generale e il Pediatra di Libera Scelta, che prescrivono la maggiore quota di antibiotici, sono le figure chiave per promuovere attività di informazione e formazione sul corretto utilizzo di questi farmaci attraverso le indicazioni contenute nelle principali raccomandazioni e linee guida. Queste iniziative, sostenute dalla

conoscenza dei dati di utilizzo, potrebbero migliorare l'appropriatezza nell'uso di questi farmaci nei prossimi anni.

- Il consumo ospedaliero di antibiotici, nonostante la lieve riduzione osservata nell'ultimo anno, è in crescita nel triennio 2016-2019, in contrasto con quanto auspicato dal PNCAR (riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2020 rispetto al 2016).
- Il consumo ospedaliero, inoltre, presenta un'ampia variabilità tra le diverse aree geografiche. Si riducono anche in questo ambito i consumi di fluorochinoloni, in particolar modo nelle regioni del Centro. Per contro, si registra un rilevante incremento nei consumi dei carbapenemi, soprattutto nelle regioni del Nord. Considerato l'impatto dell'uso di questi antibiotici sulla ulteriore diffusione delle resistenze, si tratta di un dato che richiede la massima attenzione e che conferma la necessità di integrare le azioni regolatorie con attività di promozione dell'appropriatezza d'uso sia a livello nazionale sia locale.
- In linea con la strategia dell'OMS contro l'antibiotico-resistenza è necessario promuovere azioni mirate al controllo della antibiotico-resistenza in ospedale, prevedendo, ad esempio, l'istituzione di programmi di controllo delle infezioni, comitati terapeutici ospedalieri, sviluppo e aggiornamento di linee guida per il trattamento antimicrobico e la profilassi e il monitoraggio del consumo.
- Alla luce dei risultati ottenuti a livello regionale rispetto agli indicatori del PNCAR sia in ambito ospedaliero che territoriale, si dovrà valutare sia l'implementazione di nuove azioni sia il rafforzamento di quelle già adottate.
- È necessario monitorare l'andamento dei consumi di antibiotici in particolar modo in un contesto di emergenza sanitaria come quello attuale per evitare il rischio di una maggiore diffusione delle resistenze microbiche.

NOTA METODOLOGICA

Nel confrontare le diverse edizioni del Rapporto è opportuno tenere conto che nel redigere i Rapporti nazionali vengono effettuate sistematicamente operazioni di aggiornamento delle informazioni registrate nel *datawarehouse* OsMed, che possono comportare lievi differenze nei valori (di spesa, di consumo, di esposizione) pubblicati nei precedenti Rapporti.

Queste attività di aggiornamento possono derivare, ad esempio, dalla definizione di nuove DDD e dalla modifica della classificazione ATC da parte dell'OMS, dall'introduzione di nuovi flussi di dati e dall'aggiornamento dei dati precedentemente utilizzati (ad esempio dati di popolazione). La scelta operata nel redigere il Rapporto è stata quella di produrre, contestualmente all'elaborazione dei dati dell'anno di interesse, anche gli eventuali aggiornamenti dei dati relativi agli anni precedenti

Parte 1

Uso di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale

In questa sezione vengono presentati i consumi di antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata e quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.
Nel 2019 il consumo di antibiotici è stato pari a 17,5 DDD/1000 ab *die*, con una riduzione del 2,9% rispetto al 2018. L'analisi per area geografica ha confermato un maggior consumo al Sud (21,1 DDD/1000 ab *die*) e al Centro (18,6 DDD/1000 ab *die*), rispetto al Nord (14,5 DDD/1000 ab *die*). Le regioni del Sud sono quelle con la maggiore riduzione dei consumi (-3,8% rispetto a -2,8% e -1,1% al Nord e al Centro).
La spesa pro capite nazionale è stata pari a 13,9 euro, in diminuzione del 3,0% rispetto all'anno precedente. Analizzando i dati per area geografica, si evidenzia una spesa pro capite di 10,7 euro al Nord, di 15,4 euro al Centro e di 17,5 euro al Sud, dove si registra la più elevata riduzione di spesa (-3,4% rispetto a -2,6% al Centro e al Nord) (Tabella 1.1).
Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia, emerge che la Campania ha presentato consumi e costo medio per DDD più elevati rispetto alla media nazionale; all'opposto la PA di Bolzano e l'Emilia Romagna hanno registrato, rispettivamente, i consumi e il costo medio per DDD più bassi rispetto alla media nazionale (Figura 1.1).
In quasi tutte le Regioni, ad eccezione di Umbria e Lazio, i consumi si sono ridotti rispetto al 2018, con Campania (-6,9%) e Sardegna (-6,1%) che fanno rilevare le maggiori variazioni (Tabella 1.2).
Per quanto concerne la spesa, la PA di Bolzano (-7,8%), la Campania (-6,8%) e la Toscana (-6,2%) presentano la riduzione maggiore rispetto all'anno precedente, mentre gli incrementi più elevati sono stati registrati in Basilicata (+3,8%), Molise (+3,6%) e Abruzzo (+1,6%) (Tabella 1.3).
Le categorie terapeutiche più prescritte nel 2019 sono state le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (6,3 DDD/1000 ab *die*), i macrolidi (3,7 DDD/1000 ab *die*) e le cefalosporine di terza generazione (2,3 DDD/1000 ab *die*), che insieme costituiscono oltre il 70% del totale dei consumi a carico del SSN (Tabella 1.4). Le tre categorie a maggior spesa sono state: penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (3,64 euro pro capite), cefalosporine di terza generazione (3,59 euro) e fluorochinoloni (1,56 euro) (Tabella 1.5).
L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, "*Access*", "*Watch*" e "*Reserve*", allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche (*The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*). Gli antibiotici del gruppo *"access"* (penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofuranici, come la nitrofurantoina) dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo *"Watch"* comprende, invece, antibiotici (es. cefalosporine di terza generazione, macrolidi e fluorochinoloni) con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo *"Reserve"* comprende antibiotici (es. cefalosporine di quarta generazione) di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.
Dall'analisi della distribuzione del consumo di antibiotici sistemici in base alla classificazione OMS emerge che oltre il 50% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta (Figura 1.2). L'incidenza del consumo di antibiotici classificati nel gruppo *"Reserve"* è minima anche perché sono molecole di uso esclusivamente ospedaliero. Considerando la

distribuzione della spesa degli antibiotici in base alla classificazione OMS, la percentuale degli antibiotici categorizzati come *"Access"* o *"Watch"* raggiunge oltre l'80% del totale (Figura 1.3).

Bibliografia

- The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2019. (WHO/EMP/IAU/2019.11).

Tabella 1.1 Indicatori di consumo (DDD/1000 ab *die)* e spesa (pro capite) di antibiotici sistemici (J01) nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche) TORNA A SINTESI

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab *die*	17,5	14,5	18,6	21,1
Δ% 2019-2018	-2,9	-2,8	-1,1	-3,8
Spesa pro capite	13,9	10,7	15,4	17,5
Δ% 2019-2018	-3,0	-2,6	-2,6	-3,4

Figura 1.1 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

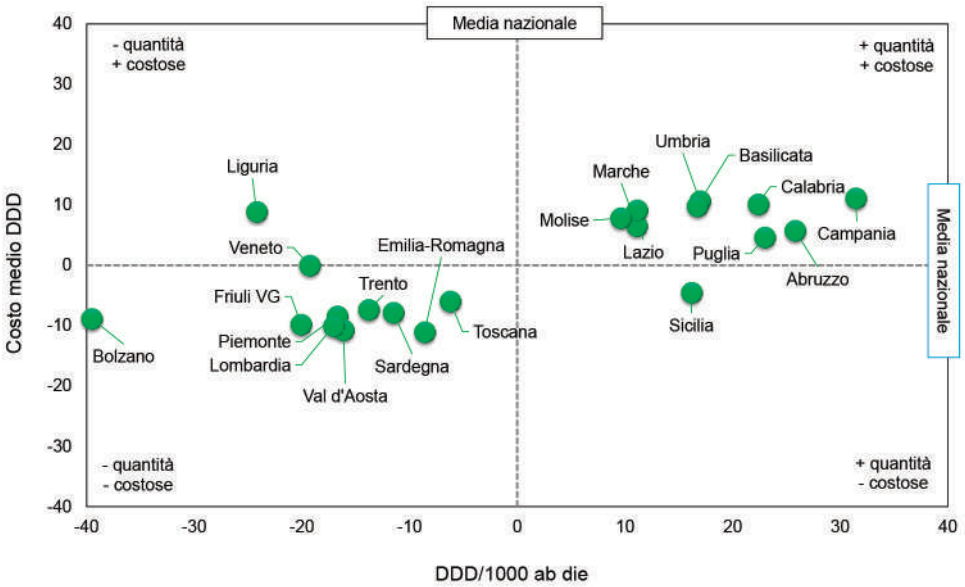


Tabella 1.2 Andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	17,0	16,4	16,1	15,1	14,8	15,1	14,6	-3,7
Valle d'Aosta	17,4	16,9	16,8	14,7	14,8	15,3	14,7	-3,9
Lombardia	16,6	16,1	16,0	15,2	15,0	15,1	14,5	-3,8
PA Bolzano	12,7	12,2	12,0	11,1	10,9	11,2	10,6	-5,5
PA Trento	16,3	16,4	16,2	15,1	15,6	15,6	15,1	-3,1
Veneto	16,1	15,8	15,0	14,2	14,3	14,3	14,1	-1,4
Friuli VG	15,8	14,9	14,8	13,8	14,5	14,3	14,0	-2,0
Liguria	15,2	14,4	14,2	13,1	13,5	13,7	13,3	-3,5
Emilia R.	18,1	17,6	16,9	16,2	15,9	16,2	16,0	-1,0
Toscana	19,4	18,9	18,8	17,9	17,4	17,0	16,4	-3,4
Umbria	22,8	22,2	21,5	20,7	20,5	20,5	20,5	0,0
Marche	21,7	21,3	20,5	20,1	19,6	19,8	19,4	-1,8
Lazio	22,9	21,3	20,8	19,7	19,5	19,4	19,4	0,3
Abruzzo	22,8	22,8	22,3	21,9	21,5	22,3	22,0	-1,2
Molise	21,8	22,2	21,3	19,8	19,0	19,4	19,2	-1,3
Campania	27,4	27,1	26,6	25,9	24,6	24,7	23,0	-6,9
Puglia	26,0	26,1	25,3	24,5	22,8	21,8	21,5	-1,4
Basilicata	22,9	23,0	21,9	20,8	20,9	20,6	20,4	-0,8
Calabria	24,3	24,3	23,6	22,6	22,6	21,9	21,4	-2,2
Sicilia	23,8	22,6	21,7	21,0	21,0	21,0	20,3	-3,0
Sardegna	18,4	18,1	17,8	16,3	16,6	16,5	15,5	-6,1
Italia	**20,3**	**19,7**	**19,2**	**18,4**	**18,1**	**18,0**	**17,5**	**-2,9**
Nord	16,6	16,1	15,7	14,9	14,8	15,0	14,5	-2,8
Centro	21,6	20,6	20,1	19,3	18,9	18,8	18,6	-1,1
Sud	24,7	24,3	23,6	22,8	22,1	21,9	21,1	-3,8

Tabella 1.3 Andamento regionale della spesa pro capite degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ% 19-18
Piemonte	13,9	13,1	13,0	11,4	11,1	11,1	10,6	-4,5
Valle d'Aosta	14,6	13,5	14,1	10,8	10,2	10,5	10,4	-0,9
Lombardia	11,6	11,4	11,5	10,6	10,6	10,7	10,4	-2,9
PA Bolzano	9,9	9,8	9,0	8,4	8,4	8,3	7,7	-7,8
PA Trento	12,3	12,7	12,3	10,7	11,6	11,5	11,1	-3,6
Veneto	12,5	12,4	12,1	10,9	11,5	11,1	11,2	1,1
Friuli VG	12,0	10,8	9,8	9,6	10,5	10,5	10,0	-5,0
Liguria	13,1	12,6	12,6	11,2	11,3	11,8	11,5	-2,8
Emilia R.	12,8	12,7	12,4	11,4	11,3	11,6	11,3	-2,6
Toscana	15,4	15,1	14,8	13,6	13,3	13,1	12,3	-6,2
Umbria	19,0	18,5	18,3	17,7	18,5	18,9	18,0	-4,5
Marche	18,6	18,5	17,7	17,0	17,3	17,1	16,5	-3,5
Lazio	19,2	18,0	17,7	16,7	16,8	16,9	16,9	-0,2
Abruzzo	18,1	18,4	18,3	17,7	17,3	18,2	18,5	1,6
Molise	18,0	18,9	18,1	15,9	15,0	15,9	16,4	3,6
Campania	23,9	24,0	23,7	22,5	21,7	21,8	20,3	-6,8
Puglia	23,2	23,1	21,4	20,3	19,1	18,5	17,9	-3,1
Basilicata	18,1	18,5	17,4	16,3	16,4	17,2	17,8	3,8
Calabria	21,8	21,6	20,8	19,3	19,3	19,0	18,7	-1,3
Sicilia	20,7	19,1	18,1	16,8	15,9	15,8	15,4	-2,3
Sardegna	14,7	14,3	13,9	12,6	13,1	11,9	11,3	-4,5
Italia	**16,5**	**16,1**	**15,6**	**14,5**	**14,4**	**14,3**	**13,9**	**-3,0**
Nord	12,4	12,1	12,0	10,9	11,0	11,0	10,7	-2,6
Centro	17,9	17,2	16,8	15,8	15,9	15,8	15,4	-2,6
Sud	21,3	21,0	20,1	18,9	18,3	18,1	17,5	-3,4

Tabella 1.4 Consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,4**	**0,3**	**0,4**	**0,3**
Amfenicoli	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**7,6**	**6,7**	**7,9**	**8,6**
Penicilline ad ampio spettro	1,2	1,2	1,1	1,4
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	6,3	5,5	6,8	7,2
Altri antibatterici beta-lattamici	**2,6**	**1,9**	**2,9**	**3,5**
Cefalosporine di prima generazione	0,1	0,1	0,1	0,1
Cefalosporine di seconda generazione	0,2	0,1	0,2	0,3
Cefalosporine di terza generazione	2,3	1,6	2,5	3,0
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Monobattami	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Carbapenemi	0,1	<0,05	<0,05	0,1
Altre cefalosporine e penemi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,4**	**0,4**	**0,4**	**0,4**
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	**3,7**	**3,0**	**4,0**	**4,7**
Macrolidi	3,7	3,0	4,0	4,6
Lincosamidi	<0,05	<0,05	<0,05	0,1
Antibatterici aminoglicosidici	**0,1**	**<0,05**	**0,1**	**0,1**
Antibatterici chinolonici	**2,2**	**1,6**	**2,2**	**2,9**
Fluorochinoloni	2,2	1,6	2,2	2,9
Altri chinoloni	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	**0,6**	**0,5**	**0,7**	**0,7**
Antibatterici glicopeptidici	0,1	0,1	0,1	0,1
Polimixine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati imidazolici	0,1	<0,05	0,1	<0,05
Derivati nitrofuranici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	0,5	0,4	0,5	0,5
Totale	**17,5**	**14,5**	**18,6**	**21,1**

Tabella 1.5 Spesa pro capite di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,22**	**0,15**	**0,29**	**0,28**
Amfenicoli	**<0,005**	**<0,005**	**<0,005**	**<0,005**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**3,97**	**3,56**	**4,13**	**4,45**
Penicilline ad ampio spettro	0,31	0,32	0,27	0,31
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	0,01	0,02	0,01	0,01
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	0,01	0,01	0,01	0,02
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	3,64	3,22	3,84	4,12
Altri antibatterici beta-lattamici	**4,45**	**2,93**	**5,23**	**6,12**
Cefalosporine di prima generazione	0,13	0,13	0,14	0,13
Cefalosporine di seconda generazione	0,13	0,11	0,13	0,15
Cefalosporine di terza generazione	3,59	2,12	4,31	5,23
Cefalosporine di quarta generazione	0,07	0,05	0,08	0,10
Monobattami	0,04	0,04	0,05	0,03
Carbapenemi	0,24	0,24	0,24	0,24
Altre cefalosporine e penemi	0,25	0,25	0,28	0,24
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,08**	**0,07**	**0,09**	**0,08**
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	**1,59**	**1,21**	**1,68**	**2,09**
Macrolidi	1,55	1,19	1,64	2,00
Lincosamidi	0,04	0,01	0,04	0,09
Antibatterici aminoglicosidici	**0,20**	**0,14**	**0,23**	**0,28**
Antibatterici chinolonici	**1,56**	**1,10**	**1,69**	**2,13**
Fluorochinoloni	1,56	1,10	1,69	2,12
Altri chinoloni	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Altri antibatterici	**1,83**	**1,56**	**2,08**	**2,05**
Antibatterici glicopeptidici	0,43	0,29	0,51	0,57
Polimixine	0,20	0,16	0,18	0,26
Derivati imidazolici	0,02	0,01	0,02	0,02
Derivati nitrofuranici	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Altri antibatterici	1,18	1,09	1,37	1,20
Totale	**13,90**	**10,73**	**15,42**	**17,49**

Figura 1.2 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche) TORNA A SINTESI

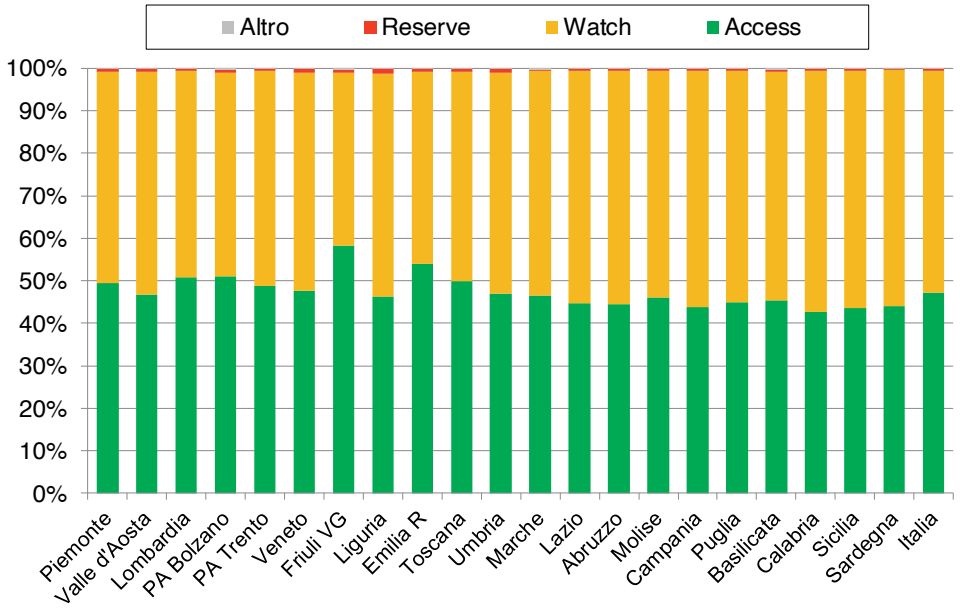
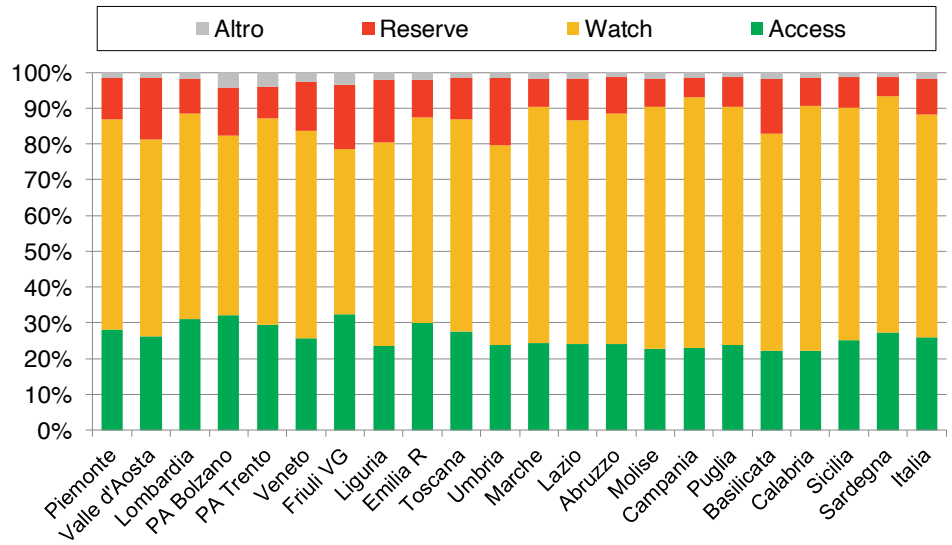


Figura 1.3 Variabilità regionale della spesa degli antibiotici sistemici per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)



Parte 2

Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata

Prescrizione nella popolazione generale

In questa sezione vengono presentati i dati di prescrizione relativi agli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata, relativa prevalentemente alle prescrizioni dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta. A questi professionisti, che risultano fondamentali per l'implementazione di azioni di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in ambito territoriale, potrebbero essere dirette specifiche iniziative formative sulla terapia antibiotica.
Nell'anno 2019 il consumo di antibiotici in regime di assistenza convenzionata è stato pari a 15,6 DDD/1000 ab *die*, con una riduzione del 3,0% rispetto all'anno precedente e una spesa pro capite di 10,43 euro, corrispondente a una diminuzione del 3,4% rispetto al 2018 (Tabella 2.1). Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi costituiscono la classe più utilizzata con 5,8 DDD/1000 ab *die*, seguita dai macrolidi con 3,5 DDD/1000 ab *die* (Tabella 2.12).
Nel corso del 2019 circa 4 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici. L'analisi del profilo di farmaco-utilizzazione per fascia d'età e genere conferma un maggior consumo nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 54,2% nei maschi e 51,6% nelle femmine) e nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni (prevalenza di 62,8% negli uomini e 57,0% nelle donne). Si riscontra anche un più frequente utilizzo di antibiotici per le donne nelle fasce d'età intermedie (verosimilmente per il trattamento di infezioni delle vie urinarie), mentre per gli uomini in quelle estreme (Figura 2.1).
Valutando l'andamento temporale dei consumi, si osserva una riduzione del 5,8% rispetto al 2016, valore che si discosta di molto dall'obiettivo previsto dal PNCAR, ovvero una riduzione maggiore del 10% del consumo di antibiotici nel 2020 rispetto al 2016. Permane, inoltre, una marcata stagionalità dei consumi (Figura 2.5), con un valore minimo di 10,1 DDD/1000 ab *die* nel mese di agosto e uno massimo di 22,4 DDD nel mese di febbraio.
Analizzando i dati su base regionale, si osserva che sia i consumi sia la spesa sono più elevati al Sud rispetto alle altre aree. In particolare, la Campania, la Puglia, la Calabria e l'Abruzzo mostrano i consumi più elevati (rispettivamente 21,8, 20,2, 20,1 e 20,1 DDD/1000 ab *die*) e la spesa pro capite più alta (rispettivamente 17,5 euro, 15,8 euro, 14,4 euro e 13,9 euro in Campania, Calabria, Puglia e Abruzzo). Le regioni del Nord si distinguono invece per avere consumi e spesa pro capite inferiori alla media nazionale; in particolare, la PA di Bolzano, la Liguria, il Veneto e il Friuli Venezia Giulia mostrano i consumi più bassi (rispettivamente 8,4, 11,0 e 11,6 DDD/1000 ab *die*), mentre la spesa pro capite più bassa si riscontra nella PA di Bolzano, in Friuli Venezia Giulia e in Veneto (rispettivamente 4,7, 6,1 e 6,7 euro pro capite) (Tabelle 2.2 e 2.3). Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia emerge, inoltre, che la Campania è la regione con i maggiori consumi (+39,5% rispetto alla media nazionale) e costo medio per DDD (+20,0% rispetto alla media), mentre il Friuli Venezia Giulia presenta un costo medio per DDD inferiore alla media nazionale (-21,5%) e la PA di Bolzano il consumo più basso (-46,3%) (Figura 2.3).
Nonostante le differenze descritte finora, si rileva una tendenza generalizzata a un uso più prudente degli antibiotici con riduzioni dei consumi e della spesa molto significative, soprattutto nelle aree a elevato utilizzo come la Campania (Tabelle 2.2 e 2.3). Si osserva in particolare una marcata contrazione dei consumi in Campania e Sardegna (rispettivamente

-6,9% e -6,5%) e della spesa in Sardegna, Valle d'Aosta e Campania (-6,8%, -6,4% e -6,3% rispettivamente) (Tabelle 2.2 e 2.3). Le considerazioni sopra espresse sul dato generale permangono anche nelle analisi successive specifiche per le principali classi di antibiotici (Tabelle 2.4 - 2.10).

Tabella 2.1 Indicatori di consumo e spesa di antibiotici sistemici (J01) nel 2019 (convenzionata)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab *die*	15,6	12,4	16,8	19,6
Δ% 2019-2018	-3,0	-3,0	-1,1	-3,9
Spesa pro capite	10,43	7,23	11,61	14,26
Δ% 2019-2018	-3,4	-3,8	-1,9	-3,8

Figura 2.1 Consumo e prevalenza d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

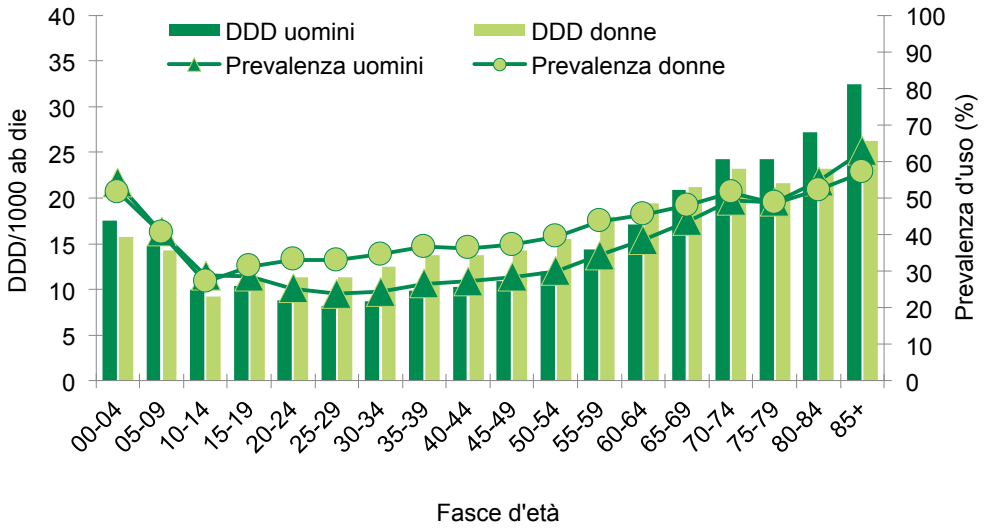


Figura 2.2 Intensità d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2019 (convenzionata)

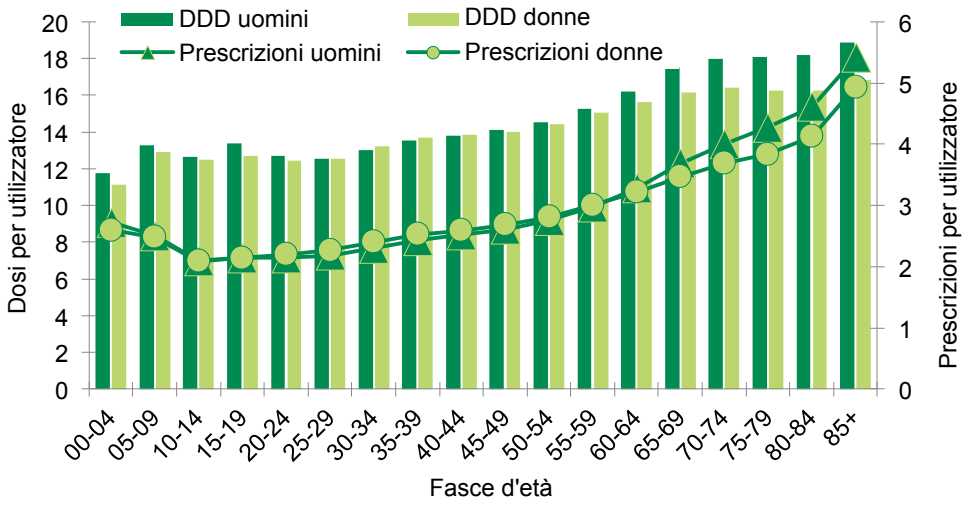


Figura 2.3 Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2019 (convenzionata)

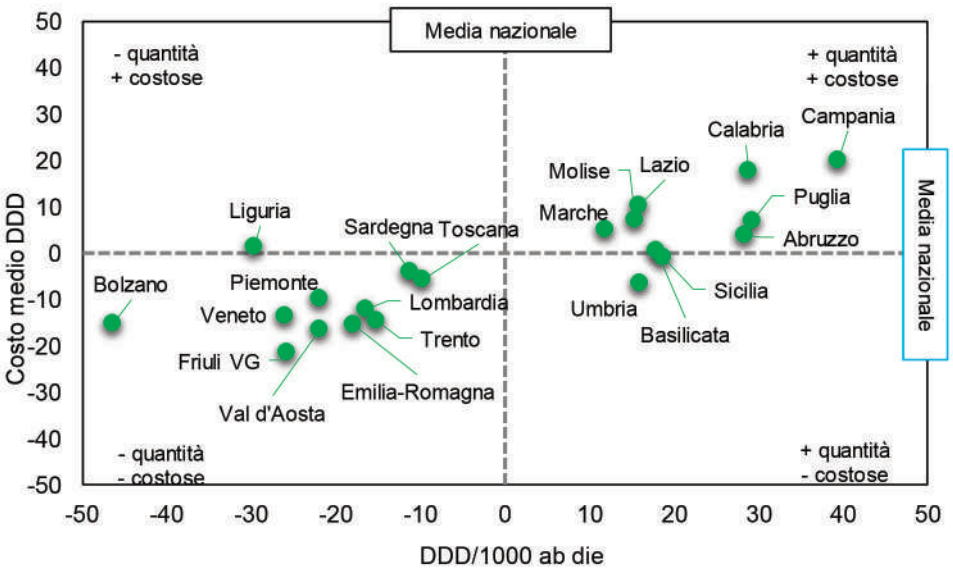


Figura 2.4 Andamento temporale su base annuale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

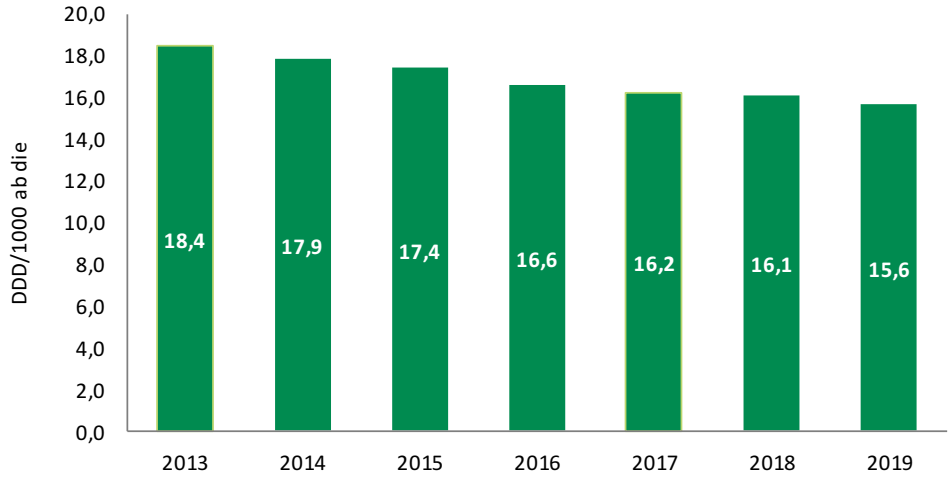


Figura 2.5 Andamento temporale su base mensile del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2019 (convenzionata)

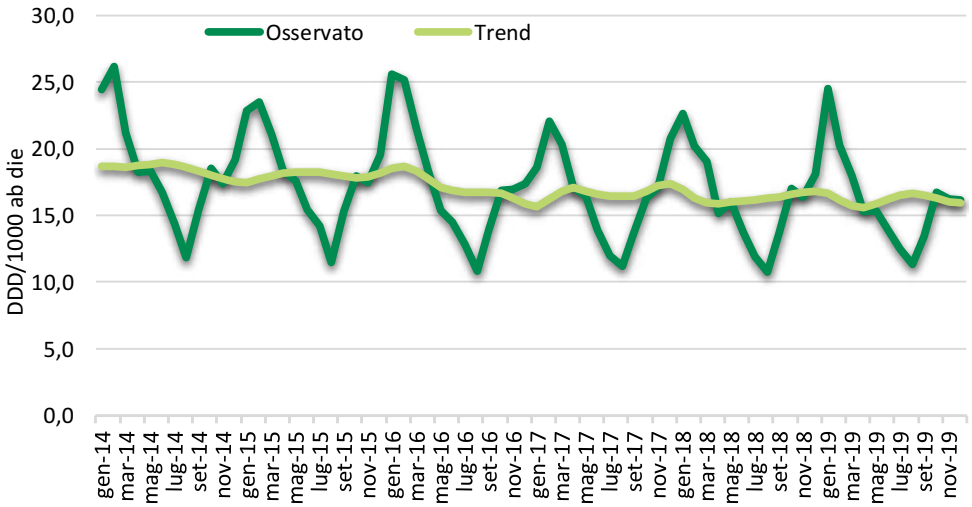


Tabella 2.2 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18	Δ % 19-16
Piemonte	14,8	14,2	13,9	12,9	12,7	12,7	12,2	-3,9	-5,5
Valle d'Aosta	14,6	14,1	14,1	12,3	12,5	12,8	12,2	-4,7	-1,0
Lombardia	15,1	14,6	14,5	13,8	13,6	13,7	13,1	-4,3	-5,4
PA Bolzano	10,4	9,9	9,8	9,1	8,7	8,9	8,4	-5,8	-7,7
PA Trento	14,4	14,4	14,2	13,3	13,7	13,5	13,3	-2,1	-0,1
Veneto	13,5	13,2	12,5	11,8	11,8	11,7	11,6	-1,0	-1,5
Friuli VG	13,1	12,5	12,4	11,6	11,9	11,8	11,6	-1,3	0,0
Liguria	13,0	12,1	11,9	11,0	11,2	11,3	11,0	-2,9	0,0
Emilia R.	15,1	14,7	14,0	13,4	12,7	13,0	12,8	-1,1	-4,0
Toscana	17,5	16,5	16,3	15,4	15,0	14,6	14,1	-3,3	-8,1
Umbria	20,5	19,6	19,1	18,6	18,2	18,1	18,1	0,4	-2,3
Marche	19,7	19,3	18,6	18,3	17,7	17,8	17,5	-1,6	-4,1
Lazio	21,4	20,0	19,5	18,5	18,2	18,1	18,1	0,0	-2,2
Abruzzo	20,9	20,8	20,4	20,1	19,6	20,4	20,1	-1,4	-0,2
Molise	20,7	21,1	20,2	18,7	18,0	18,5	18,0	-2,3	-3,5
Campania	26,3	26,1	25,4	24,8	23,4	23,4	21,8	-6,9	-12,0
Puglia	24,6	24,7	24,0	23,2	21,5	20,5	20,2	-1,5	-12,9
Basilicata	21,1	20,8	19,8	18,8	18,6	18,5	18,4	-0,5	-1,9
Calabria	23,1	23,1	22,4	21,4	21,4	20,6	20,1	-2,4	-5,7
Sicilia	22,1	20,9	20,0	19,3	19,3	19,2	18,6	-3,2	-3,8
Sardegna	16,6	16,3	16,0	14,7	15,1	14,9	13,9	-6,5	-5,4
Italia	**18,4**	**17,9**	**17,4**	**16,6**	**16,2**	**16,1**	**15,6**	**-3,0**	**-5,8**
Nord	14,5	13,9	13,6	12,9	12,7	12,7	12,4	-3,0	-4,0
Centro	19,8	18,8	18,3	17,5	17,1	16,9	16,8	-1,1	-4,1
Sud	23,2	22,9	22,2	21,4	20,6	20,4	19,6	-3,9	-8,3

Obiettivo PNCAR
riduzione >10% del consumo di antibiotici in ambito territoriale nel periodo nel 2020 rispetto al 2016.

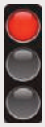


Tabella 2.3 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale della spesa pro capite nel periodo 2013-2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	9,43	8,88	8,67	7,96	7,78	7,73	7,33	-5,1
Valle d'Aosta	8,34	8,12	7,88	7,00	7,08	7,25	6,79	-6,4
Lombardia	8,88	8,61	8,57	8,15	8,08	8,05	7,67	-4,8
PA Bolzano	5,94	5,66	5,60	5,23	4,99	5,05	4,74	-6,1
PA Trento	8,00	7,96	7,96	7,54	7,82	7,66	7,55	-1,4
Veneto	7,92	7,74	7,29	6,83	6,83	6,78	6,68	-1,5
Friuli VG	7,17	6,86	6,76	6,33	6,41	6,23	6,08	-2,5
Liguria	9,03	8,33	8,23	7,51	7,71	7,72	7,42	-3,9
Emilia R.	8,89	8,62	8,16	7,71	7,39	7,46	7,25	-2,9
Toscana	11,41	10,73	10,62	9,99	9,81	9,39	8,88	-5,4
Umbria	12,76	12,16	11,86	11,53	11,35	11,28	11,32	0,4
Marche	14,11	13,86	13,34	13,01	12,64	12,51	12,26	-2,0
Lazio	15,97	14,96	14,58	13,66	13,45	13,39	13,32	-0,5
Abruzzo	14,63	14,64	14,29	14,09	13,72	14,18	13,91	-1,9
Molise	15,25	15,51	14,74	13,03	12,71	13,16	12,90	-1,9
Campania	20,89	20,78	20,34	19,52	18,52	18,63	17,46	-6,3
Puglia	18,03	18,12	17,64	16,90	15,46	14,78	14,42	-2,5
Basilicata	13,91	13,87	13,21	12,35	12,30	12,37	12,36	-0,2
Calabria	18,09	17,96	17,57	16,56	16,64	16,10	15,82	-1,8
Sicilia	16,95	15,85	14,76	13,97	12,64	12,58	12,26	-2,6
Sardegna	11,02	10,77	10,61	9,51	9,75	9,55	8,89	-6,8
Italia	**12,67**	**12,27**	**11,91**	**11,27**	**10,90**	**10,80**	**10,43**	**-3,4**
Nord	8,67	8,34	8,13	7,63	7,54	7,51	7,23	-3,8
Centro	13,98	13,23	12,93	12,23	12,02	11,83	11,61	-1,9
Sud	17,56	17,25	16,66	15,85	14,98	14,83	14,26	-3,8

La Figura 2.6 mostra che i fluorochinoloni e le cefalosporine orali sono le categorie di antibiotici con le variazioni dei consumi più significative nel 2019 rispetto all'anno precedente.
I fluorochinoloni hanno registrato una flessione dei consumi a livello nazionale pari al 27,1% (-29,9 al Nord, -27,6% Centro e -24,6% al Sud). Le regioni con le riduzioni più evidenti sono state la Toscana, il Piemonte e la Valle d'Aosta (rispettivamente -34,8%, -33,7% e -33,3%).
Tali riduzioni consentono di raggiungere l'obiettivo fissato dal PNCAR ovvero una riduzione maggiore del 10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016.
Anche nel consumo di fluorochinoloni le regioni del Nord e del Centro mostrano nel 2019 un consumo inferiore rispetto a quelle del Sud (rispettivamente 1,3 e 2,0 DDD/1000 ab *die* rispetto a 2,6 DDD/1000 ab *die*) (Tabella 2.9).
È stata condotta una valutazione dell'impatto sui consumi a seguito delle restrizioni d'uso sugli antibiotici fluorochinolonici e chinolonici stabilite dall'EMA nel 2018. Attraverso un modello SARIMA, che riesce a interpolare il trend dei consumi (serie storica) con un tasso di errore trascurabile, sono stati stimati i consumi in regime di assistenza convenzionata relativi al periodo dicembre 2018-aprile 2020 dei fluorochinoloni.
I consumi effettivamente registrati nello stesso periodo sono stati confrontati con la previsione derivante dal modello. L'analisi ha evidenziato una riduzione del 27% statisticamente significativa tra i consumi attesi qualora non fosse intervenuta la decisione EMA e quelli realmente osservati (Figura 2.7).
Le cefalosporine orali hanno registrato un notevole incremento dei consumi (+9,1%), soprattutto al Centro (+13,0%) ma anche al Nord (+8,4%) e al Sud (+7,8%). Le regioni che hanno registrato i maggiori incrementi sono state Umbria (+18,3%), Basilicata (+15,7%) e Marche (+14,4%), mentre l'unica Regione in cui si è verificata una riduzione è stata la PA Bolzano (-6,5%) (Tabella 2.7).
Al contrario delle cefalosporine orali, i consumi (DDD/1000 ab *die*) delle cefalosporine parenterali registrano nel 2019 una riduzione nell'utilizzo rispetto al 2018 (-2,0%), determinata soprattutto dalla tendenza osservata al Nord (-4,2%) e, a livello regionale, nella PA Bolzano (-19,4%) e in Valle d'Aosta (-11,6%); le Regioni che presentano, invece, un marcato aumento dei consumi sono Sicilia (+5,1%), Umbria (+5,0%) e Basilicata (+3,2%; Tabella 2.6).
Nonostante la flessione del consumo, le cefalosporine restano la classe di antibiotici per via parenterale più utilizzata. La percentuale media dei consumi di cefalosporine sul totale dei consumi è stata pari al 15,5% con i valori più alti osservati in Calabria, Campania e Molise (rispettivamente 27,6%, 26,7% e 24,1%), e quelli più bassi nella PA di Bolzano, nella PA di Trento e in Friuli Venezia Giulia (rispettivamente 0,6%, 2,9% e 3,0%) (Tabella 2.18).
Una flessione, seppur lieve, dei consumi, nel 2019 rispetto al 2018, è stata registrata a livello nazionale anche per le penicilline ad ampio spettro (-1,1%), con un'ampia variabilità regionale (-11,1% in Campania e +32,8% in Toscana) (Tabella 2.4).
I consumi delle associazioni di penicilline restano invece stabili a livello nazionale nel 2019 rispetto all'anno precedente (-0,1%), mostrando un lieve incremento al Nord (+1,1%), bilanciato da una riduzione al Sud (-1,4%). Le Regioni che fanno registrare le maggiori riduzioni per questa categoria di antibiotici sono state: Campania (-4,9%), Toscana (-4,4%) e Sardegna (-3,3%; Tabella 2.5).

Figura 2.6 Andamento su base annuale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in Italia nel periodo 2013-2019 per categoria terapeutica (convenzionata)

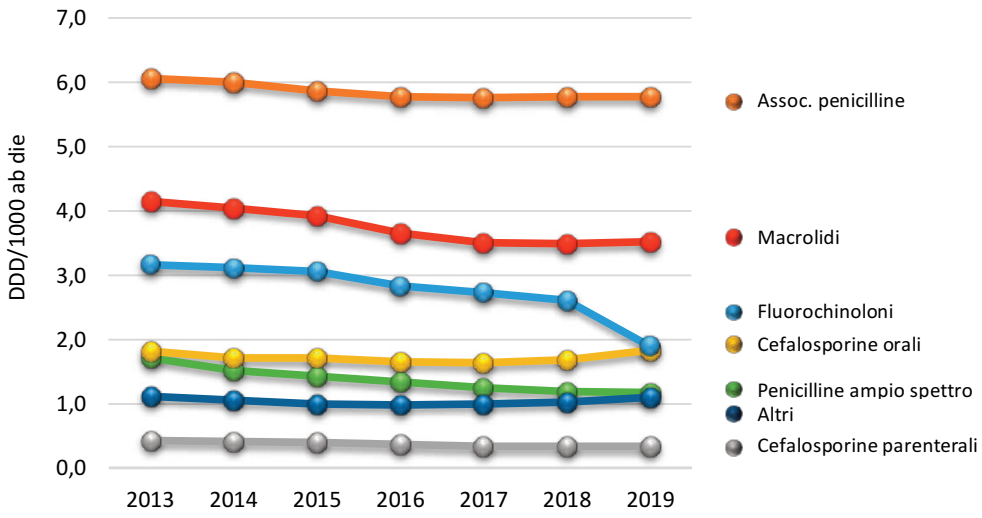


Tabella 2.4 Penicilline ad ampio spettro (J01CA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access (99,9%)	Watch (<0,05%)	Reserve
amoxicillina, ampicillina, bacampicillina	piperacillina	-

% calcolata sul totale del consumo delle penicilline ad ampio spettro

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	1,3	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0	0,9	-2,9
Valle d'Aosta	1,7	1,5	1,5	1,2	1,2	1,2	1,1	-8,0
Lombardia	1,7	1,5	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	-0,9
PA Bolzano	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	-8,0
PA Trento	1,5	1,4	1,3	1,2	1,2	1,0	1,0	-5,4
Veneto	1,3	1,2	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	-1,7
Friuli VG	1,5	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	-2,5
Liguria	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	-1,2
Emilia R.	2,1	1,9	1,8	1,8	1,6	1,6	1,6	2,6
Toscana	1,4	1,2	1,1	1,0	0,9	1,0	1,3	32,8
Umbria	1,9	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	-1,0
Marche	1,7	1,5	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	-4,5
Lazio	1,3	1,1	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	2,1
Abruzzo	1,9	1,7	1,5	1,4	1,2	1,1	1,0	-8,2
Molise	2,3	2,2	2,0	2,3	1,9	1,7	1,6	-3,4
Campania	2,6	2,3	2,2	2,0	1,8	1,6	1,4	-11,1
Puglia	1,9	1,7	1,6	1,5	1,6	1,5	1,6	1,1
Basilicata	2,8	2,4	2,2	2,1	1,9	1,7	1,7	-4,2
Calabria	2,3	2,1	1,9	1,8	1,6	1,5	1,4	-5,2
Sicilia	2,0	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	-6,7
Sardegna	1,2	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7	0,7	-7,4
Italia	**1,7**	**1,5**	**1,4**	**1,3**	**1,2**	**1,2**	**1,2**	**-1,1**
Nord	1,5	1,4	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	-0,7
Centro	1,4	1,2	1,2	1,1	1,0	0,9	1,0	10,6
Sud	2,1	1,9	1,8	1,7	1,5	1,4	1,4	-6,2

Tabella 2.5 Associazioni di penicilline (J01CR): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access (99,9%)	Watch (0,1%)	Reserve
amoxicillina/acido clavulanico	piperacillina/tazobactam	-

% calcolata sul totale del consumo delle associazioni di penicilline

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	5,2	5,0	5,0	4,7	4,7	4,8	4,8	0,4
Valle d'Aosta	4,3	4,1	4,1	3,7	3,9	3,9	4,0	0,7
Lombardia	5,2	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	-0,9
PA Bolzano	3,4	3,3	3,3	3,1	3,1	3,3	3,3	-0,3
PA Trento	4,8	4,8	4,8	4,7	5,1	5,0	5,2	3,9
Veneto	4,4	4,3	4,1	4,0	4,1	4,1	4,2	3,2
Friuli VG	4,3	4,3	4,4	4,4	4,7	4,8	5,0	4,1
Liguria	4,5	4,2	4,2	4,0	4,2	4,3	4,3	1,0
Emilia R.	5,0	4,9	4,7	4,7	4,6	4,8	5,0	3,6
Toscana	6,3	6,0	6,0	5,8	5,8	5,6	5,3	-4,4
Umbria	7,1	6,9	6,7	6,8	6,8	6,7	6,9	3,2
Marche	6,4	6,4	6,2	6,3	6,3	6,4	6,6	2,4
Lazio	7,5	7,2	7,0	6,7	6,7	6,7	6,8	1,7
Abruzzo	6,8	7,0	6,9	7,1	7,1	7,4	7,5	1,3
Molise	5,9	6,2	6,0	5,6	5,7	6,2	6,2	1,4
Campania	8,3	8,5	8,2	8,2	7,9	8,0	7,6	-4,9
Puglia	7,8	8,0	7,8	7,8	7,3	7,0	7,0	-0,6
Basilicata	6,4	6,5	6,2	6,1	6,2	6,3	6,3	1,2
Calabria	6,8	7,0	6,8	6,7	6,9	6,8	6,8	0,8
Sicilia	6,6	6,5	6,2	6,2	6,4	6,5	6,5	0,9
Sardegna	5,4	5,6	5,5	5,2	5,5	5,5	5,3	-3,3
Italia	**6,1**	**6,0**	**5,9**	**5,8**	**5,8**	**5,8**	**5,8**	**-0,1**
Nord	4,9	4,8	4,7	4,6	4,6	4,7	4,8	1,1
Centro	6,9	6,7	6,5	6,4	6,3	6,3	6,3	0,2
Sud	7,2	7,3	7,1	7,1	7,0	7,0	6,9	-1,4

Tabella 2.6 Cefalosporine parenterali (J01DB-DC-DD-DE): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access (0,8%)	Watch (99,2%)	Reserve
cefazolina	cefmetazolo, cefoxitina, cefuroxima, cefodizima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxone, cefepime	-

% calcolata sul totale del consumo delle cefalosporine parenterali

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	-4,9
Valle d'Aosta	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-11,6
Lombardia	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-4,1
PA Bolzano	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-19,4
PA Trento	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-4,0
Veneto	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-3,1
Friuli VG	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-7,3
Liguria	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	-4,5
Emilia R.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	-3,6
Toscana	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	-5,2
Umbria	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	5,0
Marche	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-0,2
Lazio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,7
Abruzzo	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	-1,9
Molise	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	2,0
Campania	1,1	1,1	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	-5,3
Puglia	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	-1,5
Basilicata	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	3,2
Calabria	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9
Sicilia	0,8	0,8	0,6	0,6	0,3	0,3	0,3	5,1
Sardegna	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	-7,7
Italia	**0,4**	**0,4**	**0,4**	**0,4**	**0,3**	**0,3**	**0,3**	**-2,0**
Nord	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-4,2
Centro	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	-0,1
Sud	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	-2,0

Tabella 2.7 Cefalosporine orali (J01DB-DC-DD-DE): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access (1,5%)	Watch (98,5%)	Reserve
cefalexina	cefacloro, cefprozil, cefuroxima, cefditoren, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten	-

% calcolata sul totale del consumo delle cefalosporine orali

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	1,4	1,3	1,3	1,2	1,2	1,3	1,4	10,3
Valle d'Aosta	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,3	1,4	7,7
Lombardia	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	8,0
PA Bolzano	1,4	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,1	-6,5
PA Trento	1,2	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	6,3
Veneto	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	13,1
Friuli VG	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	2,9
Liguria	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	10,1
Emilia R.	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,3	4,8
Toscana	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	9,9
Umbria	1,5	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,8	18,3
Marche	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,4	14,4
Lazio	2,3	2,1	2,1	2,0	2,0	2,1	2,3	13,2
Abruzzo	2,2	2,1	2,1	2,2	2,2	2,4	2,6	7,9
Molise	2,3	2,3	2,3	1,9	1,7	1,8	2,0	6,1
Campania	2,5	2,4	2,4	2,4	2,2	2,3	2,4	5,7
Puglia	3,0	2,9	2,9	2,8	2,4	2,4	2,6	10,5
Basilicata	1,9	1,9	1,8	1,7	1,7	1,8	2,0	15,7
Calabria	2,4	2,3	2,3	2,1	2,2	2,1	2,3	9,4
Sicilia	2,5	2,2	2,1	2,0	2,1	2,2	2,4	9,4
Sardegna	2,8	2,7	2,7	2,4	2,5	2,5	2,5	0,9
Italia	**1,8**	**1,7**	**1,7**	**1,7**	**1,6**	**1,7**	**1,8**	**9,1**
Nord	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	8,4
Centro	1,9	1,8	1,8	1,7	1,7	1,8	2,0	13,0
Sud	2,6	2,4	2,4	2,3	2,2	2,3	2,4	7,8

Tabella 2.8 Macrolidi (J01FA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access	Watch	Reserve
-	azitromicina, claritromicina, eritromicina, josamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina	-

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	3,2	3,0	3,0	2,7	2,6	2,6	2,6	0,5
Valle d'Aosta	3,9	3,9	4,0	3,3	3,3	3,4	3,3	-2,3
Lombardia	3,4	3,3	3,3	3,0	2,9	2,9	2,9	-2,1
PA Bolzano	2,7	2,5	2,5	2,2	2,0	2,1	1,9	-7,8
PA Trento	3,6	3,6	3,5	3,1	3,0	3,0	2,9	-2,3
Veneto	3,2	3,3	3,0	2,7	2,6	2,6	2,7	2,0
Friuli VG	2,9	2,8	2,7	2,4	2,4	2,4	2,3	-2,3
Liguria	3,3	3,0	3,0	2,6	2,6	2,6	2,6	0,2
Emilia R.	3,4	3,4	3,1	2,9	2,7	2,8	2,8	-0,4
Toscana	3,8	3,6	3,6	3,3	3,2	3,2	3,2	0,5
Umbria	4,4	4,3	4,1	3,9	3,7	3,7	4,1	9,2
Marche	4,3	4,2	3,9	3,8	3,5	3,6	3,7	2,5
Lazio	4,6	4,4	4,2	4,0	3,9	3,9	4,2	6,8
Abruzzo	4,9	4,9	4,8	4,7	4,4	4,7	4,9	3,7
Molise	4,7	4,9	4,6	4,1	3,8	4,0	4,1	2,6
Campania	5,8	5,8	5,6	5,4	5,0	5,1	4,9	-4,0
Puglia	5,4	5,5	5,3	5,0	4,4	4,2	4,4	6,2
Basilicata	4,6	4,7	4,4	4,1	4,0	3,9	4,1	5,7
Calabria	5,5	5,4	5,3	5,0	5,0	4,7	4,7	-0,8
Sicilia	5,1	4,7	4,6	4,4	4,4	4,3	4,3	0,7
Sardegna	4,2	4,0	4,0	3,6	3,7	3,6	3,3	-7,3
Italia	**4,1**	**4,0**	**3,9**	**3,7**	**3,5**	**3,5**	**3,5**	**0,7**
Nord	2,9	2,8	2,8	2,8	2,7	2,7	2,7	-0,7
Centro	3,8	3,7	3,7	3,7	3,6	3,6	3,8	4,7
Sud	4,9	4,8	4,8	4,8	4,5	4,5	4,5	-0,1

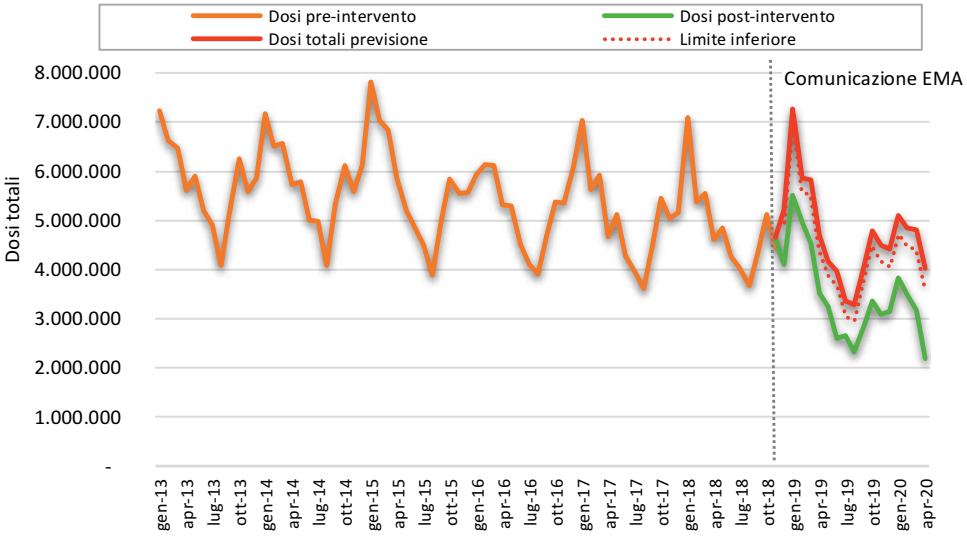
Tabella 2.9 Fluorochinoloni (J01MA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access	Watch	Reserve
-	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina	-

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18	Δ % 19-16
Piemonte	2,7	2,6	2,5	2,3	2,2	2,1	1,4	-33,7	-38,9
Valle d'Aosta	2,5	2,5	2,4	2,2	2,1	2,1	1,4	-33,3	-35,3
Lombardia	2,5	2,5	2,5	2,2	2,2	2,1	1,5	-30,1	-34,6
PA Bolzano	1,4	1,3	1,4	1,2	1,1	1,0	0,7	-25,3	-39,1
PA Trento	2,4	2,5	2,5	2,2	2,3	2,2	1,7	-22,8	-23,3
Veneto	2,4	2,4	2,3	2,1	2,1	2,0	1,4	-26,6	-31,0
Friuli VG	2,2	2,1	2,0	1,7	1,6	1,4	1,0	-27,1	-39,1
Liguria	2,3	2,2	2,2	1,9	1,9	1,8	1,3	-28,7	-32,3
Emilia R.	2,3	2,2	2,1	1,8	1,7	1,5	1,0	-31,9	-42,5
Toscana	3,0	2,9	2,9	2,7	2,5	2,3	1,5	-34,8	-45,3
Umbria	4,0	3,9	3,8	3,7	3,6	3,5	2,6	-24,6	-28,8
Marche	3,4	3,4	3,3	3,2	3,0	2,9	2,1	-28,4	-34,6
Lazio	3,8	3,6	3,5	3,2	3,1	3,0	2,3	-24,3	-29,4
Abruzzo	3,4	3,5	3,4	3,3	3,2	3,1	2,4	-22,7	-28,9
Molise	3,6	3,7	3,6	3,2	3,2	3,1	2,3	-25,1	-28,3
Campania	4,5	4,6	4,6	4,4	4,2	4,1	3,1	-24,3	-30,1
Puglia	4,3	4,4	4,4	4,1	3,7	3,5	2,6	-25,9	-36,9
Basilicata	3,6	3,7	3,6	3,4	3,4	3,3	2,6	-22,2	-24,4
Calabria	4,0	4,1	4,1	3,9	3,7	3,5	2,8	-20,2	-27,0
Sicilia	4,0	3,9	3,8	3,6	3,6	3,5	2,6	-25,4	-27,2
Sardegna	2,1	2,1	2,0	1,8	1,8	1,8	1,3	-29,2	-31,1
Italia	**3,2**	**3,1**	**3,1**	**2,8**	**2,7**	**2,6**	**1,9**	**-27,1**	**-33,2**
Nord	2,1	2,1	2,1	2,1	2,0	1,9	1,3	-29,9	-35,7
Centro	3,1	3,1	3,1	3,1	2,9	2,8	2,0	-27,6	-34,5
Sud	3,8	3,8	3,8	3,8	3,6	3,5	2,6	-24,6	-30,4

Obiettivo PNCAR
riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016

Figura 2.7 Valutazione dell'impatto della decisione EMA* di novembre 2018 sul consumo degli antibiotici fluorochinolonici TORNA A SINTESI



** Decisione EMA su antibiotici fluorochinolonici e chinolonici del 16/11/2018 (www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone)*

Tabella 2.10 Altri antibiotici sistemici (J01X): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

Access	Watch (99,9%)	Reserve (<0,05%)
-	clofoctolo, fosfomicina (orale), teicoplanina, vancomicina	colistimetato

% calcolata sul totale del consumo degli altri antibiotici sistemici

Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Piemonte	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	5,9
Valle d'Aosta	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	11,4
Lombardia	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	6,0
PA Bolzano	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	12,8
PA Trento	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	11,5
Veneto	0<,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	12,1
Friuli VG	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	8,5
Liguria	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	8,2
Emilia R.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	6,1
Toscana	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	6,0
Umbria	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	7,2
Marche	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	4,9
Lazio	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	4,3
Abruzzo	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	6,6
Molise	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	9,7
Campania	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	4,1
Puglia	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	6,6
Basilicata	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	6,0
Calabria	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	7,5
Sicilia	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	8,6
Sardegna	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	5,2
Italia	**0,3**	**0,4**	**0,4**	**0,3**	**0,4**	**0,4**	**0,4**	**6,4**
Nord	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	7,5
Centro	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	5,0
Sud	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	6,3

Tabella 2.11 Antibiotici sistemici (J01): consumi (DDD/1000 ab *die*) per regione e raggruppamento di molecole nel 2019 (convenzionata)

Regioni	Penicilline ad ampio spettro	Associazione di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi	Cefalosporine orali	Cefalosporine parenterali	Macrolidi	Fluorochinoloni	Totale (J01)
Piemonte	0,9	4,8	1,4	0,2	2,6	1,4	12,2
Val d'Aosta	1,1	4,0	1,4	0,1	3,3	1,4	12,2
Lombardia	1,2	5,1	1,4	0,1	2,9	1,5	13,1
PA Bolzano	0,5	3,3	1,1	<0,05	1,9	0,7	8,4
PA Trento	1,0	5,2	1,4	<0,05	2,9	1,7	13,3
Veneto	0,9	4,2	1,3	0,1	2,7	1,4	11,6
Friuli VG	1,2	5,0	0,9	<0,05	2,3	1,0	11,6
Liguria	0,4	4,3	1,3	0,2	2,6	1,3	11,0
Emilia R.	1,6	5,0	1,3	0,2	2,8	1,0	12,8
Toscana	1,3	5,3	1,4	0,3	3,2	1,5	14,1
Umbria	1,3	6,9	1,8	0,4	4,1	2,6	18,1
Marche	1,2	6,6	2,4	0,5	3,7	2,1	17,5
Lazio	0,8	6,8	2,3	0,5	4,2	2,3	18,1
Abruzzo	1,0	7,5	2,6	0,6	4,9	2,4	20,1
Molise	1,6	6,2	2,0	0,6	4,1	2,3	18,0
Campania	1,4	7,6	2,4	0,9	4,9	3,1	21,8
Puglia	1,6	7,0	2,6	0,5	4,4	2,6	20,2
Basilicata	1,7	6,3	2,0	0,5	4,1	2,6	18,4
Calabria	1,4	6,8	2,3	0,9	4,7	2,8	20,1
Sicilia	1,3	6,5	2,4	0,3	4,3	2,6	18,6
Sardegna	0,7	5,3	2,5	0,2	3,3	1,3	13,9
Italia	**1,2**	**5,8**	**1,8**	**0,3**	**3,5**	**1,9**	**15,6**
Nord	1,1	4,8	1,3	0,1	2,7	1,3	12,4
Centro	1,0	6,3	2,0	0,4	3,8	2,0	16,8
Sud	1,4	6,9	2,4	0,6	4,5	2,6	19,6

Tabella 2.12 Antibiotici sistemici (J01): consumi (DDD/1000 ab *die*) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,3**	**0,3**	**0,4**	**0,3**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**6,9**	**5,9**	**7,4**	**8,2**
Penicilline ad ampio spettro	1,2	1,1	1,0	1,4
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	5,8	4,8	6,3	6,9
Altri antibatterici beta-lattamici	**2,2**	**1,5**	**2,4**	**3,0**
Cefalosporine di prima generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Cefalosporine di seconda generazione	0,2	0,1	0,2	0,3
Cefalosporine di terza generazione	1,9	1,3	2,2	2,7
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,3**	**0,3**	**0,3**	**0,4**
Macrolidi e lincosamidi	**3,5**	**2,7**	**3,8**	**4,5**
Macrolidi	3,5	2,7	3,8	4,5
Lincosamidi	<0,05	<0,05	<0,05	0,1
Antibatterici aminoglicosidici	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**
Antibatterici chinolonici	**1,9**	**1,3**	**2,0**	**2,6**
Fluorochinoloni	1,9	1,3	2,0	2,6
Altri chinoloni	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	**0,4**	**0,3**	**0,4**	**0,5**
Antibatterici glicopeptidici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Polimixine	<0,05	<0,05	-	-
Derivati imidazolici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati nitrofuranici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	0,4	0,3	0,4	0,5
Totale	**15,6**	**12,4**	**16,8**	**19,6**

Tabella 2.13 Spesa pro capite per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,08**	**0,07**	**0,09**	**0,08**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**3,25**	**2,62**	**3,53**	**3,98**
Penicilline ad ampio spettro	0,25	0,23	0,22	0,29
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,005	0,01	<0,005	<0,005
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	0,01	<0,005	<0,005	0,01
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	2,99	2,38	3,31	3,68
Altri antibatterici beta-lattamici	**3,29**	**1,83**	**3,86**	**5,03**
Cefalosporine di prima generazione	0,02	0,02	0,03	0,03
Cefalosporine di seconda generazione	0,11	0,08	0,12	0,15
Cefalosporine di terza generazione	3,12	1,72	3,66	4,78
Cefalosporine di quarta generazione	0,04	0,01	0,04	0,07
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,06**	**0,06**	**0,06**	**0,07**
Macrolidi e lincosamidi	**1,53**	**1,15**	**1,62**	**2,01**
Macrolidi	1,49	1,14	1,59	1,92
Lincosamidi	0,04	0,01	0,04	0,09
Antibatterici aminoglicosidici	**0,05**	**0,01**	**0,04**	**0,11**
Antibatterici chinolonici	**1,43**	**0,96**	**1,54**	**2,03**
Fluorochinoloni	1,43	0,96	1,54	2,03
Altri chinoloni	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Altri antibatterici	**0,73**	**0,51**	**0,86**	**0,96**
Antibatterici glicopeptidici	0,08	0,02	0,12	0,15
Polimixine	<0,005	<0,005	-	-
Derivati imidazolici	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Derivati nitrofuranici	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Altri antibatterici	0,65	0,50	0,74	0,81
Totale	**10,43**	**7,23**	**11,61**	**14,26**

Tabella 2.14 Costo medio per DDD per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,66**	**0,64**	**0,64**	**0,70**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**1,28**	**1,22**	**1,32**	**1,32**
Penicilline ad ampio spettro	0,58	0,58	0,58	0,59
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	81,25	81,25	81,46	81,27
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	1,79	1,79	1,79	1,79
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	1,42	1,36	1,44	1,47
Altri antibatterici beta-lattamici	**4,15**	**3,43**	**4,35**	**4,56**
Cefalosporine di prima generazione	2,27	1,85	2,08	2,86
Cefalosporine di seconda generazione	1,63	1,61	1,62	1,64
Cefalosporine di terza generazione	4,38	3,62	4,61	4,79
Cefalosporine di quarta generazione	34,20	34,24	34,22	34,19
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,48**	**0,48**	**0,48**	**0,49**
Macrolidi e lincosamidi	**1,19**	**1,16**	**1,17**	**1,22**
Macrolidi	1,16	1,15	1,15	1,18
Lincosamidi	4,79	4,14	5,65	4,73
Antibatterici aminoglicosidici	**9,23**	**8,40**	**8,32**	**9,62**
Antibatterici chinolonici	**2,06**	**1,96**	**2,10**	**2,12**
Fluorochinoloni	2,06	1,97	2,10	2,12
Altri chinoloni	0,69	0,69	0,67	0,70
Altri antibatterici	**5,18**	**4,75**	**5,47**	**5,60**
Antibatterici glicopeptidici	67,90	66,50	68,82	67,69
Polimixine	69,30	69,30	-	-
Derivati imidazolici	16,82	16,82	16,82	16,82
Derivati nitrofuranici	1,43	1,47	1,36	1,37
Altri antibatterici	4,63	4,60	4,75	4,60
Totale	**1,83**	**1,60**	**1,90**	**1,99**

Nelle analisi per molecola, l'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico si conferma il primo principio attivo sia per consumo (5,8 DDD/1000 ab *die*) che per spesa pro capite (2,87 euro), mentre il ceftriaxone risulta la cefalosporina iniettiva più utilizzata e la seconda voce di spesa pro capite (1,27 euro) (Tabelle 2.15 e 2.16).

Tabella 2.15 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica e percentuale di farmaci equivalenti nel 2019 (convenzionata)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/ acido clavulanico	ass. di penicilline inclusi inibitori beta lattamasi	5,8 (46)	4,8 (53)	6,3 (43)	6,9 (41)
claritromicina	macrolidi	2,1 (28)	1,5 (37)	2,3 (26)	2,9 (21)
azitromicina	macrolidi	1,3 (40)	1,2 (50)	1,4 (38)	1,4 (29)
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	1,1 (33)	1,1 (37)	1,0 (40)	1,3 (25)
cefixima	cefalosporine di terza generazione	1,1 (19)	0,8 (26)	1,2 (18)	1,5 (15)
levofloxacina	fluorochinoloni	1,0 (34)	0,8 (46)	1,0 (33)	1,4 (25)
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,7 (37)	0,5 (45)	0,8 (34)	1,0 (33)
fosfomicina	altri antibatterici	0,4 (46)	0,3 (46)	0,4 (46)	0,5 (45)
trimetoprim/ sulfametoxazolo	ass. di sulfonamidi con trimetoprim, inclusi i derivati	0,3	0,3	0,3	0,4
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	0,3 (53)	0,1 (61)	0,4 (54)	0,5 (50)

Tabella 2.16 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa pro capite per area geografica nel 2019 (convenzionata)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi	2,87	2,34	3,17	3,44
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	1,27	0,50	1,63	2,17
cefixima	cefalosporine di terza generazione	0,95	0,67	1,02	1,33
claritromicina	macrolidi	0,71	0,49	0,76	1,02
azitromicina	macrolidi	0,68	0,61	0,75	0,75
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,66	0,43	0,76	0,94
fosfomicina	altri antibatterici	0,64	0,50	0,71	0,81
levofloxacina	fluorochinoloni	0,55	0,40	0,56	0,75
cefditoren	cefalosporine di terza generazione	0,32	0,24	0,41	0,39
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,24	0,23	0,21	0,27

Classificazione AWaRe Access Watch Reserve

Tabella 2.17 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) a maggiore variazione di spesa* rispetto all'anno precedente: confronto 2019-2018 (convenzionata)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Spesa pro capite	Δ% 19-18
cefditoren	cefalosporine di terza generazione	0,32	22,9
trimetoprim/ sulfametoxazolo	ass. di sulfonamidi e trimetropim, inclusi i derivati	0,06	15,2
ceftibuten	cefalosporine di terza generazione	0,16	10,4
cefixima	cefalosporine di terza generazione	0,95	7,7
fosfomicina	altri antibatterici	0,64	6,6
cefuroxima	cefalosporine di seconda generazione	0,05	6,0
limeciclina (tetraciclina-levo-metilenlisina)	tetracicline	0,03	5,7
cefpodoxima	cefalosporine di terza generazione	0,18	4,7
piperacillina/tazobactam	ass. di penicilline inclusi inibitori delle beta-lattamasi	0,12	4,6
doxiciclina	tetracicline	0,03	4,5

* *Selezionate tra le sostanze con almeno 1 milione di spesa*

Classificazione AWaRe | Access | Watch | Reserve

È stata posta, inoltre, attenzione ad alcuni indicatori di qualità relativi al consumo di antibiotici in pazienti non ospedalizzati, utilizzati dall'ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*). In particolare sono stati considerati i seguenti indicatori:

- la percentuale di consumo delle associazioni di penicilline inclusi gli inibitori beta-lattamasi (J01CR_%; Tabella 2.19);
- la percentuale di consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione (J01DD+J01DE_%; Tabella 2.19);
- la percentuale di consumo di fluorochinoloni sul consumo totale di antibatterici per uso sistemico (J01MA_%; Tabella 2.19 e Figura 2.8);
- il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto nell'ambito delle categorie penicilline, cefalosporine e macrolidi (J01 Ampio spettro/spettro ristretto (/100); Figura 2.9);
- la variazione stagionale del consumo dei farmaci antibiotici, con particolare riferimento ai chinoloni (J01M; Tabella 2.20).

Analizzando l'incidenza del consumo delle associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, si osserva come il Nord e il Centro presentino percentuali più elevate (rispettivamente, 38,6% e 37,6%) in confronto al Sud (35,1%). Un andamento opposto si

registra nell'incidenza dell'uso delle cefalosporine di terza e quarta generazione, per cui le maggiori percentuali si osservano al Sud (14,0%), rispetto al Nord (10,6%) e al Centro (13,0%). Per quanto riguarda la quota del consumo dei fluorochinoloni, è stata rilevata, a livello nazionale, una notevole riduzione, così come osservato in termini assoluti, passando dal 16,2% del 2018 al 12,1% nel 2019. Similarmente all'andamento delle cefalosporine di terza e quarta generazione, le maggiori percentuali si riscontrano al Sud (13,4%), rispetto al Nord (10,9%) e al Centro (12,0%; Tabella 2.19). Si rileva che Umbria, Campania e Sicilia sono le regioni che mostrano i valori percentuali più alti (rispettivamente 14,4%, 14,1% e 14,1%), mentre l'Emilia Romagna, la PA di Bolzano e il Friuli Venezia Giulia si distinguono per le percentuali più basse (rispettivamente 8,2%, 8,7% e 8,9%) (Tabella 2.19 e Figura 2.8). Questi risultati, integrando quanto già riportato in precedenza (Tabella 2.9), mostrano come le regioni in cui i consumi di fluorochinoloni sono in termini assoluti (DDD/1000 ab *die*) al di sopra della media nazionale tendono anche a privilegiare questi antibiotici rispetto ad altri a minor impatto sulle resistenze. Viceversa, nelle regioni che usano meno fluorochinoloni in termini assoluti, questi antibiotici hanno anche un minor peso relativo sul totale dei consumi.

È importante monitorare l'uso degli antibiotici ad ampio spettro in quanto questo è associato a un maggior rischio di insorgenza di resistenze (*Kristensen PK et al, 2019; De Neeling AJ et al, 2001; Debets-Ossenkopp YJ et al, 1999*).

L'indicatore ESAC sul rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto (diviso per 100) mostra una stabilità negli ultimi tre anni seppur con un'ampia variabilità regionale. Le regioni che ricorrono maggiormente agli antibiotici ad ampio spettro sono Sardegna, Piemonte ed Emilia-Romagna (rispettivamente 12,3, 8,2 e 8,1), mentre in Friuli Venezia Giulia, Umbria e Veneto si osserva un maggior ricorso agli antibiotici a spettro ristretto (rispettivamente 1,9, 2,2 e 2,4; Figura 2.9 e Tabella). Il rapporto, che è calcolato considerando solo alcuni principi attivi appartenenti a tre classi (penicilline, cefalosporine e macrolidi), mostra risultati non sempre in linea con gli altri indicatori. Si osserva, ad esempio, che alcune regioni mostrano un alto rapporto di antibiotici ad ampio spettro *versus* spettro ristretto pur avendo bassi consumi, e viceversa. Uno dei limiti di questo indicatore è che non prende in considerazione l'uso dell'amoxicillina, antibiotico di prima linea in molte situazioni. Alcuni Paesi europei, quali ad esempio la Francia, hanno per questo motivo introdotto indicatori diversi per valutare lo spettro delle molecole utilizzate, che considerano anche l'amoxicillina (*Thilly N et al, 2020*).

Una marcata variazione stagionale dei consumi degli antibiotici e, in particolare dei chinoloni, con un incremento nei mesi invernali, potrebbe indicare un uso inappropriato di questi farmaci per il trattamento di infezioni respiratorie a eziologia virale (*Coenen S et al, 2007*). Si conferma la marcata stagionalità nel consumo (Figura 2.10), che è abbastanza costante nel periodo 2013-2019. Incrociando i dati con le segnalazioni di sindromi influenzali derivate dalla rete Influnet, appare evidente una correlazione tra i picchi di incidenza di queste ultime e l'aumento del consumo di antibiotici. Viceversa, negli anni con un picco meno evidente di sindromi influenzali (Figura 2.11), la variazione stagionale dei consumi di antibiotici è risultata meno accentuata (Tabella 2.20). Tali dati devono essere ulteriormente analizzati per valutare nel dettaglio l'eventuale utilizzo improprio di antibiotici e per poter disporre di elementi di conoscenza utili al fine di definire eventuali interventi correttivi efficaci.

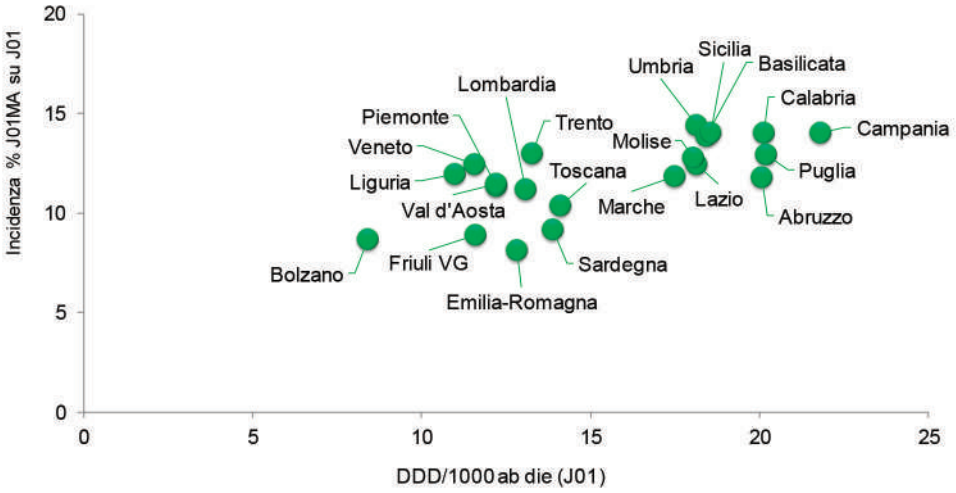
Tabella 2.18 Incidenza del consumo di antibiotici sistemici (J01) per via parenterale sul totale del consumo per regione e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata)

Regioni	Penicilline ad ampio spettro %		Associazione di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi %		Cefalosporine %	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Piemonte	0,01	0,01	0,05	0,04	11,2	9,8
Valle d'Aosta	<0,005	<0,005	0,03	0,02	6,9	5,7
Lombardia	0,01	<0,005	0,03	0,04	9,4	8,4
PA Bolzano	<0,005	<0,005	<0,005	0,01	0,7	0,6
PA Trento	0,01	<0,005	0,04	0,02	3,1	2,9
Veneto	0,01	0,01	0,04	0,03	6,5	5,6
Friuli VG	<0,005	<0,005	0,03	0,03	3,3	3,0
Liguria	0,05	0,03	0,08	0,08	17,5	15,6
Emilia R.	0,01	0,01	0,04	0,04	12,0	11,2
Toscana	0,02	0,01	0,07	0,09	21,3	18,9
Umbria	0,03	0,02	0,15	0,15	18,9	17,1
Marche	0,03	0,03	0,15	0,17	18,8	16,8
Lazio	0,10	0,07	0,14	0,14	18,8	17,2
Abruzzo	0,05	0,04	0,13	0,14	19,4	18,0
Molise	0,06	0,09	0,19	0,23	24,8	24,1
Campania	0,06	0,04	0,23	0,30	28,9	26,7
Puglia	0,03	0,02	0,19	0,20	19,1	17,4
Basilicata	0,02	0,01	0,10	0,12	20,6	18,8
Calabria	0,05	0,03	0,23	0,25	29,3	27,6
Sicilia	0,06	0,05	0,15	0,17	11,5	11,1
Sardegna	0,03	0,02	0,04	0,06	7,1	6,6
Italia	**0,03**	**0,02**	**0,11**	**0,13**	**16,9**	**15,5**
Nord	0,01	0,01	0,04	0,04	9,8	8,7
Centro	0,06	0,03	0,12	0,13	19,4	17,5
Sud	0,05	0,04	0,18	0,21	20,7	19,1

Tabella 2.19 Indicatori ESAC: incidenza sul totale degli antibiotici sistemici del consumo (DDD) per specifici gruppi di antibiotici (convenzionata)

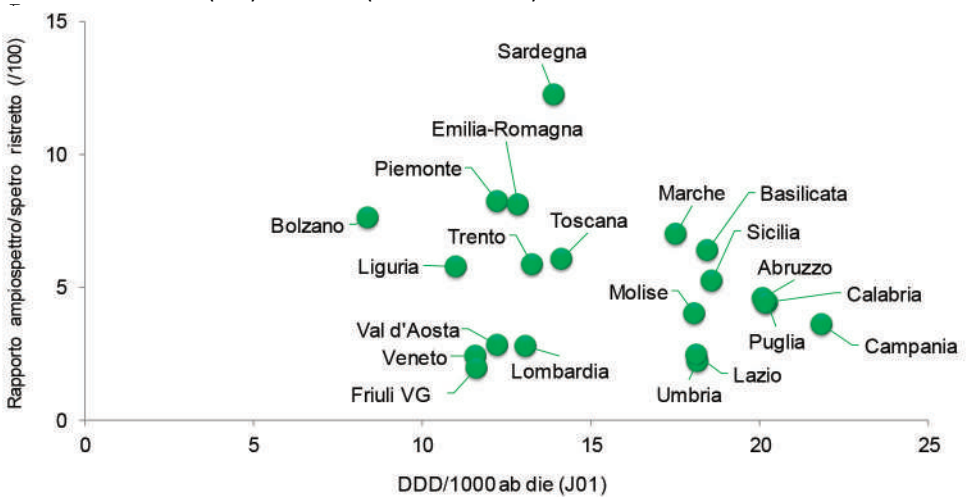
Regioni	Associazioni di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi %		Cefalosporine di terza e quarta generazione %		Fluorochinoloni %	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Piemonte	37,4	39,1	10,3	11,7	16,5	11,4
Valle d'Aosta	30,8	32,6	8,7	9,7	16,4	11,5
Lombardia	37,6	38,9	9,3	10,5	15,3	11,2
PA Bolzano	37,4	39,6	8,8	9,4	11,0	8,7
PA Trento	37,3	39,6	8,5	9,3	16,5	13,0
Veneto	34,7	36,1	9,2	10,6	16,8	12,5
Friuli VG	40,5	42,7	6,1	6,5	12,0	8,9
Liguria	37,6	39,1	11,6	12,7	16,3	11,9
Emilia R.	36,9	38,7	9,5	10,0	11,8	8,2
Toscana	38,3	37,8	9,9	11,0	15,4	10,4
Umbria	37,2	38,2	9,0	10,6	19,2	14,4
Marche	36,0	37,5	13,0	14,7	16,3	11,9
Lazio	36,8	37,5	12,5	14,0	16,5	12,5
Abruzzo	36,3	37,3	13,2	14,3	15,0	11,8
Molise	33,3	34,6	12,2	13,1	16,7	12,8
Campania	34,0	34,7	12,6	13,9	17,3	14,1
Puglia	34,1	34,4	12,6	13,9	17,2	12,9
Basilicata	33,8	34,4	10,7	12,0	17,7	13,9
Calabria	32,9	34,0	13,2	14,5	17,2	14,0
Sicilia	33,7	35,1	11,5	13,0	18,2	14,1
Sardegna	36,9	38,1	17,0	18,2	12,1	9,2
Italia	**35,9**	**36,9**	**11,2**	**12,5**	**16,2**	**12,1**
Nord	37,1	38,6	9,5	10,6	15,1	10,9
Centro	37,1	37,6	11,5	13,0	16,4	12,0
Sud	34,2	35,1	12,7	14,0	17,0	13,4

Figura 2.8 e Tabella Indicatori ESAC: variabilità regionale dell'incidenza del consumo di fluorochinoloni (J01MA) e del consumo totale di antibiotici sistemici (J01) nel 2019 (convenzionata)



Regioni	% Fluorochinoloni 2017	% Fluorochinoloni 2018	% Fluorochinoloni 2019
Piemonte	17,4	16,5	11,4
Valle d'Aosta	16,5	16,4	11,5
Lombardia	16,1	15,3	11,2
PA Bolzano	12,6	11,0	8,7
PA Trento	16,9	16,5	13,0
Veneto	17,5	16,8	12,5
Friuli VG	13,3	12,0	8,9
Liguria	17,1	16,3	11,9
Emilia R.	13,2	11,8	8,2
Toscana	16,8	15,4	10,4
Umbria	19,6	19,2	14,4
Marche	17,1	16,3	11,9
Lazio	17,1	16,5	12,5
Abruzzo	16,1	15,0	11,8
Molise	17,6	16,7	12,8
Campania	17,9	17,3	14,1
Puglia	17,4	17,2	12,9
Basilicata	18,0	17,7	13,9
Calabria	17,4	17,2	14,0
Sicilia	18,6	18,2	14,1
Sardegna	12,1	12,1	9,2
Italia	**16,9**	**16,2**	**12,1**
Nord	16,0	15,1	10,9
Centro	17,2	16,4	12,0
Sud	17,4	17,0	13,4

Figura 2.9 e Tabella Indicatori ESAC: variabilità regionale del rapporto tra il consumo di molecole ad ampio spettro* e di molecole a spettro ristretto** e del consumo totale di antibiotici sistemici (J01) nel 2019 (convenzionata)



Regioni	Rapporto molecole ampio/spettro ristretto (/100) 2017	Rapporto molecole ampio/spettro ristretto (/100) 2018	Rapporto molecole ampio/spettro ristretto (/100) 2019
Piemonte	5,9	8,1	8,2
Valle d'Aosta	2,6	3,2	2,8
Lombardia	2,4	2,7	2,8
PA Bolzano	4,8	5,8	7,6
PA Trento	3,9	5,2	5,8
Veneto	2,3	2,5	2,4
Friuli VG	1,7	1,8	1,9
Liguria	5,8	7,2	5,8
Emilia R.	5,4	6,5	8,1
Toscana	5,1	5,7	6,1
Umbria	1,9	2,0	2,2
Marche	3,7	5,4	7,0
Lazio	1,9	2,2	2,5
Abruzzo	3,4	4,3	4,6
Molise	3,1	3,7	4,0
Campania	3,1	3,5	3,6
Puglia	3,3	3,6	4,4
Basilicata	3,8	5,0	6,4
Calabria	3,5	3,9	4,4
Sicilia	4,1	4,6	5,2
Sardegna	7,1	9,6	12,3
Italia	**3,1**	**3,5**	**3,8**
Nord	3,0	3,4	3,6
Centro	2,5	2,9	3,2
Sud	3,6	4,0	4,5

* ***Molecole ad ampio spettro**: amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam; cefacloro, cefmetazolo, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefditoren, cefixima, cefodizima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftriaxone; azitromicina, claritromicina, josamicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina, clindamicina, lincomicina*

** ***Molecole a spettro ristretto**: penicillina benzatina, cefalexina, cefazolina*

Figura 2.10 Stagionalità nel consumo di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

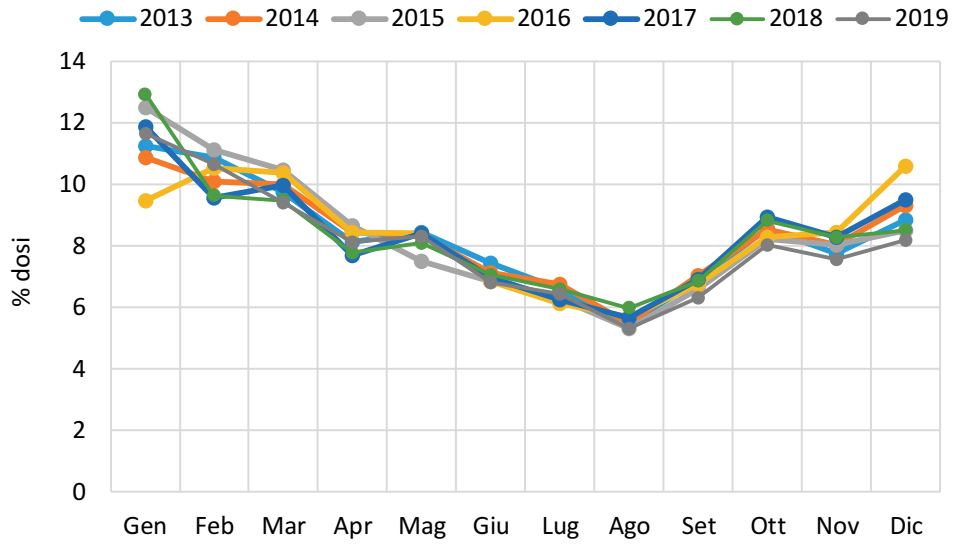
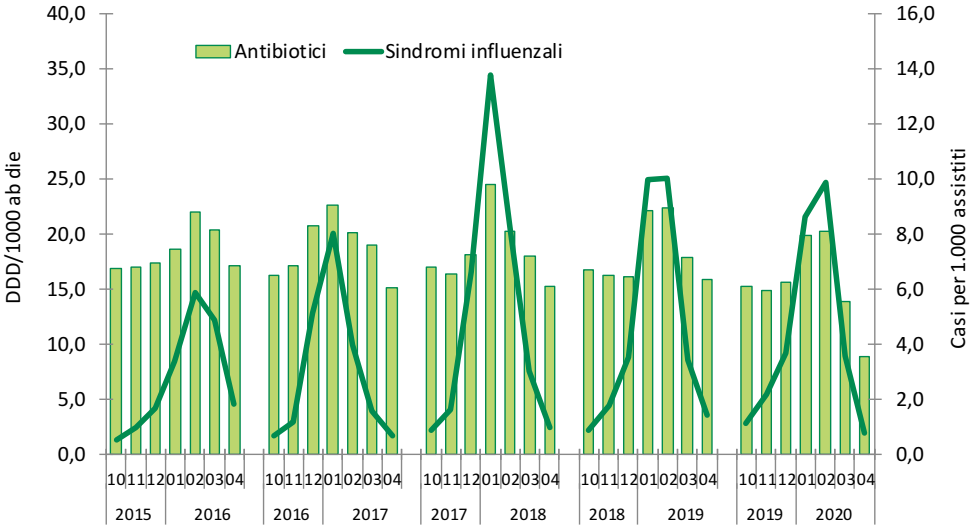


Tabella 2.20 Indicatori ESAC: variazione stagionale* del consumo di antibiotici sistemici (J01) e di chinoloni (J01M) (convenzionata)

Periodo	Antibiotici (J01) %	Chinoloni (J01M) %
2013-2014	31	24
2014-2015	42	30
2015-2016	32	23
2016-2017	47	32
2017-2018	40	31
2018-2019	34	34
2019-2020	67	40

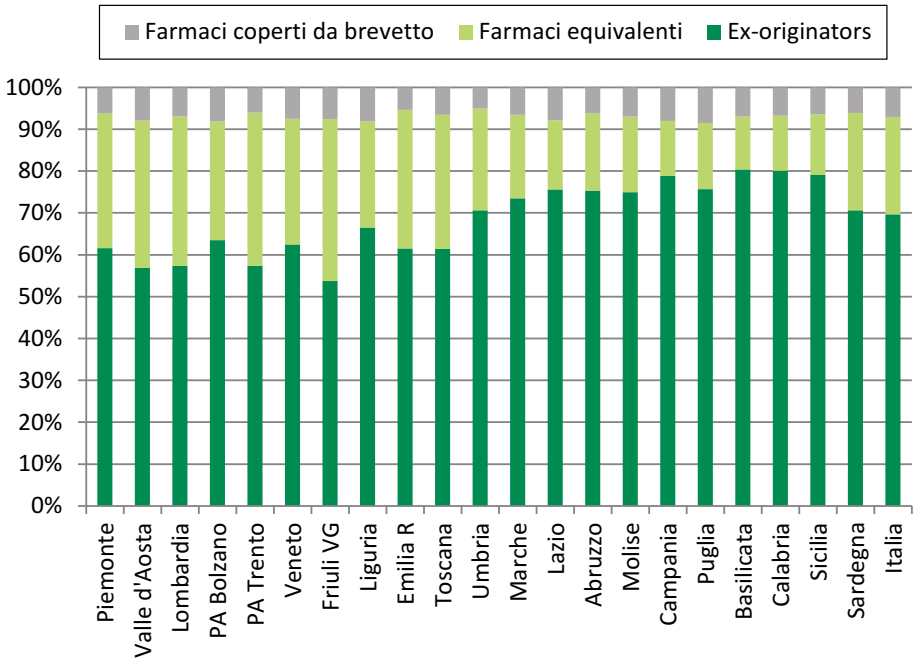
** rapporto tra le DDD/1000 ab die del periodo invernale (mesi ottobre-marzo) e quelle del periodo estivo (mesi luglio-settembre e aprile-giugno) in un intervallo di 1 anno con inizio a luglio e fine a giugno dell'anno successivo*

Figura 2.11 Correlazione tra consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali (casi per 1000 assistiti) nel periodo 2015-2019 TORNA A SINTESI



Un ultimo focus è relativo all'utilizzo dei farmaci equivalenti. Nel 2019 gli antibiotici a brevetto scaduto (compresi gli ex-originator e i farmaci equivalenti) hanno costituito, in termini di incidenza, il 92,9% dei consumi in regime di assistenza farmaceutica convenzionata. Gli antibiotici equivalenti, ossia quelli a base di principi attivi con brevetto scaduto, a esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, hanno rappresentato il 23,3% dei consumi, mentre per gli antibiotici ancora coperti da brevetto l'incidenza si attesta al 7,1%.
I dati confermano che l'utilizzo dei farmaci equivalenti è maggiormente concentrato al Nord, con valori che raggiungono quasi il 40%, rispetto al Centro e al Sud, con il valore minimo in Basilicata (12,7%), Campania e Calabria (13,2%) (Figura 2.12).

Figura 2.12 Variabilità regionale nell'incidenza del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per copertura brevettuale nel 2019 (convenzionata)



Bibliografia

- Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care. 2007;16(6):440-5.
- De Neeling AJ, Overbeek BP, Horrevorts AM, et al. Antibiotic use and resistance of Streptococcus pneumoniae in the Netherlands during the period 1994-1999. J Antimicrob Chemother. 2001;48(3):441-444.
- Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RG, et al Prevalence of helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxycillin, tetracycline and trovafloxacin in the Netherlands. J Antimicrob Chemother. 1999;43(4):511-515.
- Kristensen PK, Johnsen SP, Thomsen RW. Decreasing trends, and geographical variation in outpatient antibiotic use: a population-based study in Central Denmark. BMC Infect Dis. 2019;19(1):337.
- Thilly N, Pereir O, Schouten J, et al. Proxy indicators to estimate appropriateness of antibiotic prescriptions by general practitioners: a proof-of-concept cross-sectional study based on reimbursement data, north-eastern France 2017. Euro surveillance. 2020; 25(27): 1900468.

Prescrizione nella popolazione pediatrica

Nel corso del 2019, il 40,9% della popolazione italiana fino ai 13 anni di età ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici, con una media di 2,6 confezioni per ogni bambino trattato (Tabella 2.21). Questi risultati confermano la frequente esposizione dei bambini agli antibiotici già nota in letteratura (*Piovani D et al, 2012*) ed emersa anche nel precedente Rapporto su "L'uso degli antibiotici in Italia". Le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) rappresentano la classe a maggior prevalenza d'uso (21,4%), seguite dai macrolidi (12,1%) e dalle cefalosporine (11,5%), antibiotici considerati di seconda scelta secondo le linee guida per il trattamento delle infezioni pediatriche più comuni (*Emilia-Romagna. Linee Guida Regionali. Faringotonsillite in età pediatrica e Otite media acuta in età pediatrica, 2015*). Il tasso di prescrizione per 1000 bambini passa da 394 prescrizioni (in media 1,9 confezioni per bambino trattato) delle associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) alle 221 delle cefalosporine (2 confezioni per bambino trattato). Le penicilline ad ampio spettro, antibiotici considerati di prima scelta nel trattamento delle infezioni pediatriche più comuni secondo le principali linee guida, sono invece meno utilizzate, con un tasso di 194 prescrizioni per 1000 bambini (2 confezioni per bambino trattato). Per i macrolidi il tasso di prescrizione per 1000 bambini è stato pari a 185 (1,6 confezioni per bambino trattato).

Tali dati potrebbero indicare un uso inappropriato di questi farmaci per condizioni cliniche non severe a sospetta eziologia virale, come già rilevato da studi di letteratura sul profilo prescrittivo degli antibiotici nella popolazione pediatrica, suggerendo quindi la necessità di migliorarne la razionalità dell'uso (*Barbieri et al. 2019, Di Martino M et al, 2017; Piovani D et al, 2013; Piovani D et al, 2012*).

Tabella 2.21 Prescrizione di antibiotici sistemici^ (J01) nella popolazione pediatrica nel 2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

	Totale	ATC				Altro
		J01CA	J01CR	J01DB-DC-DD-DE	J01FA	
Prescrizioni per 1000 bambini	1.013	194	394	221	185	19
Δ% 2019-2018	0,3	10,4	-1,1	-3,1	-1,0	-8,4
Confezioni per utilizzatore	2,6	2,0	1,9	2,0	1,6	2,0
Δ% 2019-2018	0,0	1,8	-0,4	-1,0	-1,5	-0,8
Prevalenza d'uso (%)	40,9	9,8	21,4	11,5	12,1	1,0

^ Penicilline ad ampio spettro (J01CA); Associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR); Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE); Macrolidi (J01FA); Altro (tutti gli altri antibiotici non inclusi nei precedenti gruppi)

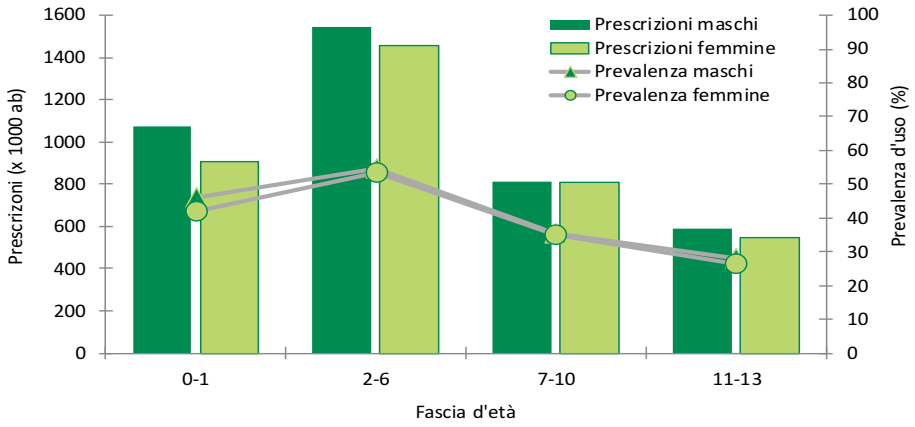
Nel corso del 2019 si riscontra una maggiore prevalenza d'uso di antibiotici nella regione Abruzzo (52,3%), seguita dal Molise (50,2%) e dalle Marche (48,8%); al contrario, la PA di Bolzano, la Valle d'Aosta e il Veneto registrano la prevalenza più bassa (rispettivamente 25,7%, 27,2% e 31%). Nel complesso, tra le regioni del Sud e quelle del Nord vi è una differenza di otto punti percentuali (45% vs 37%).
Per quanto riguarda le penicilline ad ampio stretto, al Nord vi è una maggiore prevalenza d'uso, in particolare in Emilia Romagna (22%) e in Friuli Venezia Giulia (19,4%), mentre al Sud l'utilizzo di questi farmaci è più limitato, in particolare in Calabria e in Campania (4,4% e 5,0% rispettivamente). Differenze marcate tra aree geografiche si riscontrano anche per le associazioni di penicilline, con l'Abruzzo che evidenzia una prevalenza d'uso del 30,9%, ovvero tre volte superiore a quella del Friuli Venezia Giulia (11,0%).
Nelle regioni del Sud vi è un maggior ricorso sia alle cefalosporine che ai macrolidi, con valori rispettivamente del 15,3% e 16,3%, rispetto a una media nazionale di 11,5% e 12,1%. Per le cefalosporine la prevalenza d'uso passa da un minimo del 2,9% in Friuli Venezia Giulia a un massimo del 17,3% in Sicilia, mentre per quanto riguarda i macrolidi la variabilità è compresa tra il 6% nella PA di Bolzano e il 21% in Abruzzo (Tabella 2.22).
L'approfondimento per fascia di età evidenzia il maggior livello di esposizione nella fascia compresa tra 2 e 6 anni, in cui un bambino su due riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza sostanziali differenze tra maschi e femmine, per poi ridursi marcatamente nella fascia di età successiva (7-10 anni) e ancora nella fascia 11-13 anni, età in cui si osserva una prevalenza d'uso del 26,4%. Questo andamento sottolinea pertanto la necessità di porre una particolare attenzione all'uso degli antibiotici nei bambini in età prescolare. Il tasso di prescrizione è lievemente superiore nei maschi rispetto alle femmine, a eccezione della fascia di età compresa tra i 7-10 anni (Figura 2.13).

Tabella 2.22 Esposizione ad antibiotici sistemici (J01) nella popolazione pediatrica nel 2019 (convenzionata)

Regioni	Prevalenza d'uso (%)					
	Totale	J01CA	J01CR	J01DB-DC-DD-DE	J01FA	Altro
Piemonte	35,6	9,4	18,8	9,7	8,3	0,8
Valle d'Aosta	27,2	8,1	11,9	6,0	6,8	0,7
Lombardia	40,4	12,8	22,8	9,2	9,7	0,7
PA Bolzano	25,7	4,9	12,5	8,1	6,0	0,3
PA Trento	36,3	6,8	22,3	8,7	9,5	0,9
Veneto	31,0	9,7	13,4	6,9	10,0	0,7
Friuli VG	32,1	19,4	11,0	2,9	6,5	1,2
Liguria	36,2	7,3	19,2	12,3	8,4	0,7
Emilia R.	40,5	22,0	15,7	6,9	9,1	0,8
Toscana	39,4	6,5	25,3	11,1	8,5	0,7
Umbria	43,2	11,1	27,2	9,1	10,6	0,7
Marche	48,8	11,3	27,9	15,5	14,1	1,1
Lazio	42,4	7,3	24,4	12,8	13,0	1,0
Abruzzo	52,3	5,3	30,9	15,9	21,0	1,4
Molise	50,2	8,8	27,8	14,5	16,8	1,5
Campania	44,0	5,0	23,3	15,3	16,2	1,6
Puglia	48,3	12,4	24,6	13,8	17,0	1,3
Basilicata	44,3	10,3	19,3	12,9	15,2	1,6
Calabria	44,0	4,4	23,0	15,3	17,1	1,5
Sicilia	43,9	5,5	20,8	17,3	16,1	1,2
Sardegna	39,0	8,1	21,3	12,1	10,0	0,7
Italia	**40,9**	**9,8**	**21,4**	**11,5**	**12,1**	**1,0**
Nord	37,0	12,9	18,4	8,3	9,2	0,7
Centro	42,4	7,8	25,3	12,4	11,6	0,9
Sud	45,0	6,9	23,2	15,3	16,3	1,4

^ Penicilline ad ampio spettro (J01CA); Associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR); Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE); Macrolidi (J01FA); Altro (tutti gli altri antibiotici non inclusi nei precedenti gruppi)

Figura 2.13 Andamento della prevalenza d'uso e del consumo (prescrizioni) di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI



Il tasso di prescrizione degli antibiotici nel 2019 evidenzia un picco prescrittivo tra i 2 e i 6 anni di età in tutte le aree geografiche, con una media di 1.503 prescrizioni per 1000 bambini e un massimo di 1.599 prescrizioni al Sud. Questi valori si dimezzano nella fascia di età 7-10 anni (media italiana: 812 prescrizioni per 1000 bambini), per poi ridursi ulteriormente negli adolescenti fino ai 13 anni (568 prescrizioni per 1000 bambini). Nelle regioni del Sud e del Centro si registrano tassi di prescrizione superiori rispetto alle regioni del Nord per tutte le fasce di età considerate. Nelle regioni del Sud il consumo totale di antibiotici è del 7% superiore alla media nazionale (1.082 vs 1.013) (Tabella 2.23).

Tabella 2.23 Prescrizione di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e classe di età nel 2019 (convenzionata)

Classe d'età	Prescrizioni per 1000 bambini			
	Nord	Centro	Sud	Totale
0-1	944	1.021	1.039	993
2-6	1.420	1.527	1.599	1.503
7-10	743	872	869	812
11-13	501	598	637	568
Totale	**943**	**1.051**	**1.082**	**1.013**

Se si considera la prevalenza d'uso degli antibiotici nel corso del 2019 per classe terapeutica e area geografica, si osserva un valore maggiore per cefalosporine e macrolidi nelle regioni del Sud (15,3% e 16,3% rispettivamente) rispetto a quelle del Nord e del Centro, mentre le associazioni di penicilline – compresi gli inibitori delle beta-lattamasi – evidenziano il valore maggiore nelle regioni del Centro rispetto alle altre (25,3% rispetto alla media nazionale di 21,4%). Infine, le penicilline si confermano anche per l'anno 2019 la classe di antibiotici maggiormente utilizzata al Nord (12,9%) rispetto al Centro (7,8%) e al Sud (6,9%) (Tabella 2.24).

Tabella 2.24 Prevalenza d'uso di antibiotici sistemici in pediatria per area geografica e classe terapeutica nel 2019 (convenzionata)

Classe terapeutica	Prevalenza d'uso (%)			
	Nord	Centro	Sud	Totale
Penicilline (J01CA-CE-CF)	12,9	7,8	6,9	9,8
Associazioni di penicilline compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR)	18,4	25,3	23,2	21,4
Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE)	8,3	12,4	15,3	11,5
Macrolidi (J01FA)	9,2	11,6	16,3	12,1
Altro	0,7	0,9	1,4	1,0
Totale	**37,0**	**42,4**	**45,0**	**40,8**

Il tasso di prescrizione degli antibiotici per classe terapeutica e area geografica segue un andamento simile a quello osservato per la prevalenza d'uso, facendo rilevare pertanto valori maggiori nelle regioni del Sud per le cefalosporine (291 prescrizioni per 1000 bambini) e i macrolidi (252 prescrizioni per 1000 bambini), nelle regioni del Centro per le associazioni di penicilline (478 prescrizioni per 1000 bambini) e nelle regioni del Nord per le penicilline (274 prescrizioni per 1000 bambini) (Tabella 2.25).

Tabella 2.25 Prescrizione di antibiotici sistemici in pediatria per area geografica e classe terapeutica nel 2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

Classe terapeutica	Prescrizioni per 1000 bambini			
	Nord	Centro	Sud	Totale
Penicilline (J01CA-CE-CF)	274	142	116	194
Associazioni di penicilline compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR)	356	478	398	394
Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE)	161	236	291	221
Macrolidi (J01FA)	139	175	252	185
Altro	13	20	25	19
Totale	**943**	**1.051**	**1.082**	**1.013**

Prendendo in considerazione alcuni indicatori relativi a specifici gruppi di antibiotici, emerge che le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) sono la classe di antibiotici con la più alta percentuale di prescrizione (38,9%, in lieve riduzione rispetto al 39,5% osservato nel 2018), seguite dalle cefalosporine (21,8%, in lieve riduzione rispetto al 22,6% dell'anno precedente) e dai macrolidi (18,3%, valore pressoché stabile rispetto all'anno precedente). Le penicilline ad ampio spettro registrano una percentuale in leggero aumento rispetto all'anno precedente (19,1% vs 17,4%). Va sottolineato come nelle regioni del Nord venga utilizzata in media più amoxicillina rispetto alle altre aree geografiche (rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico pari a 0,8 al Nord; 0,3 al Centro e al Sud) (Tabella 2.26), valori simili a quelli osservati nell'anno precedente.
È utile ricordare che nelle due condizioni cliniche più frequenti nella popolazione pediatrica, faringotonsillite e otite, viene raccomandata l'amoxicillina come farmaco di prima scelta rispetto all'associazione amoxicillina+acido clavulanico. Nell'otite l'aggiunta di acido clavulanico è prevista nei casi severi/complicati e recidivanti, mentre nella forma non complicata e non recidivante il farmaco di scelta dovrebbe essere l'amoxicillina. Le altre classi di antibiotici, per le quali si osservano valori di prescrizione più elevati rispetto alle penicilline, sono invece considerate di seconda scelta.

Tabella 2.26 Indicatori pediatrici relativi a specifiche categorie di antibiotici e *ratio* amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico negli anni 2018 e 2019 (convenzionata) TORNA A SINTESI

Indicatore	Nord		Centro		Sud		Totale	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019
% prescrizioni di penicilline	26,6	29,0	12,1	13,5	10,0	10,7	17,4	19,1
% prescrizioni di associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi	39,0	37,7	46,1	45,5	36,7	36,8	39,5	38,9
% prescrizioni di cefalosporine	17,7	17,1	22,8	22,4	27,7	26,9	22,6	21,8
% prescrizioni di macrolidi	15,0	14,8	16,8	16,7	23,2	23,2	18,5	18,3
ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina +acido clavulanico	0,7	0,8	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5

Gli antibiotici sono i farmaci più prescritti, soprattutto a livello ambulatoriale, nella popolazione pediatrica (*Rapporto OsMed 2019*). Un utilizzo così frequente è in parte dovuto all'elevata incidenza delle malattie infettive in questa fascia d'età (es. infezioni delle alte vie respiratorie come bronchite, faringotonsillite, otite media acuta). Vi possono essere diversi fattori che contribuiscono a un uso eccessivo e spesso inappropriato degli antibiotici nella popolazione pediatrica, tra i quali la difficoltà a effettuare una diagnosi microbiologica dell'infezione, la preoccupazione da parte dei pediatri di una scarsa compliance per

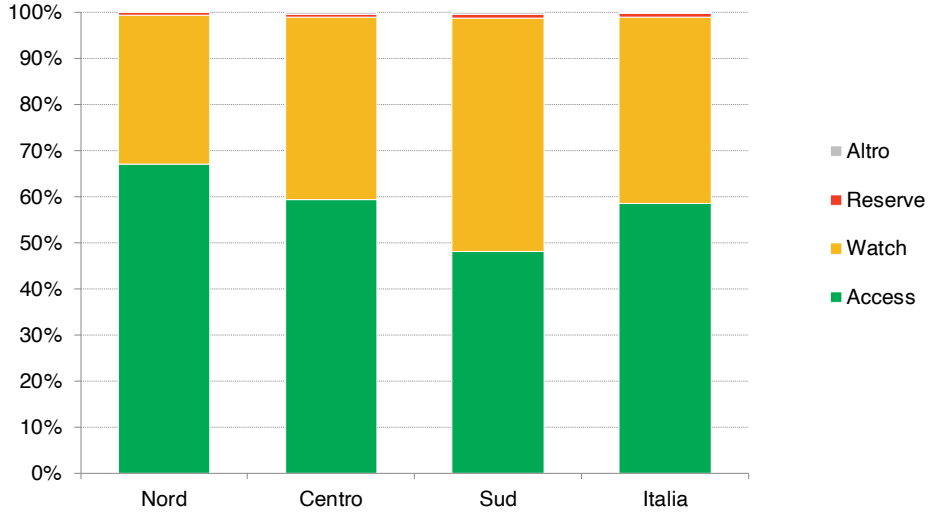
antibiotici che richiedono 2 o 3 somministrazioni giornaliere e infine le pressioni da parte dei genitori, che inducono spesso il pediatra a una scarsa aderenza alle raccomandazioni delle linee guida esistenti (*Moro ML et al, 2009; Clavenna A et al, 2019*; *Klatte JM, 2020*).

Buona parte delle affezioni respiratorie per le quali viene effettuata la prescrizione di antibiotici è a eziologia virale e in genere guarisce spontaneamente entro pochi giorni; secondo le linee guida, in assenza di segni che orientino per un'eziologia batterica e nei casi che lo consentono, è bene ritardare di 2-3 giorni l'inizio di un'eventuale terapia antibiotica (vigile attesa), anche in considerazione di una minore efficacia nel prevenire eventuali complicanze batteriche. In caso di necessità di una terapia antibiotica, il farmaco di prima scelta dovrebbe essere l'amoxicillina, evitando il più possibile il ricorso ad antibiotici di seconda scelta come ad esempio i macrolidi, così come sottolineato dall'OMS nella lista dei farmaci essenziali per uso pediatrico (*7th WHO Model List of Essential Medicines for Children, 2019*).

Dall'analisi della distribuzione delle prescrizioni di antibiotici sistemici nella popolazione pediatrica in Italia nel corso del 2019, in base alla classificazione OMS (*The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use)* emerge, come osservato l'anno precedente, che oltre il 40% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta, con un gradiente crescente da Nord (32,2%) a Sud (50,6%); la prescrizione di antibiotici del gruppo "*Reserve*" per tutte le aree geografiche è, invece, di circa l'1%. Molto limitato è il ricorso ad antibiotici non inclusi nella lista AWaRe dell'OMS (categoria "altro") (Figura 2.14).

Secondo la classificazione dell'OMS la maggior parte delle infezioni del tratto respiratorio dovrebbe essere trattata con antibiotici appartenenti al gruppo "Access", che dovrebbero rappresentare il 60% del consumo totale di antibiotici. Per le altre infezioni un maggiore utilizzo di antibiotici del gruppo "*Watch*" e "*Reserve*" potrebbe essere giustificato solo in contesti ad alta resistenza batterica (*Sharland M et al, 2019*).

Figura 2.14 Distribuzione per area geografica delle prescrizioni di antibiotici sistemici (J01) nella popolazione pediatrica in base alla classificazione AWaRe dell'OMS nel 2019



Le differenze geografiche osservate nel profilo prescrittivo degli antibiotici nella popolazione pediatrica possono essere attribuite a diversi fattori, quali l'epidemiologia delle malattie infettive, le differenze socio-demografiche e culturali dei diversi contesti geografici e, non ultimo, le diverse attitudini prescrittive dei medici. Se a questi fattori si aggiunge l'aumento negli ultimi anni dell'antibiotico-resistenza, un problema globale di salute pubblica, sia per le potenziali conseguenze sulla salute dei pazienti (es. fallimenti terapeutici, prolungamento della durata della malattia, aumento del rischio di complicanze) sia per i costi sociali, appare sempre più chiara la necessità di pianificare interventi di informazione e formazione rivolti sia ai genitori che ai medici prescrittori, allo scopo di promuovere l'uso razionale degli antibiotici nella popolazione pediatrica.

Bibliografia

- Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea Guida Regionale, Marzo 2015 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/09/doss253-faringotonsillite-er.pdf).
- Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Otite media acuta in età pediatrica. Linea Guida Regionale. Marzo 2015 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/09/doss254-otite-media-er.pdf).
- Barbieri E, Donà D, Cantarutti A, et al. Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients. Ital J Pediatr. 2019;45(1):103.
- Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. Arch Dis Child. 2011;96(6):590-5.
- Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, et al. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. BMC Public Health. 2017;17(1):886.
- Klatte JM. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs: Current Perspectives. Pediatric Health Med Ther. 2020;11:245-255.
- Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, et al. "Progetto Bambini a Antibiotici [ProBA]" Regional Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. BMC Pediatr. 2009;9:69.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019. (http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/)
- Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. Antibiotic Collaborative Group. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(6):997-1005.
- Piovani D, Clavenna A, Sequi M, et al. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. J Clin Pharm Ther. 2013;38(5):373-8.
- Sharland M, Gandra S, Huttner B, et al. EML Expert Committee and Antibiotic Working Group. Encouraging AWaRe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use-the new 2019 Essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):1278-1280
- The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2019. (WHO/EMP/IAU/2019.11).
- World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1)

Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi di popolazione

In questa sezione è presentato un approfondimento sul consumo di fluorochinoloni in due sottopopolazioni rilevanti per frequenza di uso inappropriato e profilo di rischio associato: le donne con età compresa tra 20 e 59 anni e gli anziani con età ≥75 anni. Questi gruppi sono prioritari per l'implementazione di azioni di miglioramento finalizzate a ridurre l'uso dei fluorochinoloni, che è uno degli obiettivi di esito del PNCAR 2017-2020.

Nel 2017 il profilo di sicurezza di fluorochinoloni e chinoloni è stato sottoposto a revisione dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), su richiesta dell'autorità tedesca competente. In base alle prove scientifiche disponibili, l'EMA ha concluso che l'uso di tali farmaci è associato a effetti indesiderati gravi a lungo termine, alcuni dei quali già noti. Nel novembre del 2018 è stata quindi chiesta la sospensione dal commercio dei chinoloni e sono state introdotte restrizioni all'uso dei fluorochinoloni *(Procedura EMA/795349/2018)*. Tale raccomandazione è stata successivamente recepita dalle autorità regolatorie nazionali e, in Italia, l'AIFA ad aprile 2019 ha emanato una Nota informativa a tutti gli operatori sanitari (*Nota informativa AIFA 2019*). In base alle nuove raccomandazioni, questi antibiotici devono essere evitati per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta, otite media acuta); per la prevenzione della diarrea del viaggiatore e delle infezioni ricorrenti delle basse vie urinarie; per infezioni non batteriche, come la prostatite non batterica (cronica), e per pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi a un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico. Particolari cautele devono inoltre essere riservate ai gruppi di pazienti a maggior rischio di danni ai tendini quali pazienti anziani (*Alves C et al, 2019*), pazienti in trattamento con corticosteroidi, pazienti con compromissione renale o sottoposti a trapianto di organo solido. Oltre che per i problemi di tossicità, i fluorochinoloni andrebbero utilizzati con moderazione perché potenti induttori della diffusione di resistenze batteriche. A questo proposito, i dati epidemiologici disponibili mostrano come l'Italia, con un alto livello di consumo di fluorochinoloni, sia uno dei Paesi europei con la più alta prevalenza di resistenza a questi antibiotici. Per i suddetti motivi, la riduzione dei consumi di questi farmaci è stata inclusa tra gli obiettivi prioritari del PNCAR.

Le raccomandazioni restrittive di EMA e AIFA, integrate dalle azioni centrali e locali, hanno ottenuto gli effetti previsti dal PNCAR (riduzione del 10% del consumo nel periodo 2016-2020). Si è infatti osservata una flessione statisticamente significativa dei consumi rispetto all'atteso già a partire da novembre 2018 (Figura 2.7). Confrontando il 2019 con l'anno precedente si è registrata una netta riduzione del consumo totale di fluorochinoloni, pari a -27,1% su base nazionale con un gradiente Nord-Sud: -30% al Nord, -27,6% al Centro e -24,6% al Sud (Tabella 2.9). Nel 2019 la prevalenza d'uso nelle donne tra 20 e 59 anni è stata pari al 6,3%, mentre negli over 75 si è raggiunto il 17,3% (Tabelle 2.27 e 2.28). Rispetto al 2018, si registra una diminuzione nella prevalenza d'uso di circa il 25% nelle donne tra 20 e 59 anni e di poco meno del 23% negli over 75; in entrambi i gruppi di popolazione si osserva anche una riduzione dei consumi, pari rispettivamente al 27,6% e al 27,8%. Le regioni del Nord evidenziano un minor livello di uso, sia in termini di prevalenza che di dosi, rispetto alle altre aree geografiche; in particolare la differenza più elevata si registra negli anziani over 75 in cui la prevalenza d'uso è stata del 12,4% rispetto al 18,6% del Centro e al 24,6%

del Sud. Nel confronto tra Regioni si evidenziano significative differenze nell'uso di questi farmaci; ad esempio la Campania mostra una prevalenza d'uso nelle donne tra 20 e 59 anni di oltre tre volte superiore a quella della PA di Bolzano (9,3% vs 2,9%), una differenza simile è rilevabile anche nella popolazione over 75: Campania 28,8% e PA Bolzano 8,1% (Tabelle 2.27 e 2.28). Rispetto alla media nazionale dei consumi, Toscana, Piemonte ed Emilia-Romagna sono le regioni con i decrementi maggiori, mentre nelle Regioni del Centro e del Sud, ad eccezione di Marche e Puglia, sono state osservate variazioni più contenute (Tabelle 2.27 e 2.28).

Nonostante la marcata riduzione del consumo di fluorochinoloni osservata in tutte le Regioni, i dati del 2019 sulla motivazione clinica della prescrizione mostrano ancora un uso inappropriato dei fluorochinoloni per il trattamento della cistite non complicata (Tabella 5.2).

Bibliografia

- Alves C, Mendes D, Marques F.B. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. Meta-Analysis Eur J Clin Pharmacol 2019;75(10):1431-1443.
- European Medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018), 16 November 2018. (https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone).
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Anno 2017. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660 _allegato.pdf).
- Nota Informativa Importante Concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio: Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2019. (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/NII_fluorochinoloni_08.04.2019.pdf/20e6c1f9-0f93-d0a4-9b44-f8889b6e4994).

Tabella 2.27 Fluorochinoloni (J01MA): prevalenza d'uso (%) e consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica nel 2019 e variazione rispetto all'anno precedente nelle donne 20-59 anni TORNA A SINTESI

Regioni	Prevalenza d'uso (%)			DDD/1000 ab *die*		
	2018	2019	Δ% 19-18	2018	2019	Δ% 19-18
Piemonte	7,4	5,1	-30,7	1,6	1,1	-33,5
Val d'Aosta	7,6	5,2	-31,3	1,6	1,1	-32,2
Lombardia	7,1	5,3	-26,1	1,6	1,1	-27,6
Bolzano	3,9	2,9	-25,6	0,8	0,6	-27,9
Trento	7,8	6,2	-21,3	1,8	1,4	-23,8
Veneto	7,1	5,4	-24,5	1,5	1,1	-27,4
Friuli VG	5,1	3,8	-26,8	1,2	0,8	-28,6
Liguria	6,6	4,9	-26,0	1,4	1,0	-28,9
Emilia R.	5,6	3,8	-32,2	1,2	0,8	-33,8
Toscana	7,4	5,0	-31,4	1,5	1,0	-34,8
Umbria	10,7	8,2	-23,5	2,5	1,8	-26,3
Marche	9,7	7,2	-26,3	2,2	1,5	-28,3
Lazio	9,1	7,1	-22,0	2,2	1,6	-25,1
Abruzzo	10,3	8,3	-19,3	2,2	1,7	-22,3
Molise	10,2	8,0	-21,4	2,2	1,6	-24,3
Campania	11,8	9,3	-21,2	2,7	2,0	-25,2
Puglia	10,6	8,1	-23,1	2,4	1,8	-27,0
Basilicata	10,1	8,0	-21,0	2,2	1,7	-23,9
Calabria	9,1	7,3	-19,7	2,0	1,5	-23,6
Sicilia	9,5	7,2	-23,8	2,0	1,5	-26,9
Italia	**8,4**	**6,3**	**-24,7**	**1,9**	**1,3**	**-27,6**
Nord	6,8	4,9	-27,3	1,5	1,0	-29,4
Centro	8,8	6,6	-25,1	2,0	1,4	-27,9
Sud	10,2	7,9	-22,1	2,3	1,7	-25,7

Tabella 2.28 Fluorochinoloni (J01MA): prevalenza d'uso (%) e consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica nel 2019 e variazione rispetto all'anno precedente nella popolazione ≥75 anni TORNA A SINTESI

Regioni	Prevalenza d'uso (%)			DDD/1000 ab *die*		
	2018	2019	Δ% 19-18	2018	2019	Δ% 19-18
Piemonte	18,3	12,9	-29,7	5,1	3,3	-34,8
Val d'Aosta	18,2	12,9	-29,1	5,0	3,4	-32,8
Lombardia	17,4	13,1	-24,9	4,9	3,6	-27,9
Bolzano	9,3	8,1	-12,8	2,3	1,9	-16,5
Trento	19,6	14,1	-28,1	6,0	4,1	-32,2
Veneto	17,7	13,5	-23,5	5,1	3,7	-27,9
Friuli VG	12,1	9,1	-25,1	3,5	2,5	-28,7
Liguria	17,3	13,1	-24,0	4,6	3,3	-28,7
Emilia R.	14,2	10,0	-29,7	3,8	2,5	-33,3
Toscana	21,6	15,4	-29,0	6,1	3,9	-35,0
Umbria	30,0	23,9	-20,4	9,8	7,2	-26,4
Marche	24,4	18,5	-24,3	7,3	5,2	-28,9
Lazio	25,6	20,2	-21,1	8,0	5,9	-26,0
Abruzzo	25,3	20,6	-18,4	7,6	5,8	-23,8
Molise	27,7	22,9	-17,6	8,3	6,4	-23,2
Campania	35,3	28,8	-18,2	12,0	9,1	-24,7
Puglia	29,6	23,0	-22,2	10,1	7,3	-28,0
Basilicata	28,9	23,6	-18,2	9,6	7,5	-21,7
Calabria	32,0	26,8	-16,3	10,5	8,1	-22,7
Sicilia	33,8	27,1	-19,7	11,1	8,3	-25,6
Italia	**22,5**	**17,3**	**-22,9**	**6,9**	**5,0**	**-27,8**
Nord	16,7	12,4	-26,1	4,7	3,3	-29,9
Centro	24,4	18,6	-23,8	7,4	5,2	-28,9
Sud	30,5	24,6	-19,5	10,1	7,5	-25,5

Parte 3

Acquisto privato di antibiotici di fascia A

Nel 2019 il consumo medio giornaliero di antibiotici di classe A acquistati privatamente dai cittadini è stato pari a 3,9 dosi ogni 1000 abitanti, corrispondenti a una spesa pro capite di 2,03 euro. Le regioni del Nord hanno i consumi e la spesa più elevati (4,6 DDD/1000 ab *die* e 2,37 euro pro capite), mentre il Sud registra i livelli più bassi (3,3 DDD/1000 ab *die* e 1,61 euro pro capite) (Tabella 3.1).
Confrontando il 2019 con il 2018, si osserva un incremento dell'acquisto privato sia in termini di consumi (+17,2%) sia di spesa (+19,6%), con un aumento più accentuato al Centro (+24,6%) rispetto al Sud (+18,5%) e al Nord (+17,2%) (Tabella 3.1).
A livello nazionale l'acquisto privato rappresenta il 20% del consumo territoriale di antibiotici (ottenuto sommando il regime di assistenza convenzionata e l'acquisto privato), con ampia variabilità tra aree geografiche: l'acquisto privato incide per il 27,1% nelle regioni del Nord, per il 16,9% al Centro e per il 14,4% al Sud.
Le penicilline sono la categoria che ha registrato i maggiori consumi e spesa (2,5 DDD/1000 ab *die* e 1,02 euro pro capite), con valori più elevati al Nord (2,9 DDD/1000 ab *die* e 1,2 euro pro capite) rispetto al Centro (2,1 DDD/1000 ab *die* e 0,96 euro pro capite) e al Sud (2,0 DDD/1000 ab *die* e 0,79 euro pro capite). All'interno di questa categoria, le associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi, che comprendono amoxicillina/acido clavulanico, sono le molecole più utilizzate (Tabelle 3.2 e 3.3). Seguono i macrolidi, al secondo posto sia per consumi (0,6 DDD/1000 ab *die*) sia per spesa (0,30 euro pro capite) (Tabelle 3.2 e 3.3).
Considerando i consumi dei singoli antibiotici acquistati privatamente, amoxicillina/acido clavulanico risulta il farmaco più utilizzato con 1,6 DDD/1000 ab *die* (Tabella 3.4). La quota di acquisto privato di questo antibiotico rappresenta il 21,9% del suo consumo totale. Amoxicillina/acido clavulanico è al primo posto nell'ambito dell'acquisto privato anche in termini di spesa (0,82 euro pro capite), seguita a distanza da fosfomicina (0,23 euro pro capite) (Tabella 3.5). Tra i primi 10 principi attivi per consumo, oltre ai due già citati, compaiono: due macrolidi (azitromicina e claritromicina), due fluorochinoloni (ciprofloxacina e levofloxacina), una penicillina ad ampio spettro (amoxicillina), una tetraciclina (doxiciclina), una cefalosporina (cefixima) e trimetoprim/sulfametoxazolo (Tabella 3.4).
Gli antibiotici che presentano una maggiore percentuale di consumi riferibili ad acquisto privato sono: doxiciclina (47,8% sul totale dei consumi in ambito territoriale), amoxicillina (41,9%) e trimetoprim/sulfametoxazolo (26,5%) (Tabella 3.4).

Tabella 3.1. Indicatori di consumo (DDD/1000 ab *die*) e spesa (pro capite) di antibiotici sistemici (J01) nel 2019 acquistati privatamente dal cittadino TORNA A SINTESI

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab *die*	3,9	4,6	3,4	3,3
Δ % 2019-2018	17,2	14,4	24,6	18,5
Spesa pro capite	2,03	2,37	1,91	1,61
Δ % 2019-2018	19,6	14,9	27,4	24,6

Tabella 3.2 Antibiotici sistemici (J01): consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 acquistati privatamente dal cittadino

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,2**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**2,5**	**2,9**	**2,1**	**2,0**
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	1,6	2,0	1,6	1,1
Penicilline ad ampio spettro	0,8	0,9	0,5	0,9
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici beta-lattamici	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,1**
Cefalosporine di prima generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Cefalosporine di seconda generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Cefalosporine di terza generazione	0,1	0,2	0,1	0,1
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,1**	**0,1**	**0,1**	**0,1**
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	**0,6**	**0,7**	**0,5**	**0,6**
Lincosamidi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Macrolidi	0,6	0,7	0,5	0,5
Antibatterici aminoglicosidici	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**
Antibatterici chinolonici	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,2**
Altri chinoloni	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Fluorochinoloni	0,2	0,2	0,2	0,1
Altri antibatterici	**0,1**	**0,2**	**0,1**	**0,1**
Altri antibatterici	0,1	0,2	0,1	0,1
Antibatterici glicopeptidici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati imidazolici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Totale	**3,9**	**4,6**	**3,4**	**3,3**

Tabella 3.3 Spesa pro capite di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 acquistati privatamente dal cittadino

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,04**	**0,05**	**0,04**	**0,03**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**1,02**	**1,20**	**0,96**	**0,79**
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	0,83	1,00	0,84	0,58
Penicilline ad ampio spettro	0,17	0,19	0,10	0,20
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	0,02	0,01	0,02	0,02
Altri antibatterici beta-lattamici	**0,25**	**0,28**	**0,22**	**0,22**
Cefalosporine di prima generazione	0,02	0,02	0,03	0,02
Cefalosporine di seconda generazione	0,02	0,02	0,01	0,02
Cefalosporine di terza generazione	0,21	0,24	0,18	0,18
Cefalosporine di quarta generazione	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,02**	**0,03**	**0,01**	**0,03**
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	**0,30**	**0,33**	**0,27**	**0,27**
Lincosamidi	0,01	0,01	0,01	0,02
Macrolidi	0,28	0,32	0,25	0,25
Antibatterici aminoglicosidici	**0,01**	**0,01**	**0,01**	**0,01**
Antibatterici chinolonici	**0,14**	**0,17**	**0,14**	**0,10**
Altri chinoloni	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Fluorochinoloni	0,14	0,17	0,14	0,10
Altri antibatterici	**0,24**	**0,30**	**0,26**	**0,17**
Altri antibatterici	0,24	0,29	0,25	0,15
Antibatterici glicopeptidici	0,01	0,01	0,01	0,01
Derivati imidazolici	<0,005	<0,005	0,01	<0,005
Totale	**2,03**	**2,37**	**1,91**	**1,61**

Tabella 3.4 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica nel 2019 (acquisto privato del cittadino)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud	%* acquisto privato
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	1,6	2,0	1,6	1,1	21,9
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,8	0,9	0,5	0,9	41,9
claritromicina	macrolidi	0,3	0,3	0,2	0,3	12,8
azitromicina	macrolidi	0,3	0,3	0,3	0,2	17,9
doxiciclina	tetracicline	0,2	0,2	0,2	0,2	47,8
fosfomicina	altri antibatterici	0,1	0,2	0,1	0,1	25,0
trimetoprim/ sulfametoxazolo	ass. di sulfonamidi con trimetoprim, incl. i derivati	0,1	0,1	0,1	0,1	26,5
cefixima	cefalosporine di terza generazione	0,1	0,1	0,1	0,1	7,7
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,1	0,1	0,1	0,1	11,0
levofloxacina	fluorochinoloni	0,1	0,1	0,1	0,1	7,7

** % calcolata sul consumo totale della molecola (convenzionata, acquisto privato e acquisti diretti)*

Classificazione AWaRe | **Access** | **Watch** | **Reserve**

Tabella 3.5 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa pro capite per area geografica nel 2019 (acquisto privato del cittadino)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud	% acquisto privato*
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi e	0,82	0,99	0,83	0,57	21,3
fosfomicina	altri antibatterici	0,23	0,29	0,24	0,15	23,7
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,17	0,18	0,09	0,19	41,1
azitromicina	macrolidi	0,15	0,18	0,15	0,11	17,4
claritromicina	macrolidi	0,11	0,11	0,08	0,13	13,1
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,08	0,10	0,09	0,05	10,9
cefixima	cefalosporine di terza generazione	0,08	0,10	0,08	0,05	7,6
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	0,08	0,08	0,06	0,09	5,5
levofloxacina	fluorochinoloni	0,04	0,05	0,04	0,04	6,4
doxiciclina	tetracicline	0,02	0,02	0,02	0,03	46,8

** % calcolata sul consumo totale della molecola (convenzionata, acquisto privato e acquisti diretti)*

Classificazione AWaRe | **Access** | **Watch** | **Reserve**

Parte 4

Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

Le infezioni nosocomiali sono una delle principali complicanze della degenza ospedaliera con forte impatto sulla salute. Le resistenze antimicrobiche aumentano il carico sul sistema sanitario determinando un incremento della durata della degenza, della mortalità e dei costi associati all'assistenza. L'uso inappropriato degli antibiotici favorisce la selezione di ceppi resistenti e la diffusione delle resistenze antimicrobiche (*CDC, 2019; ECDC, 2017; CDC, 2014; McGowan JE Jr, 1983*). Date queste premesse, risulta importante che vi siano azioni centrali e locali finalizzate a promuovere l'uso razionale degli antibiotici attraverso l'implementazione di programmi e di strategie mirate che guidino il clinico alla scelta della molecola appropriata. In questo ambito è fondamentale avere dati sull'uso dei farmaci che permettano di analizzare le tendenze, effettuare confronti e valutare il raggiungimento degli obiettivi definiti.

Il sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, coordinato dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, ha mostrato che in Italia nel 2018 le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici sono risultate più elevate rispetto alla media europea; questi risultati, in linea con quelli degli anni precedenti, sono particolarmente preoccupanti per alcuni microrganismi come *Escherichia coli* (42% di resistenza ai fluorochinoloni e 29% alle cefalosporine di terza generazione) e *Klebsiella pneumoniae* (33% di resistenza combinata ad almeno tre classi di antibiotici). In considerazione della situazione epidemiologica delle resistenze in Italia, la riduzione dell'uso inappropriato degli antibiotici in ospedale (con riferimento ai consumi totali e al consumo di fluorochinoloni) è stata inclusa tra gli obiettivi strategici del PNCAR.

In questa sezione sono presentati i dati di consumo di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche al netto dell'erogazione in distribuzione diretta. I risultati ottenuti forniscono perciò una stima abbastanza accurata dei consumi ospedalieri, poiché includono prevalentemente farmaci utilizzati durante il ricovero ordinario più una quota ridotta relativa ad altri regimi (es. ambulatorio, accessi in *day hospital/day surgery*). I tassi di consumo ospedalieri sono calcolati in DDD per 100 giornate di degenza. Il denominatore è stato ottenuto dal flusso delle schede di dimissione ospedaliera e include le giornate di ricovero in ospedali pubblici in regime ordinario e in *day hospital/day surgery*.

Nel 2019 si è osservato, a livello nazionale, un consumo ospedaliero di antibiotici pari a 77,2 DDD/100 giornate di degenza con una riduzione dello 0,7% rispetto all'anno precedente. Tra le tre aree geografiche considerate, il Centro mostra il valore più elevato di consumi (87,0 DDD/100 giornate di degenza) e il maggior incremento rispetto al 2018 (+4%); il Sud registra invece i consumi più bassi con 73,1 DDD/100 giornate di degenza. La spesa per giornata di degenza fa registrare un dato sovrapponibile a quello del 2018, con le regioni del Centro che fanno rilevare il valore più elevato (5,40 euro per giornata di degenza), superiore del 23% rispetto alla media nazionale (Tabella 4.1).

La Toscana è la regione con un utilizzo e un costo medio per DDD più elevati in confronto alla media nazionale, mentre il Molise utilizza meno farmaci e con un costo minore (Figura 4.1). Estendendo l'analisi al periodo 2016-2019, i consumi ospedalieri hanno mostrato un incremento, sia a livello nazionale sia nelle tre macro-aree del Paese (Tabella 4.2), passando da 70,2 DDD/100 giornate di degenza del 2016 alle 77,2 del 2019 (+9,9%), anche se con andamenti diversificati tra le categorie terapeutiche a maggior utilizzo (Figura 4.2). Tali

risultati non sono coerenti con l'obiettivo stabilito dal PNCAR in ambito ospedaliero, ovvero una riduzione maggiore del 5% del consumo di antibiotici (DDD/100 giornate di degenza) nel 2020 rispetto a 2016.
Nel 2019 la spesa per giornata di degenza relativa agli antibiotici sistemici (J01) è stata pari a 4,38 euro, stabile rispetto al 2018; il Lazio con 6,80 euro è la regione con la spesa più elevata, un valore più che doppio rispetto alla Sardegna (2,93 euro) che è la regione con la spesa per giornata di degenza più bassa. Molise, Abruzzo e Basilicata fanno registrare incrementi rispetto all'anno precedente pari rispettivamente a 31,4%, 19,2% e 16,4% (Tabella 4.3). Gli "Altri antibatterici beta-lattamici" sono la classe con spesa per giornata di degenza più elevata (1,55 euro). Ciò è osservabile in tutte le aree geografiche con il Centro che registra valori più elevati (2,07 euro) rispetto al Sud (1,66 euro) e al Nord (1,31 euro), in quanto include anche alcuni antibiotici di recente introduzione in commercio (Tabella 4.7).

Tabella 4.1 Indicatori di consumo (DDD/100 giornate di degenza) e spesa per giornata di degenza di antibiotici sistemici (J01) nel 2019 (assistenza ospedaliera) TORNA A SINTESI

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/100 giornate di degenza	77,2	76,1	87,0	73,1
Δ % 2019-2018	-0,7	-2,9	4,0	0,3
Spesa per giornata di degenza	4,38	3,91	5,40	4,57
Δ % 2019-2018	-0,2	0,4	-1,1	0,3

Figura 4.1 Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2019 (assistenza ospedaliera)

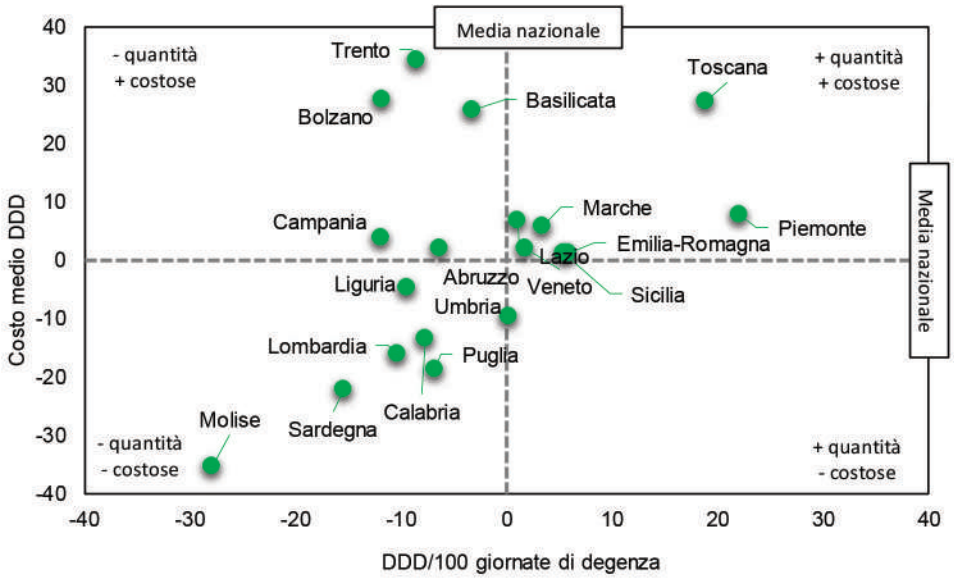


Tabella 4.2 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera)

Regione	2016	2017	2018	2019	Δ% 19-18	Δ% 19-16
Piemonte	83,3	81,9	94,9	86,3	-9,1	3,5
Valle d'Aosta	77,4	76,3	77,3	74,4	-3,7	-3,8
Lombardia	71,2	71,2	69,7	72,7	4,3	2,2
PA Bolzano	57,2	67,6	68,6	66,2	-3,5	15,6
PA Trento	63,1	65,0	71,1	62,2	-12,5	-1,4
Veneto	72,6	76,3	79,1	74,0	-6,5	1,9
Friuli VG	71,8	84,1	81,2	79,9	-1,6	11,3
Liguria	58,0	67,1	70,4	62,0	-12,0	6,8
Emilia R.	67,0	85,9	82,3	82,2	-0,1	22,7
Toscana	88,8	91,0	92,4	90,1	-2,5	1,5
Umbria	67,8	76,6	77,9	80,0	2,8	18,1
Marche	69,6	71,7	80,4	75,4	-6,1	8,4
Lazio	71,1	71,2	78,6	91,8	16,8	29,0
Abruzzo	67,0	72,6	72,8	81,2	11,5	21,2
Molise	52,0	54,6	56,1	68,4	22,0	31,4
Campania	58,0	68,6	68,5	62,1	-9,3	7,1
Puglia	67,4	70,4	72,4	76,1	5,1	13,0
Basilicata	66,9	81,4	75,2	74,1	-1,5	10,8
Calabria	63,7	65,3	71,8	73,5	2,5	15,4
Sicilia	72,9	78,0	81,9	84,0	2,5	15,2
Sardegna	59,5	61,3	65,8	64,7	-1,6	8,8
Italia	**70,2**	**75,3**	**77,7**	**77,2**	**-0,7**	**9,9**
Nord	71,1	76,7	78,4	76,1	-2,9	7,0
Centro	76,7	78,9	83,7	87,0	4,0	13,4
Sud	64,7	70,8	72,9	73,1	0,3	13,0

Obiettivo PNCAR

Riduzione >5% del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2020 rispetto a 2016

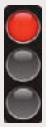


Figura 4.2 Andamento del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per gruppo di antibiotici sistemici nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera)

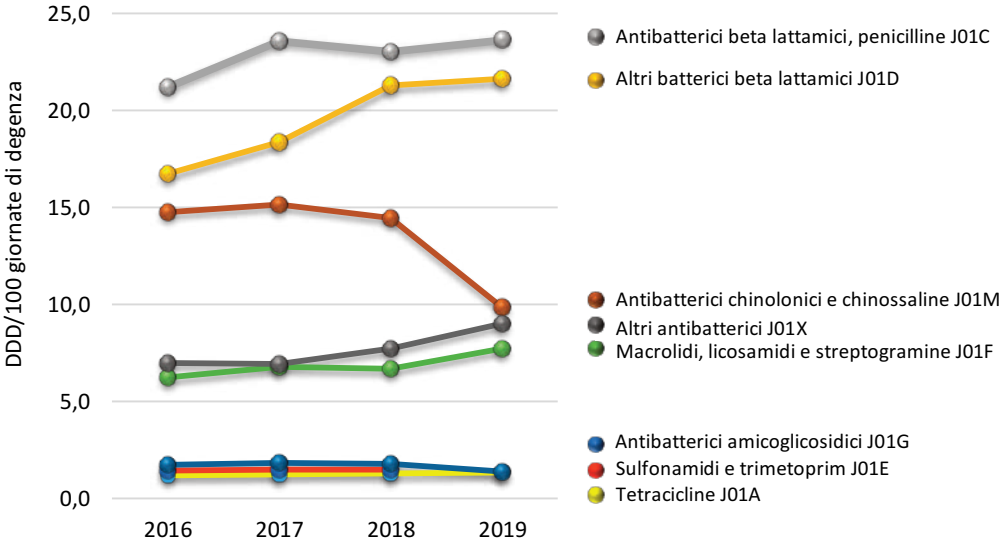


Tabella 4.3 Andamento regionale della spesa per giornata di degenza degli antibiotici sistemici (J01) (assistenza ospedaliera) nel periodo 2016-2019

Regione	2016	2017	2018	2019	Δ% 19-18
Piemonte	4,01	3,93	4,09	3,92	-4,1
Valle d'Aosta	2,89	2,90	3,04	3,15	3,6
Lombardia	3,11	3,34	3,41	3,51	3,0
PA Bolzano	2,57	2,86	2,61	2,51	-3,6
PA Trento	3,52	4,21	4,36	3,73	-14,6
Veneto	4,16	4,70	4,26	4,58	7,5
Friuli VG	3,28	4,13	4,47	4,12	-7,6
Liguria	3,67	3,63	4,05	3,95	-2,5
Emilia R.	3,29	3,83	4,08	4,02	-1,5
Toscana	4,32	4,30	4,61	4,15	-9,8
Umbria	5,58	6,60	7,24	6,38	-11,9
Marche	4,13	5,04	4,95	4,59	-7,1
Lazio	5,20	5,41	5,99	6,80	13,5
Abruzzo	4,39	4,45	4,85	5,78	19,2
Molise	3,21	3,04	4,06	5,33	31,4
Campania	3,89	4,58	4,59	4,11	-10,5
Puglia	5,14	5,67	5,91	5,67	-4,1
Basilicata	3,68	4,14	4,78	5,56	16,4
Calabria	4,15	3,99	4,22	4,37	3,5
Sicilia	3,91	4,37	4,37	4,49	2,9
Sardegna	3,52	4,16	2,75	2,93	6,3
Italia	**3,93**	**4,30**	**4,39**	**4,38**	**-0,2**
Nord	3,52	3,84	3,90	3,91	0,4
Centro	4,75	5,08	5,46	5,40	-1,1
Sud	4,12	4,58	4,56	4,57	0,3

Come già evidenziato a livello territoriale, anche in ambito ospedaliero l'uso dei fluorochinoloni si è notevolmente ridotto a seguito della pubblicazione delle raccomandazioni restrittive di EMA e AIFA, passando dalle 14,4 DDD/100 giornate di degenza del 2018 alle 10 DDD del 2019 (-30,8%). Tale riduzione consente di raggiungere l'obiettivo stabilito dal PNCAR (riduzione maggiore del 10% del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di fluorochinoloni nel 2020 rispetto a 2016, sebbene si registri una marcata variabilità regionale; si va, infatti, da una riduzione minima del 6,1% in Friuli Venezia Giulia a una massima del 54,9% in Liguria (Tabella 4.4).

La situazione è diversa per i carbapenemi, antibiotici verso i quali gli enterobatteri (in particolare *K. peumoniae ed Enterobacter spp*.) hanno sviluppato resistenza. Per questi farmaci si osserva un aumento dei consumi rispetto al 2018 pari al 10,1% a livello nazionale, con un gradiente Nord-Sud e un'ampia variabilità tra regioni; si va dalle 0,14 DDD/100 giornate di degenza del Friuli Venezia Giulia alle 5,02 DDD della Sicilia (Tabella 4.5). Gli incrementi osservati sono in parte spiegati dalla necessità di utilizzare i carbapenemi per il trattamento di infezioni causate da microrganismi multi-resistenti agli antibiotici (MDR). Questi dati suscitano preoccupazione, visto l'impatto dell'uso di questi antibiotici sulla ulteriore diffusione delle resistenze. Gli enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) infatti, oltre a causare infezioni difficili da trattare, hanno un forte potenziale epidemico, favorito dalla presenza di pazienti colonizzati asintomatici che restano fonte di trasmissione per periodi di tempo molto lunghi.

Le associazioni di penicilline (inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi) con 22,3 DDD sono la categoria a maggior consumo ospedaliero nel 2019 e nel complesso rappresentano i due terzi del totale dei consumi ospedalieri a livello nazionale (Tabella 4.6); seguono poi le cefalosporine di terza generazione (14,2 DDD), i fluorochinoloni (10 DDD) e i macrolidi (7,7 DDD). L'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico e il ceftriaxone continuano a essere, anche nel 2019, i principi attivi più utilizzati, seguiti dall'associazione piperacillina/tazobactam. Quest'ultima è anche il farmaco con il costo per DDD più elevato (10,70 euro). Tra i primi dieci principi attivi per consumo sono presenti due penicilline, due cefalosporine, due fluorochinoloni, due macrolidi, il metronidazolo e il meropenem (Tabelle 4.8 e 4.9).

Tabella 4.4 Fluorochinoloni (J01MA): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera)

Access	Watch	Reserve
-	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina	-

Regione	2016	2017	2018	2019	Δ% 19-18	Δ% 19-16
Piemonte	17,6	15,7	19,2	9,5	-50,7	-46,2
Valle d'Aosta	18,2	18,9	15,4	11,0	-28,8	-39,8
Lombardia	14,3	13,8	12,7	9,0	-29,1	-37,2
PA Bolzano	12,3	13,7	14,1	8,7	-38,4	-29,2
PA Trento	11,3	12,4	11,7	8,5	-27,2	-24,7
Veneto	14,4	15,4	14,6	10,1	-30,9	-29,6
Friuli VG	9,9	9,8	9,2	8,7	-6,1	-12,0
Liguria	12,3	13,9	16,1	7,2	-54,9	-41,0
Emilia R.	9,9	11,3	8,8	7,5	-14,9	-24,4
Toscana	19,4	18,9	14,4	8,6	-40,3	-55,7
Umbria	12,6	15,3	14,9	10,8	-27,4	-14,3
Marche	15,1	15,1	14,5	11,4	-21,2	-24,3
Lazio	13,3	12,1	12,2	10,5	-14,3	-21,2
Abruzzo	15,5	14,6	13,6	11,3	-17,1	-26,9
Molise	12,7	12,5	13,6	11,2	-17,6	-12,0
Campania	15,7	17,1	15,4	10,6	-31,3	-32,5
Puglia	16,8	17,5	16,4	11,1	-32,4	-34,2
Basilicata	17,7	21,3	19,5	14,0	-28,6	-21,0
Calabria	16,8	17,6	17,7	13,8	-22,1	-17,5
Sicilia	20,0	20,9	19,4	14,6	-25,0	-27,1
Sardegna	9,9	10,1	14,4	8,9	-38,1	-9,7
Italia	**14,8**	**15,1**	**14,4**	**10,0**	**-30,8**	**-32,3**
Nord	13,5	13,7	13,4	8,9	-34,0	-34,3
Centro	15,7	15,4	13,6	10,0	-26,9	-36,3
Sud	16,4	17,3	16,7	11,9	-28,3	-27,1

Obiettivo PNCAR
riduzione >10% del consumo ospedaliero di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016

Tabella 4.5 Carbapenemi (J01DH): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera)

Access	Watch	Reserve
-	cilastatina/imipenem, ertapenem, meropenem	-

Regione	2016	2017	2018	2019	Δ% 19-18
Piemonte	1,75	1,01	3,03	3,55	16,9
Valle d'Aosta	1,05	0,16	1,41	1,59	12,5
Lombardia	0,55	0,33	0,29	1,08	270,3
PA Bolzano	0,52	0,44	0,24	0,78	229,6
PA Trento	1,40	0,46	2,44	2,45	0,8
Veneto	2,77	2,28	3,70	3,68	-0,8
Friuli VG	0,76	0,46	0,26	0,14	-45,5
Liguria	0,62	0,45	0,43	0,67	57,1
Emilia R.	1,44	1,67	2,28	2,17	-4,4
Toscana	0,69	0,77	0,70	0,58	-17,3
Umbria	2,56	3,31	4,53	2,68	-40,8
Marche	0,68	0,91	0,76	1,27	66,1
Lazio	2,89	3,09	3,71	4,53	22,2
Abruzzo	1,72	1,03	1,56	2,29	46,7
Molise	1,16	0,51	0,53	1,92	262,2
Campania	0,89	2,80	3,88	3,60	-7,3
Puglia	1,42	1,63	2,32	2,01	-13,2
Basilicata	0,27	1,70	1,64	3,08	88,0
Calabria	1,42	1,17	0,64	1,10	71,7
Sicilia	2,29	3,06	4,81	5,02	4,4
Sardegna	1,75	2,51	1,35	1,90	40,0
Italia	**1,46**	**1,59**	**2,22**	**2,45**	**10,1**
Nord	1,34	1,06	1,77	2,10	18,2
Centro	1,71	1,93	2,24	2,31	3,4
Sud	1,49	2,28	2,98	3,14	5,3

Tabella 4.6 Antibiotici sistemici (J01): consumo (DDD/100 giornate di degenza) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (assistenza ospedaliera) TORNA A SINTESI

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**1,4**	**1,2**	**1,8**	**1,3**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**24,0**	**27,8**	**24,6**	**17,0**
Penicilline ad ampio spettro	1,5	1,7	1,4	1,3
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	0,1	0,2	0,1	<0,05
Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	22,3	25,9	23,1	15,7
Altri antibatterici beta-lattamici	**22,0**	**19,5**	**25,2**	**24,2**
Cefalosporine di prima generazione	4,5	4,1	5,3	4,7
Cefalosporine di seconda generazione	0,3	0,4	0,3	0,1
Cefalosporine di terza generazione	14,2	12,5	16,7	15,8
Cefalosporine di quarta generazione	0,3	0,2	0,4	0,3
Monobattami	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Carbapenemi	2,4	2,1	2,3	3,1
Altre cefalosporine e penemi	0,2	0,2	0,2	0,2
Sulfonamidi e trimetoprim	**1,5**	**1,7**	**1,7**	**1,1**
Macrolidi e lincosamidi	**7,8**	**7,5**	**9,9**	**7,2**
Macrolidi	7,7	7,3	9,8	7,0
Lincosamidi	0,1	0,2	0,1	0,1
Antibatterici aminoglicosidici	**1,4**	**1,2**	**1,8**	**1,6**
Antibatterici chinolonici	**10,0**	**8,9**	**10,0**	**11,9**
Fluorochinoloni	10,0	8,9	10,0	11,9
Altri chinolonici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	**9,1**	**8,4**	**11,9**	**8,8**
Antibatterici glicopeptidici	2,9	2,7	3,2	3,1
Polimixine	0,4	0,1	0,5	0,7
Derivati imidazolici	2,6	2,0	4,1	2,8
Derivati nitrofuranici	0,2	0,3	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	3,1	3,3	4,1	2,2
Totale	**77,2**	**76,1**	**87,0**	**73,1**

Tabella 4.7 Spesa per giornata di degenza per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2019 (assistenza ospedaliera) TORNA A SINTESI

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	**0,21**	**0,10**	**0,33**	**0,32**
Amfenicoli	**<0,005**	**<0,005**	**<0,005**	**<0,005**
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	**0,99**	**1,17**	**0,93**	**0,72**
Penicilline ad ampio spettro	0,08	0,11	0,08	0,04
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	0,01	0,01	0,01	0,00
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	0,00	0,01	0,00	0,00
Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	0,90	1,05	0,84	0,68
Altri antibatterici beta-lattamici	**1,55**	**1,31**	**2,07**	**1,66**
Cefalosporine di prima generazione	0,15	0,15	0,18	0,15
Cefalosporine di seconda generazione	0,02	0,04	0,01	0,01
Cefalosporine di terza generazione	0,64	0,48	1,00	0,69
Cefalosporine di quarta generazione	0,05	0,04	0,06	0,05
Monobattami	0,02	0,01	0,02	0,02
Carbapenemi	0,32	0,28	0,35	0,37
Altre cefalosporine e penemi	0,36	0,32	0,44	0,38
Sulfonamidi e trimetoprim	**0,02**	**0,02**	**0,04**	**0,02**
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	**0,09**	**0,06**	**0,08**	**0,13**
Macrolidi	0,08	0,06	0,08	0,12
Lincosamidi	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Antibatterici aminoglicosidici	**0,09**	**0,06**	**0,13**	**0,12**
Antibatterici chinolonici	**0,09**	**0,07**	**0,10**	**0,11**
Fluorochinoloni	0,09	0,07	0,10	0,11
Altri chinolonici	<0,005	<0,005	<0,005	

Altri antibatterici	**1,35**	**1,13**	**1,73**	**1,49**
Antibatterici Glicopeptidici	0,47	0,33	0,59	0,64
Polimixine	0,12	0,05	0,14	0,22
Derivati imidazolici	0,02	0,02	0,03	0,03
Derivati nitrofuranici	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Altri antibatterici	0,74	0,73	0,96	0,60
Totale	**4,38**	**3,91**	**5,40**	**4,57**

Tra i primi 10 principi attivi a maggior spesa per giornata di degenza, sono comprese molecole più recenti e/o di uso frequente in terapia o in profilassi chirurgica. Ai primi 5 posti si collocano piperacillina+tazobactam, daptomicina, ceftazidima+avibactam, teicoplanina e ceftolozano+tazobactam (Tabella 4.10). Tra i primi dieci principi attivi per spesa, quelli che hanno un costo per DDD superiore ai 200 euro sono ceftazidima+avibactam, che rappresenta la sostanza a maggior variazione di spesa rispetto al 2018 (+78,4%, Tabella 4.12) e ceftolozano+tazobactam. Quest'ultima associazione è indicata per il trattamento di infezioni di patogeni multi-resistenti (Tabella 4.11).

Tabella 4.8 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/100 giornate di degenza) per area geografica nel 2019 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	ATC IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	15,5	18,4	15,7	10,4
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	11,3	9,6	13,4	12,8
piperacillina/ tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	6,3	7,0	7,1	4,8
levofloxacina	fluorochinoloni	6,3	5,8	5,9	7,4
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	4,4	3,9	5,3	4,7
claritromicina	macrolidi	4,0	2,9	5,6	4,9
azitromicina	macrolidi	3,7	4,4	4,2	2,1
ciprofloxacina	fluorochinoloni	3,5	2,7	3,9	4,5
metronidazolo	derivati imidazolici	2,6	2,0	4,1	2,8
meropenem	carbapenemi	1,9	1,7	1,6	2,4

Classificazione AWaRe Access Watch Reserve

Tabella 4.9 Costo medio per DDD dei primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/100 giornate di degenza) per area geografica nel 2019 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	ATC IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	1,18	1,26	0,98	1,11
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	0,96	0,98	0,90	0,99
piperacillina/ tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	10,70	11,10	9,38	10,90
levofloxacina	fluorochinoloni	0,89	0,78	1,14	0,93
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	3,47	3,69	3,46	3,17
claritromicina	macrolidi	1,04	0,67	0,55	1,76
azitromicina	macrolidi	1,08	0,90	1,14	1,68
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,78	0,74	0,74	0,85
metronidazolo	derivati imidazolici	0,95	0,95	0,77	1,11
meropenem	carbapenemi	8,59	8,23	8,18	9,19

Tabella 4.10 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa (per giornata di degenza) per area geografica nel 2019 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	ATC IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
piperacillina/ tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	0,68	0,77	0,66	0,52
daptomicina	altri antibatterici	0,50	0,54	0,67	0,32
ceftazidima/ avibactam	cefalosporine di terza generazione	0,40	0,25	0,77	0,44
teicoplanina	antibatterici glicopeptidi	0,34	0,22	0,40	0,52
ceftolozano/ tazobactam	altre cefalosporine e penemi	0,24	0,22	0,31	0,24
tigeciclina	tetracicline	0,20	0,10	0,32	0,32
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	0,18	0,23	0,15	0,12
meropenem	carbapenemi	0,16	0,14	0,13	0,22
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	0,15	0,14	0,18	0,15
fosfomicina	altri antibatterici	0,15	0,11	0,21	0,18

Classificazione AWaRe Access Watch Reserve

Tabella 4.11 Costo medio per DDD dei primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa per area geografica nel 2019 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
piperacillina/ tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	10,70	11,10	9,38	10,90
daptomicina	altri antibatterici	38,39	36,76	38,41	44,12
ceftazidima/ avibactam	cefalosporine di terza generazione	244,22	244,22	244,22	244,22
teicoplanina	antibatterici glicopeptidi	19,73	19,17	17,75	21,28
ceftolozano/ tazobactam	altre cefalosporine e penemi	231,49	229,98	232,09	233,39
tigeciclina	tetracicline	36,10	27,71	38,57	41,02
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	1,18	1,26	0,98	1,11
meropenem	carbapenemi	8,59	8,23	8,18	9,19
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	3,47	3,69	3,46	3,17
fosfomicina	altri antibatterici	21,07	15,01	19,59	41,71

Tabella 4.12 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) a maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente: confronto 2019-2018 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Spesa per giornata di degenza	Δ% 19-18
ceftazidima/avibactam	cefalosporine di terza generazione	0,40	78,4
ceftarolina	altre cefalosporine e penemi	0,06	70,7
ceftobiprolo	altre cefalosporine e penemi	0,06	57,0
ampicillina	penicilline ad ampio spettro	0,07	50,9
fosfomicina	altri antibatterici	0,15	46,3
claritromicina	macrolidi	0,04	41,5
ampicillina/sulbactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	0,04	40,1
metronidazolo	derivati inidazolici	0,02	38,6
ceftolozano/tazobactam	altre cefalosporine e penemi	0,24	33,4
dalbavancina	antibatterici glicopeptidici	0,10	31,6

Classificazione AWaRe Access Watch Reserve

L'utilizzo dei principi attivi rilevanti per la terapia di infezioni causate da microrganismi MDR è passato dalle 14,6 DDD/100 giornate di degenza del 2018 (*OsMed Antibiotici, 2018*) alle 16,8 DDD del 2019 (+15,1%), che rappresentano il 21,8% del consumo ospedaliero (Tabella 4.13). Le regioni del Centro hanno un utilizzo di circa il 12% superiore alla media nazionale (18,7 DDD) mentre al Sud si riscontra un livello di uso inferiore del 4% (16,1 DDD). Gli antibatterici glicopeptidici sono la categoria a maggior consumo, mentre gli "Altri antibatterici" sono quella con la spesa più elevata (0,58 euro per giornata di degenza), in particolare nelle regioni del Centro (0,74 euro) (Tabella 4.14). La vancomicina, sostanza attiva nei confronti dei cocchi e bacilli gram-positivi, compreso *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, è la molecola con la più elevata variazione (+33%) rispetto al 2018, seguita dalla daptomicina (+30%), che è usata principalmente per le infezioni causate da microrganismi Gram positivi MDR, come ad esempio *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (*OsMed Antibiotici, 2018*).

Tabella 4.13 Consumi (DDD/100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici (J01) maggiormente rilevanti per le forme MDR per area geografica e IV/V livello ATC nel 2019 (assistenza ospedaliera) TORNA A SINTESI

Livello ATC IV/V	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline				
tigeciclina	0,6	0,4	0,8	0,8
Ass. di penicilline (incl. gli inibitori delle beta-lattamasi)				
piperacillina/tazobactam	6,3	7,0	7,1	4,8
Cefalosporine terza generazione	**1,3**	**1,2**	**1,3**	**1,4**
ceftazidima/avibactam	0,2	0,1	0,3	0,2
ceftazidima	1,1	1,1	1,0	1,2
Cefalosporine quarta generazione				
cefepime	0,3	0,2	0,4	0,3
Carbapenemi				
meropemen	1,9	1,7	1,6	2,4
Altre cefalosporine e penemi	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,2**
ceftarolina	0,1	<0,05	0,1	0,1
ceftobiprolo	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ceftolozano/tazobactam	0,1	0,1	0,1	0,1
Antibatterici glicopeptidici	**2,9**	**2,7**	**3,2**	**3,1**
teicoplanina	1,7	1,2	2,2	2,5
vancomicina	1,2	1,6	1,0	0,6
Polimixine				
colistimetato	0,4	0,1	0,5	0,7
Aminoglicosidi				
amikacina	0,6	0,5	0,7	0,6

segue

continua Tabella 4.13

Livello ATC IV/V	Italia	Nord	Centro	Sud
Altri antibatterici	**2,4**	**2,5**	**3,0**	**1,8**
daptomicina	1,3	1,5	1,7	0,7
linezolid	1,1	1,1	1,2	1,1
Totale	**16,8**	**16,5**	**18,7**	**16,1**

Tabella 4.14 Spesa per giornata di degenza per gli antibiotici sistemici maggiormente rilevanti per le forme MDR per area geografica e IV/V livello ATC nel 2019 (assistenza ospedaliera)

Livello ATC IV/V	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline				
tigeciclina	0,20	0,10	0,32	0,32
Ass. di penicilline (incl. gli inibitori delle beta-lattamasi)				
piperacillina/tazobactam	0,68	0,77	0,66	0,52
Cefalosporine terza generazione	**0,50**	**0,36**	**0,86**	**0,54**
ceftazidima/avibactam	0,40	0,25	0,77	0,44
ceftazidima	0,10	0,10	0,09	0,10
Cefalosporine quarta generazione				
cefepime	0,05	0,04	0,06	0,05
Carbapenemi				
meropemen	0,16	0,14	0,13	0,22
Altre cefalosporine e penemi	**0,36**	**0,32**	**0,44**	**0,38**
ceftarolina	0,06	0,04	0,07	0,09
ceftobiprolo	0,06	0,06	0,06	0,05
ceftolozano/tazobactam	0,24	0,22	0,31	0,24
Antibatterici glicopeptidici	**0,37**	**0,26**	**0,42**	**0,54**
teicoplanina	0,34	0,22	0,40	0,52
vancomicina	0,03	0,03	0,03	0,02
Polimixine				
colistimetato	0,12	0,05	0,14	0,22
Aminoglicosidi				
amikacina	0,01	0,01	0,01	0,01
Altri antibatterici	**0,58**	**0,61**	**0,74**	**0,42**
daptomicina	0,50	0,54	0,67	0,32
linezolid	0,08	0,08	0,08	0,10
Totale	**3,03**	**2,65**	**3,79**	**3,22**

Classificazione AWaRe | Access | Watch | Reserve

Bibliografia

- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. (www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html)
- CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. (https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf)
- ECDC. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. 2017. (https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf)
- McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. Rev Infect Dis 1983;5;10033-48.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Anno 2017. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660 _allegato.pdf).
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

Drug Resistance Index

Il *Drug Resistance Index* (DRI), combinando in un'unica misura il consumo di antibiotici e la resistenza ai farmaci, rappresenta un utile indicatore di sintesi per quantificare il problema dell'antibioticoresistenza in uno specifico contesto assistenziale. Difatti, il DRI aggrega la resistenza a più classi di farmaci in un'unica misura composita per una determinata specie batterica o un determinato tipo di infezione (*Laxminarayan R et al, 2011; Patrick DM et al, 2015; Klein EY et al, 2019*).

Per il calcolo dell'indice sono stati utilizzati i dati di consumo e di resistenza relativi al 2019 per quattro patogeni gram-negativi (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter species*) e quattro gram-positivi (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*), rilevanti in termini di salute pubblica. Per *E. coli* e *K. pneumoniae* è stato anche valutato l'andamento tra il 2019 e il 2018. Il DRI è stato calcolato separatamente per ciascun microrganismo, moltiplicando la proporzione del consumo di ciascuna delle classi di antibiotici considerate per la proporzione di tutti gli isolati testati resistenti a quella classe. I dati sul consumo di antibiotici, espressi in DDD (*Defined Daily Dose*), si riferiscono alle erogazioni ospedaliere (flusso informativo sul consumo ospedaliero, CO) effettuate nel corso dell'anno. Le informazioni sulle resistenze derivano dai laboratori ospedalieri di microbiologia clinica distribuiti su tutto il territorio nazionale che afferiscono alla rete AR-ISS, sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza coordinato dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità. L'obiettivo della sorveglianza è descrivere frequenza e andamento delle resistenze in un selezionato gruppo di patogeni isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti) associate all'assistenza sanitaria o acquisite in ambito comunitario. La copertura nazionale, che per il 2019 è stata del 41%, rappresenta la proporzione dei giorni di ospedalizzazione in un anno, ottenuti dalle SDO (Schede di dimissione ospedaliera), per gli ospedali partecipanti alla sorveglianza rispetto al totale delle strutture in Italia.

Per calcolare il DRI di ogni regione è stata utilizzata la seguente formula:

$$DRI = \sum p^{t}_{k} q^{t}_{k}$$

dove p^{t}_{k} è la proporzione di resistenza del patogeno alla classe di farmaco k al tempo t, e q^{t}_{k} è la proporzione del consumo della classe di farmaco k al tempo t. Il risultato del calcolo è un valore compreso tra 0 e 100, dove 0 indica assenza di problemi derivanti dalle resistenze agli antibiotici mentre 100 indica il massimo livello di problematicità.

Il DRI è stato calcolato per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, due patogeni gram-negativi appartenenti alla famiglia degli enterobatteri, per *Pseudomonas aeruginosa* patogeno opportunista e una delle principali cause di infezione nei pazienti ospedalizzati immunocompromessi e per *Acinetobacter species*. In Italia questi patogeni sono caratterizzati da alte percentuali di resistenze agli antibiotici. Le classi di antimicrobici considerate sono state: aminopenicilline, cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi, penicilline e fluorochinoloni. Per quanto riguarda i patogeni gram-positivi sono stati considerati *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*

faecalis ed *Enterococcus faecium*. *S. aureus* è un importante patogeno dell'uomo e può causare sia infezioni lievi della cute che infezioni gravi quali polmoniti, meningiti, endocarditi e osteomieliti; *S. pneumoniae* (o pneumococco) è il più frequente agente eziologico delle infezioni respiratorie batteriche a livello comunitario, soprattutto in bambini, anziani e pazienti immunocompromessi; *E. faecalis* ed *E. faecium* sono considerati tra i più importanti patogeni ospedalieri (*PNCAR 2017-2020*).

Le classi di antibiotici valutate sono state: penicilline resistenti alle beta-lattamasi, cefalosporine di seconda generazione, penicilline sensibili alle beta-lattamasi, penicilline sensibili alle beta-lattamasi, aminoglicosidi (alto dosaggio), carbapenemi e glicopeptidi. Nelle Tabelle 4.15 e 4.16 sono elencate le combinazioni patogeno-antibiotico prese in esame per il calcolo del DRI.

Tabella 4.15 Antibiotici considerati per batteri gram-negativi

Categoria/Sostanza	ATC	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	A. species
Aminopenicilline					
ampicillina	J01CA01	X			
Cefalosporine di terza generazione					
cefotaxime	J01DD01	X	X		
ceftriaxone	J01DD04	X	X		
ceftazidime	J01DD02	X	X	X	
Carbapenemi					
imipenem	J01DH51	X	X	X	X
meropenem	J01DH02	X	X	X	X
ertapenem	J01DH03	X	X		
Aminoglicosidi					
amikacina	J01GB06	X	X	X	X
gentamicina	J01GB03	X	X	X	X
Penicilline					
piperacillina+tazobactam	J01CR05			X	
Fluorochinoloni					
ciprofloxacina	J01MA02	X	X	X	X
levofloxacina	J01MA12	X	X	X	X

Tabella 4.16 Antibiotici considerati per batteri gram-positivi

Categoria/Sostanza	ATC	*S. aureus*	*S. pneumoniae*	*E. faecalis*	*E. faecium*
Meticillina					
oxacillina	J01CF04	X			
Cefalosporine di seconda generazione					
cefoxitina	J01DC01	X			
Penicilline ad ampio spettro					
ampicillina	J01CA01			X	X
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi					
penicillina	J01CE01		X		
Macrolidi					
eritromicina	J01FA01		X		
Aminoglicosidi (alto dosaggio)					
streptomicina	J01GA01			X	X
gentamicina	J01GB03			X	X
Glicopeptidi					
vancomicina	J01XA01			X	X

Il valore del DRI per *E. coli* e *K. pneumoniae* presenta un'ampia variabilità territoriale con un livello medio inferiore nelle regioni del Nord mentre in quelle del Sud si riscontra invece un maggior livello per entrambi i patogeni. In confronto all'anno precedente Lombardia, PA di Bolzano, Friuli Venezia Giulia e Calabria sono le regioni con la maggior riduzione e Liguria e Molise sono quelle con l'incremento più elevato (Figure 4.3 e 4.5).

Analogo andamento, anche se con differenze decisamente inferiori, è presente per *Pseudomonas aeruginosa;* per quanto concerne *Acinetobacter species*, in alcune regioni del Centro-Sud il DRI si attesta a valori intorno al 90% (Figura 4.5).

Tra i batteri gram-positivi vi è una maggiore omogeneità regionale per *S. aureus, P. Aeruginosa* e *S. pneumoniae*. Per quest'ultimo patogeno va tenuto conto che nelle regioni del Sud non è stato possibile calcolare il DRI per mancanza del dato di resistenza o per la mancata rilevazione dei consumi di penicillina ed eritromicina in ambito ospedaliero. Infine, nelle aree del Centro-Nord si osservano valori elevati per *E. faecium.*

Nella lettura del *Drug Resistance Index* va tenuto presente che sia l'uso degli antibiotici che i tassi di resistenza possono determinare il valore dell'indicatore: perciò il DRI aumenta maggiormente in presenza di una classe di farmaci con un'elevata percentuale di resistenza associata a una rilevante proporzione dei consumi. Ad esempio, per *E. coli* e *K. Pneumoniae* vi è una maggiore resistenza ai fluorochinoloni, seguita dalle cefalosporine di terza generazione; entrambe sono anche le categorie a maggior utilizzo. Tuttavia, il valore del DRI per *K. pneumoniae* è più elevato in quanto si osservano valori medi di resistenza più alti rispetto a *E. coli*. I tassi di resistenza e l'elevato ricorso ai fluorochinoloni spiegano quasi interamente il maggior livello del DRI di *P. aeruginosa* e *A. species* nelle regioni del Centro-Sud, così come l'uso e la resistenza ai macrolidi (eritromicina) determinano il valore di *S. pneumoniae* e quelle agli aminoglicosidi il tasso di *E. faecalis* e *E. faecium*. Con alcune eccezioni, la differenza tra le regioni sembra essere maggiormente influenzata dai diversi tassi di resistenza piuttosto che da un diverso *pattern* nel consumo ospedaliero degli antibiotici. Sono stati recentemente evidenziati alcuni limiti del DRI, tra cui quello di non tener conto dell'effettiva esposizione agli antibiotici; infatti l'utilizzo delle varie classi di molecole viene misurato come percentuale sul totale dei consumi e non come consumo effettivo (*Vandenbroucke-Grauls et al., 2019*). È pertanto importante sottolineare che il DRI può essere un valido strumento di comunicazione a disposizione dei *policy makers* per porre all'attenzione il problema delle resistenze antimicrobiche e per monitorare il tipo di antibiotici prescritti in relazione alle resistenze osservate, mentre non è una buona misura dell'uso appropriato degli antibiotici. Per una valutazione qualitativa dell'uso è infatti necessario considerare altri indicatori quali le prescrizioni in relazione alla diagnosi.

Figura 4.3 Distribuzione del DRI di *Escherichia coli* per regione nel 2018-2019

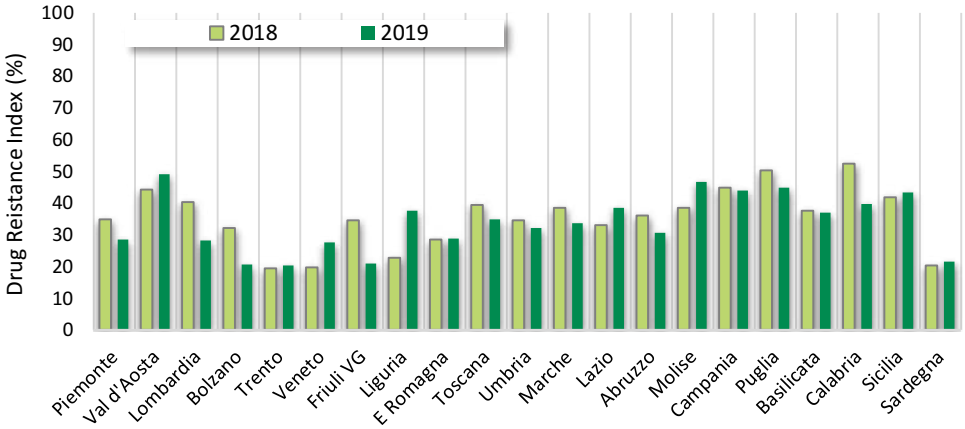


Figura 4.4 Distribuzione del DRI di *Klebsiella pneumoniae* per regione nel 2018-2019

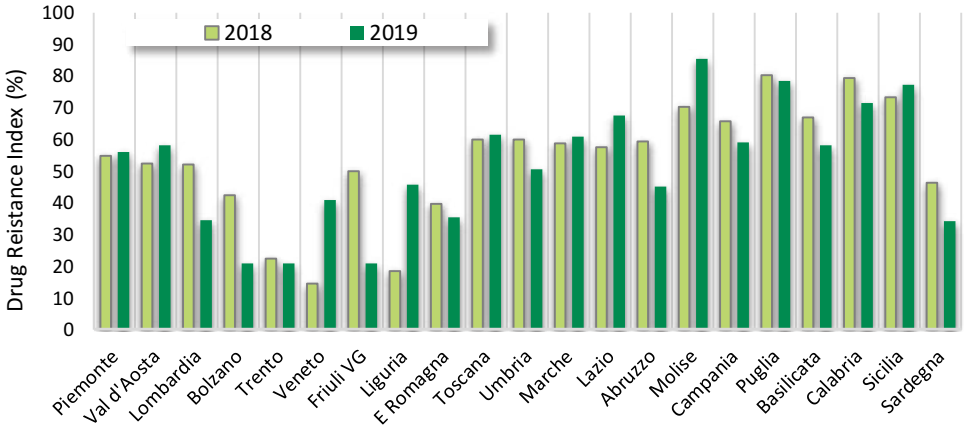


Figura 4.5 Distribuzione del DRI di *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter species* nel 2019

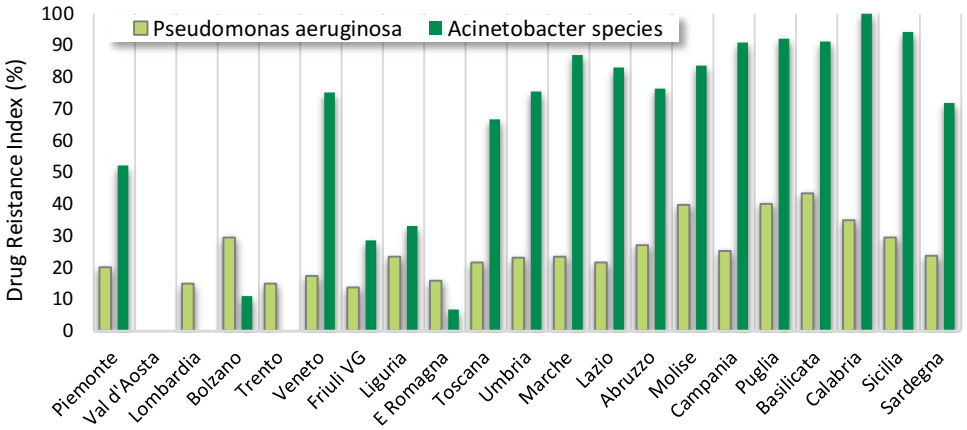


Figura 4.6 Distribuzione del DRI di *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* nel 2019

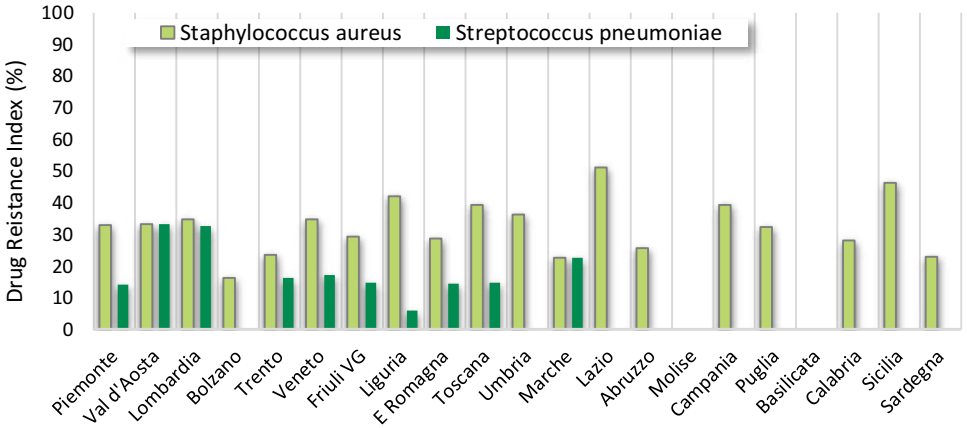
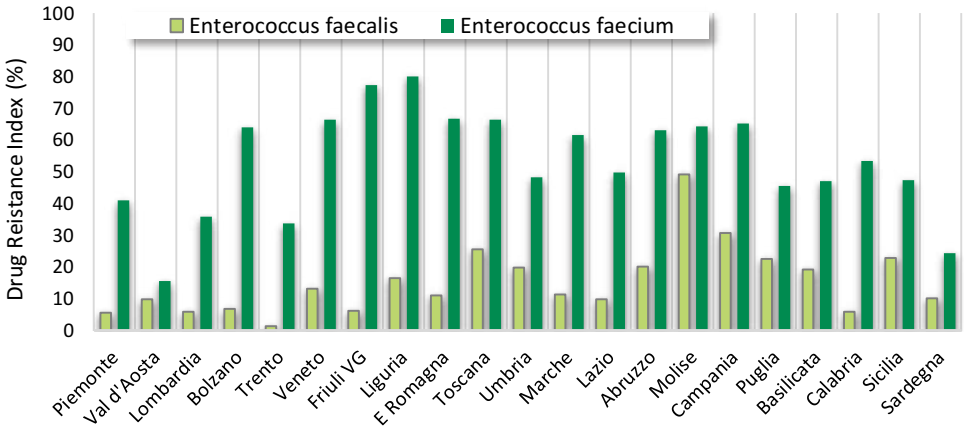


Figura 4.7 Distribuzione del DRI di *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* nel 2019



Bibliografia

- Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. BMJ Open 2011;1(2).
- Patrick DM, Chambers C, Purych D, Chong M, George D, Marra F. Value of an aggregate index in describing the impact of trends in antimicrobial resistance for Escherichia coli. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26(1):33-8.
- Klein EY, Tseng KK, Pant S, Laxminarayan R. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. BMJ Glob Health 2019;4(2)].
- Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)
- Vandenbroucke-Grauls CMJE, Kahlmeter G, Kluytmans J, et al. The proposed Drug Resistance Index (DRI) is not a good measure of antibiotic effectiveness in relation to drug resistance. BMJ Glob Health. 2019;4(4):e001838. 8

Parte 5

Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici

"Health Search" nasce nel 1998 come unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Uno dei principali obiettivi di Health Search è tracciare i percorsi assistenziali dei Medici di Medicina Generale (MMG) italiani attraverso la raccolta sistematica di tutte le informazioni cliniche relative ai loro pazienti. In quest'ottica, una rete di MMG distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale fa confluire verso Health Search/IQVIA Longitudinal Patient Database (Health Search/IQVIA LPD) tutte le informazioni relative a informazioni demografiche, diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica, prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità. Queste informazioni, adeguatamente analizzate, consentono di fotografare lo stato di salute di una popolazione e di individuare gli indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci. Health Search/IQVIA LPD, pertanto, rappresenta una fonte di dati clinici utile per diversi attori della scena sanitaria nazionale e internazionale, quali MMG, epidemiologi, amministratori sanitari, operatori della salute, ricercatori e autorità sanitarie (AIFA, AGENAS, Ministero della Salute, OCSE, FDA, EMA). Infatti, Health Search/IQVIA LPD è impiegato da tempo per sviluppare indicatori di appropriatezza prescrittiva, intesi come "elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche e utilizzati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza". Essi hanno un ruolo centrale nei programmi di miglioramento della performance in sanità e sono frequentemente utilizzati a livello aziendale per il monitoraggio di interventi atti al miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.
Sulla base della rispondenza a una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati, per il presente Rapporto sono stati selezionati 800 MMG "validati" e attivi al 2019. I dati presentati si riferiscono, pertanto, a una popolazione complessiva di 1.000.365 pazienti di età maggiore di 14 anni che sono risultati vivi e registrati nelle liste dei MMG al 31 dicembre 2019.
È importante ricordare che Health Search/IQVIA LPD è un database dinamico sottoposto a un aggiornamento annuale della popolazione di riferimento sulla base di criteri qualitativi di imputazione dei dati. Tale aggiornamento può comportare lievi variazioni nei valori, anche rispetto ai dati riportati nei rapporti e nelle pubblicazioni degli anni precedenti.

Per quanto concerne l'utilizzo di antibiotici in Italia, una quota rilevante, pari a circa l'80-90%, viene prescritta dai MMG. La Medicina Generale rappresenta, pertanto, il fulcro per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il setting su cui è importante agire per migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Tutto ciò è di fondamentale importanza sia per il controllo della spesa sanitaria, sia per ridurre i rischi connessi alla salute pubblica. Difatti, l'uso non appropriato di antibiotici, oltre a esporre i soggetti a inutili rischi derivanti dai lori effetti collaterali, comporta rilevanti problematiche cliniche derivanti dal possibile sviluppo di resistenze.
Nell'ottica di migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, diverse strategie sono state testate, e, attualmente, quelle basate sulla prescrizione elettronica con invio di una giustificazione scritta della prescrizione, oppure quelle basate sul confronto fra colleghi, si sono mostrate efficaci nel ridurre le prescrizioni inappropriate (*O'Sullivan JW et al, 2016; Meeker D et al, 2016*).

Le principali ragioni clinico-patologiche per le quali più frequentemente si riscontra un uso inappropriato di antibiotici nella popolazione adulta sono le infezioni acute delle vie respiratorie (IAR) e le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie. Ogni anno circa la metà della popolazione è colpita da almeno un episodio di IAR, rappresentando circa il 75% degli interventi medici nella stagione invernale, oltre a essere una delle principali cause di morbilità e di mortalità a livello globale. Nel 2017, circa 2,5 milioni di persone sono decedute a causa di polmonite, per un tasso di mortalità a livello italiano di 7,1 per 100.000 abitanti. Inoltre, le polmoniti e bronchiti rappresentano, rispettivamente, il 20% e il 13% delle cause di morte dei soggetti sopra i 55 anni a "rischio elevato" (*GBD 2017*).
Considerando che oltre l'80% delle IAR ha un'eziologia virale e che, pertanto, gli antibiotici non sono solitamente indicati per il loro trattamento, emerge la possibilità di individuare macro indicatori di un uso non corretto degli antibiotici nella popolazione adulta in carico alla Medicina Generale.
Innanzitutto, si può considerare inappropriato l'uso di qualunque antibiotico a seguito di una diagnosi di influenza, raffreddore comune o laringotracheite acuta, così come l'impiego di fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta.
Anche l'impiego di macrolidi, seppure indicati nel trattamento di faringiti di natura batterica, è potenzialmente inappropriato come prima linea di trattamento della faringite e tonsillite acuta a causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenze. Pertanto, il grado di inappropriatezza per questa classe non è da considerarsi analogo a quello dei fluorochinoloni e cefalosporine (*NICE Guideline [NG120], [NG139] 2019*).
Inoltre, nel caso delle cefalosporine iniettive e, soprattutto, dei fluorochinoloni, il ricorso a tali antibiotici è da considerarsi generalmente inappropriato nei pazienti con bronchite acuta, in assenza di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive. Tuttavia, se la bronchite acuta riguarda soggetti anziani e/o con alto grado di severità di BPCO, l'impiego di beta-lattamici orali e/o macrolidi può essere indicato al fine di prevenire sovra-infezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti. In questo specifico contesto clinico, nonché in soggetti ad alto rischio di fallimento terapeutico, può essere indicato il trattamento con fluorochinoloni (levofloxacina) previa valutazione specialista anche relativamente alle possibili problematiche di sicurezza nell'uso di tale classe (*NICE guideline [NG115] 2019*).
Per quanto riguarda le infezioni delle vie urinarie (IVU), queste costituiscono l'infezione batterica più frequente nella popolazione femminile: circa il 60% delle donne ne soffre almeno una volta nella propria vita, e di queste un quarto mostra episodi ricorrenti di tale infezione. In generale, le IVU si possono distinguere in "infezioni acute non complicate" e"infezioni complicate". In particolare, per quanto riguarda le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie, queste sono rappresentate da episodi di cistite che si verificano in donne in età premenopausa prive di anomalie strutturali o funzionali del tratto urinario e senza comorbosità rilevanti. La causa principale in circa il 75-95% dei casi è l'*Escherichia coli*. Per quanto riguarda gli uomini, tali infezioni si verificano solitamente in età pediatrica o nei soggetti anziani (*Flores-Mireles AL et al, 2015*).
Difatti, se le IVU complicate necessitano di una terapia eziologica basata su un esame colturale e condotta per un periodo prolungato, le IVU non complicate richiedono un trattamento empirico per la durata massima di tre giorni (7 giorni in caso di gravidanza). Pertanto, nel trattamento della cistite semplice è da considerarsi inappropriato l'uso in

prima linea di qualsiasi antibiotico appartenente alla classe di fluorochinoloni; tali farmaci difatti andrebbero impiegati solo quando il trattamento di prima linea dovesse risultare inefficace, o dovessero sussistere condizioni che non ne consentano l'impiego (*NICE guideline [NG109], 2019; Kang CI et al, 2018; Anger J et al, 2019; Bonkat G et al, 2018*).

Bibliografia

- Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urol. 2019;202(2):282-289.
- Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. EAU Guidelines on Urological infections 2018. In European Association of Urology Guidelines. (https://uroweb.org/guideline/urological- infections/#1)
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269-84
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018.
- Kang CI, Kim J, Park DW, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. Infect Chemother. 2018;50(1):67-100.
- Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(6):562-70.
- National Institute for Health and Care Excellence. Cough (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG120] 2019 (https://www.nice.org.uk/guidance/ng120).
- National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (hospital-acquired): Antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG139]. NICE Guidel 2019. (https://www.nice.org.uk/guidance/ng139).
- National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract act infection (lower): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG109]. Nice 2018. (https://www.nice.org.uk/guidance/ng109).
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management._NICE guideline [NG115] Nice 2019. (https://www.nice.org.uk/guidance/ng115)
- O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, et al. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD011360

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di patologia infettiva delle vie respiratorie:** numero di pazienti con diagnosi di malattia infettiva delle vie respiratorie (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite/tonsillite, bronchite in assenza di asma e BPCO) **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore]**.
- **Prevalenza di cistite non complicata nelle donne in età premenopausale**: numero di donne con diagnosi di cistite **[numeratore],** sul totale delle donne assistibili con <65 anni e senza diabete mellito **[denominatore]**.
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici (qualsiasi categoria) nelle patologie infettive delle prime vie respiratorie:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici **[numeratore],** sul totale dei pazienti con diagnosi di patologie infettive delle prime vie respiratorie **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonici, macrolidi o cefalosporine nella faringite e tonsillite acuta:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici fluorochinolonici, macrolidi o cefalosporine **[numeratore],** sul totale dei pazienti con diagnosi di faringite/tonsillite acuta **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonici o cefalosporine iniettive nella bronchite non complicata:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici fluorochinolonici o cefalosporine iniettive **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con bronchite in assenza di asma e BPCO **[denominatore]**.
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonici come prima linea nella cistite non complicata:** numero di donne in trattamento con antibiotici fluorochinolonici **[numeratore]**, sul totale delle donne <65 anni senza diabete mellito di tipo 2 e con diagnosi di cistite non complicata **[denominatore]**.

Per ogni indicatore di prevalenza d'uso inappropriato è stata calcolata la variazione rispetto alla stima ottenuta per l'anno precedente (Δ% 2019-2018). In tutti gli indicatori le ragioni d'uso degli antibiotici sono associate alla prescrizione dello specifico antibiotico (i.e. indicazione d'uso).

Nel 2019 la prevalenza di patologie infettive delle alte vie respiratorie nella popolazione assistibile dei MMG è risultata pari al 2,3% per l'influenza, al 2,3% per la faringite/tonsillite, all'1,4% per la laringotracheite, all'1,1% per la bronchite acuta senza diagnosi di asma o BPCO e allo 0,7% per i raffreddori comuni (Tabella 5.1). Tali prevalenze non possono essere considerate esaustive delle singole patologie, in quanto questi disturbi non sempre richiedono il ricorso al proprio MMG; a ciò si aggiunge che frequentemente questi disturbi sono riscontrati dal MMG durante la visita domiciliare, con mancata registrazione nel database. Nonostante tali limiti, osservando la distribuzione delle prevalenze delle infezioni delle alte vie respiratorie, si nota come queste interessino maggiormente le donne e le fasce d'età più giovani, con la sola eccezione della bronchite acuta che, invece, interessa maggiormente le fasce d'età più avanzate.
Per quanto riguarda il versante urologico, la prevalenza di cistite non complicata è risultata pari al 2,1% della popolazione femminile di età inferiore ai 65 anni e senza diabete mellito di tipo 2, con una prevalenza di malattia maggiore nelle regioni del Sud Italia (2,7%), rispetto a quelle del Centro (1,8%) e del Nord (1,7%) (Tabella 5.1). Inoltre, prendendo in considerazione le donne di età inferiore ai 50 anni e senza diabete mellito di tipo 2, la prevalenza di cistite non complicata è stata pari al 2,0% (Nord: 1,6%; Centro: 1,7%; Sud: 2,5%).
L'impiego inappropriato di antibiotici supera il 25% in tutte le condizioni cliniche studiate, a eccezione della bronchite acuta. In particolare, nel 2019 il 31,3% dei soggetti con diagnosi di affezioni virali delle prime vie respiratorie (influenza, raffreddore, laringotracheite acuta) ha ricevuto una prescrizione di antibiotico. L'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine e macrolidi per il trattamento della faringite o tonsillite acuta è avvenuto nel 29,9% dei soggetti con queste diagnosi. È opportuno tenere in considerazione che per alcuni di questi soggetti, in particolare quelli trattati con macrolidi, non è possibile affermare con certezza che il trattamento ricevuto fosse inappropriato, in quanto nell'indicatore misurato non è stata valutata la linea di trattamento (prima o seconda scelta). L'impiego inappropriato di cefalosporine iniettive o fluorochinoloni per il trattamento di bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO è stato pari al 22,8%. Da un confronto con i dati del 2018 è possibile osservare come tutti i tassi d'inappropriatezza d'uso degli antibiotici siano in calo; ad esempio, l'impiego inappropriato degli antibiotici per la bronchite acuta si è ridotto del 23,5%. Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile (ad eccezione che per la bronchite acuta) e negli individui di età avanzata. Infine, la quota d'impiego inappropriato di fluorochinoloni in terapia di prima linea per la cistite non complicata è stata pari al 25,5% delle donne con età inferiore ai 65 anni e senza diabete mellito di tipo 2, con stime maggiori al Sud (28,2%), seguito dal Centro (26,5%) e dal Nord (20,9%) e con una forte diminuzione della quota di inappropriatezza del 25,4% rispetto al 2018. La prevalenza d'uso inappropriato di fluorochinoloni per tale patologia nelle donne di età <50 anni e senza diabete mellito di tipo 2 è risultata del 23,9% (Nord: 19,7%, Centro: 26,2%, Sud e Isole: 25,8%) (Tabella 5.2).

Tabella 5.1 Prevalenza di pazienti con patologie infettive nella popolazione assistibile

	Prevalenza %					
	Influenza	**Raffreddore comune**	**Laringo-tracheite**	**Faringite Tonsillite**	**Bronchite acuta°**	**Cistite non complicata***
Analisi geografica						
Nord	3,1	0,7	1,4	2,3	1,2	1,7
Centro	2,1	0,7	1,1	2,2	1,0	1,8
Sud	1,5	0,7	1,6	2,4	1,1	2,7
Analisi per genere						
Maschi	2,3	0,6	1,1	2,1	1,0	-
Femmine	2,3	0,8	1,7	2,5	1,3	2,1
Analisi per età						
≤24	2,0	0,8	1,1	3,8	0,5	2,3
25-34	2,6	0,7	1,0	2,9	0,5	1,9
35-44	3,2	0,8	1,3	3,1	0,8	1,8
45-54	3,1	0,7	1,5	2,2	1,0	2,2
55-64	2,8	0,8	1,7	2,1	1,3	2,4
65-74	1,2	0,7	1,8	1,8	1,7	-
≥75	0,7	0,6	1,2	1,1	1,8	-
Totale	**2,3**	**0,7**	**1,4**	**2,3**	**1,1**	**2,1**

° senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta
** solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2*
La prevalenza di Cistite non complicata per pazienti donne età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 2,0% (Nord: 1,6%, Centro: 1,7%, Sud e Isole: 2,5%)

Tabella 5.2 Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive nel 2019

	Prevalenza d'uso inappropriato							
	Antibiotici *(qualsiasi categoria)*		**FLU, CEF e MAC**		**CEF-I e FLU**		**FLU**	
	Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta		**Faringite e Tonsillite acuta**		**Bronchite acuta°**		**Cistite non complicata***	
	%	**Δ% 2019-2018**	**%**	**Δ% 2019-2018**	**%**	**Δ% 2019-2018**	**%**	**Δ% 2019-2018**
Analisi geografica								
Nord	26,7	-3,3	27,0	-5,6	14,6	-26,3	20,9	-35,9
Centro	29,7	-15,4	25,6	-12,3	21,5	-26,4	26,5	-28,0
Sud	39,4	-3,2	35,0	1,4	33,3	-20,9	28,2	-17,8
Analisi per genere								
Maschi	28,9	-5,9	28,8	-5,3	23,2	-20,8	-	
Femmine	33,3	-4,9	30,8	-1,6	22,5	-25,5	25,5	-25,4
Analisi per età								
≤24	29,0	-9,7	29,8	-2,9	9,1	-24,8	16,8	-40,8
25-34	24,8	-8,1	28,3	2,9	15,0	-26,1	22,5	-30,3
35-44	26,3	-7,4	26,9	-9,1	16,8	-24,0	27,2	-17,3
45-54	27,8	-4,8	29,8	-1,7	19,3	-27,7	27,7	-19,9
55-64	31,7	-4,2	31,2	-6,6	21,8	-28,1	27,7	-27,1
65-74	43,8	-2,9	33,9	1,2	26,4	-20,0	-	-
≥75	44,4	-2,6	33,7	-1,2	29,6	-20,2	-	-
Totale	**31,3**	**-5,4**	**29,9**	**-3,2**	**22,8**	**-23,5**	**25,5**	**-25,4**

CEF: cefalosporine; CEF-I: cefalosporine iniettive; MAC: macrolidi; FLU: fluorochinoloni

° senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta

** solo donne con età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2*

La prevalenza di uso inappropriato di fluorochinoloni per cistite non complicata per pazienti donne età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 23,9% (Nord: 19,7%, Centro: 26,2%, Sud: 25,8%)

Parte 6

Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici

In Europa il consumo degli antibiotici è monitorato dalla Rete Europea di Sorveglianza del Consumo degli Antimicrobici (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*, ESAC-Net) coordinata dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*).
Ogni anno l'ESAC-Net raccoglie in un database centrale europeo denominato "*TESSy*", gestito dall'ECDC, i dati di consumo di antimicrobici per uso sistemico (ATC J01) a livello territoriale e ospedaliero trasmessi dai Paesi dell'Unione Europea (UE), dello Spazio Economico Europeo (SEE) e dal Regno Unito. I dati che provengono dai sistemi di sorveglianza nazionali sono espressi come numero di DDD per 1.000 abitanti *die*, utilizzando come riferimento la popolazione Eurostat, sia per quanto riguarda l'ambito territoriale che quello ospedaliero. Le informazioni raccolte vengono utilizzate per calcolare degli indicatori di consumo che possano essere di supporto ai singoli Paesi nel monitoraggio dei progressi raggiunti nell'ambito della promozione di un uso appropriato degli antibiotici.
Per il 2019 un totale di trenta Paesi, ventisette Stati membri dell'UE, due Paesi SEE (Islanda e Norvegia) e il Regno Unito, hanno fornito i dati nazionali di consumo di antibiotici per uso sistemico tramite il sistema TESSy. Per tutti i Paesi i consumi in ambito territoriale sono stati riportati separatamente da quelli ospedalieri, a eccezione di Cipro e Repubblica Ceca, per i quali sono riportati senza distinzione i consumi totali (territoriale e ospedaliero). Per Austria, Germania e Islanda sono disponibili solo i dati di consumo in ambito territoriale ma non quelli ospedalieri. Il Leichtenstein non ha trasmesso i dati di consumo per il 2019 (dati disponibili in TESSy alla data del 5 novembre 2020).
In ambito territoriale il consumo medio di antibiotici nei Paesi UE/SEE è stato di 18 DDD per 1.000 abitanti die; il valore più basso è stato osservato per l'Olanda (8,7 DDD), mentre quello più alto per la Grecia (32,4 DDD). L'Italia si pone al di sopra della media UE/EEA (al nono posto) con un consumo pari a 19,8 DDD per 1.000 abitanti *die* (Tabella e Figura 6.1). Prendendo in considerazione i consumi delle diverse classi di antibiotici (ATC III livello), l'Italia registra consumi superiori alla media europea principalmente per macrolidi e lincosamidi (4,06 DDD/1000 ab *die* dell'Italia vs 2,84 DDD della media UE/SEE) e per gli antibatterici beta-lattamici, penicilline (9,2 DDD Italia vs 8,0 DDD media UE/SEE); differenze inferiori si osservano per i chinoloni (1,99 DDD Italia vs 1,27 DDD media UE/SEE), per le sulfonamidi e trimetoprim (0,88 DDD Italia vs 0,58 DDD media UE/SEE) e per gli altri antibatterici beta-lattamici (2,27 DDD Italia vs 2 DDD media UE/SEE).
Nel settore ospedaliero il consumo medio di antibiotici per uso sistemico nei Paesi UE/SEE è stato di 1,8 DDD per 1.000 abitanti *die*, andando da un valore minimo di 0,8 DDD dell'Olanda a un massimo di 2,5 DDD della Gran Bretagna. L'Italia si pone lievemente al di sopra della media UE/EEA (al sesto posto) con un consumo pari a 1,9 DDD per 1.000 abitanti *die* (Tabella e Figura 6.2). Prendendo in considerazione i consumi delle diverse classi di antibiotici (ATC III livello), l'Italia registra consumi superiori alla media europea principalmente per i chinoloni (0,256 DDD/1000 ab *die* dell'Italia vs 0,174 DDD della media UE/SEE), sulfonamidi e trimetoprim (0,137 DDD Italia vs 0,063 DDD media UE/SEE) e macrolidi e lincosamidi (0,205 DDD/1000 ab *die* dell'Italia vs 0,155 DDD della media UE/SEE); differenze inferiori si osservano, ad esempio, per gli altri antibatterici beta-lattamici (0,460 DDD Italia vs 0,396 DDD media UE/SEE).
In conclusione, nel 2019 il consumo territoriale in Italia si è mantenuto superiore rispetto alla media europea, mentre quello ospedaliero è allineato alla media, sebbene si registri un

consumo maggiore per alcune categorie quali i chinoloni, sulfonamidi e trimetoprim e per gli altri antibatterici beta-lattamici.

Bibliografia

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Consumption database (ESAC-Net) 2019 (https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database)
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Surveillance System (TESSy) online 2019 (https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy)

Tabella 6.1. Consumo (DDD/1000 ab *die*) territoriale di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello nel 2019

Paesi EU/ EEAtry	Tetracicline (J01A)	Antibatterici beta-lattamici, penicilline (J01C)	Altri antibatterici beta-lattamici (J01D)	Sulfonamidi e trimetoprim (J01E)	Macrolidi e lincosamidi (J01F)	Aminoglicosidi (J01G)	Chinoloni (J01M)	Altri antibatterici (J01X)	Totale (J01)
Austria	0,32	4,7	1,39	0,22	2,13	0,015	0,73	0,36	9,9
Belgio	1,86	9,8	1,20	0,21	3,50	0,011	0,57	2,60	19,8
Bulgaria	1,68	5,4	4,28	0,78	4,01	0,140	2,76	0,01	19,1
Croazia	0,93	7,9	2,55	0,49	2,79	0,004	1,36	0,92	16,9
Cipro*	3,79	9,7	6,40	0,19	3,18	0,076	5,82	0,95	30,1
Rep. Ceca*	2,00	6,0	2,54	0,90	3,60	0,087	0,69	1,09	16,9
Danimarca	1,48	8,9	0,03	0,58	1,43	0,017	0,37	0,61	13,4
Estonia	1,35	3,7	1,19	0,41	2,33	0,006	0,65	0,56	10,2
Finlandia	2,98	4,3	1,78	1,07	0,63	0,009	0,47	1,30	12,6
Francia	3,20	13,3	1,28	0,43	2,81	0,026	1,21	0,45	23,3
Germania	1,56	4,0	2,36	0,51	1,83	0,012	0,63	0,51	11,4
Grecia	3,04	11,0	7,59	0,32	6,60	0,062	3,04	0,80	32,4
Ungheria	1,13	4,6	2,06	0,44	2,79	0,010	1,93	0,30	13,3
Islanda	5,14	8,4	0,54	2,36	1,40	0,010	0,56	1,12	19,5
Irlanda	2,99	10,0	1,17	1,00	3,86	0,021	0,55	1,40	21,0
Italia	**0,56**	**9,2**	**2,27**	**0,88**	**4,06**	**0,021**	**1,99**	**0,74**	**19,8°**
Latvia	2,24	4,6	0,62	0,78	2,13	0,015	0,85	0,74	12,0
Lituania	1,42	6,3	1,34	0,01	2,11	0,014	0,82	1,28	13,3
Lussemburgo	2,04	8,3	2,75	0,31	3,29	0,014	1,57	1,45	19,8
Malta	1,74	6,7	2,86	0,41	4,24	0,032	1,89	0,55	18,7
Olanda	1,83	2,8	0,03	0,46	1,45	0,017	0,67	1,40	8,7
Norvegia	2,71	5,7	0,05	0,72	0,87	0,011	0,28	3,28	13,6
Polonia	2,16	6,4	3,51	0,52	3,92	0,024	1,35	4,34	22,2
Portogallo	0,86	9,1	1,64	0,37	3,12	0,002	1,54	1,29	17,9
Romania	0,87	11,3	4,58	0,82	3,09	0,045	3,12	0,18	24,0
Slovacchia	1,68	4,8	4,86	0,46	4,58	0,015	1,47	0,07	18,0
Slovenia	0,54	6,7	0,39	0,63	1,73	0,007	0,99	0,49	11,5

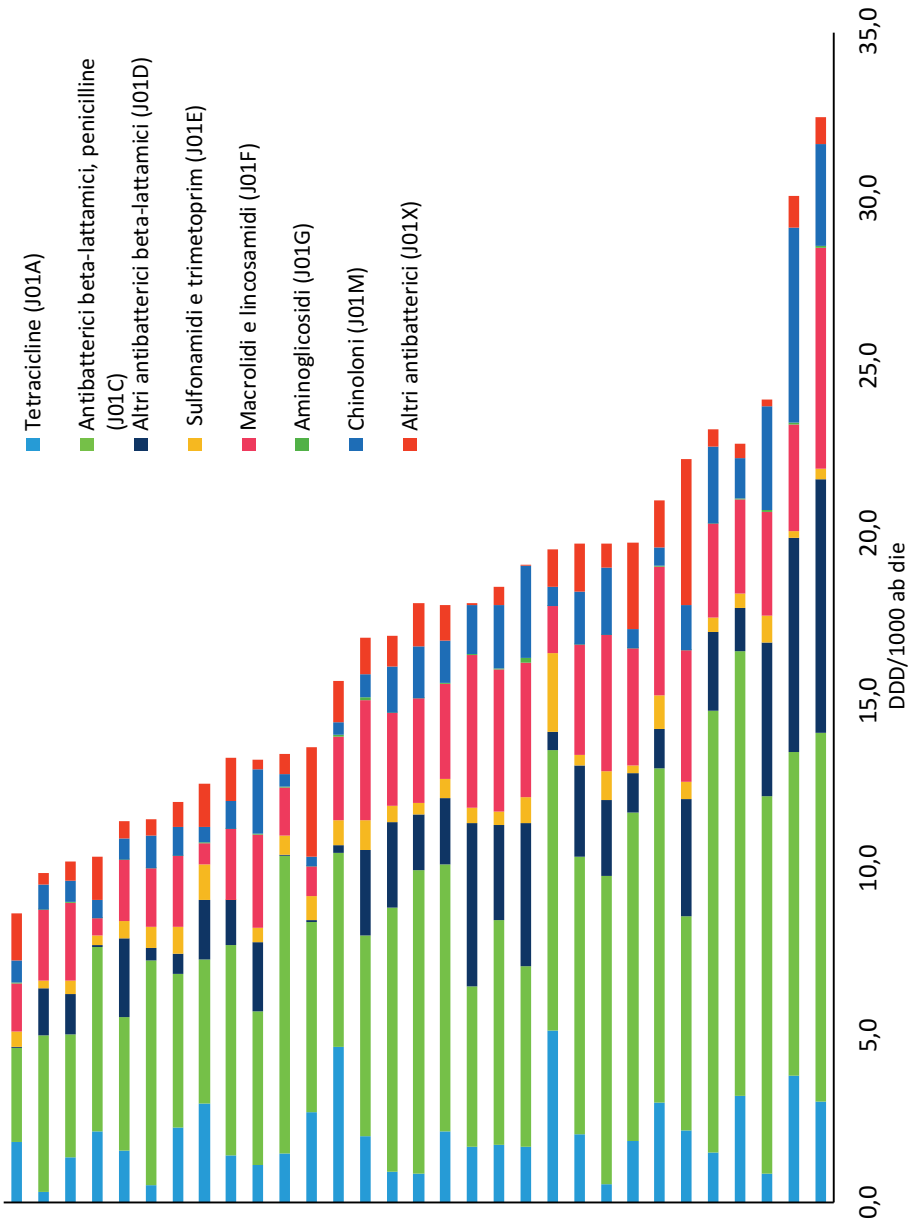
segue

continua Tabella 6.1

Paesi EU/ EEAtry	Tetracicline (J01A)	Antibatterici beta-lattamici, penicilline (J01C)	Altri antibatterici beta-lattamici (J01D)	Sulfonamidi e trimetoprim (J01E)	Macrolidi e lincosamidi (J01F)	Aminoglicosidi (J01G)	Chinoloni (J01M)	Altri antibatterici (J01X)	Totale (J01)
Spagna	1,50	13,2	2,36	0,44	2,81	0,007	2,3	0,51	23,1
Svezia	2,14	5,5	0,06	0,28	0,52	0,008	0,56	1,28	10,3
UK	4,67	5,8	0,21	0,76	2,51	0,033	0,39	1,24	15,6
EU/EEA	**2,13**	**8,0**	**2,00**	**0,58**	**2,84**	**0,020**	**1,27**	**1,05**	**18,0**

^dati generati dal Sistema di Sorveglianza Europeo (ESAC-Net) e disponibili in TESSy alla data del 5 novembre 2020; * il dato comprende sia il consumo territoriale che ospedaliero; **EU/EEA: media pesata sulla popolazione dei Paesi che hanno fornito I dati per l'anno 2019; ° il valore non corrisponde esattamente alla somma dei valori riportati nelle tabelle 2.1 (convenzionata) e 3.1 (acquisto privato) per approssimazioni decimali nel calcolo.

Figura 6.1 Consumo (DDD/1000 ab *die*) territoriale di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello nel 2019



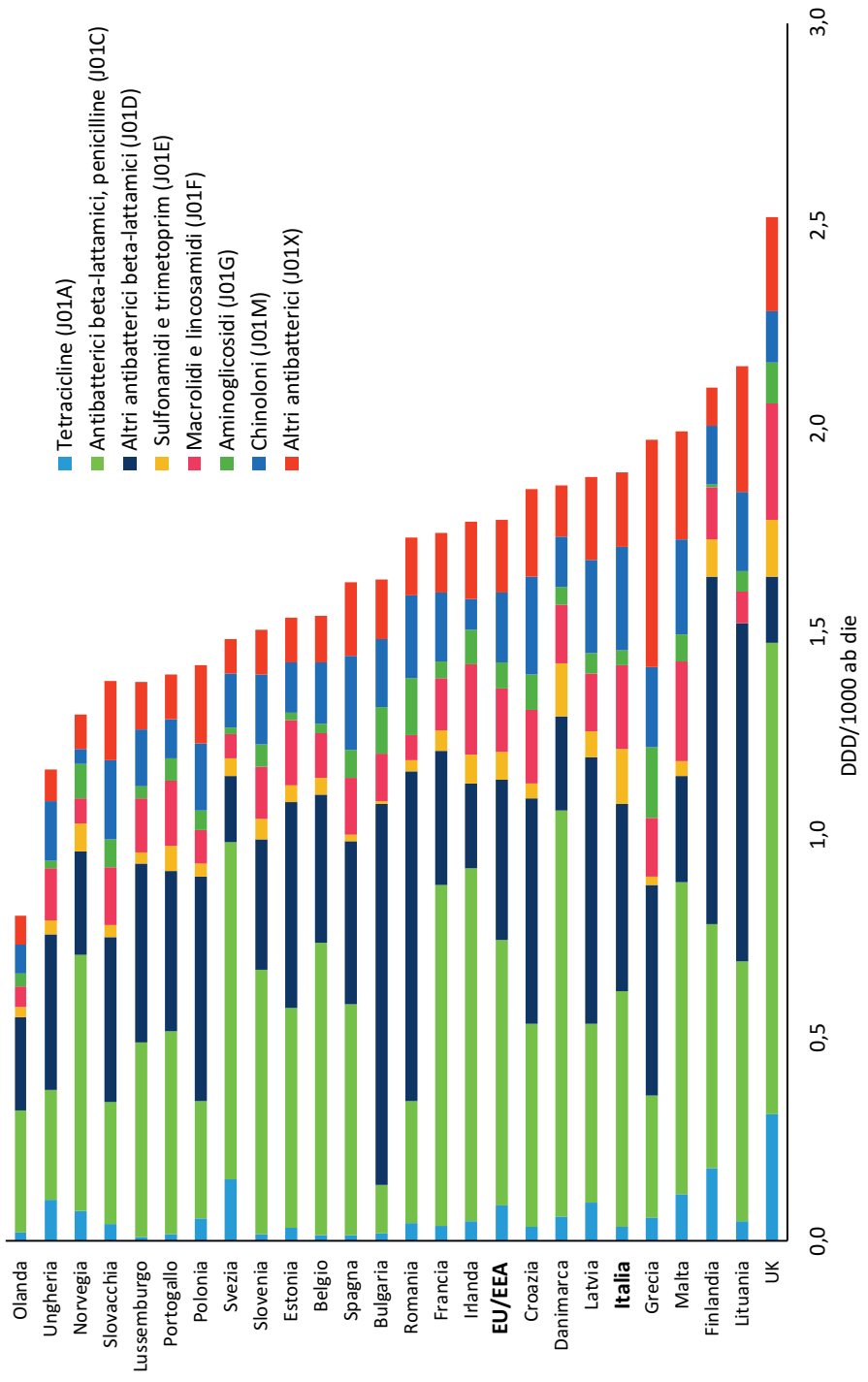
TORNA ALL'INDICE

Tabella 6.2 Consumo (DDD/1000 ab *die*) ospedaliero di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello nel 2019^

Paesi EU/ EEAtry	Tetracicline (J01A)	Antibatterici beta-lattamici, penicilline (J01C)	Altri antibatterici beta-lattamici (J01D)	Sulfonamidi e trimetoprim (J01E)	Macrolidi e lincosamidi (J01F)	Aminoglicosidi (J01G)	Chinoloni (J01M)	Altri antibatterici (J01X)	Totale (J01)
Austria	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgio	0,015	0,72	0,365	0,042	0,110	0,022	0,152	0,114	1,54
Bulgaria	0,019	0,12	0,939	0,005	0,118	0,114	0,169	0,147	1,63
Croazia	0,036	0,50	0,556	0,036	0,181	0,087	0,240	0,216	1,85
Cipro*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Danimarca	0,060	1,00	0,233	0,130	0,145	0,043	0,124	0,126	1,86
Estonia	0,034	0,54	0,508	0,041	0,160	0,018	0,125	0,111	1,54
Finlandia	0,180	0,60	0,857	0,093	0,127	0,008	0,145	0,092	2,10
Francia	0,038	0,84	0,330	0,051	0,127	0,042	0,171	0,146	1,74
Germania	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grecia	0,059	0,30	0,519	0,021	0,144	0,173	0,199	0,559	1,98
Ungheria	0,102	0,27	0,384	0,034	0,128	0,020	0,145	0,078	1,16
Islanda	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irlanda	0,048	0,87	0,210	0,071	0,222	0,085	0,075	0,191	1,77
Italia	**0,036**	**0,58**	**0,460**	**0,137**	**0,205**	**0,037**	**0,256**	**0,182**	**1,89**
Latvia	0,096	0,44	0,656	0,063	0,143	0,051	0,230	0,204	1,88
Lituania	0,049	0,64	0,833	-	0,079	0,050	0,195	0,309	2,15
Lussemburgo	0,010	0,48	0,440	0,027	0,134	0,029	0,141	0,117	1,38
Malta	0,115	0,77	0,260	0,038	0,246	0,066	0,234	0,265	1,99
Olanda	0,021	0,30	0,231	0,025	0,050	0,033	0,071	0,070	0,80
Norvegia	0,075	0,63	0,254	0,070	0,061	0,085	0,037	0,086	1,30
Polonia	0,055	0,29	0,553	0,032	0,084	0,048	0,164	0,193	1,42
Portogallo	0,017	0,50	0,394	0,063	0,161	0,055	0,097	0,109	1,40
Romania	0,044	0,30	0,813	0,029	0,060	0,141	0,204	0,143	1,73
Slovacchia	0,043	0,30	0,407	0,028	0,144	0,067	0,196	0,196	1,38
Slovenia	0,018	0,65	0,321	0,052	0,128	0,054	0,174	0,110	1,50
Spagna	0,014	0,57	0,401	0,017	0,139	0,070	0,231	0,182	1,63
Svezia	0,152	0,83	0,164	0,044	0,060	0,015	0,134	0,085	1,48
UK	0,314	1,16	0,164	0,140	0,286	0,100	0,127	0,233	2,53
EU/EEA	**0,087**	**0,65**	**0,396**	**0,069**	**0,155**	**0,063**	**0,174**	**0,177**	**1,78**

^dati generati dal Sistema di Sorveglianza Europeo (ESAC-Net) e disponibili in TESSy alla data del 2 novembre 2020; * il dato comprende sia il consumo territoriale che ospedaliero; **EU/EEA: media pesata sulla popolazione dei Paesi che hanno fornito I dati per l'anno 2019.

Figura 6.2 Consumo (DDD/1000 ab *die*) ospedaliero di antibiotici (J01) per Paese e ATC (III livello) nel 2019



Parte 7

Le politiche regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

Nel Piano d'azione globale dell'OMS (2015), la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici rappresenta una delle cinque aree prioritarie di intervento, al fine di contrastare l'antibiotico-resistenza.
In base alle prove disponibili, le politiche da adottare dovrebbero essere basate su un approccio multilivello che comprende interventi rivolti sia al lato della domanda sia a quello dell'offerta. Sul lato della domanda, tra i possibili interventi, si menzionano le campagne di comunicazione volte a informare e sensibilizzare la popolazione generale sull'uso eccessivo di antibiotici e della resistenza batterica. Per quanto riguarda l'offerta, le azioni possono riguardare la formazione degli operatori sanitari, l'elaborazione e la divulgazione di raccomandazioni prescrittive, il monitoraggio dell'uso appropriato attraverso l'adozione di indicatori di qualità, la restituzione dei risultati del monitoraggio ai medici prescrittori, l'implementazione di audit e feedback in medicina generale e l'utilizzo di sistemi elettronici di prescrizione preferibilmente in grado di collegare l'indicazione clinica, i dati microbiologici e quelli di consumo (*European Commission 2017, Public Health England 2015, Cangini A et al 2020, Arnold SR e Straus SE, 2005, Satterfield J et al 2020*).
Negli anni, le Regioni hanno adottato diverse politiche per promuovere l'uso appropriato degli antibiotici, in considerazione delle specificità legate all'organizzazione dei sistemi sanitari regionali e all'andamento dei consumi regionali.
Al fine di agevolare l'interpretazione dei risultati e favorire lo scambio delle informazioni in tutto il territorio nazionale, nel presente Rapporto sono state raccolte le azioni adottate dalle Regioni, preferibilmente successive all'adozione del PNCAR.
È stato pertanto predisposto un questionario, inviato ai referenti regionali per l'assistenza farmaceutica, che suddivide le politiche in 5 macro-aree di intervento:

- Linee guida/raccomandazioni per l'uso appropriato degli antimicrobici
- Corsi di formazione per operatori sanitari
- Monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza prescrittiva
- Diffusione delle conoscenze e di informazioni corrette
- Sorveglianza epidemiologica dell'antimicrobico-resistenza (AMR)

Nella Tabella A.1 in Appendice 1 sono presentate le informazioni relative alle 16 Regioni e alle 2 Province Autonome che hanno compilato il questionario. Per ciascuna macro-area, sono state riportate le azioni messe in campo da ogni Regione, nonché l'ambito di applicazione (ambito territoriale ed ospedaliero) e i destinatari.
Dall'analisi dei questionari ricevuti è emerso che la quasi totalità delle Regioni ha adottato linee-guida/raccomandazioni per la prescrizione sia in ambito territoriale che ospedaliero. In ambito ospedaliero, nella PA di Trento, in Emilia Romagna, Umbria, Lazio e Puglia le linee-guida hanno riguardato la profilassi antibiotica in chirurgia. Alcune linee guida in ambito territoriale sono relative al trattamento delle infezioni delle vie urinarie.

La maggior parte delle Regioni ha predisposto specifici corsi di formazione rivolti agli operatori sanitari in modalità residenziale e a distanza (FAD) per la promozione dell'appropriatezza prescrittiva e l'uso prudente degli antibiotici.

Relativamente al monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza d'uso, sono molteplici le azioni messe in campo dalle Regioni, tra cui l'elaborazione di report/analisi a livello

regionale e la definizione di obiettivi/target di consumo, prevedendo talvolta il loro inserimento tra gli obiettivi dei Direttori Generali. È stato previsto anche il monitoraggio di specifiche categorie di antibiotici (ad esempio i fluorochinoloni). Sono stati introdotti dei sistemi di reportistica per i singoli medici (MMG e PLS), con l'indicazione di valori di riferimento (ad esempio media dei consumi e della spesa a livello distrettuale, aziendale e regionale) al fine di incentivare azioni di *self-audit*. In ambito ospedaliero è stata prevista l'introduzione o la digitalizzazione del modulo di richiesta motivata di antibiotici e la revisione campionaria delle cartelle cliniche.
Nell'ambito della macro-area della diffusione delle conoscenze e di informazioni corrette, oltre alla condivisione di note informative con gli operatori sanitari, in alcune regioni sono state promosse campagne di comunicazione rivolte ai cittadini, in particolare in Emilia Romagna, Campania e Sicilia. Infine, quasi tutte le regioni hanno adottato sistemi di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza.

In conclusione, in accordo con le raccomandazioni della Commissione Europea (2017), le Regioni hanno adottato politiche multi-livello e rivolte ad una molteplicità di destinatari.

Sarà necessario, tuttavia, valutare l'impatto dell'introduzione di tali politiche sia nel breve che nel lungo periodo ed analizzare le criticità emerse nella loro implementazione. Alla luce dei risultati ottenuti rispetto agli indicatori del PNCAR sia in ambito ospedaliero sia territoriale, si dovrà valutare sia l'implementazione di nuove azioni sia il rafforzamento di quelle già adottate.

Il dettaglio delle azioni proposte da ciascuna Regione è presentato nella Tabella A.1 contenuta nell'Appendice 1.

Bibliografia

- World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. (https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/)
- European Commission. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. Luxembourg: European Commission; 2017. (https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf)
- Public Health England. Department of Health. Behaviour change and antibiotic prescribing in healthcare settings Literature review and behavioural analysis. 2015. (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/405031/Behaviour_Change_for_Antibiotic_Prescribing_-_FINAL.pdf)
- Cangini A, Fortinguerra F, Di Filippo A, et al. Monitoring the community use of antibiotics in Italy within the National Action Plan on antimicrobial resistance. Br J Clin Pharmacol. 2020 Jul 8.
- Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2005(4):
- Satterfield J, Miesner AR, Percival KM. The role of education in antimicrobial stewardship. J Hosp Infect. 2020;105(2):130-141.

Parte 8

Uso degli antibiotici durante l'epidemia COVID-19

L'epidemia da coronavirus (COVID-19) ha avuto nel corso del primo semestre del 2020 una rapida diffusione, assorbendo importanti risorse della sanità pubblica, con un impatto sui servizi sanitari e conseguenze dirette e indirette sulla salute dei cittadini (*Driggin E et al, 2020*). La mancanza di specifiche terapie per il trattamento dei pazienti con COVID-19, in particolare nei casi gravi per i quali le terapie di supporto non sono sufficienti, ha spinto a utilizzare diversi farmaci tra cui gli antibiotici, anche per il fatto che, come avviene in molte infezioni virali, i pazienti più gravi sono a maggior rischio di sviluppare infezioni secondarie con conseguenze anche fatali (*Zhou F et al, 2020*). Una meta-analisi pubblicata recentemente ha però stimato che nonostante solamente il 7% dei pazienti con COVID-19 presentava una infezione batterica, con un livello massimo dell'8,1% nei casi più critici, il 70% dei pazienti con COVID-19 veniva trattato con antibiotici (*Langford BJ et al, 2020*).
Al fine di valutare l'impatto dell'epidemia da COVID-19, nella presente sezione il consumo di antibiotici registrato nel primo semestre 2020 è stato confrontato con quello dello stesso periodo del 2019, sia nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata sia in quello degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche.
Relativamente all'assistenza convenzionata, nel primo semestre 2020 è stato registrato un consumo di antibiotici pari a 13,2 DDD/1000 ab *die*, in riduzione del 26,3% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. In tutte le regioni si è riscontrato una contrazione dell'uso, con le maggiori variazioni in Emilia Romagna (-28,9%), Toscana (-28,2%) e Lazio (-28,1%) (Tabella 8.1). Tale andamento è in parte attribuibile al *lockdown* nazionale tra marzo e maggio 2020, che ha ridotto al minimo gli spostamenti della popolazione, alla modifica dei modelli organizzativi (accesso agli ambulatori dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta, adozione della ricetta elettronica) e alla diffusione dei dispositivi di protezione individuale che può aver ridotto la trasmissione delle infezioni batteriche.
Per quanto riguarda gli acquisti diretti, si rileva una lieve riduzione pari all'1,3%, in questo caso con marcate differenze regionali; infatti le variazioni oscillano, coerentemente con l'andamento dell'epidemia nei primi mesi del 2020, tra il -20,9% e il -19,7% rispettivamente della Basilicata e del Friuli Venezia Giulia e il +22,2% e il +13,8% dell'Emilia Romagna e della Lombardia. La Campania è l'unica regione, tra quelle del Centro e del Sud, a registrare un leggero aumento negli acquisiti diretti di antibiotici (+0,8%) (Tabella 8.1).
Confrontando l'andamento mensile dei consumi nel primo semestre 2019 e 2020, nell'ambito dell'assistenza convenzionata si osserva una differenza tra i due periodi che è di circa il 10% nei mesi di gennaio e febbraio per poi aumentare nei mesi successivi (periodo di *lockdown* nazionale), fino a raggiungere il 50% nel mese di maggio (7,6 DDD/1000 abitanti *die* nel 2020 *vs* 15,8 DDD/1000 abitanti *die* nel 2019, Figura 8.1). Per quanto riguarda le strutture sanitarie pubbliche, l'incremento degli acquisti registra un picco nel mese di marzo 2020, con un valore raddoppiato rispetto al 2019 (3,9 *vs* 2,0 DDD/1000 ab *die*, Figura 8.2). Questo andamento evidenzia chiaramente la necessità per le strutture ospedaliere, nell'affrontare una situazione di emergenza sanitaria, di dover disporre di farmaci, compresi gli antibiotici, in tempi rapidi e in grande quantitativo. Gli acquisti decrescono rapidamente nei mesi successivi fino a dimezzarsi rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, registrando il valore più basso nel mese di maggio (0,7 *vs* 1,9 DDD/1000 abitanti *die*), anche in virtù del fatto che le evidenze scientifiche e le disposizioni AIFA non raccomandavano l'utilizzo di antibiotici nel trattamento di pazienti COVID-19 se non per determinati casi clinici come ad esempio co-infezioni batteriche.

Se si approfondisce l'analisi sull'andamento dei consumi dei macrolidi, si osserva un incremento del 77% rispetto al 2019 (Tabella 8.2), con l'azitromicina che fa registrare un aumento del 160% (Tabella 8.3). In tale contesto si nota che i consumi dell'azitromicina a livello ospedaliero rappresentano nel 2020 circa il 75% dell'intera classe dei macrolidi. Anche per questa molecola è presente un'ampia variabilità regionale, con variazioni massime che oscillano tra il +381,9% e +245,5% rispettivamente dell'Emilia Romagna e della Campania e quelle minime che variano dal +12,4% in Molise e il +25,7% nella Provincia Autonoma di Bolzano (Tabella 8.3). La diversa entità delle variazioni registrate nelle aree geografiche dipende verosimilmente, oltre che dal diverso impatto dell'epidemia, dall'applicazione di differenti protocolli terapeutici e dall'impatto delle sperimentazioni in atto nelle diverse regioni. L'incremento degli acquisti dell'azitromicina registra un picco nel mese di marzo 2020, con un valore di nove volte superiore a quello del 2019 (0,89 *vs* 0,10 DDD/1000 ab *die*, Figura 8.4). Al contrario, analizzando l'andamento mensile dei consumi della molecola in regime di assistenza convenzionata, si riscontra una riduzione dei consumi, soprattutto nei mesi di maggio e giugno 2020, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (Figura 8.3).
L'aumento dei consumi di macrolidi, e in particolare di azitromicina, può essere spiegato dal fatto che nelle prime fasi dell'epidemia alcune evidenze riportavano l'azione dell'azitromicina nel modulare la risposta infiammatoria nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie, ipotizzando, di conseguenza, la sua utilità nella terapia in pazienti adulti con COVID-19. Inoltre, sono state diffuse alcune notizie in favore dell'uso dell'azitromicina anche in associazione con l'idrossiclorochina sulla base di uno studio osservazionale (*Gautret P et al, 2020*).
A partire dal 9 aprile 2020, l'AIFA ha reso pubblica la scheda informativa, poi aggiornata a maggio, relativa ad azitromicina e, dopo aver valutato le evidenze disponibili, ha stabilito che l'uso di tale antibiotico per indicazioni diverse da quelle registrate doveva essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati e in caso di eventuali sovrapposizioni batteriche. È stato inoltre sottolineato un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT causato da interazioni farmacodinamiche con altri farmaci, quali idrossiclorochina, antiaritmici (amiodarone), antibatterici fluorochinolonici (levofloxacina), antidepressivi (citalopram), e dalla presenza di fattori di rischio (AIFA, 2020).
È necessario monitorare l'andamento dei consumi di antibiotici in particolar modo in un contesto di emergenza sanitaria come quello attuale; questo permetterà di porre le basi per valutare l'impatto dell'epidemia in termini di salute pubblica nazionale e internazionale anche in un contesto più ampio di resistenze microbiche. Infatti, secondo una ricerca condotta dall'OMS, l'Europa rischia una diffusione accelerata della resistenza antimicrobica, per un aumento dell'uso inappropriato degli antibiotici a causa dell'epidemia da COVID-19 (*WHO, 2020; Hsu J, 2020; Monnet DL e Harbarth S., 2020; Mehreen A et al, 2020; Leis JA et al, 2020*).

Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco. COVID-19 - Scheda informativa AIFA su azitromicina. Data di prima pubblicazione: 9 aprile 2020, update: 5 maggio 2020 (https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-scheda-informativa-aifa-su-azitromicina).
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. J Am Coll Cardiol 2020; 75(18):2352-71.
- Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. BMJ 2020;369:m1983.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow-up: a pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020;34:1010663.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S et al., Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, Clinical Microbiology and Infection, July 22, 2020.
- Leis JA, Born KB, Theriault G, et al. Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of covid-19 BMJ 2020; 371:m4125.
- Mehreen A, Faisal MS, Mishal, Rumina KH. Covid -19, misinformation, and antimicrobial resistance BMJ 2020; 371:m4501.
- Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? Euro Surveill. 2020;25(45):pii=2001886.
- World Health Organization (WHO). Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe. 18 november 2020 (https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2020/11/preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe).
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395:1054–62.

Tabella 8.1. Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata e strutture sanitarie pubbliche) TORNA A SINTESI

Regione	Convenzionata			Strutture sanitarie pubbliche		
	I sem 2019	I sem 2020	Δ% 20-19	I sem 2019	I sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	14,02	10,12	-27,8	2,65	2,52	-4,8
Valle d'Aosta	13,95	10,34	-25,9	2,70	2,81	4,0
Lombardia	15,20	11,66	-23,3	1,63	1,86	13,8
PA Bolzano	9,31	6,96	-25,2	2,20	2,34	6,1
PA Trento	14,71	11,01	-25,1	2,06	2,20	7,0
Veneto	13,17	9,63	-26,9	3,00	2,86	-4,5
Friuli VG	12,90	9,46	-26,6	2,31	1,85	-19,7
Liguria	12,36	9,23	-25,4	2,50	2,57	2,7
Emilia R.	14,67	10,44	-28,9	3,29	4,03	22,2
Toscana	16,34	11,73	-28,2	2,60	2,28	-12,3
Umbria	20,98	15,30	-27,1	2,71	2,42	-10,9
Marche	19,91	14,33	-28,0	2,26	2,09	-7,5
Lazio	20,87	15,00	-28,1	1,49	1,35	-9,2
Abruzzo	22,92	16,61	-27,5	2,11	1,95	-7,7
Molise	20,52	15,00	-26,9	1,03	0,95	-7,8
Campania	24,50	18,76	-23,4	1,26	1,27	0,8
Puglia	23,19	16,91	-27,1	1,45	1,30	-10,8
Basilicata	21,10	15,26	-27,7	2,36	1,87	-20,9
Calabria	23,09	16,81	-27,2	1,34	1,20	-10,4
Sicilia	21,36	15,70	-26,5	1,99	1,76	-12,0
Sardegna	15,66	11,95	-23,7	1,79	1,44	-19,6
Italia	**17,90**	**13,19**	**-26,3**	**2,07**	**2,04**	**-1,3**
Nord	14,17	10,51	-25,8	2,41	2,55	5,9
Centro	19,30	13,89	-28,0	2,04	1,82	-10,4
Sud e isole	22,33	16,59	-25,7	1,61	1,46	-9,7

Figura 8.1. Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata) TORNA A SINTESI

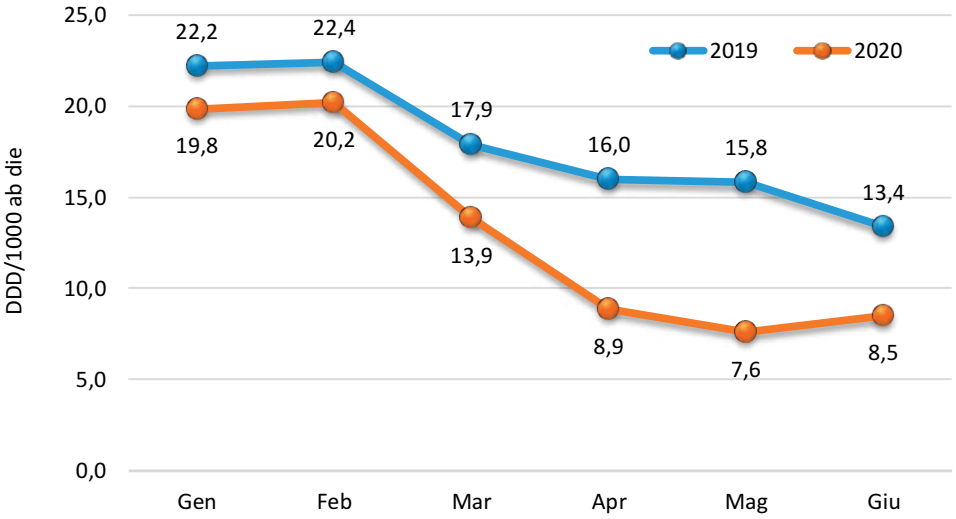


Figura 8.2. Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01): confronto I semestre 2019-2020 (strutture sanitarie pubbliche) TORNA A SINTESI

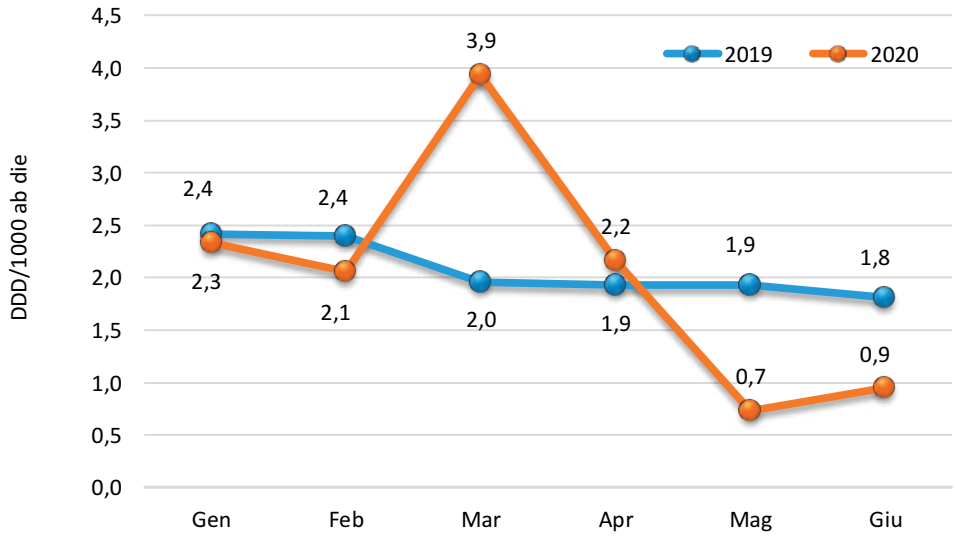


Tabella 8.2. Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei macrolidi (J01FA): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata e strutture sanitarie pubbliche) TORNA A SINTESI

Regione	Convenzionata			Strutture sanitarie pubbliche		
	I sem 2019	I sem 2020	Δ% 20-19	I sem 2019	I sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	3,10	2,33	-24,8	0,31	0,45	42,0
Valle d'Aosta	3,99	2,96	-25,8	0,20	0,59	197,3
Lombardia	3,44	3,00	-12,8	0,22	0,45	106,0
PA Bolzano	2,26	1,64	-27,2	0,25	0,31	24,3
PA Trento	3,37	2,54	-24,8	0,25	0,43	68,8
Veneto	3,19	2,33	-27,0	0,25	0,51	99,9
Friuli VG	2,71	1,96	-27,6	0,20	0,31	57,5
Liguria	3,04	2,35	-22,6	0,27	0,49	79,0
Emilia R.	3,29	2,42	-26,6	0,42	1,30	209,9
Toscana	3,82	2,84	-25,7	0,43	0,47	7,4
Umbria	4,96	3,43	-30,9	0,35	0,30	-15,3
Marche	4,37	3,23	-26,0	0,21	0,42	103,1
Lazio	4,98	3,56	-28,5	0,14	0,19	30,7
Abruzzo	5,77	4,15	-28,1	0,23	0,32	40,4
Molise	4,88	3,35	-31,4	0,11	0,17	46,0
Campania	5,68	4,30	-24,4	0,13	0,24	92,0
Puglia	5,25	3,72	-29,2	0,17	0,22	31,8
Basilicata	4,90	3,51	-28,4	0,31	0,32	4,6
Calabria	5,61	3,82	-31,9	0,09	0,16	85,3
Sicilia	5,19	3,66	-29,6	0,20	0,27	33,6
Sardegna	3,86	2,93	-23,9	0,19	0,19	1,8
Italia	**4,17**	**3,12**	**-25,3**	**0,24**	**0,42**	**77,0**
Nord	3,24	2,56	-21,0	0,28	0,59	113,8
Centro	4,53	3,28	-27,6	0,26	0,32	21,0
Sud e isole	5,29	3,82	-27,8	0,17	0,24	43,9

Tabella 8.3. Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata e strutture sanitarie pubbliche) TORNA A SINTESI

Regione	Convenzionata			Strutture sanitarie pubbliche		
	I sem 2019	I sem 2020	Δ% 20-19	I sem 2019	I sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	1,32	1,16	-12,1	0,20	0,34	73,6
Valle d'Aosta	1,44	1,24	-13,7	0,16	0,52	229,3
Lombardia	1,47	1,56	6,1	0,14	0,38	175,3
PA Bolzano	1,15	0,92	-19,6	0,15	0,18	25,7
PA Trento	1,79	1,44	-19,5	0,24	0,40	69,1
Veneto	1,32	1,05	-20,0	0,15	0,38	154,1
Friuli VG	1,01	0,85	-16,2	0,08	0,16	116,3
Liguria	0,99	0,86	-13,0	0,09	0,22	133,7
Emilia R.	1,40	1,20	-14,6	0,24	1,15	381,4
Toscana	1,47	1,19	-18,6	0,23	0,32	40,1
Umbria	1,80	1,37	-24,1	0,10	0,16	56,6
Marche	1,78	1,48	-16,8	0,11	0,32	186,4
Lazio	1,65	1,34	-18,7	0,05	0,10	92,7
Abruzzo	1,87	1,51	-19,6	0,08	0,18	125,2
Molise	1,85	1,35	-27,1	0,06	0,06	12,4
Campania	1,76	1,51	-14,2	0,04	0,14	245,4
Puglia	1,48	1,13	-24,1	0,05	0,12	117,3
Basilicata	1,99	1,54	-22,5	0,19	0,25	29,9
Calabria	1,85	1,37	-25,7	0,05	0,12	126,5
Sicilia	1,39	1,03	-25,6	0,04	0,12	203,9
Sardegna	1,15	0,89	-22,5	0,05	0,08	55,3
Italia	**1,49**	**1,27**	**-14,8**	**0,12**	**0,31**	**160,6**
Nord	1,36	1,26	-7,4	0,16	0,48	192,9
Centro	1,62	1,31	-18,9	0,12	0,20	69,4
Sud e isole	1,59	1,25	-21,2	0,05	0,13	146,1

Figura 8.3. Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata)

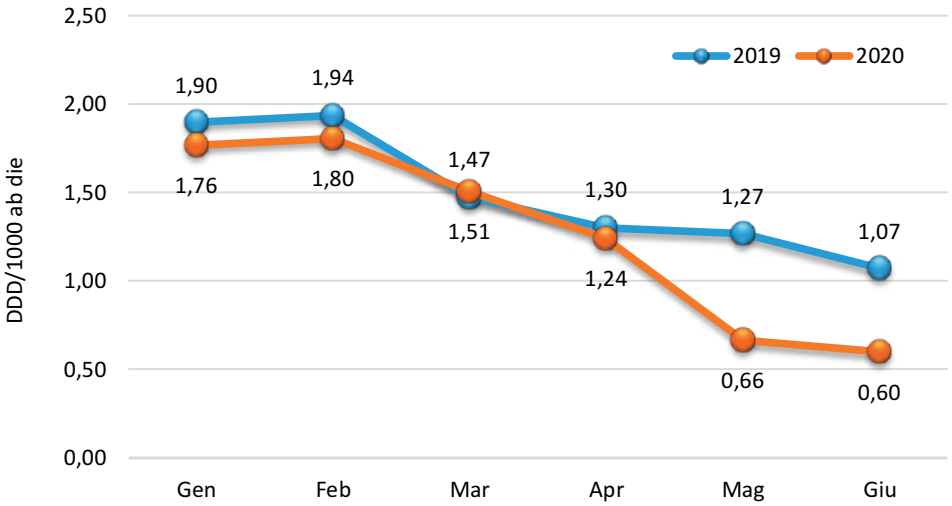
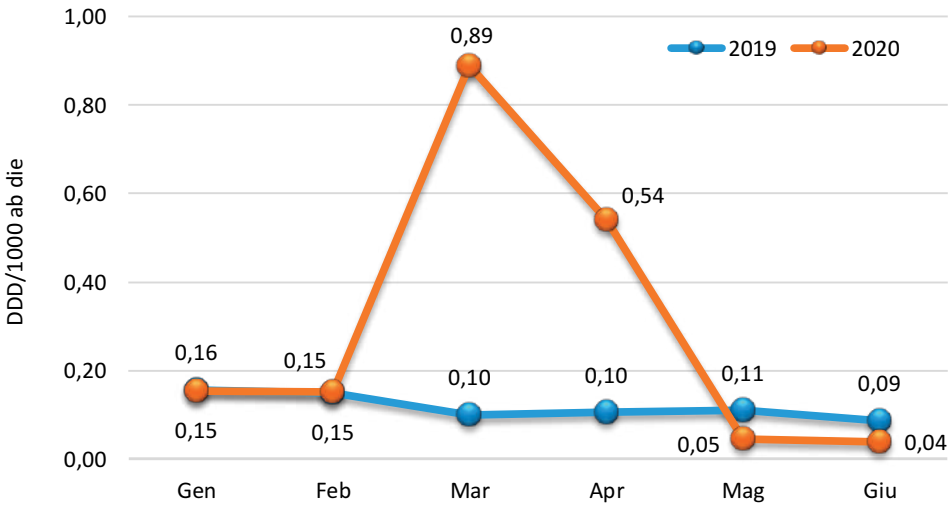


Figura 8.4. Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10): confronto I semestre 2019-2020 (strutture sanitarie pubbliche)



Appendice 1

Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

Tabella A.1 Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

Regione	Ambito di applicazione	Destinatario/i	Breve descrizione
Linee guida/raccomandazioni per l'uso appropriato degli antibiotici			
Piemonte	Territorio e ospedale		Diffusione raccomandazioni/LG nazionali in assenza di un sistema regionale di indirizzi per *stewardship* e indicazioni.
Valle d'Aosta	Territorio e ospedale	MMG e medici ospedalieri	Diffusione di schede sintetiche, relative alle principali patologie infettive dei diversi organi e apparati, con evidenza della terapia di prima scelta e delle possibili alternative. Per ognuna sono precisate la via di somministrazione, la posologia e la durata. Completano il testo le indicazioni e controindicazioni all'uso delle principali classi di antibiotici.
PA Bolzano	Ospedale	Reparti ospedalieri	Protocolli *ad hoc* per diversi ambiti specialistici.
PA Trento	Ospedale	Medici ospedalieri, infermieri, farmacisti ospedalieri	1. Linee di indirizzo sul corretto uso della profilassi in chirurgia dell'adulto per tutte le specialità attive presso l'APSS di Trento su otto presidi ospedalieri 2. Linee di indirizzo di terapia antibiotica empirica per pazienti adulti ospedalizzati. Criteri clinico farmacologici per la scelta della terapia antibiotica appropriata.
Friuli VG	Territorio e ospedale	Tutti i medici prescrittori	Uso prudente degli antibiotici (*antimicrobial stewardship*): Linee regionali di gestione e indirizzo terapeutico:
Liguria	Territorio e ospedale	MMG, PLS, referenti AFT e direttori di distretto, medico ospedaliero, infermieri	1. Aggiornamento e condivisione di linee guida di società scientifiche. Attività di formazione 2. Organizzazione e raccomandazioni per specifiche patologie con protocolli aziendali
Emilia Romagna	Territorio e ospedale	Medico, microbiologo, farmacista, addetto controllo infezioni, infermiere	1. Progetto Bambini e antibiotici: Linee guida regionali per la gestione delle otiti e faringiti in età pediatrica 2. Gruppi regionali per l'implementazione di attività di *antimicrobial* e di *diagnostic stewardship*. Produzione di: - Linee di indirizzo regionali per l'implementazione dei programmi di uso razionale degli antibiotici - Linee di indirizzo per la diagnostica microbiologica 3. Linee guida per la gestione delle infezioni delle vie urinarie nell'adulto 4. Linee di indirizzo sulla Prevenzione delle infezioni del sito chirurgico inclusa la profilassi antibiotica peri-operatoria 5. Infezioni di protesi articolari: percorso diagnostico e indicazioni per la profilassi antibiotica.
Umbria	Territorio e ospedale	MMG, PLS, medico/chirurgo	1. Uso antibiotici nel trattamento delle infezioni vie urinarie e del tratto respiratorio - Deliberazione della Giunta Regionale n. 1566 seduta del 28/12/2018

			2. Linee Guida Regionali per la Profilassi antimicrobica in Chirurgia - Deliberazione della Giunta Regionale n. 579 seduta del 04/06/2018.
Marche	Ospedale	medici ospedalieri ASUR Marche	1. Linee di indirizzo sulla prescrizione empirica degli antibiotici rivolta ai medici ospedalieri ASUR a seguito del recepimento della DGR n. 1764/2018 2. Proposta di inserire schede riassuntive per ciascun antibiotico in visualizzazione all'interno della cartella clinica informatizzata.
Lazio	Territorio e ospedale	PLS, Medici di Distretto, Direzioni Sanitarie delle ASL, Programmazione socio-sanitaria regionale. Medici Azienda Ospedaliera Sant'Andrea	1. Documento del Gruppo di Lavoro preparato per la Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) Regione Lazio "L'uso dei farmaci nei bambini in età prescolare – Antibiotici e Farmaci per aerosol" 2. Protocollo per la profilassi antibiotica in chirurgia; 3. Protocollo di antibioticoterapia;
Molise	Ospedale	Specialisti ASReM	Provvedimento n.988 del 21/12/2015: Modulo richiesta motivata di antibiotici per singolo paziente. Il Prontuario Terapeutico Aziendale allegato al Provvedimento su citato presenta indicazioni utili per usare i farmaci in modo appropriato.
Campania	Territorio e ospedale	ASL, ospedale, medico, farmacista, veterinario, infermiere	Linee d'indirizzo per l'attuazione dei Programmi di *Antimicrobial Stewardship* e per l'implementazione locale dei Protocolli di Terapia Antibiotica - Adempimenti del Piano Nazionale di Contrasto all'antibiotico-Resistenza, recepito con D.C.A. n. 66 del 13/12/2017.
Puglia	Territorio e ospedale	Direttori generali, direttori sanitari, direttori dei distretti socio sanitari ASL; MMG, PLS, medici specialisti degli ambulatori distrettuali, farmacisti servizi farmaceutici territoriali ASL; direttori generali, direttori sanitari, direttori medici dei presidi ospedalieri ASL/AOU	1. Deliberazione di Giunta regionale n. 177/2017 linee di indirizzo per i medici prescrittori 2. Linee Guida per la profilassi antibiotica in chirurgia", finalizzato a migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci antibiotici, con particolare riferimento all'ambito chirurgico ospedaliero.
Basilicata	Territorio e ospedale	ASL, medico, farmacista operatore sanitario	Workshop and day for projects work PNCAR 2017-2020 Approccio multidisciplinare e costituzione di un gruppo tecnico per contrastare l'antimicrobico resistenza
Calabria	Ospedale		Linee di indirizzo per l'uso appropriato della terapia antibiotica empirica in ambito ospedaliero e per l'implementazione regionale dei protocolli terapeutici Decreto n. 72 del 7 aprile 2020. Programma Operativo 2019-2021 - 14. Prevenzione.

Sicilia	Territorio e ospedale	MMG, PLS e specialisti, ASL, ospedale, medico, farmacista, infermiere	1. Documento sull'uso appropriato degli antibiotici 2. "Documento di indirizzo regionale per l'organizzazione dei programmi aziendali di antimicrobial *stewardship*" contenente formalizzazione e implementazione di protocolli aziendali di terapia e profilassi antibiotica.
Corsi di formazione per operatori sanitari			
Piemonte	Territorio e ospedale	Medico, farmacista, farmacista ospedaliero, infermiere	1. Corso FAD regionale in due moduli (generale + per medici e farmacisti) 2. Realizzazione da parte delle ASL (Aziende Sanitarie Locali) di eventi rivolti ai MMG finalizzati a sensibilizzarli sull'appropriata prescrizione.
Valle d'Aosta	Territorio e ospedale	Medici, farmacisti	Corso residenziale "Antibiotici e antimicrobico-resistenza, medicina umana e veterinaria, ospedale e territorio".
Lombardia	Territorio e ospedale		Promuovere la formazione e lo scambio di buone pratiche. Piano Formativo 2020-2023.
PA Bolzano	Territorio e ospedale	MMG, liberi professionisti e professioni sanitarie	Organizzazione di evento formativo annuo nei diversi Comprensori, con presentazione dell'epidemiologia aggiornata.
PA Trento	Territorio e ospedale	MMG, PLS, medici, infermieri, ostetriche, farmacisti, biologi, assist. san. TSLB	Ciclo di sette seminari itineranti presso le sedi ospedaliere + corso FAD Seminario specifico per i MMG e PLS.
Friuli VG	Territorio e ospedale	Medici, infermieri e farmacisti	Corso regionale dedicato agli esperti di terapia antibiotica individuati da ogni Ente Corso residenziale nei singoli Enti per diffondere le informazioni sul programma all'interno dell'azienda Formazione/coinvolgimento annuale dei *link professional* all'interno dei singoli Enti SSR
Liguria	Territorio e ospedale	MMG, PLS, direttori sanitari RSA, medici continuità assistenziale, farmacisti, odontoiatri, operatori case di riposo, medici ospedalieri, infermieri, farmacisti ospedalieri, biologi, ostetriche	Organizzazione corsi su specifici argomenti, quali appropriatezza nell'uso degli antibiotici, su obiettivi PNCAR, *stewardship* antibiotica.
Emilia Romagna	Territorio e ospedale	Medico, addetto controllo infezioni, infermiere	1. Attività formative ProBA per PLS in tutte le aziende sanitarie della Regione 2. Attività su uso prudente degli antibiotici in pediatria sono state realizzate successivamente nelle singole aziende 3. Corso regionale GIANO su controllo delle infezioni e delle antibiotico-resistenze
Umbria	Territorio e ospedale	Medici, veterinari, farmacisti, personale sanitario	Evento formativo multidisciplinare dal titolo "Antimicrobico resistenza un approccio *one-health".*
Marche	Territorio e ospedale	Componenti delle commissioni per le ICA	1. Corsi di formazione volti ai componenti delle commissioni per le ICA. 2. Incontri organizzati *dall'Antimicrobial stewardship* team INRCA a favore di vari reparti.

Lazio	Ospedale	Medico chirurgo Farmacista Ospedaliero Farmacista Territoriale Biologo Infermiere Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Ospedale farmacia Policlinico Tor Vergata	1. Convegno Università La Sapienza Polmoniti: What's new? (Azienda Ospedaliera Sant'Andrea) 2. Seminario in Malattie infettive (Policlinico Tor Vergata) 3. Convegno "Promuovere l'appropriatezza prescrittiva in eta' pediatrica: un lavoro di squadra", 28 Novembre 2019
Molise	Ospedale	Specialisti ospedalieri	Corsi di formazione: • Antibiotico terapia ragionata • Infezione da clostridium difficile • Appropriatezza prescrittiva di farmaci soggetti a piano terapeutico.
Campania	Territorio e ospedale	ASL, ospedale, medico, farmacista, veterinario, infermiere	Fad: Corso antibiotico resistenza e antibiotico terapia.
Basilicata	Territorio		Nell'ambito del Piano Aziendale di Prevenzione del Rischio Clinico - anno 2019 sono stati previsti e effettuatati corsi di formazione per tutti gli operatori sanitari sull'uso corretto degli antibiotici
Sardegna	Territorio e ospedale	Operatori sanitari	Corsi di formazione per operatori sanitari realizzati nel corso della vigenza del PRP.
Monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza prescrittiva			
Piemonte	Territorio e ospedale	ASL, Aziende e Presidi Ospedalieri del SSR, MMG, PLS, farmacisti ospedalieri	1. Report regionale consumi territoriali ed ospedalieri 2. Obiettivi ai Direttori Generali delle ASR sia in ambito territoriale sia ospedaliero 3. Costituzione gruppo di lavoro regionale sull'appropriatezza prescrittiva dei farmaci "antibiotici" in età pediatrica. Attivazione di un progetto "indagine conoscitiva sulle condizioni patologiche correlate alla prescrizione di antibiotici in età pediatrica sul territorio piemontese: uno studio di fattibilità 4. Elaborazione di cruscotti relativi al consumo di farmaci sentinella/traccianti per 1.000 abitanti.

Valle d'Aosta	Territorio e ospedale	Medici e infermieri	1. Analisi regionale e individuale dell'utilizzo territoriale di antibiotici, riferita agli antibiotici sistemici in generale e ai fluorochinoloni in particolare 2. Analisi sul consumo ospedaliero di antibiotici, con focus sui fluorochinoloni e sugli antibiotici oggetto di limitazione prescrittiva 3. Digitalizzazione della richiesta motivata di antibiotici oggetto di limitazione prescrittiva, finalizzata alla valutazione critica dei consumi, anche mediante revisione delle cartelle cliniche 4. Revisione campionaria delle cartelle cliniche finalizzata alla verifica dell'appropriatezza prescrittiva, con particolare riferimento agli antibiotici oggetto di limitazione prescrittiva.
Lombardia	Territorio e ospedale	MMG, PLS, farmacista, medici	Indicatori di monitoraggio 2019-2023.
PA Bolzano	Territorio e ospedale	Membri dell'ASP e medici ospedalieri	Rapporto analisi prescrizione farmaceutica nella Provincia autonoma di Bolzano.
PA Trento	Territorio e ospedale	MMG, PLS, Servizi territoriali, dell'APSS, Unità Operative dell'APSS	1. Redazione di un rapporto sull'utilizzo degli antibiotici 2. Invio periodico di rapporti di farmaco utilizzazione su categorie specifiche di antibiotici (es. fluorochinoloni).
Friuli VG	Territorio e ospedale	Personale sanitario di tutti gli Enti SSR e le CdC convenzionate	1. Report sul consumo degli antibiotici dal 2016 2. Valutazione delle compliance alle linee di indirizzo terapeutico nel 2016 solo su strutture per acuti
Liguria	Territorio e ospedale	MMG, PLS, referenti AFT, tutti i reparti ospedalieri	1. Indirizzi di piano con indicatori e target specifici volti al monitoraggio dell'utilizzo appropriato degli antibiotici e riduzione dell'antibiotico resistenza 2. Report dettagliati riportanti gli indicatori circa le principali classi di antibiotici a disposizione dei medici 3. Monitoraggio annuale del consumo di tutte le classi di antibiotici, prescrizione di alcuni antibiotici con richiesta motivata, studio di prevalenza puntuale regionale e aziendale strutture ospedaliere 3 poli ed RSA.

Emilia Romagna	Territorio e ospedale	Medico, farmacista, addetto controllo infezioni, infermiere	1. Popolazione pediatrica: - reportistica cartacea annuale; - reportistica web; - definizione di obiettivi aziendali con indicatori specifici (Sistema di Valutazione SIVER; accesso ristretto); - reportistica individualizzata per PLS (formato pdf) - App per dispositivi mobili (ProbaER) che consente ai PLS di visualizzare i propri dati prescrittivi e di confrontarli con quelli del distretto/azienda/Regione.
			2. Popolazione generale: - reportistica cartacea annuale; - reportistica web ad accesso ristretto; - definizione di obiettivi aziendali con indicatori specifici (Sistema di Valutazione SIVER; accesso ristretto). 3. Studio regionale di prevalenza dell'uso di antibiotici in ospedale (PPS): nella prima edizione focus su medicina interna; da valutare la tempistica/modalità di realizzazione futura (probabilmente annuale con estensione ad altre discipline di ricovero) 4. Studio europeo di prevalenza delle infezioni correlate ad assistenza in ospedale (PPS) con inclusione di sezione su uso di antibiotici 5. Studio europeo di prevalenza delle infezioni correlate ad assistenza nelle strutture socio-sanitarie (HALT) con inclusione di sezione su uso di antibiotici
Toscana	Territorio e ospedale	Farmacisti ospedalieri, direzioni sanitarie	Riunioni mensili con reportistica
Umbria	Territorio e ospedale	Medici	1. Report annuale in collaborazione con ISS e pubblicato su ISTISAN 2. Report annuale ad uso regionale ed Aziendale.
Marche	Territorio e ospedale	Operatori sanitari ASUR, clinici prescrittori Azienda Ospedaliera (medici infettivologi) enti SSR, reparti ospedalieri	1. Assegnazione tra gli obiettivi ai Direttori Generali degli Enti SSR per l'anno 2019 della riduzione del consumo di antibiotici per pazienti residenti in distribuzione diretta, per conto e convenzionata 2. Monitoraggio delle prescrizioni di antimicrobici e antifungini tramite compilazione di apposito "modulo di richiesta antimicrobici". Quotidianamente il Farmacista aggiorna un Database informatico compilando, nella parte dedicata alla farmacia, le informazioni riguardanti: paziente, reparto, medicinale dispensato, quantità dispensata, indicazione terapeutica 3. Controllo delle ICA e uso appropriato degli antibiotici con particolare attenzione al monitoraggio dei patogeni multi-resistenti e dei consumi di antibiotici ad uso territoriale e ospedaliero

			4. Incontri mirati con i reparti per sensibilizzare i clinici prescrittori sul tema dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici (linee guida) con conseguente monitoraggio della spesa ad essi connessa.
Lazio	Territorio e ospedale	PLS, Medici di Distretto, Direzioni Sanitarie delle ASL, Programmazione socio-sanitaria regionale. Comitato infezioni ospedaliere e responsabili UU.OO Azienda Ospedaliera Sant'Andrea	1. PReValE (Programma Regionale di Valutazione degli Esiti): strumenti per l'audit clinico e organizzativo. Produzione periodica di indicatori territoriali sull'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in età pediatrica e in età adulta. Analisi del trend temporale e della variabilità tra prescrittori; dettaglio sull'antibiotico di prima scelta e sulle classi maggiormente utilizzate. Risultati prodotti per Pediatra di libera scelta, Distretto sanitario, ASL e Regione. 2. Monitoraggio continuo (Azienda Ospedaliera Sant'Andrea) 3. Invio mensile del monitoraggio dei consumi degli antibiotici ai vari centri di costo. Verifica dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici mediante utilizzo di apposita modulistica (Policlinico Tor Vergata)
Molise	Territorio	MMG	1. Istituzione "Commissione regionale per l'appropriatezza prescrittiva" 2. Istituzione Commissione terapeutica aziendale: Delibera del Commissario Straordinario n.1516 del 13/12/2019.
Campania	Territorio e ospedale	ASL, ospedale, MMG/PLS, farmacista pubblico	1. Implementazione dell'ICD9 su ricetta dematerializzata 2. Acquisizione periodica da parte delle Aziende Sanitarie del SSR della reportistica standard prodotta dalla Piattaforma informatica regionale *ICAARO web*. 3. Linee di indirizzo per tutte le Aziende del Sistema Sanitario Regionale sulle azioni di contrasto al fenomeno dell'antibiotico resistenza e sulle attività di prevenzione e controllo delle infezioni da organismi resistenti agli antibiotici. Monitoraggio attraverso Indicatori ospedalieri previsti dalla delibera.
Puglia	Territorio	Direttori generali, direttori sanitari, direttori dei distretti socio sanitari ASL; MMG, PLS, medici specialisti degli ambulatori distrettuali, farmacisti servizi farmaceutici territoriali ASL	Implementazione del sistema informativo regionale Edotto con delle funzionalità specifiche finalizzate al monitoraggio, delle categorie di medicinali caratterizzate da maggiore impatto di spesa ed in appropriatezza d'uso, tra cui i farmaci Antibiotici. Implementazione sul sistema informativo Edotto, per i MMG e PLS delle schede per singolo medico specifiche sugli antibiotici, riportanti i dati di spesa, consumo, media distrettuale, aziendale, regionale e nazionale, al fine di incentivare azioni di self audit e migliorare il comportamento prescrittivo in maniera appropriata.
Basilicata	Territorio e ospedale	Le Aziende dell'SSR	La regione con cadenza trimestrale effettua il monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza prescrittiva. il sistema è a regime attraverso i flussi informativi NSIS e flusso della farmaceutica Convenzionata e banca dati IQVIA (farmaci di classe C). Le Aziende dell'SSR
Calabria	Territorio	Aziende Sanitarie Provinciali	Monitoraggio da parte Commissioni appropriatezza prescrittiva distrettuali (CAPD) delle prescrizioni SSR degli antibiotici, fornite dai servizi farmaceutici territoriali, al fine di valutare

			l'appropriatezza prescrittiva degli specialisti e dei MMG nonché verificare il raggiungimento del target prescrittivo (20 DDD/ 1000 ab *die*).
Sicilia	Territorio	MMG	DA 1634 del 29 luglio 2019. Soglie prescrittive per il triennio 2019-2021.
Sardegna	Territorio e ospedale	Aziende sanitarie, operatori sanitari, comitati infezioni correlate all'assistenza, medici	1. Produzione di report regionali – allegato B alla DGR n. 34/11 del 3.7.2018 2. Produzione di report locali - allegato B alla DGR n. 34/11 del 3.7.2018 3. valori target di riduzione del consumo di alcune classi di antibiotici sia in ambito ospedaliero sia territoriale, conformemente alle indicazioni del PNCAR.
Diffusione delle conoscenze e di informazioni corrette			
Piemonte	Territorio e ospedale	Operatori sanitari	1. L'utilizzo di antibiotici in Piemonte – Rapporto 2017-2018 (gen-ott 2019) ed. 2020 2. Report relativo alla sorveglianza svolta sulle infezioni del sito chirurgico.
Valle d'Aosta	Territorio e ospedale	Medici e farmacisti	Informative di farmacovigilanza inerenti il profilo di efficacia e sicurezza dei fluorochinoloni e relativo supporto documentale con evidenza delle indicazioni e controindicazioni d'uso.
PA Bolzano	Ospedale	Reparti ospedalieri	Consulenze personalizzate e interventi mirati su quesiti specifici.
PA Trento	Territorio	Insegnanti e personale ATA delle scuole dell'infanzia, primarie e secondarie	Seminario su "Vaccinazioni ed uso corretto degli antibiotici".
Friuli VG	Territorio e ospedale	Personale sanitario di tutti gli Enti SSR e le CdC convenzionate	Costruzione di rete di *link professional* all'interno delle singole unità operative per il sostegno e il supporto del programma di *antimicrobial stewardship*
Liguria	Territorio e ospedale	MMG, PLS, tutto il personale della dirigenza e del comparto	1. Invio di note informative, formazione 2. Diffusione procedure tramite intranet aziendali; incontri ed audit di singole strutture dove vengono diffuse e condivise le principali azioni messe in atto dalla regione Liguria a seguito dell'adozione del PNCAR.
Emilia Romagna	Territorio	Cittadino; genitore; paziente; studente	Campagna annuale "Antibiotici, è un peccato usarli male" che si articola tra novembre (giornata europea degli antibiotici) e febbraio.
Umbria	Territorio	medici	Convegni e campagne informative regionali.
Lazio	Ospedale	Farmacista Medico Azienda Ospedaliera Sant'Andrea	Corso Saepe "Multiresistenza agli antibiotici: un problema in crescita"
Campania	Territorio	ASL, MMG/PLS, farmacista di comunità	1. Valutazione dell'efficacia di un Programma regionale di sensibilizzazione dell'uso appropriato degli antibiotici 2. Campagna di informazione e sensibilizzazione sul corretto uso degli antibiotici condotta in tutte le Province campane tra il 2018 ed il 2019 3. Campagna di informazione e sensibilizzazione sul corretto uso degli antibiotici condotta attraverso tutte le farmacie della provincia di Napoli attraverso l'ordine Professionale, Federfarma e Assofarma.

Puglia	Territorio e ospedale	Direttori generali, direttori sanitari, direttori dei distretti socio sanitari ASL; MMG, PLS, medici specialisti degli ambulatori distrettuali, farmacisti servizi farmaceutici territoriali ASL, direttori generali, direttori sanitari, direttori medici dei presidi ospedalieri ASL/AOU, medici specialisti ospedalieri	Note Informative su fluorochinoloni.
Basilicata		Ospedale	Diffusione dei rapporti informativi sulla prescrizione degli antibiotici all"interno del sistema sanitario regionale
Calabria			All'interno del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2019, sono inseriti: il Progetto 9.10.1 "Sorveglianza delle Infezioni correlate all'assistenza" e il Progetto 9.11.1 "Monitoraggio dei consumi e piano regionale di comunicazione per l'utilizzo appropriato degli antibiotici"; entrambi i progetti prevedono attività formative/informative.
Sicilia	Territorio	Cittadini, MMG, PLS, operatori in ospedale e in altre strutture sanitarie	Campagna siciliana di informazione e comunicazione sulla consapevolezza e uso prudente degli antibiotici.
Sardegna	Territorio	Cittadini	Campagna di promozione rivolta alla popolazione generale sull'uso corretto degli antibiotici.

TORNA ALL'INDICE

Sorveglianza epidemiologica dell'antimicrobicoresistenza (AMR)			
Piemonte	Territorio e ospedale	Operatori sanitari, ASL della regione, aziende e presidi ospedalieri del SSR	1. Aggiornamento dei componenti del "Gruppo di Lavoro regionale per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle Infezioni correlate all'Assistenza (I.C.A.)" 2. Recepimento del "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR) 2017-2020" 3. Individuazione del "referente regionale" e del "Coordinamento tecnico regionale" per il monitoraggio, attuazione del Piano e della strategia di contrasto dell'AMR a livello regionale – Adozione del "Piano Regionale per il contrasto dell'Antimicrobico resistenza" (PNCAR) 2017-2020" 4. "Nomina del Referente regionale e dei componenti del "Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio del Piano e della Strategia di contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (AMR) a livello regionale" 5. Sorveglianza dell'antibiotico resistenza – isolamento di laboratorio da sangue e liquor di alcuni microrganismi alert – RAPPORTO 2015-2018 6. Report regionale Isolamenti di laboratorio da sangue e liquor di alcuni microrganismi alert 7. Sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE): klebsiella pneumoniae, escherichia coli. Rapporto 2014-2017 edizione 2018 8. Trasmissione del "Protocollo 2018-2019" della sorveglianza nazionale. Alla quale hanno partecipato i laboratori di microbiologia incardinati in alcune delle Aziende Sanitarie Piemontesi all'attività di sorveglianza nazionale dell'antibiotico resistenza "AR-ISS".
Valle d'Aosta	Territorio e ospedale	Medici; infermieri, altri operatori sanitari	1. Analisi degli isolati provenienti dagli ospiti delle strutture residenziali della Regione, con riscontro prioritario e adozione delle relative contromisure in caso di positività per microrganismi alert, come definiti dal PRCAR 2. Periodica valutazione della frequenza di isolamento di microrganismi alert, con analisi della variabilità temporale e (ove possibile) geografica 3. Analisi degli isolati provenienti da pazienti ricoverati, con riscontro integrato prioritario finalizzato all'adozione delle relative contromisure in caso di positività per microrganismi alert, come definiti dal PRCAR.
Lombardia	Territorio e ospedale	Farmacisti, MMG, operatori sanitari, cittadini, veterinari	1. Istituzione di un Gruppo tecnico di monitoraggio del fenomeno dell'AMR – ddg 16692 del 21.12.2017; 2. Predisposizione delle linee strategiche e dei documenti attuativi per il controllo dell'AMR; 3. Costruzione del sistema di monitoraggio regionale dell'AMR; 4. Verifica delle azioni adottate dalle ASST e ATS.

			5. La raccolta e il monitoraggio delle infezioni ospedaliere osservate nei laboratori di Microbiologia intraospedalieri (per i pazienti in regime di ricovero) viene effettuata attraverso il Sistema Infezioni Ospedaliere "INFOSP", piattaforma presente nel portale di governo regionale. Per consolidare l'approccio "*One Health*", che prevede un quadro di sorveglianza integrato che mette al centro la resistenza antimicrobica e il consumo antibiotico, è in fase di realizzazione una piattaforma "Micro-bio.
PA Bolzano	Territorio e ospedale	Medici	Microbiologia: Pubblicazione nel sito Intranet dei vari Comprensori sanitari
PA Trento	Territorio e ospedale	Medici RSA, medici, ospedalieri, coordinatori Inf	Monitoraggio continuo e sorveglianza delle farmacoresistenze.
Friuli VG	Territorio e ospedale	Personale sanitario di tutti gli Enti SSR e le CdC convenzionate	Report "tascabile" con la presenza per gram + e gram – delle principali resistenze a specifiche molecole selezionate dal team di coordinamento regionale sia per gli isolati provenienti dal territorio che da quelli ospedalieri
Liguria	Territorio		1. Progetto di farmacovigilanza attiva del farmacista all'interno del reparto di malattie infettive in collaborazione con lo specialista infettivologo al fine di garantire un'adeguata appropriatezza prescrittiva e una riduzione dell'antibiotico-resistenze attraverso una diminuzione delle reazioni avverse 2. Sorveglianza attiva tramite sistema operativo Mercurio sugli isolamenti di microrganismi alert e clostridium difficilis nei reparti di degenza, con indicazioni di isolamento del paziente infetto/colonizzato 3. Trasmissione dati semestrale sugli isolamenti di microrganismi alert monitoraggio screening tamponi rettali CRE mensili inviati in regione e batteriemie 4. Identificazione di un referente regionale per il contrasto dell'antibiotico-resistenza Istituzione del gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio del Piano e della Strategia di contrasto dell'antimicrobico resistenza a livello regionale 5. Recepimento Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico resistenza (PNCAR) 2017-2020 6. Attività condivise con il TEAM infettivologico in tema di resistenze microbiche ed appropriatezza prescrittiva.
Emilia Romagna	Territorio	Medici	Sorveglianza basata sui laboratori con partecipazione di tutti i laboratori pubblici e dei laboratori privati all'interno di strutture ospedaliere. Produzione di: - reportistica web (parte open e parte ad accesso ristretto) - reportistica cartacea annuale per la popolazione generale - reportistica cartacea annuale per la popolazione pediatrica.
Umbria	Territorio	Medici	1. Valutazione dei dati di antimicrobico-resistenza da urinocolture 2. Partecipazione come sorveglianza regionale al progetto ARISS.

Lazio	Ospedale	Tutti gli operatori sanitari (Azienda Ospedaliera Sant'Andrea) Ospedale farmacia (Policlinico Tor Vergata)	1. Corsi aziendali sul corretto lavaggio delle mani e sul clostridium e le infezioni ospedaliere (Azienda Ospedaliera Sant'Andrea) 2. Relazione a cura della microbiologia con comunicazione a mezzo mail (Policlinico Tor Vergata)
Campania	Ospedale	ASL, ospedale, medico, farmacista, veterinario, infermiere	Rapporto 2018 sull'antibiotico-resistenza e sull'uso di antibiotici.
Basilicata	Ospedale	Medico farmacista infermiere	Programmi di sorveglianza resistenze batteriche
Calabria			DECRETO - N. 72 DEL 07 APRILE 2020 Programma Operativo 2019-2021 - 14. PREVENZIONE, 14.4: Prevenzione infezioni correlate all'assistenza da germi multi-resistenti (PNCAR)- APPROVAZIONE documento "Linee di indirizzo per l'uso appropriato della terapia antibiotica empirica in ambito ospedaliero e per l'implementazione regionale dei protocolli terapeutici
Puglia	Territorio e ospedale	direttori generali, direttori sanitari, direttori dei distretti socio sanitari ASL; MMG, PDL, medici specialisti degli ambulatori distrettuali, farmacisti servizi farmaceutici territoriali ASL, direttori generali, direttori sanitari, direttori medici dei presidi ospedalieri ASL/AOU; medici specialisti ospedalieri	Deliberazione di Giunta Regionale n. 744/2018 (All. 7): Recepimento del Piano Nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020; Determinazione Dirigenziale n. 953/2018 (All. 8): Nomina dei componenti del Gruppo Tecnico Regionale per l'Antimicrobico resistenza
Sicilia	Territorio	ASL	Rete laboratori di microbiologia – sorveglianza ARISS
Sardegna			1. Implementazione di un sistema di sorveglianza dei "patogeni sentinella" resistenti ai trattamenti antimicrobici- primo elenco approvato con la DGR n. 34/11 del 3.7.2018 (allegato A) 2. Estensione dell'utilizzo del software MERCURO a tutti i laboratori di microbiologia della regione
Altro			
Basilicata	Territorio		Attività informativa/formativa
Campania	Ospedale	ASL, ospedale	Su Piattaforma Icaro rilevazione di: - studio di prevalenza sull'uso degli antibiotici - studio degli eventi sentinella - infezioni de sito chirurgico

Abbreviazioni: AFT: Aggregazioni Funzionali Territoriali; AOU: Azienda Ospedaliera-Universitaria; ASL. Azienda Sanitaria Locale; ICA: infezioni correlate all'assistenza; ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale; MMG: medico di medicina generale; PLS: Pediatra di libera scelta; RSA. Residenza Sanitaria Assistenziale, SSR: Servizio Sanitario Regionale

Appendice 2

Fonte dei dati e metodi

1. Dati di spesa e consumo dei farmaci

La descrizione del consumo di farmaci antibiotici in Italia presentata nel Rapporto si basa sulla lettura e sull'integrazione dei dati raccolti attraverso diversi flussi informativi:

- **Flusso OsMed**. Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche erogate attraverso le farmacie, pubbliche e private, convenzionate con il SSN è stato istituito ai sensi della L. 448/1998 e ss.mm.ii., cui è stata data attuazione con il D.M. n. 245/2004.[4] Tale flusso rileva i dati delle ricette raccolte da Federfarma (Federazione nazionale delle farmacie private convenzionate con il SSN) e da Assofarm (Associazione Farmacie Pubbliche), che ricevono i dati dalle proprie sedi provinciali e successivamente li aggregano a livello regionale. Il flusso OsMed presenta un grado di completezza variabile per area geografica e per mese; la copertura nazionale dei dati nel 2019 è stata generalmente pari al 97,5% della spesa. La quota di spesa e consumi mancanti è stata ottenuta attraverso una procedura di espansione, che utilizza come valore di riferimento della spesa farmaceutica il dato proveniente dalle Distinte Contabili Riepilogative (DCR), aggiornato periodicamente dall'AIFA. Al fine di garantire confronti omogenei tra le Regioni, la procedura di espansione riporta al 100% la spesa regionale, nell'ipotesi che la distribuzione dei dati mancanti per specialità non sia significativamente differente da quella dei dati osservati e sia garantita l'invarianza del prezzo al pubblico della singola confezione medicinale.

- **Acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche**. Il Decreto del Ministro della Salute 15 luglio 2004 ha previsto l'istituzione, nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), del flusso della "Tracciabilità del Farmaco", finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) sul territorio nazionale e/o verso l'estero. Tale flusso è alimentato dalle aziende farmaceutiche e dalla distribuzione intermedia e rileva le confezioni movimentate lungo la filiera distributiva, fino ai punti di erogazione finale: farmacie, ospedali, ambulatori, esercizi commerciali, ecc. I dati analizzati nel presente Rapporto si riferiscono all'acquisto di medicinali (sia in termini di quantità che di valore economico) da parte delle strutture sanitarie pubbliche (i.e. l'assistenza farmaceutica non convenzionata). Pertanto, essi sono relativi alla fornitura di medicinali da parte delle aziende farmaceutiche alle strutture sanitarie pubbliche (*sell-in*) che, successivamente, vengono utilizzati all'interno delle strutture stesse (i.e. *sell-out* dei consumi ospedalieri) o dispensati direttamente al paziente per una loro utilizzazione anche al di fuori delle strutture sanitarie (i.e. *sell-out* della distribuzione diretta e per conto). Le regole della trasmissione dei dati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco prevedono la trasmissione giornaliera dei dati relativi al numero delle confezioni movimentate verso la singola struttura sanitaria. Tuttavia, poiché l'invio del

[4] Art. 68, comma 9 della L. 23-12-1998, n. 448 e ss.mm.ii., di cui è stata data attuazione con l'art. 18 del D.M. 20-9-2004, n. 245 ("Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella L. 24 novembre 2003, n. 3").

valore economico delle movimentazioni può anche avvenire in un momento successivo rispetto a quello delle movimentazioni, è possibile che i dati disponibili possano includere consumi non valorizzati.

- **Distribuzione diretta e per conto.** Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta e per conto è stato istituito dal D.M. Salute 31 luglio 2007 disciplinante il NSIS. Tale flusso, alimentato dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, rileva l'erogazione di medicinali a carico del SSN all'assistito, per il consumo presso il proprio domicilio, alternativa alla tradizionale erogazione degli stessi presso le farmacie, nonché quelli erogati direttamente dalle strutture sanitarie ai sensi della L. 405/2001 e ss.mm.ii. Rientrano nell'ambito di rilevazione di questo flusso le prestazioni farmaceutiche erogate: alla dimissione da ricovero o dopo visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, ai pazienti cronici soggetti a piani terapeutici o presi in carico dalle strutture, in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale (i.e. distribuzione diretta), da parte delle farmacie convenzionate, pubbliche o private, per conto delle Aziende Sanitarie Locali (i.e. distribuzione per conto). La rilevazione è estesa alle prescrizioni di tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia e identificati dal codice di AIC, indipendentemente dalla classe di erogazione a carico del SSN e dal regime di fornitura. Per disporre, comunque, di un quadro completo e organico dei consumi e della spesa dei medicinali direttamente a carico delle strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale, la rilevazione comprende anche i farmaci esteri non registrati in Italia, i medicinali preparati in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente ("formule magistrali") e i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea ("formule officinali"), destinati a essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. Ai fini del presente Rapporto, le analisi sulle prestazioni farmaceutiche in distribuzione diretta o per conto sono state condotte con esclusivo riferimento ai medicinali dotati di AIC.

- **Prescrizioni farmaceutiche**. Il flusso informativo per la trasmissione delle prescrizioni farmaceutiche è previsto dal comma 5 dell'art. 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326 e ss.mm.ii. (Tessera Sanitaria, TS). Le strutture di erogazione dei servizi sanitari (aziende sanitarie locali, aziende ospedaliere, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, policlinici universitari, farmacie pubbliche e private, presidi di specialistica ambulatoriale e altri presidi e strutture accreditate) hanno l'obbligo della trasmissione telematica al Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) delle ricette a carico del SSN. Al fine del monitoraggio della spesa sanitaria, ai sensi della norma suddetta, è richiesta la trasmissione telematica dei dati delle ricette (e delle prescrizioni) conformi al comma 2, art 50, comunemente denominate "ricette rosse", indipendentemente dal contenuto della prescrizione e dalla modalità di erogazione del farmaco. Vale a dire che, nel caso di prescrizione di farmaci in modalità "distribuzione per conto" ovvero di prodotti relativi all'assistenza integrativa, effettuata su una "ricetta rossa", i relativi dati sono sottoposti all'obbligo di trasmissione e la mancata, incompleta o tardiva

trasmissione è sanzionata ai sensi dell'art. 50. Le strutture di erogazione possono trasmettere anche ricette redatte su modelli diversi (ricette bianche, o moduli non trattati da Sistema TS, come il modulo a ricalco) e ricette relative all'erogazione di prodotti farmaceutici in modalità diverse di erogazione: distribuzione per conto, distribuzione diretta, assistenza integrativa domiciliare e assistenza integrativa. I dati oggetto delle trasmissioni sono relativi all'assistito (codice fiscale, ASL di residenza, ecc.), alla ricetta (codice identificativo ricetta, ASL che l'ha evasa, ecc.), alle prestazioni erogate (codice prodotto, codice AIC, codice targatura, importo, ecc.) e al prescrittore (codice del medico, specializzazione, ecc.). La trasmissione dei dati delle ricette da parte delle strutture erogatrici, nel caso delle prescrizioni farmaceutiche, delle farmacie aperte al pubblico, avviene entro il giorno 10 del mese successivo a quello di utilizzazione della ricetta medica (o secondo la data presentata sul sito del MEF), anche per il tramite delle associazioni di categoria e di soggetti terzi a tal fine individuati dalle strutture.
Ai fini del presente Rapporto, i dati di tale flusso sono stati utilizzati per le analisi sull'uso dei farmaci per classi d'età e genere, per l'approfondimento nella popolazione pediatrica e per l'analisi specifica sui fluorochinoloni. I dati utilizzati sono relativi a tutte le Regioni italiane.

- **Acquisto privato a carico del cittadino.** Oltre ai farmaci rimborsati dal SSN, le farmacie territoriali dispensano anche medicinali di classe A e C acquistati privatamente dai cittadini (con o senza ricetta medica). L'analisi dei consumi farmaceutici a carico del cittadino è effettuata utilizzando per i medicinali di classe C i dati rilevati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco, istituito ai sensi del D.M. Salute 15 luglio 2004, inviati dai grossisti alla banca dati centrale del Ministero della Salute, relativamente ai farmaci consegnati presso le farmacie territoriali. L'acquisto privato dei medicinali di classe C è derivato per differenza tra ciò che viene acquistato dalle farmacie (sell-in), rispetto a ciò che viene erogato a carico del SSN (sell-out, i.e. il flusso OsMed) e vede come destinatario il cittadino. È opportuno precisare che quando si analizzano i consumi relativi a un ampio intervallo temporale si minimizza l'eventuale disallineamento tra sell-in e sell-out, conseguente alla ricomposizione delle scorte di magazzino della farmacia, il quale, al contrario, sul singolo mese potrebbe incidere in modo significativo.

- **Il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (flusso SDO).** È lo strumento di raccolta delle informazioni relative a tutti gli episodi di ricovero erogati nelle strutture ospedaliere pubbliche e private presenti in tutto il territorio nazionale. Il flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera è stato istituito con il Decreto del Ministero della Sanità 28 dicembre 1991, come strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative a ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale.
  Le informazioni raccolte comprendono caratteristiche anagrafiche del paziente (fra cui età, sesso, residenza, livello di istruzione), caratteristiche del ricovero (ad esempio istituto e disciplina dimissione, regime di ricovero, modalità di dimissione, data

prenotazione, classe priorità del ricovero) e caratteristiche cliniche (ad esempio diagnosi principale, diagnosi concomitanti, procedure diagnostiche o terapeutiche).
Dalla scheda di dimissione sono escluse informazioni relative ai farmaci somministrati durante il ricovero o le reazioni avverse a essi (oggetto di altri specifici flussi informativi).
Al fine di stimare gli indicatori di spesa e consumo in regime di assistenza ospedaliera, sono state considerate le giornate di degenza relative agli ospedali pubblici.

- **La Sorveglianza InfluN*et*.** Il sistema di sorveglianza InfluNet si basa su una rete di medici sentinella costituita da medici di Medicina Generale (MMG) e di Pediatri di Libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni, che segnalano i casi di sindrome simil-influenzale (ILI) osservati tra i loro assistiti. I medici sentinella e altri medici operanti nel territorio e negli ospedali collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti. La raccolta e l'elaborazione delle segnalazioni di malattia è effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che provvede all'elaborazione a livello nazionale e produce un rapporto settimanale che viene pubblicato sul sito del Ministero della Salute. Le indagini virologiche sui campioni biologici raccolti vengono eseguite dai Laboratori facenti parte della Rete InfluNet e dal Centro Nazionale per l'Influenza (NIC) dell'ISS. Il NIC provvede all'elaborazione dei dati virologici a livello nazionale e produce un rapporto settimanale, che viene pubblicato sul sito del Ministero della Salute.

2. Sistemi di classificazione

Il sistema di classificazione dei farmaci utilizzato nel Rapporto è quello sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo (*http://www.whocc.no/*) dell'OMS, basato sul sistema ATC/DDD (rispettivamente: categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica e *Defined-Daily Dose*). L'ATC individua un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà chimiche e farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato a un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.
La dose definita giornaliera (DDD) rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta, quindi, di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). La DDD è generalmente assegnata a un principio attivo già classificato con uno specifico codice ATC. Il numero di DDD prescritte viene rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (settimana, mese, anno, ecc.). La DDD consente di aggregare le prescrizioni indipendentemente dalla sostanza prescritta, dalla via di somministrazione, dal numero di unità posologiche e dal dosaggio della singola confezione. L'OMS provvede annualmente a una revisione della classificazione ATC e delle DDD; di conseguenza, è possibile una variazione nel tempo dei consumi e della spesa per categoria, dipendente almeno in parte da questi processi di aggiornamento. A gennaio 2019 l'OMS ha modificato il valore della DDD dei seguenti principi attivi: ampicillina, amoxicillina, temocillina, amoxicillina in associazione con acido clavulanico, cefepime, meropenem, ciprofloxacina e colistina.
In definitiva, nelle analisi del consumo dei farmaci è stata utilizzata la DDD per parametrare il numero di confezioni erogate ai pazienti, secondo la formula riportata nella sezione 4. In alcune specifiche analisi è stato applicato un raggruppamento di diverse categorie ATC e/o principi attivi, al fine di analizzare i pattern di consumo in funzione dell'ambito terapeutico. Per i farmaci equivalenti sono state utilizzate le "liste di trasparenza" mensilmente pubblicate dall'AIFA relative all'anno 2019.

3. Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione regionale

La variabilità di spesa e di consumo dei medicinali tra le diverse regioni, pur essendo prevalentemente influenzata dalle differenti attitudini prescrittive dei medici e dai variabili profili epidemiologici, è in parte dipendente anche dalle caratteristiche demografiche (composizione per età e genere). Pertanto, al fine di ottimizzare la comparabilità tra le Regioni, la popolazione residente ISTAT in ogni regione è stata ricalcolata tenendo conto del sistema di pesi predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute.

Tabella A.2 Sistema di "pesi" predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute

Fascia d'età	0	1-4	5-14	15-44 Uomini	15-44 Donne	45-64	65-74	+ di 74
Peso	1	0,969	0,695	0,693	0,771	2,104	4,176	4,29

Il procedimento seguito per il calcolo della popolazione pesata è stato il seguente: è stata individuata la numerosità della composizione per fascia di età e genere di ciascuna regione (fonte dei dati: *http://demo.istat.it/*); la numerosità in ciascuna classe è stata poi moltiplicata per il corrispondente peso; la sommatoria dei valori così ottenuti a livello regionale è stata, quindi, riproporzionata alla popolazione italiana dell'anno di riferimento (60.359.546 abitanti nell'anno 2019).
L'applicazione di questo procedimento di standardizzazione della popolazione implica che una regione con una popolazione più anziana della media nazionale avrà una popolazione pesata superiore a quella residente e viceversa. Nella Tabella A.2 si riporta la popolazione residente Istat e quella pesata per gli anni 2018 e 2019.

Tabella A.3 Popolazione residente Istat e popolazione pesata 2018 e 2019

Regione	Popolazione residente al 1.1.2018	Popolazione pesata 2018	Popolazione residente al 1.1.2019	Popolazione pesata 2019
Piemonte	4.375.865	4.607.636	4.356.406	4.582.727
Valle d'Aosta	126.202	129.445	125.666	128.939
Lombardia	10.036.258	10.015.557	10.060.574	10.024.134
PA Bolzano	527.750	495.399	531.178	497.490
PA Trento	539.898	531.348	541.098	532.711
Veneto	4.905.037	4.941.080	4.905.854	4.939.047
Friuli VG	1.215.538	1.297.253	1.215.220	1.294.259
Liguria	1.556.981	1.735.087	1.550.640	1.720.657
Emilia R.	4.452.629	4.564.671	4.459.477	4.558.718
Toscana	3.736.968	3.926.459	3.729.641	3.909.954
Umbria	884.640	925.670	882.015	923.787
Marche	1.531.753	1.584.588	1.525.271	1.577.546
Lazio	5.896.693	5.795.831	5.879.082	5.787.806
Abruzzo	1.315.196	1.340.023	1.311.580	1.335.576
Molise	308.493	317.614	305.617	315.223
Campania	5.826.860	5.345.218	5.801.692	5.334.689
Puglia	4.048.242	3.957.455	4.029.053	3.948.443
Basilicata	567.118	567.939	562.869	564.566
Calabria	1.956.687	1.894.077	1.947.131	1.888.306
Sicilia	5.026.989	4.826.747	4.999.891	4.809.687
Sardegna	1.648.176	1.684.876	1.639.591	1.685.282
Italia	**60.483.973**	**60.483.973**	**60.359.546**	**60.359.546**

4. Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci

Costo medio DDD: indica il costo medio di una DDD (o di una giornata di terapia). È calcolato come rapporto tra spesa totale e numero complessivo di dosi consumate.

DDD/1000 ab *die*: numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti (o utilizzatori). Per esempio, per il calcolo delle DDD/1000 ab *die* di un determinato principio attivo, il valore è ottenuto nel seguente modo:

$$\frac{\text{N. totale di DDD consumate nel periodo}}{\text{N. di abitanti x N. giorni nel periodo}} \text{ x } 1000$$

DDD/100 giornate di degenza: numero medio di dosi di farmaco consumate in ambito ospedaliero ogni 100 giornate di degenza. Per esempio, per il calcolo delle DDD/100 giornate di degenza di un determinato principio attivo, il valore è ottenuto nel seguente modo:

N. totale di DDD consumate nel periodo / N. totale giornate di degenza) x 100

Incidenza di sindromi influenzali: espressa come numero di casi mensili con sindrome influenzale ogni 1.000 assistiti.

I = (n. casi / assistiti) x 1000

Prevalenza d'uso*:* la prevalenza (P) di una determinata condizione in una popolazione è la proporzione di popolazione che presenta la condizione. La prevalenza d'uso dei farmaci è il rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e la popolazione di riferimento (potenziali utilizzatori) in un precisato periodo di tempo:

P = (n. utilizzatori / popolazione) x 100 (o x 1000, ecc.)

Tasso di prescrizione per 1000 abitanti: rappresenta il numero medio di prescrizioni di farmaci per 1000 abitanti nel periodo. È calcolato come rapporto tra il totale delle prescrizioni e la popolazione residente:

T = (totale prescrizioni / popolazione) x 1000

Scostamento % dalla media: lo scostamento % della Regione i dalla media, relativamente a un indicatore x (spesa pro capite, DDD/1000 abitanti die, etc), è costruito come:

$$\frac{x_i - Media}{Media} \times 100$$

dove x_i rappresenta l'indicatore calcolato nella Regione *i* e Media rappresenta la media dell'indicatore calcolato su tutte le Regioni.

Spesa pro capite: rappresenta la media della spesa per farmaci per assistibile. È calcolata come spesa totale (lorda o netta) divisa per la popolazione pesata.

Spesa per giornata di degenza: rappresenta la media della spesa per farmaci per giornata di degenza. È calcolata come spesa totale (lorda o netta) divisa per le giornate di degenza delle sole strutture pubbliche.

5. Indicatori di appropriatezza

La promozione di un utilizzo più appropriato degli antibiotici rappresenta oggi una priorità nella lotta al problema della resistenza agli antibiotici. La rilevazione di dati sul consumo è una delle attività raccomandate dall'OMS per consentire ai professionisti sanitari di monitorare i propri comportamenti prescrittivi e per le organizzazioni sanitarie di valutare l'impatto di programmi di formazione e informazione rivolti a migliorare l'appropriatezza prescrittiva.

- Incidenza del consumo di antibiotici sistemici per via parenterale sul totale del consumo nel 2019, per regione e per categoria terapeutica (convenzionata): per via parenterale (Tabella 2.18)

Indicatori ESAC:

- Incidenza, sul totale degli antibiotici sistemici, del consumo (DDD) per specifici gruppi di antibiotici (convenzionata) per Regione (Tabella 2.19) e per via di somministrazione
  - Incidenza, sul totale degli antibiotici, del consumo di associazioni di penicilline, inclusi inibitori della beta-lattamasi
  - Incidenza, sul totale degli antibiotici, del consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione
  - Incidenza, sul totale degli antibiotici, del consumo di fluorochinoloni
- Variabilità regionale del consumo di fluorochinoloni e del consumo totale di antibiotici sistemici nel 2019 (convenzionata) (Figura e Tabella 2.8)
- Variabilità regionale del rapporto tra molecole ad ampio spettro su molecole a spettro ristretto e del consumo totale di antibiotici sistemici nel 2019 (convenzionata) (Figura e Tabella 2.9)
- Variazione stagionale del consumo di antibiotici (J01) e chinoloni (J01M) (convenzionata) (Tabella 2.20)

Indicatori pediatria (Tabella 2.26)

- percentuale di prescrizioni di penicilline
- percentuale di prescrizioni di associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi
- percentuale di prescrizioni di cefalosporine
- percentuale di prescrizioni macrolidi
- Ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina + acido clavulanico

1. ***Incidenza del consumo di antibiotici sistemici per via parenterale sul totale del consumo di antibiotici per regione e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata)*** (Tabella 2.18)

Razionale: Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici per via parenterale in regime di assistenza convenzionata la quale, nella maggior parte dei casi, avviene a seguito della prescrizione dei Medici di Medicina Generale o di Pediatri di Libera Scelta. Un frequente ricorso alla via parenterale potrebbe indicare una tendenza a preferire questa modalità di somministrazione o specifici principi attivi anche in presenza di opzioni di trattamento per via orale con antibiotici di prima linea. La terapia orale sarebbe invece da scegliere ove possibile, avendo diversi vantaggi tra cui sicurezza e facilità di somministrazione e buona compliance da parte del paziente.

Vantaggi: copertura dell'intera popolazione assistibile a livello regionale e nazionale; possibili confronti interregionali anche rispetto ai valori nazionali.

Svantaggi: le DDD non indicano le dosi realmente prescritte/assunte; non è indicata la diagnosi o il motivo che giustifica la prescrizione; non ci sono informazioni sull'acquisto privato.

Dati utilizzati e relative fonti: Flusso OsMed.

Anni di disponibilità dei dati: Anno 2019.

Criteri di inclusione: antibiotici sistemici: ATC J01(CA, CR, DB, DC, DD, DE) per via parenterale (im, ev).

Livello a cui l'indicatore può essere utilizzato: Regionale e Nazionale *(dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche territoriali a carico SSN erogate attraverso le farmacie pubbliche e private in tutte le Regioni italiane).*

Bibliografia: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

Incidenza di antibiotici a uso sistemico per via parenterale (im, ev):
consumo (DDD) di antibiotici per via parenterale **[numeratore]**, sul totale di consumo di antibiotici sistemici (J01) **[denominatore].**
Incidenza (%) = [DDD $J01_{CA}$/ DDD J01] * 100
Incidenza (%) = [DDD $J01_{CR}$/ DDD J01] * 100
Incidenza (%) = [DDD $J01_{(DB+\ DC+DD+DE)}$ / DDD J01] * 100

Indicatori ESAC

Razionale: Gli indicatori ESAC sull'uso ambulatoriale di antibiotici, definiti primariamente per il confronto tra diversi Paesi, consentono anche di monitorare i trend temporali e di fare valutazioni a livello regionale o locale. L'indicatore di riferimento per monitorare l'uso di antibiotici in ambito territoriale è il consumo di antibatterici per uso sistemico (J01) espresso in DDD su 1000 ab *die*, che è rilevabile in tutti i contesti e fornisce una descrizione sintetica della pressione esercitata sulla diffusione delle resistenze antimicrobiche. Vi sono però altri indicatori come i consumi specifici di alcune classi di antibiotici o la loro distribuzione percentuale sul totale delle DDD che offrono informazioni aggiuntive sul pattern prescrittivo del contesto considerato. Tali indicatori non devono però essere valutati individualmente: ad esempio, un incremento in percentuale dei consumi di penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi, cefalosporine e/o fluorochinoloni, possibile spia di uso inappropriato di antibiotici di seconda linea per infezioni comuni, potrebbe non rappresentare un problema se il consumo complessivo degli antibiotici è in riduzione. Le informazioni derivanti dagli indicatori basati sui consumi vanno inoltre considerate con cautela quando non sono correlate ai dati clinici (motivazione della prescrizione). L'uso degli indicatori ESAC dovrebbe infine essere contestualizzato tenendo conto di una serie di fattori quali: i livelli locali di resistenza antimicrobica, la presenza di linee guida, il "casemix" della popolazione assistita e altri elementi come la comprensibilità delle informazioni fornite e la loro accettabilità da parte dei medici prescrittori. Una variazione stagionale dei consumi di antibiotici e chinoloni può suggerire la presenza di inappropriatezza prescrittiva per il trattamento di infezioni respiratorie ad eziologia virale, se si osserva un uso di antibiotici marcatamente più elevato nei mesi freddi (indicatori di *"Variazione stagionale del consumo di antibiotici (J01)"* e *"Variazione del consumo stagionale di chinoloni (J01M)"*). Per quanto riguarda l'indicatore di "*Variabilità regionale del rapporto tra molecole ad ampio spettro su molecole a spettro ristretto nel 2019 (convenzionata)"*, la preferenza accordata a molecole ad ampio spettro con maggiore impatto sulle resistenze antibiotiche suggerisce una tendenza all'uso di molecole di seconda linea anche per infezioni trattabili con molecole a spettro ristretto.

Vantaggi: Copertura dell'intera popolazione assistibile a livello regionale e nazionale; possibili confronti interregionali anche rispetto ai valori nazionali.

Svantaggi: Le DDD non indicano le dosi realmente prescritte/assunte; non è indicata la diagnosi o il motivo che giustifica la prescrizione; non ci sono informazioni sull'acquisto privato (Prescrizioni fuori dalla farmaceutica convenzionata); necessità di valutazione combinata con i tassi di prescrizione complessivi.

Dati utilizzati e relative fonti: flusso OsMed.

Anni di disponibilità dei dati: 2018-2019.

Livello a cui l'indicatore può essere utilizzato: Regionale e Nazionale *(dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche territoriali a carico SSN erogate attraverso le farmacie pubbliche e private in tutte le regioni italiane).*

Bibliografia

- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 6:vi71-77.
- Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care. 2007;16(6):440-5.
- Indicatori ESAC: Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) in Europe 2018. https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators.
- Kurotschka PK, Serafini A, Massari M, Da Cas R, Figueiras A, Forte V, Moro MF, Massidda M, Contu F, Minerba L, Marcia, M, Nardelli M, Perra A, Carta MG, Spila Alegiani S. Broad Spectrum project: factors determining the quality of antibiotic use in primary care: an observational study protocol from Italy. BMJ open. 2020;10(7): e038843.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. RapportoNazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019
- Thilly N, Pereir, O, Schouten J, Hulscher ME, Pulcini C. Proxy indicators to estimate appropriateness of antibiotic prescriptions by general practitioners: a proof-of-concept cross-sectional study based on reimbursement data, north-eastern France 2017. Euro surveillance. 2020; 25(27): 1900468.

1. ***Incidenza, sul totale degli antibiotici sistemici, del consumo di associazioni di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi (convenzionata)*** (Tabella 2.19)

Criteri di inclusione: associazioni di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi (ATC J01CR).

Consumo (DDD) di associazioni di penicilline inclusi inibitori di beta-lattamasi **[numeratore]** sul totale di consumo (DDD) di antibiotici sistemici (J01) **[denominatore].**

Incidenza (%) = $[(DDD)_{J01CR} / (DDD)_{J01}] * 100$ **[formula].**

2. ***Incidenza, sul totale degli antibiotici sistemici, del consumo per cefalosporine di*** terza ***e quarta generazione (convenzionata)*** (Tabella 2.19)

Criteri di inclusione: cefalosporine di terza generazione (ATC J01DD); cefalosporine di IV generazione (ATC J01DE).

Consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione **[numeratore]** sul totale di consumo di antibiotici sistemici (J01) **[denominatore].**

Incidenza (%) = $[(DDD)_{J01(DD+DE)} / (DDD)_{J01}] * 100$ **[formula].**

3. ***Incidenza, sul totale degli antibiotici sistemici, del consumo di fluorochinoloni (convenzionata) (Tabella 2.19)***

Criteri di inclusione: fluorochinoloni (ATC J01MA).

Consumo di fluorochinoloni **[numeratore]** sul totale di consumo di antibiotici sistemici (J01) **[denominatore].**

Incidenza (%) = $[(DDD)_{J01MA} / (DDD)_{J01}] * 100$ **[formula].**

4. ***Variabilità regionale dell'incidenza del consumo di fluorochinoloni e del consumo totale di antibiotici sistemici (convenzionata)*** (Figura e Tabella 2.8)

Criteri di inclusione: fluorochinoloni ATC J01MA; antibiotici sistemici J01

Consumo di fluorochinoloni **[numeratore]** e il consumo di antibiotici sistemici in ciascuna Regione **[denominatore].**

Fluorochinoloni: Incidenza (%)= $[(DDD_{J01MA} / DDD_{J01})_{Regione}] * 100$ **[formula].**

Antibiotici sistemici: $DDD_{J01Regione}$/1000 ab *die*

5. Variabilità regionale del rapporto tra il consumo di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto e del consumo totale di antibiotici sistemici (convenzionata) (Figura 2.9 e Tabella)

Criteri di inclusione: molecole ad ampio spettro J01 (CR + DC + DD + (F-FA01)); molecole a spettro ristretto (J01 (CE + DB + FA01)).

Consumo di molecole ad ampio spettro **[numeratore]** e il consumo di molecole a spettro ristretto **[denominatore]** calcolati per ogni Regione**.**

Ratio: $[(DDD_{J01\ (CR+DC+DD+\ (F-FA01))} / DDD_{(J01\ (CE+DB+FA01)}) / 100]_{Regione}$ **[formula].**
Antibiotici sistemici: $DDD_{J01Regione}$/1000 ab *die*

6. Variazione stagionale del consumo di antibiotici sistemici (Tabella 2.20)

Criteri di inclusione: ATC J01; periodo invernale (ottobre-marzo); periodo estivo (luglio-settembre e aprile-giugno).
Consumo invernale **[numeratore]** e il consumo estivo **[denominatore]** in un intervallo di un anno con inizio a luglio e fine a giugno dell'anno successivo.
$[(DDD_{J01(invernale)} / DDD_{J01(estivo)}) -1] * 100$ **[formula].**

7. Variazione stagionale del consumo di chinoloni (Tabella 2.20)

Criteri di inclusione: ATC J01M; periodo invernale (ottobre-marzo); periodo estivo (luglio-settembre e aprile-giugno).

Consumo invernale di chinoloni **[numeratore]** e il consumo estivo di chinoloni **[denominatore]** in un intervallo di un anno con inizio a luglio e fine a giugno dell'anno successivo.

$[(DDD_{J01M(invernale)} / DDD_{J01M(estivo)}) -1] * 100$ **[formula].**

Indicatori pediatria (Tabella 2.26)

Razionale: Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici nella popolazione pediatrica. Gli indicatori di questa sezione condividono lo stesso razionale di quelli ESAC, tuttavia un discorso a parte va fatto per l'indicatore "Ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina + acido clavulanico". L'associazione amoxicillina+acido clavulanico andrebbe utilizzata solo in situazioni cliniche specifiche e non come penicillina di prima linea per definizione; amoxicillina da sola, oltre a essere meglio tollerata, risulta infatti altrettanto efficace in un'elevata percentuale di casi. Ciò è particolarmente vero in ambito pediatrico dove il principale patogeno delle infezioni respiratorie batteriche è *Streptococcus pneumoniae* che ha come maggior meccanismo di resistenza alle penicilline la produzione di PBPs (penicillin-binding proteins) alterate; in questi casi l'aggiunta dell'acido clavulanico non determina alcun beneficio in termini di efficacia terapeutica. La ratio amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico è stata descritta, insieme ad altri indicatori, in un documento della Commissione Europea del 2016 in cui viene suggerito un livello ≥4 come esempio di target da raggiungere (le prescrizioni di amoxicillina dovrebbero essere almeno il quadruplo di quelle di amoxicillina+acido clavulanico). Per il calcolo di questi indicatori vengono utilizzate le prescrizioni invece delle DDD perché queste ultime sono inadatte alla popolazione pediatrica.

Vantaggi: Disponibilità del dato individuale; copertura dell'intera popolazione pediatrica assistibile a livello regionale e nazionale; possibili confronti interregionali anche rispetto ai valori nazionali.

Svantaggi: Non è indicata la diagnosi o il motivo che giustifica la prescrizione; non ci sono informazioni sull'acquisto privato (Prescrizioni fuori dalla farmaceutica convenzionata); necessità di valutazione combinata con i tassi di prescrizione complessivi.

Dati utilizzati e relative fonti: "Tessera sanitaria" *(art. 50 della Legge n. 326 del 24 novembre 2003, "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge n. 269 del 30 settembre 2003 recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici").*

Anno disponibilità dati: 2018- 2019.

Livello a cui l'indicatore può essere utilizzato: Regionale (e per area geografica) e Nazionale *(dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche territoriali a carico SSN erogate attraverso le farmacie pubbliche e private in tutte le regioni italiane).*

Bibliografia

- Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, Renard F, Bouckaert N, Gerkens S, Maertens de Noordhout C, Devleesschauwer B, Haelterman M, Léonard C, Meeus P. Performance of the Belgian health system – report 2019. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 313. D/2019/10.273/34. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_313C_Performance_Belgian_health_system_Report.pdf
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 6:vi71-77.
- Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care. 2007;16(6):440-5.
- European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. More considered use of antimicrobial agents in human medicine: third report on implementation of the Council recommendation. Brussels, 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_projects_3rd-report-councilrecprudent.pdf
- Indicatori ESAC: Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) in Europe 2018. https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators.
- Kurotschka PK, Serafini A, Massari M, Da Cas R, Figueiras A, Forte V, Moro MF, Massidda M, Contu F, Minerba L, Marcia, M, Nardelli M, Perra A, Carta MG, Spila Alegiani S. Broad Spectrum project: factors determining the quality of antibiotic use in primary care: an observational study protocol from Italy. BMJ open. 2020; 10(7): e038843.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. RapportoNazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019
- Thilly N, Pereir, O, Schouten J, Hulscher ME, Pulcini C. Proxy indicators to estimate appropriateness of antibiotic prescriptions by general practitioners: a proof-of-concept cross-sectional study based on reimbursement data, north-eastern France 2017. Euro surveillance. 2020; 25(27): 1900468.

1. ***Percentuale di prescrizioni di penicilline***

Criteri di inclusione: età ≤ 13 anni; prescrizioni ATC J01CA.

N. prescrizioni di penicilline ad ampio spettro (ATC J01CA) **[numeratore]** sul totale delle prescrizioni di antibiotici (J01) **[denominatore].**

[N. prescrizioni$_{J01CA}$ / N. prescrizioni totali$_{J01}$] * 100 **[formula].**

2. ***Percentuale di prescrizioni di associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi***

Criteri di inclusione: età ≤ 13 anni; prescrizioni ATC J01CR.

N. di prescrizioni di associazioni di penicilline (ATC J01CR) **[numeratore]** sul totale delle prescrizioni di antibiotici (J01) **[denominatore].**

[N. prescrizioni$_{J01CR}$ / N. prescrizioni$_{J01}$] * 100 **[formula].**

3. ***Percentuale di prescrizioni di cefalosporine***

Criteri di inclusione: età ≤ 13 anni; prescrizioni ATC J01 (DB, DC, DD, DE).

N. di prescrizioni di cefalosporine **[numeratore]** sul totale delle prescrizioni di antibiotici (J01) **[denominatore].**

[N. prescrizioni$_{J01\ (DB+DC+DD+DE)}$ / N. prescrizioni totali$_{J01}$] * 100 **[formula].**

4. ***Percentuale di prescrizioni macrolidi***

Criteri di inclusione: età ≤ 13 anni; prescrizioni ATC J01FA.

N. di prescrizioni di macrolidi **[numeratore]** sul totale delle prescrizioni di antibiotici (J01) **[denominatore].**

[N. prescrizioni$_{J01FA}$ / N. prescrizioni$_{J01}$] * 100 **[formula].**

5. ***Ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina + acido clavulanico***

Criteri di inclusione: età ≤ 13 anni; prescrizioni di amoxicillina+acido clavulanico (ATC J01CA04); prescrizioni di amoxicillina (ATC J01CR02).

Rapporto tra le prescrizioni di amoxicillina+acido clavulanico [**numeratore]** e le prescrizioni di amoxicillina **[denominatore].**

[N. prescrizioni$_{J01CA04}$ / N. prescrizioni$_{J01CR02}$] **[formula].**

Appendice 3

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

ATC IV livello	Gruppo	Principi attivi*
J01AA	Tetracicline	doxiciclina, limeciclina, metaciclina, minociclina (parenterale), minocliclina (orale), tetraciclina, tigeciclina
J01BA	Amfenicoli	cloramfenicolo, tiamfenicolo
J01CA	Penicilline ad ampio spettro	amoxicillina, ampicillina, bacampicillina, piperacillina
J01CE	Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	penicillina benzatina, penicillina G
J01CF	Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	flucloxacillina, oxacillina
J01CR	Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi)	amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam
J01DB	Cefalosporine di prima generazione	cefalexina, cefazolina
J01DC	Cefalosporine di seconda generazione	cefacloro, cefmetazolo, cefonicid, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima
J01DD	Cefalosporine di terza generazione	ceftazidima/avibactam, cefditoren, cefixima, cefodizima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftriaxone
J01DE	Cefalosporine di quarta generazione	cefepime
J01DF	Monobattami	aztreonam
J01DH	Carbapenemi	ertapenem, cilastatina/imipenem, meropenem
J01DI	Altre cefalosporine e penemi	ceftarolina, ceftobiprolo, ceftolozano/tazobactam
J01EE	Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim, inclusi i derivati	trimetoprim/sulfametoxazolo
J01FA	Macrolidi	azitromicina, claritromicina, eritromicina, josamicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina
J01FF	Lincosamidi	clindamicina, lincomicina
J01GB	Altri aminoglicosidi	amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina
J01MA	Fluorochinoloni	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina
J01MB	Altri chinolonici	acido pipemidico
J01XA	Antibatterici glicopeptidici	dalbavancina, teicoplanina, vancomicina
J01XD	Derivati imidazolici	metronidazolo

J01XE	Derivati nitrofuranici	nitrofurantoina
J01XB	Polimixine	colistimetato
J01XX	Altri antibatterici	clofoctolo, daptomicina, fosfomicina (parenterale), fosfomicina (orale), linezolid, tedizolid

* I colori dei principi attivi si basano sulla classificazione AWaRe 2019 dell'OMS, che prevede il raggruppamento dei singoli principi attivi in tre gruppi, denominati "*Access*", "*Watch*", "*Reserve*" e contrassegnati rispettivamente dal colore verde, arancio e rosso. I principi attivi in nero non sono stati ancora classificati dall'OMS. Questa classificazione rappresenta uno strumento utile per la valutazione e il monitoraggio dell'uso appropriato degli antibiotici per uso sistemico (https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/)

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

ISBN 979-12-80335-02-9