

L'uso degli antibiotici in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2020



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Citare il presente Rapporto come segue:

*Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2020.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022.*

*The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on antibiotics use in Italy. Year 2020.
Rome: Italian Medicines Agency, 2022.*

ISBN 979-12-80335-22-7

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)

Carlo Gagliotti – Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia-Romagna

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), ROMA

- Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni:

*Agnese Cangini, Aurora Di Filippo, Filomena Fortinguerra, Ramon Frulio, Francesca Gallinella,
Maria Alessandra Guerrizio, Mariarosaria Italiano, Marco Marinelli, Roberto Marini, Federica Milozzi,
Serena Perna, Andrea Pierantozzi, Linda Pierattini, Emanuela Pieroni, Matteo Sacconi,
Daniela Settesoldi, Francesco Trotta, Simona Zito*

- Settore HTA ed Economia del Farmaco:

Maria Paola Trotta

- Settore Information Communication Technology (ICT):

Andrea Fabrizi, Marco Fontanella, Giuliano Pistolesi, Maurizio Trapanese

- Ufficio Stampa e della Comunicazione:

LAYOUT E GRAPHIC DESIGN

Ivano Comessatti

EDITING:

*Cinzia D'Ambrosio, Emanuela Iorio
Filippo Pomponi*

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

P.O. DOMENICO COTUGNO - OSPEDALI DEI COLLI DI NAPOLI

Alessandro Perrella

U.O.D. 06 POLITICA DEL FARMACO E DISPOSITIVI REGIONE CAMPANIA

Ugo Trama

AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI (AGENAS)

Marco Di Marco, Antonio Fortino, Michele Tancredi Loiudice, Eleonora Salvatori

MINISTERO ECONOMIA E FINANZE

- Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato-IGESPES:

Luciana Patrizi, Antonietta Cavallo, Sara Guerrini, Marco Martino

SOGEI - SOCIETÀ GENERALE D'INFORMATICA S.P.A.

Silvio Andreoli, Stefania Chiapparino, Cinzia Friguglietti, Donato Sansone

Per l'analisi sull'appropriatezza prescrittiva:

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

*Claudio Cricelli, Alessandro Rossi, Pierangelo Lora Aprile, Maurizio Cancian, Ignazio Grattagliano,
Gerardo Medea, Ettore Marconi, Francesco Lapi, Iacopo Cricelli*

Ringraziamenti

Si ringrazia:

Simona Carbone e Andrea Urbani del Ministero della Salute – Direzione Generale della Programmazione sanitaria - per aver fornito i dati della banca dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) per le analisi dei consumi in assistenza ospedaliera

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

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

Farmadati per aver contribuito all'anagrafica delle specialità medicinali

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

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*

Piera Polidori (AO Riuniti Villa Sofia Cervello di Palermo) per la revisione delle esperienze di implementazione di programmi per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale

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 in Italia	25
Uso di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale	30
PARTE 2 - Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata	43
Prescrizione nella popolazione generale	45
- Analisi per categoria terapeutica	52
- Analisi per principio attivo	67
- Indicatori ESAC	69
- Correlazione tra consumo di antibiotici in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali	80
- Consumi e spesa in base alla classificazione AWaRe	80
Prescrizione nella popolazione pediatrica	86
Prescrizione nella popolazione geriatrica	100
- Stima della prevalenza di soggetti con BPCO tra gli utilizzatori di antibiotici	113
Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione	120
PARTE 3 - Acquisto privato di antibiotici di fascia A	125
PARTE 4 - Prescrizione di antibiotici ad uso non sistemico	135
PARTE 5 - Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera	159
- Analisi per categoria terapeutica	166
- Analisi per principio attivo	178
- Indicatore ESAC	184
- Principi attivi per la terapia di infezioni causate da microrganismi MDR	185
- Drug Resistance Index	193
PARTE 6 - Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici	203
PARTE 7 - Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici	215
PARTE 8 - Esperienze di implementazione di programmi per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale	231
PARTE 9 - Uso degli antibiotici durante la pandemia da SARS-CoV-2	241
Assistenza convenzionata	243
Antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche	253
APPENDICE 1 - Fonti dei dati e metodi	267
APPENDICE 2 - Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto	289

Filomena Fortinguerra - *Un cuore d'inverno*



Introduzione

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

L'antibiotico-resistenza rappresenta una priorità di salute pubblica a livello globale con ricadute importanti sulla gestione clinica dei pazienti. Gli effetti della resistenza, ovvero l'incapacità degli antibiotici, somministrati alle dosi terapeutiche, di ridurre la sopravvivenza o di inibire la replicazione dei batteri patogeni, sono osservabili in tutte le regioni del mondo. Negli ultimi anni il fenomeno si è notevolmente aggravato anche a causa dell'aumentato uso, talvolta inappropriato, di questi farmaci. La perdita di efficacia degli antibiotici attualmente disponibili rischia di mettere in crisi i sistemi sanitari, causando un aumento della morbilità e della mortalità per infezioni e un aggravio dei costi sanitari e sociali.

Con l'obiettivo di valutare la crescente minaccia della resistenza antimicrobica per la salute pubblica, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in collaborazione con l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations-FAO*) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (*World Organization for Animal Health – OIE*), ha elaborato nel 2015 un Piano d'Azione Globale (*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*) incentrato sull'approccio integrato *One Health*, che mira a promuovere l'uso appropriato degli antibiotici in ambito umano, veterinario e ambientale. A supporto di questo piano, l'OMS ha lanciato il sistema globale di sorveglianza della resistenza antimicrobica (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS*), che ha l'obiettivo di promuovere l'istituzione di sistemi di sorveglianza nazionali per il monitoraggio delle resistenze e del consumo degli antimicrobici e di supportare un approccio standardizzato alla raccolta, analisi e condivisione dei dati. GLASS include attualmente più di 100 Paesi che si sono dotati di un sistema di sorveglianza nazionale dell'antimicrobico-resistenza.

Nel 2017 la Commissione Europea, riconoscendo la lotta all'antibiotico-resistenza una priorità in ambito sanitario, ha adottato il Piano d'Azione Europeo *One Health (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 di incoraggiare l'adozione e l'attuazione di piani nazionali di contrasto.

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. Anche durante il 47° vertice dei Ministri delle Finanze dei Paesi del G7 riunitisi a giugno 2021 nel Regno Unito è stata sottolineata l'importanza di rafforzare la preparazione dei Paesi ad affrontare le minacce per la salute globale, come quella della pandemia da SARS-CoV-2 e quella più silenziosa della resistenza antimicrobica (AMR). Riconoscendo le conseguenze sanitarie ed economiche a lungo termine della resistenza antimicrobica, i membri del G7 hanno dichiarato di volersi impegnare ad accelerare l'attuazione delle strategie esistenti per il contrasto all'antimicrobico-resistenza, delineate nei rispettivi piani d'azione nazionali, e adottare azioni specifiche e strategie appropriate per preservare gli antibiotici essenziali esistenti e per rafforzare la ricerca e lo sviluppo di quelli nuovi, facilitandone l'accesso al mercato anche nei Paesi a basso e medio reddito, qualora essi soddisfino esigenze di salute pubblica.

Il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Control European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) coordina numerosi sistemi di sorveglianza, tra i quali vanno ricordati: la Rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net*) e la Rete europea di sorveglianza del consumo degli antimicrobici (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network, ESAC-Net*). L'ECDC ha inoltre sviluppato la piattaforma informatica TESSy (*The European Surveillance System*) che, attraverso la raccolta e l'elaborazione dei dati provenienti dalle reti di sorveglianza nazionali, fornisce annualmente una panoramica completa sul consumo di antibiotici per uso umano e sull'andamento dell'antimicrobico-resistenza, e predispone indicazioni e materiale informativo per la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici, con l'obiettivo di sostenere gli Stati membri nelle iniziative nazionali.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), attraverso il Sistema di sorveglianza europea per il consumo di antimicrobici a uso veterinario (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC*), fornisce un monitoraggio a livello europeo dei dati di vendita di medicinali 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. In attesa dell'approvazione del nuovo Piano Nazionale, che ha subito ritardi a causa della pandemia, il PNCAR 2017-2020 è stato prorogato per il 2021.

La situazione italiana, visti gli elevati livelli di diffusione dell'antibiotico-resistenza e di consumo degli antibiotici, richiede azioni urgenti di prevenzione e controllo. Nonostante il trend in riduzione, infatti, i consumi continuano a essere superiori alla media europea, sia nel settore umano che veterinario, con una grande variabilità tra le regioni. Inoltre, 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 cause principali alla base dell'aumento delle resistenze in Italia e nel mondo è l'eccessivo ricorso agli antibiotici. Per questo motivo, l'utilizzo oculato deve essere considerato un impegno e un dovere di tutti, dai professionisti sanitari alla popolazione generale.

Secondo il *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, ultimo rapporto pubblicato su *The Lancet* nel 2022, le morti nel mondo correlate all'antibiotico-resistenza sono stimabili per il 2019 in circa 4,95 milioni, e di cui circa 1,27 milioni sono attribuibili direttamente a ceppi batterici resistenti. Queste stime indicano che le resistenze agli antibiotici sono un problema prioritario di salute pubblica a livello globale, la cui portata è paragonabile a quella di malattie come HIV e malaria. Lo studio di *Lancet* permette di avere la prima valutazione completa e basata su una importante mole di dati del *burden* globale dell'antibiotico-resistenza. Da questi dati emerge che i sei patogeni principali per le morti associate alla resistenza batterica sono *Escherichia coli*,

Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, e *Pseudomonas aeruginosa*; i farmaci che causano più frequentemente l'insorgenza di resistenze sono cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e carbapenemi. Comprendere l'impatto delle resistenze antimicrobiche sulla salute e il peso relativo dei diversi tipi di resistenza è quindi di fondamentale importanza per prendere decisioni informate in ambito sanitario e per definire adeguati programmi di prevenzione e controllo delle infezioni, di accesso agli antibiotici essenziali e di sviluppo di nuovi farmaci. A tale proposito si segnala il lancio, avvenuto il 9 luglio 2020, dell'AMR Action Fund, una *partnership* tra oltre 20 aziende farmaceutiche ed enti caritatevoli, banche e organizzazioni multilaterali al fine di rafforzare la *pipeline* dell'innovazione nel campo degli antibiotici a livello globale. Nello specifico, le aziende che partecipano all'iniziativa hanno creato un fondo di un miliardo di dollari per sostenere la ricerca clinica di nuovi antibiotici innovativi, mirati a contrastare i batteri più resistenti e le infezioni potenzialmente mortali. L'obiettivo è quello di progettare e sviluppare da 2 a 4 nuovi antibiotici entro il 2030 e promuovere le necessarie azioni politiche a lungo termine volte a favorire il loro accesso alla popolazione, garantendo allo stesso tempo la salvaguardia della loro efficacia nel tempo attraverso un uso appropriato.

Il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia - 2020", 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 inappropriata d'uso.

Le analisi presentate riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con *focus* sui consumi nella popolazione pediatrica, sulla prescrizione degli antibiotici negli anziani, 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, un'analisi sul consumo degli antibiotici ad uso non sistemico e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva nell'ambito della Medicina Generale. Sono riportati dati di confronto dei consumi italiani rispetto agli altri Paesi europei e un'analisi delle esperienze di implementazione di programmi per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale.

Infine, è stata condotta una valutazione dell'impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sul consumo di antibiotici nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata e degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, che ha incluso anche i primi otto mesi dell'anno 2021. È stato infatti ipotizzato che l'emergenza legata alla pandemia abbia determinato un incremento del ricorso inappropriato agli antibiotici, soprattutto in ambito ospedaliero, con un possibile impatto negativo sulla diffusione di batteri con resistenza agli antibiotici.

Bibliografia

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobialconsumption/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/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EN))
- European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 29.6.2017 (<https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339&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-antimicrobialagents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)
- G7 Finance Ministers' Statement on Actions to Support Antibiotic Development (Press Release, December 15th, 2021) <https://amr-conference.com/news/g7-released-new-statement-to-support-antibiotic-development/>
- Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators. *The Lancet*. January 19, 2022.
- 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)
- World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015 (<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-actionplan/en/>)
- World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), October 2017 (<https://www.who.int/glass/en/>)

Sintesi



L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

Nel 2020 il **consumo complessivo, pubblico e privato, di antibiotici in Italia è stato pari a 17,7 DDD/1000 abitanti die**, in forte riduzione rispetto al 2019 (-18,2%) (**Tabella 1.1**).

Nel 2020 gli antibiotici hanno rappresentato, con 692,1 milioni di euro, il 3,0% della spesa e, con 13,8 DDD/1000 abitanti die, l'1,2% dei consumi totali a carico del SSN (*Rapporto OsMed 2020*). Quasi l'80% delle dosi totali (13,8 DDD/1000 abitanti die) è stato erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con una riduzione del 21,7% rispetto al 2019. Questo dato comprende sia gli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata (dalle farmacie pubbliche e private) sia quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche¹. La quota di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, rapportata alla popolazione residente, ha rappresentato una parte minoritaria del consumo a carico del SSN (1,7 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* SSN (11,6 euro) è in diminuzione rispetto all'anno precedente (**Tabella 1.2**).

Gli acquisti privati di antibiotici rimborsabili dal SSN (classe A) sono stati pari a 3,9 dosi ogni 1000 abitanti, che corrispondono al 24% del consumo territoriale totale di antibiotici, e a una spesa *pro capite* di 2,05 euro (**Tabella 1.1 e 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 (12,1 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 (**Tabella 1.1 e Tabella 2.1**). Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi si confermano la classe a maggior consumo, seguita dai macrolidi e dai fluorochinoloni. **Rispetto al 2016 si osserva complessivamente una riduzione dei consumi degli antibiotici sistemici del 27,4% e le categorie che hanno maggiormente contribuito a tale flessione sono state le associazioni di penicilline (compresi inibitori delle beta-lattamasi), i macrolidi e i fluorochinoloni.** Va comunque ricordato che i consumi di fluorochinoloni erano in netto calo già nel 2019, a seguito delle restrizioni all'uso di questi antibiotici stabilite dall'EMA alla fine del 2018 e successivamente dall'AIFA (**Figura 2.6**).

¹ 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.

ANALISI PER AREA GEOGRAFICA

Nonostante le riduzioni registrate rispetto al 2019, si continua a osservare **un'ampia variabilità regionale con il minore consumo nelle regioni del Nord (9,3 DDD) rispetto a quelle del Centro (12,6 DDD) e del Sud (15,7 DDD)**. Nonostante i diversi livelli di consumo, si rileva una riduzione superiore al 20% nel 2020 rispetto all'anno precedente, piuttosto omogenea nelle varie aree geografiche: Nord -25,0%, Centro -25,4%, Sud -21,3%. In particolare, le maggiori contrazioni dei consumi hanno riguardato la PA Bolzano e l'Emilia-Romagna (rispettivamente -28,3% e -27,8%), mentre le maggiori riduzioni di spesa sono state osservate in Emilia-Romagna, Toscana e nelle Marche (-26,5%, -26,4% e -26,4% rispettivamente) (**Tabella 2.1 e Tabella 2.2**).

CONSUMI PER FASCE DI ETÀ E GENERE

Nel corso dell'anno circa **3 cittadini su 10** hanno ricevuto **almeno una prescrizione** di antibiotici e in media ogni utilizzatore è stato in trattamento per circa 14 giorni nel corso dell'anno, con una prevalenza d'uso che aumenta all'avanzare dell'età, **superando il 50%** nella popolazione **ultra-ottantacinquenne**. Si conferma un **maggior consumo di antibiotici nelle fasce estreme**, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 31,3% nei maschi e 29,4% nelle femmine) e nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni (prevalenza d'uso 55,6% negli uomini e 50,4% 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**).

INDICATORI ESAC

Sono stati misurati alcuni indicatori di qualità relativi al consumo di antibiotici in regime di assistenza convenzionata, utilizzati dall'ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*). Valutando l'indicatore dell'incidenza percentuale delle associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, sul totale dei consumi (**Tabella 2.18**), si osserva come il Nord e il Centro presentino percentuali più elevate (rispettivamente, 37,1% e 36,5%) in confronto al Sud (34,8%) e come la maggior parte delle regioni di questa area geografica si collochino al di sotto della mediana (36,2%). Si evidenzia, pertanto, come le regioni del Nord prediligano l'utilizzo di questa categoria rispetto ad altre categorie di seconda scelta e come sia necessario intervenire nelle regioni del Sud al fine di tendere almeno al valore mediano nazionale. Relativamente all'indicatore che misura l'incidenza percentuale dell'uso delle cefalosporine di terza e quarta generazione, considerate categorie di seconda scelta, si riscontra la situazione contraria con le maggiori percentuali al Sud (12,3%), rispetto al Nord (10,0%) e al Centro (11,8%). Ciò conferma che **nelle regioni del Sud vi sia una predilezione per l'utilizzo di categorie di seconda scelta e, pertanto, margini di miglioramento della qualità prescrittiva**. Tale indicatore ha mostrato un trend in miglioramento rispetto al 2019, con una riduzione osservabile in tutte le regioni (**Tabella 2.18**). Per quanto riguarda la percentuale dei fluorochinoloni sul totale dei consumi, non è stata rilevata, a livello nazionale, una marcata riduzione, al contrario di quanto osservato in termini assoluti. Come già osservato per cefalosporine di terza e quarta generazione, la

maggior incidenza percentuale dei fluorochinoloni sui consumi totali si riscontra al Sud (13,7%), seguito nell'ordine dal Centro (12,0%) e dal Nord (10,7%) (**Tabella 2.18**).

È stato, inoltre, valutato il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto; **tale rapporto risulta tanto più elevato quanto più i consumi di molecole ad ampio spettro, che hanno maggiore impatto sulle resistenze antibiotiche, superano quelli delle molecole a spettro ristretto (Figura 2.11 e Tabella)**. La media europea del rapporto è pari a 3,5 e l'Italia è uno dei Paesi con il valore più elevato; questo risultato indica una marcata predilezione nel nostro Paese per le molecole ad ampio spettro. L'indicatore ESAC mostra per l'Italia un **peggioramento nel 2020 rispetto al 2019**, passando dall'11,0 del 2019 al 12,3 del 2020.

La valutazione dell'indicatore relativo alla stagionalità dell'uso di antibiotici mostra una netta riduzione della variazione stagionale dei consumi negli anni 2020 e 2021 rispetto al periodo 2013-2019 (**Figura 2.13 e Tabella 2.20**).

Sono stati, inoltre, analizzati contestualmente i dati dei consumi e delle segnalazioni di ILI (*Influenza-like illness*); da questa valutazione è emersa una **riduzione significativa dell'insorgenza di sindromi influenzali** in confronto alle stagioni influenzali precedenti, a cui è associata una **netta contrazione dei consumi di antibiotici (Figura 2.14)**.

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 AWaRe² proposta dall'OMS, emerge che **oltre il 50% delle prescrizioni non ha riguardato antibiotici appartenenti alla categoria Access** (molecole a basso rischio di induzione di resistenza agli antibiotici). L'incidenza del consumo di antibiotici *Reserve* (molecole da utilizzare solo nei casi più gravi quali le cefalosporine di quarta generazione) è minima, perché nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci di uso esclusivamente ospedaliero (**Figura 1.3**). In base al *General Programme of Work 2019-2023* dell'OMS, **la percentuale di antibiotici appartenenti alla categoria Access usati a livello nazionale dovrebbe essere maggiore del 60%** dell'uso complessivo di antibiotici, valore ben al di sopra di quanto registrato in Italia. Anche **in ambito pediatrico** tale target non risulta rispettato, infatti i consumi di antibiotici appartenenti alla categoria *Access* registrano percentuali più basse, con il **57,8%** di confezioni erogate a livello nazionale, e con variabilità a livello delle varie aree geografiche (**Figura 2.19**). **In ambito geriatrico**, la percentuale di consumi degli antibiotici appartenenti alla categoria *Access*, che supera di poco il **40%**, è ancor più distante dal target individuato dall'OMS (**Figura 2.23**).

² 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.

PRESCRIZIONE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Nel 2020 il 26,2% (nel 2019 era 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 confezioni per ogni bambino trattato, dati in marcata diminuzione rispetto al 2019 (Tabella 2.20).

Confrontando il 2020 con il 2019, si registrano in tutte le aree geografiche riduzioni sia in termini di numero di confezioni che di prevalenza d'uso di antibiotici. Ciò è attribuibile alla misure implementate per contenere la trasmissione di SARS-CoV-2, quali la chiusura prolungata delle scuole e dei luoghi di ritrovo, che sono risultate efficaci anche nel ridurre la frequenza delle comuni infezioni batteriche e di quelle virali, queste ultime spesso trattate impropriamente con antibiotici, soprattutto nel periodo invernale.

Il maggior livello di esposizione si rileva nella fascia compresa tra 2 e 5 anni, in cui circa un bambino su tre riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza differenze di genere. Il tasso di prescrizione è superiore nei maschi rispetto alle femmine soprattutto nella fascia 0-1 anno (Figura 2.18).

L'uso di antibiotici risulta molto eterogeneo nelle aree geografiche. Tra Sud e Nord vi è una differenza di circa otto punti percentuali (rispettivamente 30,3% e 22,6%) nei valori di prevalenza d'uso di antibiotici (Tabella 2.23). Importanti differenze si rilevano anche in termini di classi di antibiotici prescritti. Al Nord vi è maggior uso di penicilline di prima scelta (6,0%) rispetto al Sud (3,5%). In particolare, il rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico è nettamente più elevato al Nord (0,8) rispetto al Centro e al Sud (0,3); al Sud vi è anche un maggior ricorso a cefalosporine e macrolidi (Tabella 2.25). Tale attitudine si conferma anche considerando un indicatore più ampio del rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e di quelle a spettro ristretto (ratio di 2,6 al Nord, 6,3 al Centro e 9,2 al Sud) (Figura 2.20 e Tabella). È importante pianificare azioni per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva visto il ruolo importante del consumo di antibiotici sullo sviluppo di antibiotico-resistenze.

L'indicatore che confronta il ricorso alle molecole ad ampio spettro rispetto a quello delle molecole a spettro ristretto ha registrato un peggioramento dal 2019 al 2020 passando da 4 a 4,5 (Figura 2.20). Questo incremento, derivante da una maggior contrazione dell'uso delle molecole a spettro ristretto (come amoxicillina semplice) rispetto a quelle ad ampio spettro, può essere l'effetto di una variazione della tipologia/gravità delle infezioni gestite in ambulatorio e, in parte, di un eccessivo uso di molecole di seconda scelta.

PRESCRIZIONE NELLA POPOLAZIONE GERIATRICA

Nel 2020 quasi il 45% della popolazione ultrasessantacinquenne ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici con il Sud che registra i valori di esposizione maggiori (56,5%), seguito dal Centro (46,8%) e dal Nord (33,4%). Nel 2020 sono state osservate importanti riduzioni rispetto al 2019 sia in termini di DDD/1000 abitanti *die* (-17,9%) sia in termini di prevalenza d'uso (-15,2%) (Tabella 2.26).

I livelli di consumo degli antibiotici sistemici aumentano progressivamente all'avanzare dell'età passando dalle 17,0 DDD/1000 abitanti *die* nella fascia 65-69 anni fino ad arrivare a 27,6 DDD/1000 abitanti *die* negli ultranovantenni (Tabella 2.27); si osserva inoltre una

differenza di genere dei consumi che, in tutte le fasce di età, risultano più elevati negli uomini rispetto alle donne. Le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, sono la categoria terapeutica maggiormente utilizzata nella popolazione ultrasessantacinquenne. Seguono i macrolidi e i fluorochinoloni, rispettivamente con 3,9 e 3,5 DDD/1000 abitanti *die* (**Tabella 2.28**).

Analogamente a quanto osservato nei consumi riferibili alla popolazione generale, è stato riscontrato un incremento del rapporto tra i consumi di antibiotici ad ampio spettro e i consumi di quelli a spettro ristretto, pari a 26 nel 2020 rispetto a 25,2 nel 2019.

L'11,1% della popolazione geriatrica ha ricevuto farmaci per la BPCO; un risultato simile è stato osservato anche per il 2019 (10,8%). La percentuale di utilizzatori di antibiotici trattati con farmaci per la BPCO è più elevata negli uomini rispetto alle donne (13,2% vs 9,4%) (**Tabella 2.34**). Questi risultati, pur con alcuni limiti intrinseci, suggeriscono che la BPCO contribuisce in maniera rilevante al consumo complessivo di antibiotici in ambito territoriale. Le cefalosporine di terza generazione, l'associazione amoxicillina e acido clavulanico e i fluorochinoloni, che andrebbero utilizzati solo nelle forme più gravi di riacutizzazione della BPCO, costituiscono invece la gran parte delle molecole prescritte ai soggetti inclusi nell'analisi.

PRESCRIZIONE DI FLUOROCHINOLONI IN SOTTOGRUPPI SPECIFICI DI POPOLAZIONE

L'approfondimento sulla classe dei fluorochinoloni in regime di assistenza convenzionata è incentrato 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 mostrano livelli elevati, sebbene in forte riduzione.** Negli anziani la prevalenza d'uso è stata pari a 13,8% a livello nazionale (nel 2019 era pari a 17,4%), con un picco del 20,6% nelle regioni del Sud. Nelle donne con età compresa tra i 20 e 59 anni la prevalenza d'uso è stata pari al 4,8%, con una riduzione di 1,5 punti percentuali rispetto all'anno precedente e una maggiore prevalenza al Sud (6,4%) rispetto al Nord (3,6%) e al Centro (5,0%) (**Tabella 2.39 e Tabella 2.40**).

PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI AD USO NON SISTEMICO

Gli antibiotici ad uso non sistemico comprendono un'ampia gamma di farmaci che vengono utilizzati in ambito dermatologico, nel trattamento delle infezioni oculari, intestinali e ginecologiche. Nel 2020 il consumo degli antibiotici ad uso non sistemico si è ridotto del 6,1% rispetto all'anno precedente registrando un valore pari a 24,8 DDD/1000 abitanti *die* e una spesa di 456 milioni di euro (**Tabella 4.1**). **Più dell'80% dei consumi sono riferibili all'uso dermatologico (14,3 DDD/1000 ab *die*) e oftalmologico; seguono i consumi di antibiotici per uso intestinale, otologico, ginecologico e infine di preparazioni nasali per uso topico (Tabella 4.3).** La spesa per antibiotici intestinali è risultata superiore di oltre il 40% nelle regioni del Centro e Sud Italia (rispettivamente 2,11 e 2,21 euro *pro capite*) rispetto a quelle del Nord (1,49 euro; **Tabella 4.7**).

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 vista la sua importanza in relazione alla diffusione di germi multi-resistenti che possono causare infezioni correlate all'assistenza sanitaria di difficile gestione clinica. I dati sul consumo ospedaliero derivano dall'analisi degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche al netto dell'erogazione in distribuzione diretta.

Nel 2020, a livello nazionale, il consumo ospedaliero di antibiotici è stato pari a 92,1 DDD/100 giornate di degenza, con un aumento del 19,3% rispetto al 2019 (Tabella 5.1). Le regioni del Nord mostrano, per la prima volta nel periodo 2016-2020, il valore più elevato dei consumi (94,9 DDD/100 giornate di degenza) e il maggior incremento rispetto al 2019 (+24,7%); il Sud registra invece i consumi più bassi con 87,7 DDD/100 giornate di degenza, sebbene anche in questa area del Paese si registri un aumento rispetto al 2019 (+19,9%). Le variazioni registrate nelle diverse aree geografiche dipendono verosimilmente dal diverso impatto della pandemia da SARS-CoV-2 principalmente nel primo semestre del 2020.

La spesa farmaceutica per giornata di degenza, pari a 5,37 euro *pro capite*, fa registrare un dato in crescita rispetto del 2019, con le regioni del Centro che fanno rilevare il valore più elevato (6,48 euro per giornata di degenza), mentre nelle regioni del Nord si osserva il maggiore incremento rispetto al 2019 (+24,4%).

Tutte le categorie di antibiotici hanno mostrato nel periodo 2016-2020 una stabilità dei consumi, a eccezione degli antibatterici chinolonici, rappresentati principalmente dai fluorochinoloni, e degli altri antibatterici beta-lattamici, rappresentati principalmente da cefalosporine di terza generazione e carbapenemi (Figura 5.2). Nel 2020 gli incrementi più importanti, rispetto all'anno precedente, si registrano per la categoria degli altri antibatterici beta-lattamici e dei macrolidi, lincosamidi e streptogramine, mentre si arresta il trend in decrescita per gli antibatterici chinolonici.

Le tre categorie di antibiotici più utilizzate nel 2020 a livello ospedaliero sono, in ordine decrescente, gli "altri antibatterici beta-lattamici", gli "antibatterici beta-lattamici, penicilline" e la classe dei "macrolidi, lincosamidi e streptogramine" (Tabella 5.4). Gli "altri antibatterici beta-lattamici" (in particolare, cefalosporine di terza generazione e altre cefalosporine e penemi) sono la classe con la spesa più elevata per giornata di degenza (2,29 euro) (Tabella 5.5).

Considerando il quinquennio 2016-2020, l'uso dei fluorochinoloni in ambito ospedaliero si è notevolmente ridotto, come evidenziato anche a livello territoriale, passando dalle 14,8 DDD/100 giornate di terapia del 2016 alle 9,9 DDD/100 giornate di terapia del 2020 (-32,9%), sebbene si registri ancora una marcata variabilità regionale. Nonostante nel 2020 si verifichi un arresto del trend in decrescita dei consumi ospedalieri per questa categoria di antibiotici, **l'obiettivo stabilito dal PNCAR (riduzione maggiore del 10% del consumo di fluorochinoloni nel 2020 rispetto a 2016) è stato raggiunto (Tabella 5.7).**

I consumi di carbapenemi e di cefalosporine di terza generazione invece aumentano nel 2020, confermando il trend in crescita già osservato negli ultimi anni, con valori che passano da 1,46 DDD/100 giornate di degenza del 2016 al 3,35 DDD/100 giornate di degenza del 2020 (+36,7%) per i carbapenemi, e da 10,9 DDD/100 giornate di degenza del 2016 a 17,5 DDD/100 giornate di degenza del 2020 per le cefalosporine di terza generazione; per

entrambe le classi di antibiotici l'incremento più marcato è stato osservato nel 2020, **con variazioni più elevate al Nord**, rispetto al Centro e al Sud (**Tabella 5.8 e Tabella 5.9**).

La molecola a maggior consumo è il ceftriaxone, cefalosporina di terza generazione, mentre **l'azitromicina è l'antibiotico che ha subito l'aumento più elevato dei consumi nel 2020 (Tabella 5.10 e Tabella 5.14)**. **L'utilizzo dei principi attivi rilevanti per la terapia di infezioni causate da microrganismi multi-resistenti è passato dalle 16,8 DDD/100 giornate di degenza del 2019 alle 20,9 DDD del 2020 (+24,6%), rappresentando il 22,7% del consumo ospedaliero (Tabella 5.16)**.

Infine, è stato calcolato l'indicatore ESAC che valuta la proporzione del consumo di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea sul consumo totale di antibiotici sistemici a livello ospedaliero. L'indicatore si attesta su valori superiori al 52% nel triennio 2016-2018, mentre a partire dal 2019 registra una leggera riduzione fino a raggiungere il valore di 49,7% nel 2020, collocandosi tuttavia ancora al di sopra della media dei Paesi europei (38,6%). Vi è un'ampia variabilità tra le aree geografiche: le regioni del Sud presentano un valore più alto rispetto alla media nazionale di quasi 8 punti percentuali (**Figura 5.3**).

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'antibiotico-resistenza in uno specifico contesto assistenziale. Il DRI è stato calcolato per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, per *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium*. **Il valore del DRI per *Acinetobacter species* risulta particolarmente elevato nella maggior parte delle regioni italiane, mentre il DRI per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* presenta un livello medio più alto nelle regioni del Sud** rispetto alle altre aree geografiche; infine, per *Pseudomonas aeruginosa* si riscontra la più ampia variabilità regionale dei valori dell'indicatore.

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) (Tabella 6.2)**. Nel 2020 le stime osservate sono tutte in aumento rispetto all'anno precedente, **in modo più evidente per la cistite non complicata nelle donne**, a eccezione delle infezioni delle prime vie respiratorie, per le quali si osserva una riduzione della prevalenza di uso inappropriato. Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile (a eccezione della bronchite acuta) e negli individui di età avanzata (≥65 anni).

CONFRONTO EUROPEO DEI DATI DI CONSUMO DEGLI ANTIBIOTICI

I consumi di antibiotici in Italia sono stati confrontati con quelli degli altri Paesi europei e del Regno Unito, utilizzando come fonte l'ESAC che include sia l'erogazione a carico del SSN che gli acquisti a carico del cittadino. Nel 2020 **il consumo territoriale in Italia si è mantenuto superiore alla media europea**, nonostante la marcata contrazione rispetto all'anno precedente, che si è osservata anche negli altri Paesi a eccezione della Bulgaria (**Tabella 7.1a e Tabella 7.1b**). I consumi più elevati registrati in Italia riguardano in particolare alcune classi di antibiotici, quali antibatterici beta-lattamici, penicilline, macrolidi e lincosamidi. **Il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero risulta di poco superiore alla media europea** (con differenze più accentuate per chinoloni, sulfonamidi e trimetoprim e macrolidi e lincosamidi) e in leggero aumento rispetto al 2019 (**Tabella 7.2a e Tabella 7.2b**).

L'Italia si colloca tra i Paesi europei con il consumo più basso di antibiotici del gruppo *Access* (56%) sia a livello territoriale (seguono solo Slovacchia e Bulgaria, rispettivamente con il 45% e 42%) (**Figura 7.2**) che a livello ospedaliero, dove il consumo degli antibiotici del gruppo *Access* raggiunge il 38% (seguono Romania con il 26% e Bulgaria e Grecia con il 24%) (**Figura 7.4**). Di contro, **il gruppo *Watch* rappresenta il 44% dei consumi a livello territoriale e il 57% di quelli ospedalieri, collocando l'Italia tra i Paesi a maggior consumo di antibiotici di seconda scelta.**

ESPERIENZE DI IMPLEMENTAZIONE DI PROGRAMMI PER LA CORRETTA GESTIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN OSPEDALE (OSSERVATORIO BUONE PRATICHE DI AGENAS)

L'impegno di Agenas (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) indirizzato alla diffusione di buone pratiche per la corretta gestione degli antibiotici è finalizzato a ottenere benefici per i pazienti e a contenere la diffusione delle resistenze batteriche. Gli obiettivi primari sono il miglioramento del livello di appropriatezza prescrittiva e degli indicatori clinici e microbiologici, l'incremento della consapevolezza degli operatori sanitari sul corretto utilizzo degli antibiotici e sulla prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e il contenimento dei costi dovuti alle complicanze cliniche a breve e lungo termine. In questa sezione vengono descritte alcune esperienze, tra quelle pervenute ad Agenas, che hanno avuto luogo in Emilia-Romagna, Lombardia e Piemonte. Le buone pratiche selezionate, adottate in realtà regionali differenti tra loro, presentano elementi comuni e caratteristiche che le rendono replicabili in altri contesti e forniscono utili spunti di riflessione relativamente a: benefici attesi, strategie messe in campo e valutazione dei risultati ottenuti. Sebbene sia importante sottolineare che le esperienze citate non rappresentano in maniera esaustiva le azioni implementate in ambito nazionale e che i criteri di selezione utilizzati dall'Osservatorio Buone Pratiche hanno la finalità prioritaria di favorire la conoscenza di quanto è stato fatto in ambito locale, la condivisione dei diversi approcci può risultare di interesse per chi opera sul campo. Confrontarsi con altre esperienze può infatti spingere a rivalutare le proprie pratiche e, qualora necessario, a promuovere azioni di cambiamento orientate al miglioramento.

USO DEGLI ANTIBIOTICI DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-CoV-2

Per valutare l'impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sull'uso complessivo degli antibiotici, sono stati confrontati i consumi registrati nei primi semestri del 2019, del 2020 e del 2021, considerando sia i dati relativi all'assistenza farmaceutica convenzionata sia gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche; il primo ambito riguarda l'uso territoriale mentre il secondo principalmente l'uso ospedaliero. Analogo confronto è stato fatto tra i consumi del secondo semestre per il 2019 e il 2020. È stato poi analizzato l'andamento mensile dei consumi nel periodo gennaio 2019-agosto 2021.

L'uso degli antibiotici nell'ambito dell'assistenza convenzionata nel primo semestre 2021 è stato pari a 10,5 DDD/1000 ab *die*, in riduzione del 21,2% rispetto al primo semestre del 2020 (**Tabella 9.1**). Dalla valutazione dell'andamento mensile nel periodo da gennaio 2019 ad agosto 2021, si rilevano in tutti i mesi del 2020 consumi minori rispetto al 2019, con differenze più accentuate nel periodo aprile-giugno (caratterizzato nel 2020 da *lockdown*) e a dicembre (mese in cui sono state potenziate le misure per ridurre gli spostamenti tra regioni). I consumi dei primi 8 mesi del 2021 appaiono molto simili a quelli di fine anno 2020, con una media mensile di 10,2 DDD, un livello minimo di 9,6 DDD nei mesi di maggio e agosto e un massimo di 12,1 DDD registrato a marzo (**Figura 9.1**). In concomitanza con la riduzione dei consumi complessivi si è osservato, a partire da marzo 2020, **un incremento del rapporto tra molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto** (**Figura 9.4**), determinato da una maggior contrazione dell'uso delle molecole a spettro ristretto rispetto a quelle ad ampio spettro.

Per quanto riguarda gli acquisti diretti si rileva una significativa riduzione, pari al 31,4%, nel primo semestre del 2021 rispetto al primo semestre del 2020, con ampie differenze a livello regionale (**Tabella 9.5**). Dalla valutazione dell'andamento mensile nel periodo da gennaio 2019 ad agosto 2021, si registra un incremento degli acquisti con un picco nel mese di marzo 2020, con un valore raddoppiato rispetto al 2019 (4,0 vs 2,0 DDD/1000 ab *die*); nei mesi successivi gli acquisti si riducono rapidamente, raggiungendo il valore minimo nel mese di maggio 2020 rispetto allo stesso mese dell'anno precedente (0,7 vs 1,9 DDD/1000 abitanti *die*). Gli acquisti del 2020 si sono allineati a quelli dell'anno precedente a partire da agosto. Nel primo semestre del 2021 i consumi sono invece risultati sistematicamente inferiori a quelli del 2019 (**Figura 9.6**).

L'USO DELL'AZITROMICINA DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-CoV-2

Nell'ambito dell'assistenza convenzionata l'azitromicina è **l'unico principio attivo, insieme alla fosfomicina, per il quale i consumi complessivi del 2020 (1,3 DDD/1000 abitanti *die*) non sono diminuiti rispetto al 2019**. Nel primo semestre del 2020 i consumi di azitromicina si sono ridotti rispetto a quelli registrati nello stesso periodo del 2019, sebbene in maniera più contenuta rispetto al totale degli antibiotici; mentre nel secondo semestre 2020 si è osservato un incremento del consumo rispetto al secondo semestre del 2019 (**Tabella 9.3**). Se si analizza l'acquisto privato di questo antibiotico, si registra rispetto al 2019 un incremento dei consumi del 33,3% e collocandosi con 0,4 DDD/1000 ab *die* al terzo posto per consumo (**Tabella 3.4**). L'acquisto privato di tale farmaco costituisce un quarto del consumo totale.

Relativamente agli acquisti diretti, **nel primo semestre 2020, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, sono stati registrati notevoli incrementi nell'uso di azitromicina**, più elevati al Nord (+192,0%) e al Sud (+145,6%) rispetto al Centro (+69,1%) (**Tabella 9.7**), **a cui si aggiungono quelli registrati nel secondo semestre 2020**. Al contrario, nel primo semestre 2021 i consumi hanno registrato una tendenza in riduzione rispetto allo stesso periodo del 2020. Tali andamenti sono stati registrati nonostante la pubblicazione della scheda informativa AIFA ad aprile 2020, poi aggiornata a maggio, che 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.

Parte 1

Uso di antibiotici in Italia

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

Il consumo totale di antibiotici, comprensivo del consumo territoriale, sia a carico del SSN sia del cittadino, e del consumo ospedaliero, ammonta in Italia nel 2020 a 17,7 DDD/1000 abitanti *die*, in forte riduzione (-18,2%) rispetto al 2019. La spesa complessiva è stata pari a 814 milioni di euro corrispondenti a 13,65 euro *pro capite*, di cui l'85% è stato rimborsato dal SSN. Analogamente ai consumi, anche la spesa ha registrato un notevole calo rispetto all'anno precedente (-15,1%) (Tabella 1.1).

Quasi l'80% delle dosi erogate nel 2020, pari a 13,8 DDD/1000 abitanti *die*, risulta a carico dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN); questo dato comprende sia gli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata (dalle farmacie pubbliche e private) sia quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.

Gli antibiotici vengono prevalentemente prescritti dalla medicina generale: infatti quasi il 70% del consumo totale è rappresentato dagli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata, pari a 12,1 DDD/1000 ab *die*; questa parte dei consumi ha registrato anche la maggior riduzione rispetto al 2019 (-23,6%).

Seguono i farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino che con 3,9 DDD/1000 ab *die* rappresentano una quota di circa il 22% dei consumi totali, con una lieve riduzione rispetto al 2019 (-2,1%).

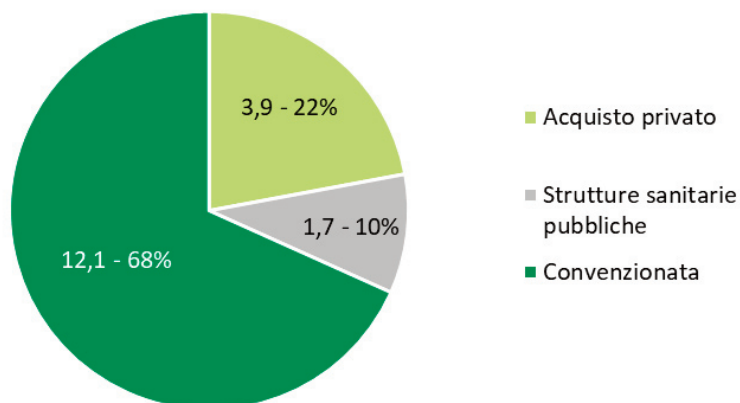
La quota di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, rapportata alla popolazione residente, ha rappresentato una parte minoritaria del consumo (1,7 DDD/1000 ab *die*; 10%); tuttavia il monitoraggio di tale componente è di grande importanza per il controllo dell'antibiotico-resistenza in ospedale e per il rischio di diffusione di batteri resistenti agli antibiotici in comunità (ad es. ESBL-E. coli; Tabella e Figura 1.1).

Tabella 1.1 Indicatori di consumo (DDD/1000 ab *die**) e spesa (*pro capite*) di antibiotici sistemici (J01) nel 2020 e confronto con il 2019 (convenzionata, acquisto privato e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

	Italia	Nord	Centro	Sud
Assistenza convenzionata				
DDD/1000 ab <i>die</i>	12,1	9,3	12,6	15,7
$\Delta\%$ 2020-2019	-23,6	-25,0	-25,4	-21,3
Spesa (milioni di euro)	480	155	104	220
Spesa <i>pro capite</i>	8,04	5,52	8,68	11,29
$\Delta\%$ 2020-2019	-23,6	-24,0	-26,1	-22,0
Acquisto privato di fascia A				
DDD/1000 ab <i>die</i>	3,9	4,1	3,4	4,0
$\Delta\%$ 2020-2019	-2,1	-12,2	-1,5	20,8
Spesa (milioni di euro)	122	59	23	41
Spesa <i>pro capite</i>	2,05	2,11	1,87	2,08
$\Delta\%$ 2020-2019	0,3	-10,8	-2,2	28,8
Acquisti Strutture Sanitarie Pubbliche				
DDD/1000 ab <i>die</i>	1,7	2,1	1,6	1,3
$\Delta\%$ 2020-2019	0,8	7,3	-8,1	-4,5
Spesa (milioni di euro)	212	103	48	61
Spesa <i>pro capite</i>	3,56	3,68	4,00	3,12
$\Delta\%$ 2020-2019	1,6	4,6	3,7	-4,7
Consumi e spesa totale di antibiotici				
DDD/1000 ab <i>die</i>	17,7	15,5	17,6	21,0
$\Delta\%$ 2020-2019	-18,2	-19,7	-20,9	-15,2
Spesa (milioni di euro)	814	318	175	322
Spesa <i>pro capite</i>	13,65	11,31	14,55	16,49
$\Delta\%$ 2020-2019	-15,1	-14,0	-17,0	-14,9

* I valori non corrispondono a quelli riportati nella parte 7 (Confronto europeo) per approssimazioni decimali nel calcolo.

Figura 1.1 Composizione dei consumi (DDD/1000 abitanti *die* e in percentuale) di antibiotici sistemici (J01) nel 2020



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 2020 il consumo di antibiotici è stato pari a 13,8 DDD/1000 ab *die*, con una riduzione del 21,7% rispetto al 2019 (Tabella 1.2). Questa flessione è in buona parte riconducibile alle misure di contenimento, quali *lockdown*, distanziamento fisico e uso di dispositivi di protezione individuale, adottate nel corso del 2020 per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2; tali misure hanno infatti ridotto la circolazione di SARS-CoV-2 ma anche di molti altri agenti infettivi. L'analisi per area geografica ha confermato un maggior consumo di antibiotici al Sud (17,0 DDD/1000 ab *die*) e al Centro (14,2 DDD/1000 ab *die*), rispetto al Nord (11,4 DDD/1000 ab *die*). Le regioni del Centro sono quelle con la maggiore riduzione dei consumi (-24,1% rispetto a -20,5% e -21,6% al Sud e al Nord).

La spesa *pro capite* a livello nazionale è stata pari a 11,6 euro, in diminuzione del 17,6% rispetto all'anno precedente. Analizzando i dati per area geografica, si evidenzia una spesa *pro capite* di 9,2 euro al Nord, di 12,6 euro al Centro e di 14,4 euro al Sud. Le maggiori riduzioni si registrano al Centro e al Sud (-19,0% rispetto a -15,0% del Nord).

Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia, emerge che la Campania ha presentato i consumi più elevati (+40%) e la Liguria il maggior costo medio per DDD (+34%) in confronto alla media nazionale; all'opposto la PA di Bolzano e l'Emilia-Romagna hanno registrato, rispettivamente, i consumi (-42%) e il costo medio per DDD (-14%) più bassi rispetto alla media nazionale (Figura 1.2).

In tutte le regioni i consumi si sono ridotti rispetto al 2019, con la PA di Bolzano (-24,6%) e la Toscana (-24,6%) che fanno rilevare le maggiori variazioni (Tabella 1.3).

Per quanto concerne la spesa, Molise (-23,1%), Emilia-Romagna (-22,1%) e Puglia (-21,4%) presentano la riduzione maggiore rispetto all'anno precedente mentre la Liguria è l'unica regione che registra un aumento (+3,4%), seppur limitato, della spesa (Tabella 1.4).

Le categorie terapeutiche più prescritte nel 2020 sono state le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (4,8 DDD/1000 ab *die*), i macrolidi (3,1 DDD/1000 ab *die*), le cefalosporine di terza generazione (1,7 DDD/1000 ab *die*) e i fluorochinoloni (1,7 DDD/1000 ab *die*), che insieme costituiscono oltre l'80% del totale dei consumi a carico del SSN (Tabella 1.5). Tutte queste categorie hanno registrato una riduzione nei consumi rispetto al 2019, in particolar modo le cefalosporine di terza generazione (-26,3%) e le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (-24,9%). Fra i farmaci di prevalente uso ospedaliero si evidenzia, invece un incremento nei consumi dei carbapenemi (+15,5%) e fra i farmaci di uso prevalentemente territoriale dei derivati nitrofuranici (>100%). L'andamento dei carbapenemi è principalmente attribuibile all'incremento registrato nelle regioni del Nord (+32,8%) e del Centro (+9,0%), mentre si registra una riduzione al Sud (-3,5%). Le tre categorie a maggior spesa sono state: penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (2,90 euro *pro capite*), cefalosporine di terza generazione (2,75 euro) e i macrolidi (1,33 euro) (Tabella 1.6).

L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, *Access*, *Watch* e *Reserve*, allo scopo di guidarne la prescrizione riducendo il rischio di reazioni avverse e di sviluppo di resistenze batteriche (*The 2021 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 utilizzati come trattamento di prima o seconda scelta per le infezioni più frequenti. 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 prima o seconda scelta, solo in un numero limitato di casi e per specifiche sindromi infettive. Il terzo gruppo *Reserve* comprende antibiotici (es. cefalosporine di quarta generazione e carbapenemi) 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 dosi erogate non appartenevano al gruppo *Access* (Figura 1.3). L'incidenza del consumo di antibiotici classificati nel gruppo *Watch* è superiore a quella del gruppo *Access* mentre nel gruppo *Reserve*, che include molecole di uso esclusivamente ospedaliero, rappresenta una quota minoritaria del totale. Considerando la distribuzione della spesa degli antibiotici in base alla classificazione OMS, la percentuale degli antibiotici categorizzati come *Access* o *Watch* raggiunge circa l'80% del totale (Figura 1.4).

Analizzando il periodo 2016-2020 emerge una stabilità nella distribuzione percentuale dei consumi nelle diverse categorie AWaRe fino all'anno 2019; mentre nel 2020 si osservano dei picchi di utilizzo dei farmaci appartenenti alla categoria *Watch* (Figura 1.5), da mettere in relazione alla maggior incidenza dei macrolidi, in particolare dell'azitromicina, sul consumo totale territoriale e alla minore incidenza delle penicilline appartenenti alla categoria *Access*, nelle prime due ondate della pandemia. In considerazione delle caratteristiche specifiche dei consumi di antibiotici in corso di pandemia, sarà necessario valutare con attenzione i dati nei prossimi anni per avere un quadro completo dell'andamento temporale del profilo prescrittivo.

Key message

- Nel 2020 si osserva una **netta riduzione dei consumi di antibiotici** erogati in regime di assistenza convenzionata e acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rispetto al 2019. Tale variazione è in buona parte **riconciliabile alle misure implementate in corso di pandemia da SARS-CoV-2** e al loro impatto sulla frequenza delle comuni infezioni batteriche e di quelle virali, queste ultime spesso trattate impropriamente con antibiotici, soprattutto nel periodo invernale.
- Persiste una **forte eterogeneità dei consumi** tra le aree del Paese con un **gradiente incrementale da Nord a Sud**, sia in termini di quantità di antibiotici utilizzati sia di spesa.
- Valutando i consumi in base alla **classificazione AWaRe** del WHO si osserva una **percentuale superiore al 50%** per gli antibiotici appartenenti alle **categorie Watch e Reserve**, mentre in base al *General Programme of Work 2019-2023* dell'OMS, la percentuale di consumo di antibiotici appartenenti alla categoria *Access* dovrebbe essere maggiore del 60% dell'uso complessivo di antibiotici. L'obiettivo per il futuro è, quindi, di incrementare la proporzione di antibiotici del gruppo *Access*, considerati di prima o seconda scelta per le infezioni più frequenti.
- Il **profilo prescrittivo osservato nel 2020** è stato **fortemente influenzato dalla pandemia** di SARS-CoV-2 e dovrà essere monitorato con attenzione per avere un quadro completo del suo andamento nel tempo.

Bibliografia

- WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/HMP/HPS/EML/2021.04).

Tabella 1.2 Indicatori di consumo (DDD/1000 ab *die*) e spesa (*pro capite*) di antibiotici sistemici (J01) nel 2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab <i>die</i>	13,8	11,4	14,2	17,0
$\Delta\%$ 2020-2019	-21,7	-21,6	-24,1	-20,5
Spesa <i>pro capite</i>	11,6	9,2	12,6	14,4
$\Delta\%$ 2020-2019	-17,6	-15,0	-19,0	-19,0

Figura 1.2 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

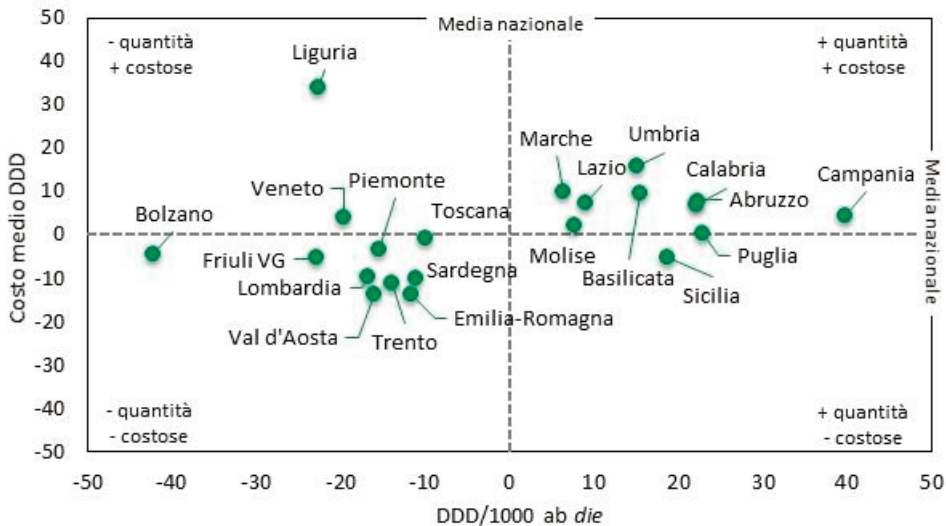


Tabella 1.3 Andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	16,4	16,1	15,1	14,8	15,1	14,7	11,7	-20,2
Valle d'Aosta	16,9	16,8	14,7	14,8	15,3	14,7	11,6	-20,9
Lombardia	16,1	16,0	15,2	15,0	15,1	14,6	11,5	-21,1
PA Bolzano	12,2	12,0	11,1	10,9	11,2	10,6	8,0	-24,6
PA Trento	16,4	16,2	15,1	15,6	15,6	15,0	11,9	-20,7
Veneto	15,8	15,0	14,2	14,3	14,3	14,2	11,1	-21,6
Friuli VG	14,9	14,8	13,8	14,5	14,3	14,0	10,7	-24,0
Liguria	14,4	14,2	13,1	13,5	13,7	13,4	10,7	-20,2
Emilia R.	17,6	16,9	16,2	15,9	16,2	16,0	12,2	-23,5
Toscana	18,9	18,8	17,9	17,4	17,0	16,5	12,5	-24,6
Umbria	22,2	21,5	20,7	20,5	20,5	20,7	15,9	-23,0
Marche	21,3	20,5	20,1	19,6	19,8	19,5	14,7	-24,5
Lazio	21,3	20,8	19,7	19,5	19,4	19,8	15,1	-23,8
Abruzzo	22,8	22,3	21,9	21,5	22,3	22,2	16,9	-23,9
Molise	22,2	21,3	19,8	19,0	19,4	19,3	14,9	-22,9
Campania	27,1	26,6	25,9	24,6	24,7	23,3	19,3	-16,9
Puglia	26,1	25,3	24,5	22,8	21,8	21,8	17,0	-22,2
Basilicata	23,0	21,9	20,8	20,9	20,6	20,6	16,0	-22,5
Calabria	24,3	23,6	22,6	22,6	21,9	21,8	16,9	-22,6
Sicilia	22,6	21,7	21,0	21,0	21,0	20,7	16,4	-20,8
Sardegna	18,1	17,8	16,3	16,6	16,5	15,7	12,3	-21,4
Italia	19,7	19,2	18,4	18,1	18,0	17,7	13,8	-21,7
Nord	16,1	15,7	14,9	14,8	15,0	14,6	11,4	-21,6
Centro	20,6	20,1	19,3	18,9	18,8	18,8	14,2	-24,1
Sud	24,3	23,6	22,8	22,1	21,9	21,4	17,0	-20,5

Tabella 1.4 Andamento regionale della spesa *pro capite* degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	13,1	13,0	11,4	11,1	11,1	10,7	9,4	-11,5
Valle d'Aosta	13,5	14,1	10,8	10,2	10,5	10,4	8,4	-19,7
Lombardia	11,4	11,5	10,6	10,6	10,7	10,4	8,7	-16,5
PA Bolzano	9,8	9,0	8,4	8,4	8,3	7,7	6,4	-16,8
PA Trento	12,7	12,3	10,7	11,6	11,5	11,1	8,8	-20,1
Veneto	12,4	12,1	10,9	11,5	11,1	11,3	9,7	-14,3
Friuli VG	10,8	9,8	9,6	10,5	10,5	10,1	8,5	-16,0
Liguria	12,6	12,6	11,2	11,3	11,8	11,6	12,0	3,4
Emilia R.	12,7	12,4	11,4	11,3	11,6	11,3	8,8	-22,1
Toscana	15,1	14,8	13,6	13,3	13,1	12,4	10,3	-16,3
Umbria	18,5	18,3	17,7	18,5	18,9	18,2	15,4	-15,2
Marche	18,5	17,7	17,0	17,3	17,1	16,5	13,5	-18,0
Lazio	18,0	17,7	16,7	16,8	16,9	17,1	13,5	-21,3
Abruzzo	18,4	18,3	17,7	17,3	18,2	18,7	15,2	-18,6
Molise	18,9	18,1	15,9	15,0	15,9	16,5	12,7	-23,1
Campania	24,0	23,7	22,5	21,7	21,8	20,6	16,9	-18,0
Puglia	23,1	21,4	20,3	19,1	18,5	18,2	14,3	-21,4
Basilicata	18,5	17,4	16,3	16,4	17,2	18,0	14,6	-18,7
Calabria	21,6	20,8	19,3	19,3	19,0	19,1	15,1	-21,0
Sicilia	19,1	18,1	16,8	15,9	15,8	15,7	13,0	-17,3
Sardegna	14,3	13,9	12,6	13,1	11,9	11,5	9,3	-19,2
Italia	16,1	15,6	14,5	14,4	14,3	14,0	11,6	-17,6
Nord	12,1	12,0	10,9	11,0	11,0	10,8	9,2	-15,0
Centro	17,2	16,8	15,8	15,9	15,8	15,6	12,6	-19,0
Sud	21,0	20,1	18,9	18,3	18,1	17,7	14,4	-19,0

Tabella 1.5 Consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche) e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	0,3	-2,9	0,3	-2,4	0,4	-3,6	0,3	-3,1
Amfenicoli	0,0	-12,6	0,0	-20,2	0,0	-2,8	0,0	-13,9
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	5,6	-26,2	4,8	-28,6	5,8	-27,5	6,7	-22,8
Penicilline ad ampio spettro	0,8	-32,8	0,7	-37,0	0,8	-30,3	1,0	-29,0
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05	-48,8	<0,05	-49,1	<0,05	-42,3	<0,05	-54,4
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	<0,05	-40,5	<0,05	-59,6	<0,05	-42,9	<0,05	-27,6
Ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	4,8	-24,9	4,1	-26,8	5,0	-27,0	5,7	-21,6
Altri antibatterici beta-lattamici	2,0	-25,9	1,6	-20,5	2,1	-29,0	2,5	-28,7
Cefalosporine di prima generazione	0,1	-20,2	0,1	-21,9	0,1	-21,2	0,1	-17,0
Cefalosporine di seconda generazione	0,1	-38,9	0,1	-42,6	0,1	-39,4	0,2	-35,6
Cefalosporine di terza generazione	1,7	-26,3	1,3	-20,5	1,8	-29,4	2,2	-29,2
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	1,0	<0,05	5,8	<0,05	6,2	<0,05	-6,5
Monobattami	<0,05	4,6	<0,05	11,3	<0,05	5,4	<0,05	-9,3
Carbapenemi	0,1	15,5	0,1	32,8	<0,05	9,0	0,1	-3,5
Altre cefalosporine e penemi	<0,05	74,6	<0,05	134,4	<0,05	43,7	<0,05	13,5
Sulfonamidi e trimetoprim	0,4	-7,9	0,4	-7,6	0,4	-5,2	0,4	-10,0
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	3,1	-16,7	2,6	-14,4	3,2	-21,5	4,0	-16,3
Macrolidi	3,1	-16,6	2,5	-14,5	3,2	-21,4	3,9	-16,0
Lincosamidi	<0,05	-28,4	<0,05	3,5	<0,05	-34,2	<0,05	-36,6
Antibatterici aminoglicosidici	0,0	-6,9	0,0	-3,0	0,0	-10,6	0,1	-8,4

continua

segue Tabella 1.5

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Antibatterici chinolonici	1,7	-22,8	1,2	-24,7	1,7	-25,3	2,3	-20,0
Fluorochinoloni	1,7	-22,7	1,2	-24,7	1,7	-25,3	2,3	-19,9
Altri chinolonici	<0,05	-99,8	-	-	-	-	<0,05	-99,7
Altri antibatterici	0,6	6,3	0,6	9,3	0,7	2,2	0,7	5,7
Antibatterici glicopeptidici	0,1	-17,2	<0,05	-23,7	0,1	-8,8	0,1	-13,1
Derivati imidazolici	<0,05	-21,2	<0,05	-17,6	<0,05	-40,3	<0,05	-8,6
Derivati nitrofuranici	0,1	>100	0,1	>100	0,1	>100	0,1	>100
Polimixine	<0,05	9,0	<0,05	19,3	<0,05	8,5	<0,05	0,6
Altri antibatterici	0,4	-2,7	0,4	-2,4	0,5	-3,5	0,5	-2,5
Totale	13,8	-21,7	11,4	-21,6	14,2	-24,1	17,0	-20,5

Tabella 1.6 Spesa *pro capite* di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche) e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	0,17	-23,8	0,12	-19,8	0,28	-5,7	0,18	-38,3
Amfenicoli	<0,005	-15,4	0,00	-20,8	0,00	-5,2	0,00	-19,6
Antibatterici Beta-Lattamici, Penicilline	3,14	-21,5	2,74	-23,3	3,26	-21,9	3,65	-19,3
Penicilline ad ampio spettro	0,23	-24,6	0,24	-24,4	0,21	-23,3	0,24	-25,6
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	0,01	-46,2	0,01	-46,4	0,01	-38,1	<0,005	-52,5
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,01	-46,8	0,00	-67,9	<0,005	-48,4	0,01	-28,7
Ass.di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	2,90	-21,1	2,49	-22,9	3,04	-21,7	3,39	-18,8
Altri antibatterici beta-lattamici	3,71	-17,3	2,79	-5,1	4,25	-19,7	4,71	-24,2
Cefalosporine di prima generazione	0,10	-20,5	0,10	-17,5	0,11	-24,2	0,10	-22,1
Cefalosporine di seconda generaz.	0,08	-39,7	0,06	-42,9	0,08	-39,8	0,10	-36,3
Cefalosporine di terza generazione	2,75	-24,0	1,73	-18,9	3,27	-24,9	3,90	-26,5
Cefalosporine di quarta generazione	0,07	-0,9	0,05	7,6	0,09	6,3	0,09	-10,1
Monobattami	0,04	4,8	0,05	11,6	0,05	5,6	0,03	-9,1
Carbapenemi	0,25	2,4	0,27	11,2	0,25	2,6	0,22	-10,3
Altre cefalosporine e penemi	0,42	65,4	0,53	115,3	0,39	40,9	0,27	10,0
Sulfonamidi e trimetoprim	0,07	-8,2	0,07	-7,6	0,08	-6,0	0,07	-10,3
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	1,35	-15,9	1,03	-15,3	1,38	-18,9	1,80	-15,0
Macrolidi	0,02	-43,8	0,01	-7,1	0,02	-46,2	0,05	-51,0
Lincosamidi	1,33	-15,1	1,02	-15,3	1,36	-18,2	1,76	-13,4
Antibatterici aminoglicosidici	0,14	-30,6	0,10	-29,3	0,15	-33,9	0,20	-29,9

continua

segue Tabella 1.6

Livello ATC III/IV	Italia	$\Delta\%$ 20-19	Nord	$\Delta\%$ 20-19	Centro	$\Delta\%$ 20-19	Sud	$\Delta\%$ 20-19
Antibatterici chinolonici	1,26	-20,08	0,86	-22,1	1,32	-22,5	1,78	-17,4
Fluorochinoloni	1,26	-20,05	0,86	-22,1	1,32	-22,5	1,78	-17,3
Altri chinolonici	<0,005	-99,8	-	-	-	-	<0,005	-99,7
Altri antibatterici	1,71	-7,41	1,44	-8,4	1,91	-9,5	1,98	-5,0
Antibatterici glicopeptidici	0,37	-13,56	0,24	-18,5	0,48	-6,2	0,49	-14,0
Derivati imidazolici	0,01	-18,81	0,01	-22,6	0,02	-25,3	0,02	-11,3
Derivati nitrofuranci	0,02	>100	0,03	>100	0,02	>100	0,02	>100
Polimixine	0,22	8,19	0,19	17,5	0,20	8,6	0,27	-0,3
Altri antibatterici	1,08	-9,71	0,96	-12,0	1,19	-14,5	1,18	-3,5
Totale	11,56	-17,6	9,15	-15,1	12,63	-19,0	14,36	-19,1

Figura 1.3 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

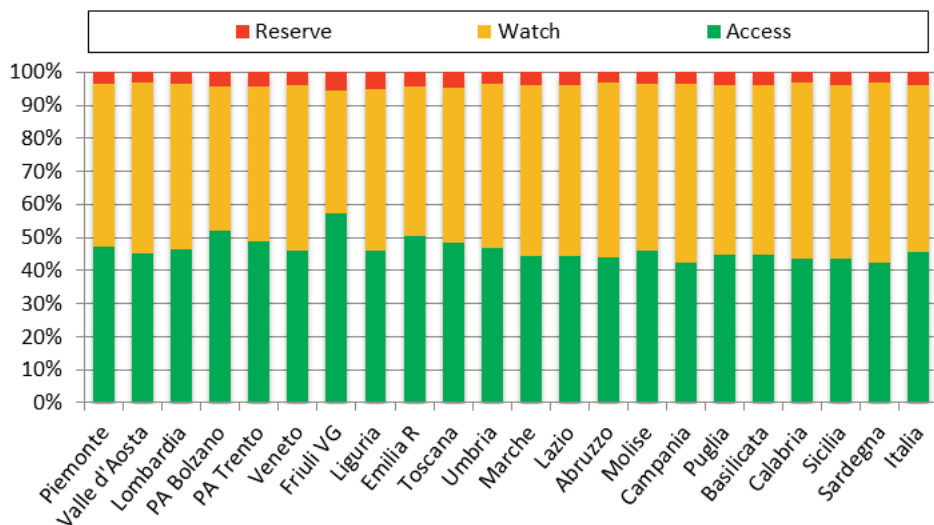


Figura 1.4 Variabilità regionale della spesa degli antibiotici sistemici per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

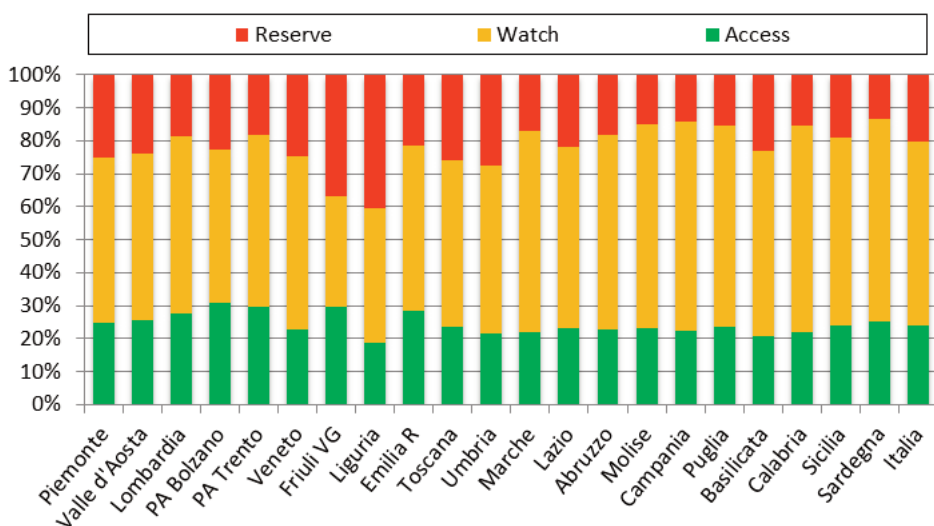
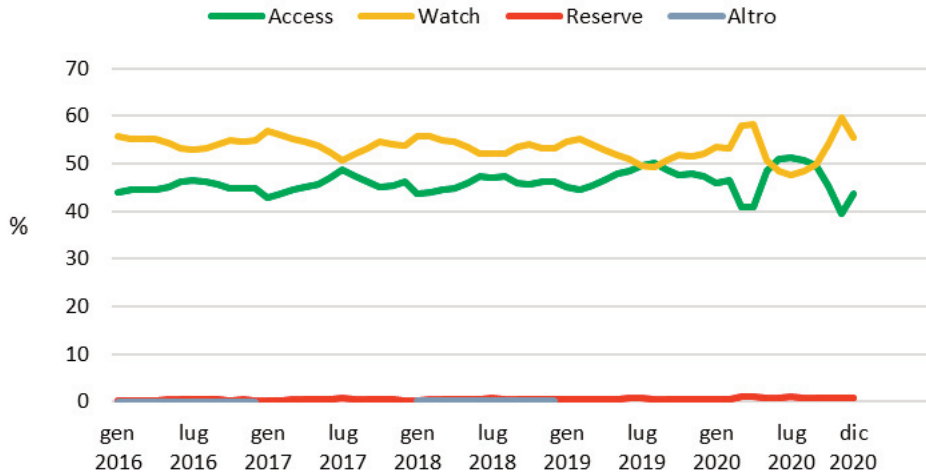


Figura 1.5 Consumo percentuale degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche) nel periodo 2016-2020



Parte 2

Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata

PRESCRIZIONE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

In questa sezione vengono presentati i dati di prescrizione degli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata, che si riferiscono prevalentemente alla prescrizione da parte 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 gestione della terapia antibiotica.

Nell'anno 2020 il consumo di antibiotici in regime di assistenza convenzionata è stato pari a 12,1 DDD/1000 *ab die* e la spesa *pro capite* si è attestata a 8,04 euro (479 milioni di euro); entrambi gli indicatori fanno registrare una riduzione di circa il 24% rispetto al 2019 (Tabella 2.1). Questo andamento è stato determinato in primo luogo da tutte le misure di contenimento (*lockdown*, utilizzo dispositivi di protezione individuale, misure igienico sanitarie) adottate nel corso del 2020 per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2 che hanno contribuito a ridurre la circolazione virale e batterica.

Dal confronto tra le diverse aree geografiche emerge un consumo minore nelle regioni del Nord (9,3 DDD) rispetto a quelle del Centro (12,6 DDD) e del Sud (15,7 DDD). Maggiori differenze si riscontrano in termini di spesa, con il Sud (11,29 euro *pro capite*) che spende più del doppio rispetto al Nord (5,52 euro *pro capite*). In tutte le aree geografiche le riduzioni dei consumi hanno superato il 20%: Nord -25,0%, Centro -25,4%, Sud -21,3%. Simile andamento si osserva per la spesa, con il Centro che osserva il maggior decremento (-26,1%) rispetto al Nord (-24,0%) e al Sud (-22,0%).

Nel corso del 2020 circa 3 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici, con un consumo crescente all'aumentare dell'età. Il livello di prevalenza d'uso più elevato, pari al 55,6% negli uomini e al 50,4% nelle donne, si registra nella popolazione ultra-ottantacinquenne, mentre nelle fasce di età pediatriche i valori più alti (31,3% nei maschi e 29,4% nelle femmine) sono presenti nella fascia tra 0 e 4 anni. 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). In media, ogni utilizzatore è stato in trattamento per circa 14 giorni nel corso dell'anno (pari a 2 prescrizioni), con un valore minimo di 8 giorni nella fascia 0-4 anni (da mettere in riferimento al limite intrinseco delle DDD nelle valutazioni in ambito pediatrico) e un massimo di 17 negli ultra-ottantacinquenni (Figura 2.2).

Valutando l'andamento temporale dei consumi, si osserva una leggera ma costante riduzione a partire dal 2014 (Figura 2.3), sebbene la maggiore contrazione sia stata osservata nell'ultimo anno ($\Delta\%$ 2020-2019: -23,6% e $\Delta\%$ 2020-2016: -27,4%). Tale diminuzione consente di centrare l'obiettivo previsto dal PNCAR, ovvero una riduzione maggiore del 10% del consumo di antibiotici nel 2020 rispetto al 2016. Anche nel 2020 si conferma una stagionalità dei consumi (Figura 2.4), seppure meno marcata rispetto agli anni precedenti con un valore minimo di 7,7 DDD/1000 *ab die* nel mese di maggio e uno massimo di 20,5 DDD nel mese di febbraio. In particolare, i consumi nel periodo da marzo a luglio 2020 hanno registrato riduzioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente che vanno dal 20% al 50%, mentre nei mesi successivi queste differenze si sono ridotte. Per avere un approfondimento di tale andamento, anche su specifiche categorie, è opportuno riferirsi alla sezione dedicata all'impatto della pandemia da SARS-CoV-2.

Analizzando i dati su base regionale, si osserva che sia i consumi sia la spesa sono più elevati al Sud rispetto alle altre aree geografiche. In particolare, Campania, Puglia, Calabria e Abruzzo mostrano i consumi più elevati (rispettivamente 18,1, 15,8, 15,8 e 15,1 DDD/1000 *ab die*) e Campania, Calabria, Puglia e Abruzzo la spesa *pro capite* più alta (rispettivamente 14,08, 12,28, 11,25 e 10,36 euro; (Tabelle 2.2 e 2.3). 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 6,0, 8,4, 8,6 e 8,7 DDD/1000 *ab die*), mentre la spesa *pro capite* minore si riscontra sempre nella PA di Bolzano, in Friuli Venezia Giulia e in Veneto (rispettivamente 3,50, 4,60 e 5,06 euro). Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia (Figura 2.5) emerge che nelle regioni del Sud vi è una propensione a utilizzare maggiori quantità di antibiotici e a scegliere i farmaci con il costo più elevato per giornata di terapia rispetto alle regioni del Nord; questi risultati indicano la possibilità di ottenere anche margini di risparmio attraverso un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. In particolare, la Campania è la regione con i maggiori consumi (+50,4%) e il costo medio per DDD più elevato (+16,4) rispetto alla media nazionale mentre il Friuli Venezia Giulia e la PA di Bolzano presentano rispettivamente il minor costo medio (-20,1%) e il consumo più basso (-50%) (Figura 2.5).

Nonostante i diversi livelli di consumo descritti sopra, nel 2020 si rileva una riduzione dei consumi rispetto all'anno precedente piuttosto omogenea nelle varie aree geografiche (Tabelle 2.2 e 2.3). In particolare, le maggiori contrazioni dei consumi hanno riguardato la PA di Bolzano e l'Emilia-Romagna (rispettivamente -28,3% e -27,8%), mentre le maggiori riduzioni di spesa sono state osservate in Emilia-Romagna, Toscana e Marche (-26,5%, -26,4% e -26,4% rispettivamente) (Tabelle 2.2 e 2.3). Le considerazioni riportate sopra, relative al dato generale su tutti gli antibiotici (J01), si confermano anche nelle analisi successive specifiche per le principali classi di antibiotici a eccezione della categoria "altri antibiotici" che registra invece un aumento dei consumi in tutte le regioni rispetto al 2019 (Tabelle 2.4 - 2.10).

Tabella 2.1 Indicatori di consumo e spesa di antibiotici sistemici (J01) nel 2020 (convenzionata)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 <i>ab die</i>	12,1	9,3	12,6	15,7
Δ% 2020-2019	-23,6	-25,0	-25,4	-21,3
Spesa <i>pro capite</i>	8,04	5,52	8,68	11,29
Δ% 2020-2019	-23,6	-24,0	-26,1	-22,0

Figura 2.1 Consumo e prevalenza d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2020 (convenzionata)

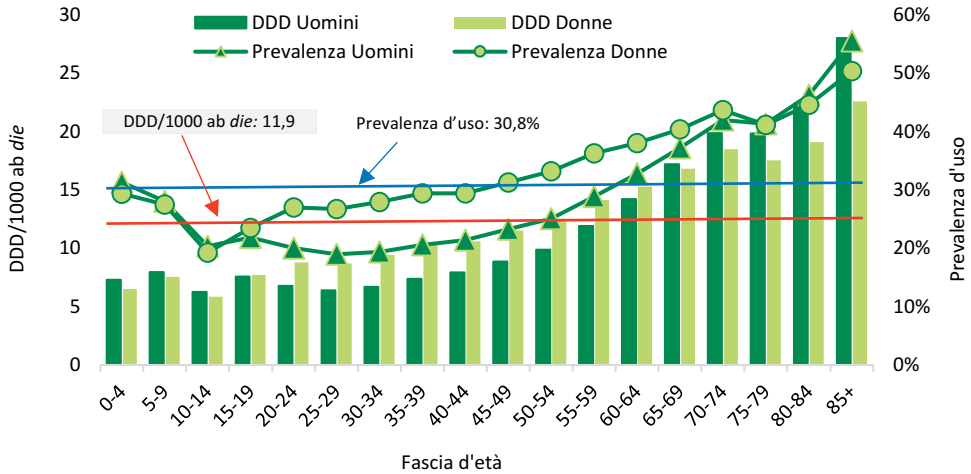


Figura 2.2 Intensità d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2020 (convenzionata)

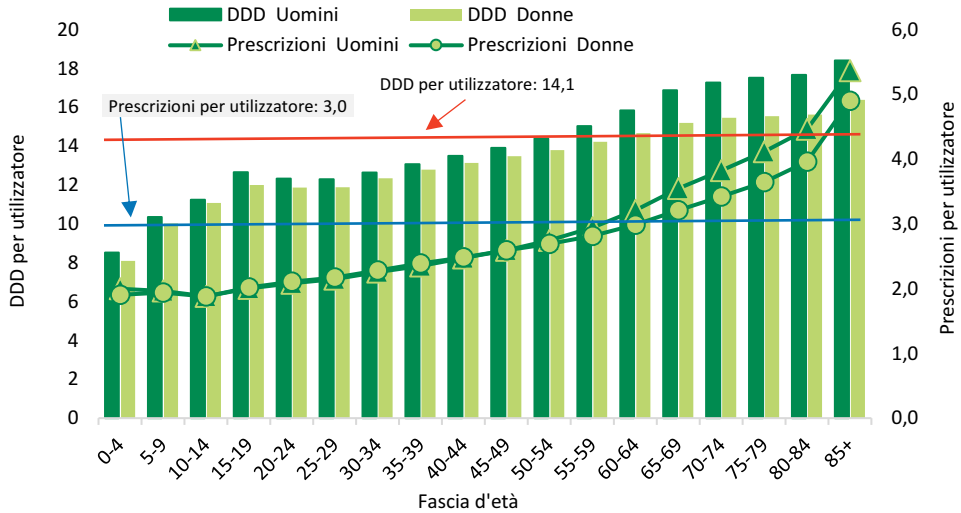


Figura 2.3 Andamento temporale su base annuale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2020 (convenzionata) e variazione annuale

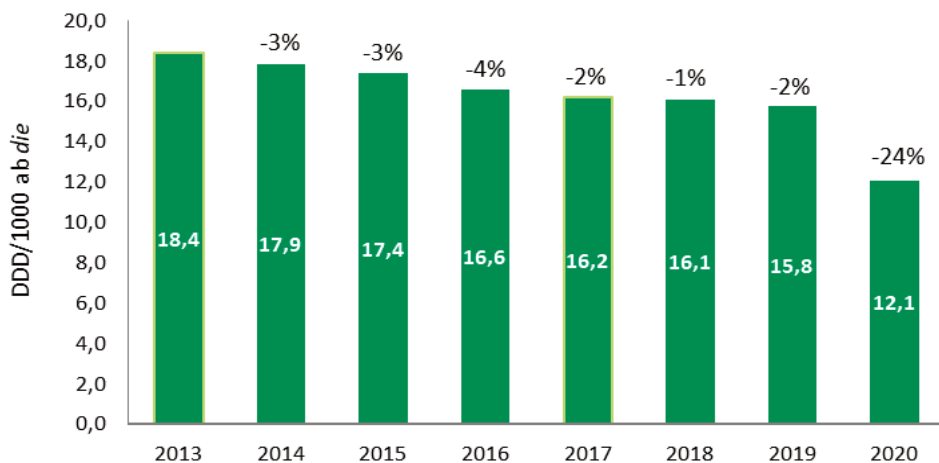


Figura 2.4 Andamento temporale su base mensile del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

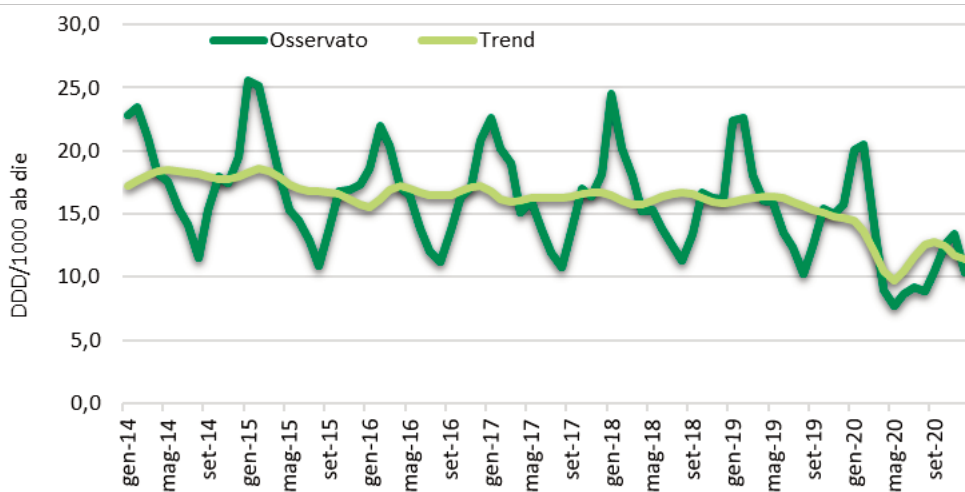


Figura 2.5 Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio per giornata di terapia nel 2020 (convenzionata)

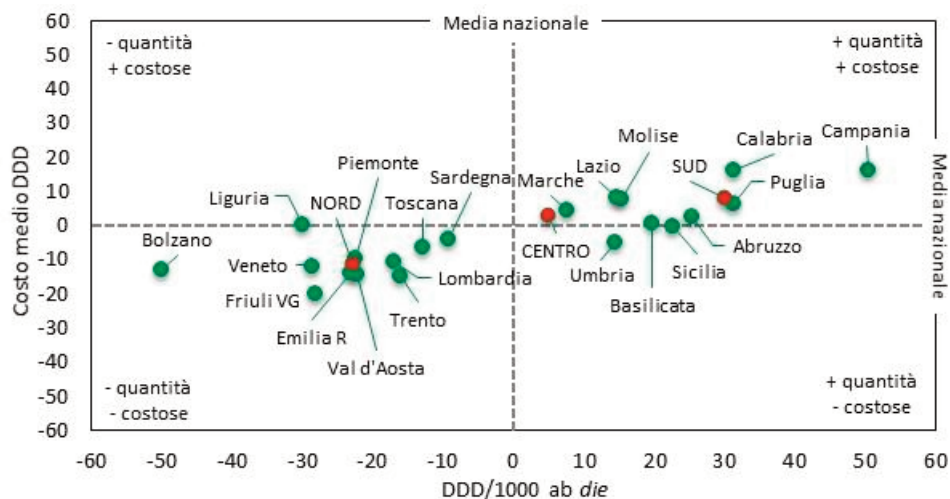


Tabella 2.2 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19	Δ% 20-16
Piemonte	14,2	13,9	12,9	12,7	12,7	12,3	9,3	-24,0	-27,7
Valle d'Aosta	14,1	14,1	12,3	12,5	12,8	12,2	9,4	-23,2	-23,9
Lombardia	14,6	14,5	13,8	13,6	13,7	13,1	10,0	-23,9	-27,7
PA Bolzano	9,9	9,8	9,1	8,7	8,9	8,4	6,0	-28,3	-33,7
PA Trento	14,4	14,2	13,3	13,7	13,5	13,2	10,1	-23,4	-23,7
Veneto	13,2	12,5	11,8	11,8	11,7	11,6	8,6	-26,0	-26,8
Friuli VG	12,5	12,4	11,6	11,9	11,8	11,7	8,7	-25,7	-25,4
Liguria	12,1	11,9	11,0	11,2	11,3	11,1	8,4	-24,2	-23,3
Emilia R.	14,7	14,0	13,4	12,7	13,0	12,8	9,3	-27,8	-30,8
Toscana	16,5	16,3	15,4	15,0	14,6	14,2	10,5	-26,1	-31,6
Umbria	19,6	19,1	18,6	18,2	18,1	18,3	13,8	-24,7	-25,7
Marche	19,3	18,6	18,3	17,7	17,8	17,6	13,0	-26,1	-28,9
Lazio	20,0	19,5	18,5	18,2	18,1	18,4	13,8	-25,0	-25,4
Abruzzo	20,8	20,4	20,1	19,6	20,4	20,3	15,1	-25,4	-24,9
Molise	21,1	20,2	18,7	18,0	18,5	18,2	13,9	-23,5	-25,6
Campania	26,1	25,4	24,8	23,5	23,4	22,1	18,1	-17,9	-26,8
Puglia	24,7	24,0	23,2	21,5	20,5	20,5	15,8	-22,9	-31,8
Basilicata	20,8	19,8	18,8	18,6	18,5	18,6	14,4	-22,5	-23,3
Calabria	23,1	22,4	21,4	21,4	20,6	20,5	15,8	-23,0	-26,0
Sicilia	20,9	20,0	19,3	19,3	19,2	18,9	14,8	-21,9	-23,4
Sardegna	16,3	16,0	14,7	15,1	14,9	14,0	10,9	-22,2	-25,5
Italia	17,9	17,4	16,6	16,2	16,1	15,8	12,1	-23,6	-27,4
Nord	13,9	13,6	12,9	12,7	12,7	12,4	9,3	-25,0	-27,7
Centro	18,8	18,3	17,5	17,1	16,9	17,0	12,6	-25,4	-27,7
Sud	22,9	22,2	21,4	20,7	20,4	19,9	15,7	-21,3	-26,8

Obiettivo PNCAR

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



Tabella 2.3 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale della spesa *pro capite* nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	8,88	8,67	7,96	7,78	7,73	7,38	5,64	-23,6
Valle d'Aosta	8,12	7,88	7,00	7,08	7,25	6,80	5,35	-21,3
Lombardia	8,61	8,57	8,15	8,08	8,05	7,70	5,96	-22,6
PA Bolzano	5,66	5,60	5,23	4,99	5,05	4,75	3,50	-26,3
PA Trento	7,96	7,96	7,54	7,82	7,66	7,52	5,75	-23,5
Veneto	7,74	7,29	6,83	6,83	6,78	6,71	5,06	-24,6
Friuli VG	6,86	6,76	6,33	6,41	6,23	6,10	4,62	-24,3
Liguria	8,33	8,23	7,51	7,71	7,72	7,51	5,65	-24,8
Emilia R.	8,62	8,16	7,71	7,39	7,46	7,24	5,32	-26,5
Toscana	10,73	10,62	9,99	9,81	9,39	8,95	6,58	-26,4
Umbria	12,16	11,86	11,53	11,35	11,28	11,43	8,76	-23,4
Marche	13,86	13,34	13,01	12,64	12,51	12,29	9,05	-26,4
Lazio	14,96	14,58	13,66	13,45	13,39	13,54	10,00	-26,2
Abruzzo	14,64	14,29	14,09	13,72	14,18	14,04	10,36	-26,2
Molise	15,51	14,74	13,03	12,71	13,16	12,99	10,01	-22,9
Campania	20,78	20,33	19,52	18,59	18,63	17,68	14,08	-20,3
Puglia	18,12	17,64	16,90	15,46	14,78	14,63	11,25	-23,1
Basilicata	13,86	13,21	12,35	12,30	12,37	12,46	9,70	-22,1
Calabria	17,96	17,57	16,56	16,64	16,10	16,11	12,28	-23,8
Sicilia	15,85	14,76	13,97	12,64	12,58	12,50	9,85	-21,2
Sardegna	10,77	10,61	9,51	9,75	9,55	9,00	7,01	-22,1
Italia	12,27	11,91	11,27	10,91	10,80	10,52	8,04	-23,6
Nord	8,34	8,13	7,63	7,54	7,51	7,26	5,52	-24,0
Centro	13,23	12,93	12,23	12,02	11,83	11,74	8,68	-26,1
Sud	17,25	16,66	15,85	15,00	14,83	14,47	11,29	-22,0

ANALISI PER CATEGORIA TERAPEUTICA

Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi costituiscono la classe più utilizzata con 4,3 DDD/1000 *ab die*, seguita dai macrolidi e lincosamidi con 2,8 DDD/1000 *ab die* (Tabella 2.13). La Figura 2.6 mostra che le associazioni di penicilline (compresi inibitori delle beta-lattamasi), i macrolidi e i fluorochinoloni sono le categorie di antibiotici con le riduzioni dei consumi 2020-2019 più rilevanti; tuttavia anche le altre categorie, a eccezione di “altri antibiotici” e “sulfonamidi da soli o in associazione” hanno registrato diminuzioni rispetto al 2019. Va comunque ricordato che i consumi di fluorochinoloni erano in netto calo già nel 2019, a seguito delle restrizioni all’uso di questi antibiotici stabilite dall’EMA alla fine del 2018 e successivamente dall’AIFA.

Penicilline ad ampio spettro

Le penicilline ad ampio spettro, che includono principalmente molecole appartenenti al gruppo *Access* della classificazione AWaRe e che rappresentano solo il 7% delle DDD prescritte, mostrano nel 2020 una flessione dei consumi pari al 33,3%, con una variabilità regionale che oscilla tra il -43,2% della PA di Bolzano e il -22,2% della PA di Trento (Tabella 2.4). La Liguria e la PA di Bolzano registrano i consumi più bassi (0,3 DDD/1000 *ab die*) mentre le regioni del Sud hanno consumi significativamente più elevati rispetto alla media nazionale, in particolare Basilicata, Calabria, Molise e Puglia, (1,1 DDD/1000 *ab die*). I consumi di questo gruppo di antibiotici si sono ridotti in tutte le regioni anche se in misura maggiore al Nord (-38%) rispetto al Centro e Sud (-3% e -29% rispettivamente) (Tabella 2.13). La spesa *pro capite* delle penicilline ad ampio spettro (Tabella 2.14) è stata pari a 0,16 euro con valori simili al Centro e al Nord mentre tendono a crescere lievemente al Sud (0,21 euro). Il costo medio per DDD invece è simile per tutte le aree geografiche (0,57 euro a livello nazionale e un decremento del 2,0% in confronto al 2019, Tabella 2.15); pertanto la spesa più elevata nelle regioni del Sud è determinata esclusivamente dal maggior consumo. Per quanto riguarda l’incidenza dei consumi di penicilline ad ampio spettro somministrate per via parenterale, i valori si mantengono costanti rispetto al 2019 (Tabella 2.11).

Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi

Nel 2020 il consumo delle associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, registra una marcata riduzione rispetto all'anno precedente (-25,5%), soprattutto al Nord (-27,9%) e al Centro (-27,7%), ma anche al Sud (-21,9%) (Tabella 2.13). Le regioni che fanno registrare le maggiori diminuzioni sono state la Toscana (-31,5%), le Marche (-29,3%) e la Lombardia (-29,2%) (Tabella 2.5). Le associazioni di penicilline, che includono molecole prevalentemente appartenenti al gruppo *Access* nella classificazione AWaRe, continuano comunque ad essere gli antibiotici più utilizzati a livello nazionale, rappresentando circa il 35% dei consumi totali (Tabella 2.13); le differenze tra le aree geografiche risultano contenute (35,0% al Sud, 36,5% al Centro e 37% al Nord), sebbene in termini assoluti i consumi risultano superiori al Centro e al Sud rispetto Nord che si mantiene al di sotto della media nazionale. Andando ad analizzare i valori di spesa a livello nazionale, si osserva che le associazioni di penicilline determinano, con 2,26 euro, la gran parte della spesa *pro capite* dell'intera categoria delle penicilline (Tabella 2.14) e hanno un costo medio per giornata di terapia di 1,42 euro, sostanzialmente stabile rispetto al 2019 in tutte le aree geografiche

(Tabella 2.15). Anche in questo caso i valori più elevati di spesa *pro capite* si registrano nelle regioni del Sud con 2,94 euro. Il costo medio per DDD invece è simile per tutte le aree geografiche (1,35 euro al Nord, 1,44 al Centro e 1,48 al Sud); pertanto la spesa più elevata nelle regioni del Sud è determinata esclusivamente dal maggior consumo (Tabella 2.13). Un ulteriore aspetto interessante da sottolineare è che, nonostante una contrazione dei consumi di questi antibiotici, l'incidenza del consumo delle molecole somministrate per via parenterale risulta in lieve aumento tra il 2019 e il 2020, passando dallo 0,12% allo 0,15% (Tabella 2.11).

Cefalosporine

I consumi (DDD/1000 ab *die*) delle cefalosporine parenterali, che sul territorio rappresentano l'1,65% delle DDD prescritte (0,2 DDD/1000 ab *die*) e costituite principalmente da molecole classificate nel gruppo *Watch* secondo l'AWaRe, registrano nel 2020 una riduzione del 31% rispetto al 2019, determinata soprattutto dall'andamento osservato al Centro (-35,6%) e, a livello regionale, in Abruzzo (-39,0%) e nel Lazio (-37,1%) (Tabelle 2.6 e 2.12). Le regioni che presentano, invece, una minore riduzione dei consumi sono quelle che avevano già livelli più bassi di utilizzo e dove non è atteso che vi siano riduzioni importanti, quali la PA di Bolzano (-5,8%), la PA di Trento (-12,7%) e il Friuli Venezia Giulia (-19,0%). Al Sud i livelli di consumo rimangono comunque superiori alla media nazionale con Calabria e Campania che mostrano i valori più elevati (0,6 DDD/1000 ab *die*). Tra le cefalosporine, quelle di terza generazione risultano le più utilizzate a livello nazionale (1,4 DDD/1000 ab *die*) ma anche le più costose con una spesa *pro capite* di 2,16 euro costituendo la quasi totalità della spesa relativa alla categoria (Tabelle 2.13 e 2.14). Nel dettaglio, al Sud si raggiunge una spesa pari a 3,35 euro *pro capite* determinata sia da un maggior livello di consumo, doppio rispetto al Nord (1,9 DDD/1000 ab *die* vs 0,9 DDD/1000 ab *die*), sia da un più elevato costo per giornata di terapia; infatti, per tale categoria si registra anche variabilità nel costo medio per giornata di terapia tra le aree geografiche, attribuibile alla prescrizione di molecole più costose al Sud rispetto al Nord (4,76 euro al Sud *versus* 3,58 euro al Nord) (Tabella 2.15).

Nonostante la flessione del consumo, le cefalosporine restano la classe di antibiotici per via parenterale più utilizzata. Nel 2020 la percentuale media dei consumi di cefalosporine per via parenterale sul totale dei consumi delle cefalosporine è stata pari al 15,5% con i valori più alti in Calabria, Campania e Molise (rispettivamente 28,2%, 27,3% e 24,2%), e quelli più bassi nella PA di Bolzano, nella PA di Trento e in Friuli Venezia Giulia (rispettivamente 0,9%, 3,6% e 3,5%) (Tabella 2.11).

Le cefalosporine orali, perlopiù incluse nella categoria *Watch*, hanno registrato un notevole decremento dei consumi (-31,4%), in particolare al Centro (-32,2%). Le regioni in cui sono state osservate le maggiori variazioni sono state: PA di Bolzano (-38,6%), Liguria (-36,3%) e Lazio (-34,2%) (Tabella 2.7). Le cefalosporine orali rappresentano il 11% dei consumi totali di antibiotici e sono maggiormente utilizzate al Centro e al Sud (Tabella 2.12). I maggiori consumi sono stati riscontrati in Puglia, Sardegna e Abruzzo che si attestano a 1,8 DDD/1000 ab *die* (media nazionale 1,3 DDD/1000 ab *die*).

Macrolidi

I macrolidi, il cui andamento dei consumi si era mantenuto costante negli ultimi anni, subisce nel 2020 una riduzione del 20,5% (Tabella 2.8). Tutte le molecole di questa categoria rientrano nel gruppo *Watch* della classificazione AWaRe; pertanto, sono da ritenersi di seconda scelta rispetto ad altre molecole che hanno un minor impatto sull'antibiotico-resistenza. Le regioni del Sud registrano i livelli più alti di consumo (3,7 DDD/1000 ab *die*) rispetto al Centro (2,9 DDD) e al Nord (2,2 DDD). Le variazioni rispetto al 2019 risultano più elevate nelle regioni a minor consumo, evidenziando la possibilità di ulteriore miglioramento della qualità della prescrizione al Sud. Nel complesso i macrolidi rappresentano il 23% del consumo di antibiotici sistemici con una spesa *pro capite* pari a 1,26 euro (Tabelle 2.13 e 2.14), anche in questo caso più elevata al Sud, determinata principalmente da un maggior consumo in quanto il costo medio per giornata di terapia è simile in tutte le aree geografiche (Tabella 2.15).

Fluorochinoloni

I fluorochinoloni hanno registrato una flessione dei consumi rispetto al 2019 pari al 23,1% (-26,5 al Nord, -25,5 % Centro e -19,4% al Sud, Tabella 2.9). Le regioni con le riduzioni più marcate sono state PA di Trento (-35,4%), Veneto (-30,0%), PA di Bolzano (-30,0%) e Piemonte (-29,2%). Nel dettaglio, il consumo 2020 di fluorochinoloni osservato nelle regioni del Sud (2,1 DDD) è più del doppio rispetto a quello registrato al Nord (1,0 DDD) e con un'entità di riduzione percentuale più bassa rispetto a quella del Nord.

Analizzando l'andamento del consumo tra il 2016 e il 2020 si registra una riduzione maggiore del 10% del consumo territoriale di fluorochinoloni; pertanto, l'obiettivo fissato dal PNCAR è stato pienamente raggiunto (Tabella 2.9). L'incidenza di questa categoria di antibiotici sul consumo complessivo risulta stabile rispetto al 2019 (12%; Tabella 2.13). Le differenze in termini di spesa rilevate nelle varie aree geografiche sono anche in questo caso riconducibili ai differenti livelli di consumo di questa categoria di antibiotici, in quanto il costo medio per giornata di terapia è simile in tutte le aree geografiche (Tabelle 2.14 e 2.15).

Altri antibiotici

La categoria "altri antibiotici" ha registrato un consumo pari 0,44 DDD/1000 ab *die*, in aumento del 13,5% rispetto al 2019. I consumi di questa categoria sono per la maggior parte riferibili a molecole della categoria *Watch*, in particolare alla fosfomicina che da sola registra un consumo di 0,37 DDD (Tabelle 2.10 e 2.16). Tale antibiotico, insieme alla nitrofurantoina, è indicato nel trattamento delle infezioni del tratto urinario, ed è stato oggetto di una revisione su sicurezza ed efficacia da parte dell'EMA che ha raccomandato l'interruzione della somministrazione per via orale nei bambini di età inferiore ai 12 anni e delle formulazioni intramuscolari (EMA/317719/2020). Per quanto riguarda la nitrofurantoina (utilizzata prevalentemente nel trattamento della cistite non complicata) è da segnalare un aumento superiore al 100% determinato dalla riclassificazione della sostanza in fascia A avvenuta nei primi mesi del 2020. Le regioni che registrano i maggiori consumi sono la Campania e la Puglia (0,6 DDD/1000 ab *die*), mentre i maggiori incrementi sono stati registrati nelle PA di Bolzano e di Trento (+33,8% e +28,3%).

Figura 2.6 Andamento annuale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in Italia nel periodo 2013-2020 per categoria terapeutica (convenzionata)

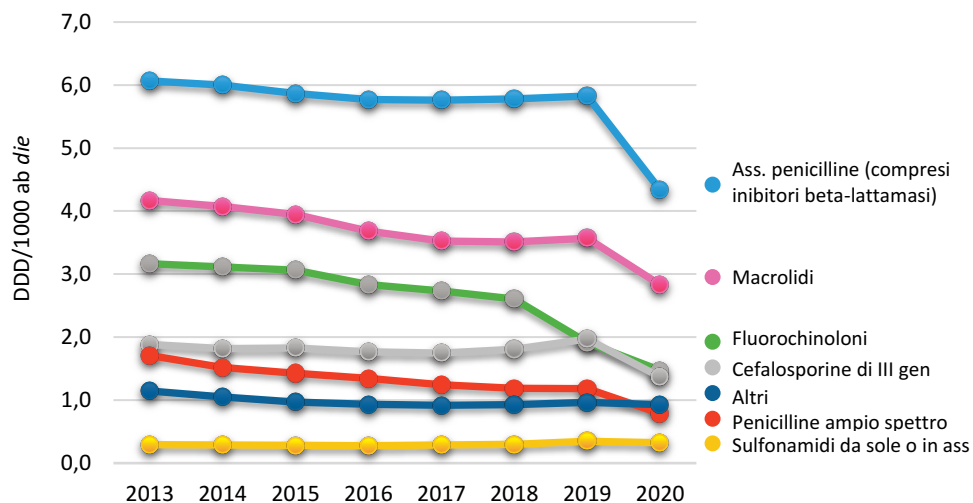


Tabella 2.4 Penicilline ad ampio spettro (J01CA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

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

% calcolata sul totale del consumo delle penicilline ad ampio spettro

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0	0,9	0,6	-33,3
Valle d'Aosta	1,5	1,5	1,2	1,2	1,2	1,1	0,7	-32,3
Lombardia	1,5	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	0,7	-39,0
PA Bolzano	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	-43,2
PA Trento	1,4	1,3	1,2	1,2	1,0	1,0	0,7	-22,2
Veneto	1,2	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,6	-38,0
Friuli VG	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	0,7	-40,2
Liguria	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	-41,4
Emilia R.	1,9	1,8	1,8	1,6	1,6	1,6	1,0	-39,5
Toscana	1,2	1,1	1,0	0,9	1,0	1,3	0,9	-26,9
Umbria	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	0,9	-33,1
Marche	1,5	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	0,8	-35,4
Lazio	1,1	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	0,6	-32,9
Abruzzo	1,7	1,5	1,4	1,2	1,1	1,1	0,7	-34,5
Molise	2,2	2,0	2,3	1,9	1,7	1,6	1,1	-33,5
Campania	2,3	2,2	2,0	1,8	1,6	1,5	1,0	-28,2
Puglia	1,7	1,6	1,5	1,6	1,5	1,6	1,1	-33,6
Basilicata	2,4	2,2	2,1	1,9	1,7	1,7	1,1	-31,4
Calabria	2,1	1,9	1,8	1,6	1,5	1,4	1,1	-24,7
Sicilia	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,4	1,0	-24,9
Sardegna	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7	0,7	0,4	-32,8
Italia	1,5	1,4	1,3	1,2	1,2	1,2	0,8	-33,3
Nord	1,4	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	0,7	-38,0
Centro	1,2	1,2	1,1	1,0	0,9	1,1	0,7	-30,9
Sud	1,9	1,8	1,7	1,6	1,4	1,4	1,0	-29,0

Tabella 2.5 Associazioni di penicilline (J01CR): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

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

% calcolata sul totale del consumo delle associazioni di penicilline

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	5,0	5,0	4,7	4,7	4,8	4,8	3,5	-26,2
Valle d'Aosta	4,1	4,1	3,7	3,9	3,9	4,0	3,0	-24,2
Lombardia	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	3,6	-29,2
PA Bolzano	3,3	3,3	3,1	3,1	3,3	3,3	2,4	-28,3
PA Trento	4,8	4,8	4,7	5,1	5,0	5,2	3,9	-24,5
Veneto	4,3	4,1	4,0	4,1	4,1	4,2	3,0	-28,4
Friuli VG	4,3	4,4	4,4	4,7	4,8	5,0	3,7	-26,6
Liguria	4,2	4,2	4,0	4,2	4,3	4,4	3,4	-21,8
Emilia R.	4,9	4,7	4,7	4,6	4,8	5,0	3,5	-29,0
Toscana	6,0	6,0	5,8	5,8	5,6	5,4	3,7	-31,5
Umbria	6,9	6,7	6,8	6,8	6,7	7,0	5,3	-24,5
Marche	6,4	6,2	6,3	6,3	6,4	6,6	4,7	-29,3
Lazio	7,2	7,0	6,7	6,7	6,7	6,9	5,1	-25,7
Abruzzo	7,0	6,9	7,0	7,1	7,4	7,6	5,6	-25,7
Molise	6,2	6,0	5,6	5,7	6,2	6,3	4,9	-22,4
Campania	8,5	8,2	8,2	8,0	8,0	7,7	6,1	-20,7
Puglia	8,0	7,8	7,8	7,3	7,0	7,1	5,5	-22,0
Basilicata	6,5	6,2	6,1	6,2	6,3	6,4	5,0	-22,1
Calabria	7,0	6,8	6,7	6,9	6,8	7,0	5,4	-21,9
Sicilia	6,5	6,2	6,2	6,4	6,5	6,7	5,2	-21,5
Sardegna	5,6	5,5	5,2	5,5	5,5	5,4	4,0	-24,8
Italia	6,0	5,9	5,8	5,8	5,8	5,8	4,3	-25,5
Nord	4,8	4,7	4,6	4,6	4,7	4,8	3,5	-27,9
Centro	6,7	6,5	6,4	6,3	6,3	6,4	4,6	-27,7
Sud	7,3	7,1	7,0	7,0	7,0	7,0	5,4	-21,9

Tabella 2.6 Cefalosporine parenterali (J01DB-DC-DD-DE): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Access (0,9%)	Watch (99,1%)	Reserve
cefazolina	cefmetazolo, cefoxitina, cefuroxima, cefodizima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxone, cefepime	-

% calcolata sul totale del consumo delle cefalosporine parenterali

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	-29,2
Valle d'Aosta	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-24,0
Lombardia	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-23,7
PA Bolzano	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-5,8
PA Trento	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-12,7
Veneto	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-29,3
Friuli VG	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-19,0
Liguria	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	-29,3
Emilia R.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	-35,9
Toscana	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	-33,7
Umbria	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	-30,8
Marche	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	-35,1
Lazio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	-37,1
Abruzzo	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,3	-39,0
Molise	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	-30,0
Campania	1,1	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,6	-30,0
Puglia	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	-30,7
Basilicata	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,3	-31,8
Calabria	0,9	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9	0,6	-31,0
Sicilia	0,8	0,6	0,6	0,3	0,3	0,3	0,2	-20,6
Sardegna	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	-30,6
Italia	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	-31,0
Nord	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-28,4
Centro	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	-35,6
Sud	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,4	-29,7

Tabella 2.7 Cefalosporine orali (J01DB-DC-DD-DE): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Access (1,8%)	Watch (98,2%)	Reserve
cefalexina	cefacloro, cefprozil, cefuroxima, cefditoren, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten	-

% calcolata sul totale del consumo delle cefalosporine orali

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	1,3	1,3	1,2	1,2	1,3	1,4	1,0	-30,2
Valle d'Aosta	1,3	1,2	1,1	1,1	1,3	1,4	1,0	-25,3
Lombardia	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,0	-28,2
PA Bolzano	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,1	0,7	-38,6
PA Trento	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	0,9	-31,4
Veneto	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	0,9	-30,1
Friuli VG	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	0,6	-32,8
Liguria	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	0,8	-36,3
Emilia R.	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,3	0,8	-34,0
Toscana	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,0	-31,5
Umbria	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,8	1,4	-25,0
Marche	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,4	1,7	-29,0
Lazio	2,1	2,1	2,0	2,0	2,1	2,4	1,6	-34,2
Abruzzo	2,1	2,1	2,2	2,2	2,4	2,6	1,8	-30,5
Molise	2,3	2,3	1,9	1,7	1,8	2,0	1,4	-30,5
Campania	2,4	2,4	2,4	2,2	2,3	2,4	1,7	-32,2
Puglia	2,9	2,9	2,8	2,4	2,4	2,6	1,8	-30,0
Basilicata	1,9	1,8	1,7	1,7	1,8	2,0	1,4	-31,8
Calabria	2,3	2,3	2,1	2,2	2,1	2,4	1,6	-33,2
Sicilia	2,2	2,1	2,0	2,1	2,2	2,5	1,6	-33,4
Sardegna	2,7	2,7	2,4	2,5	2,5	2,5	1,8	-27,6
Italia	1,7	1,7	1,7	1,6	1,7	1,9	1,3	-31,4
Nord	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	0,9	-30,6
Centro	1,8	1,8	1,7	1,7	1,8	2,0	1,4	-32,2
Sud	2,4	2,4	2,3	2,2	2,3	2,5	1,7	-31,5

Tabella 2.8 Macrolidi (J01FA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Access	Watch (100%)							Reserve
-	azitromicina, claritromicina, eritromicina, josamicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina							-
Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	3,0	3,0	2,7	2,6	2,6	2,6	2,1	-19,1
Valle d'Aosta	3,9	4,0	3,3	3,3	3,4	3,3	2,5	-24,1
Lombardia	3,3	3,3	3,0	2,9	2,9	2,9	2,4	-15,0
PA Bolzano	2,5	2,5	2,2	2,0	2,1	1,9	1,3	-33,0
PA Trento	3,6	3,5	3,1	3,0	3,0	2,9	2,2	-23,9
Veneto	3,3	3,0	2,7	2,6	2,6	2,7	2,0	-25,5
Friuli VG	2,8	2,7	2,4	2,4	2,4	2,3	1,6	-29,6
Liguria	3,0	3,0	2,6	2,6	2,6	2,6	2,0	-25,3
Emilia R.	3,4	3,1	2,9	2,7	2,8	2,8	2,0	-28,5
Toscana	3,6	3,6	3,3	3,2	3,2	3,2	2,4	-24,1
Umbria	4,3	4,1	3,9	3,7	3,7	4,1	2,9	-28,8
Marche	4,2	3,9	3,8	3,5	3,6	3,7	2,8	-24,6
Lazio	4,4	4,2	4,0	3,9	3,9	4,2	3,3	-22,4
Abruzzo	4,9	4,8	4,7	4,4	4,7	4,9	3,7	-24,0
Molise	4,9	4,6	4,0	3,8	4,0	4,1	3,1	-25,5
Campania	5,8	5,6	5,4	5,0	5,1	5,0	4,7	-5,8
Puglia	5,5	5,3	5,0	4,4	4,2	4,5	3,4	-23,5
Basilicata	4,7	4,4	4,0	4,0	3,9	4,2	3,2	-23,5
Calabria	5,4	5,3	5,0	5,0	4,7	4,8	3,5	-26,7
Sicilia	4,7	4,6	4,4	4,4	4,3	4,4	3,4	-23,0
Sardegna	4,0	4,0	3,6	3,7	3,6	3,3	2,7	-18,2
Italia	4,0	3,9	3,7	3,5	3,5	3,5	2,8	-20,5
Nord	3,2	3,1	2,8	2,7	2,7	2,7	2,2	-21,3
Centro	4,1	4,0	3,7	3,6	3,6	3,8	2,9	-23,6
Sud	5,2	5,0	4,8	4,5	4,5	4,5	3,7	-18,2

Tabella 2.9 Fluorochinoloni (J01MA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Access	Watch (100%)							Reserve	
-	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina							-	
Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19	Δ% 20-16
Piemonte	2,6	2,5	2,3	2,2	2,1	1,4	1,0	-29,2	-56,4
Valle d'Aosta	2,5	2,4	2,2	2,1	2,1	1,4	1,0	-26,8	-52,4
Lombardia	2,5	2,5	2,2	2,2	2,1	1,5	1,1	-24,0	-50,0
PA Bolzano	1,3	1,4	1,2	1,1	1,0	0,7	0,5	-30,0	-57,2
PA Trento	2,5	2,5	2,2	2,3	2,2	1,7	1,1	-35,4	-50,5
Veneto	2,4	2,3	2,1	2,1	2,0	1,4	1,0	-30,0	-51,3
Friuli VG	2,1	2,0	1,7	1,6	1,4	1,0	0,8	-22,3	-52,4
Liguria	2,2	2,2	1,9	1,9	1,8	1,3	1,0	-26,0	-49,2
Emilia R.	2,2	2,1	1,8	1,7	1,5	1,0	0,8	-24,8	-56,7
Toscana	2,9	2,9	2,7	2,5	2,3	1,5	1,1	-26,1	-59,1
Umbria	3,9	3,8	3,7	3,6	3,5	2,6	2,0	-25,0	-45,9
Marche	3,4	3,3	3,2	3,0	2,9	2,1	1,6	-22,0	-48,7
Lazio	3,6	3,5	3,2	3,1	3,0	2,3	1,7	-26,2	-46,8
Abruzzo	3,5	3,4	3,3	3,2	3,1	2,4	1,8	-24,8	-45,9
Molise	3,7	3,6	3,2	3,2	3,1	2,3	1,9	-19,0	-41,4
Campania	4,6	4,6	4,4	4,2	4,1	3,1	2,5	-19,2	-42,7
Puglia	4,4	4,4	4,1	3,7	3,5	2,7	2,1	-20,6	-49,0
Basilicata	3,7	3,6	3,4	3,4	3,3	2,6	2,1	-18,5	-37,7
Calabria	4,1	4,1	3,9	3,7	3,5	2,9	2,4	-17,0	-38,2
Sicilia	3,9	3,8	3,6	3,6	3,5	2,7	2,2	-18,8	-39,5
Sardegna	2,1	2,0	1,8	1,8	1,8	1,3	1,0	-18,8	-43,2
Italia	3,1	3,1	2,8	2,7	2,6	1,9	1,5	-23,1	-48,0
Nord	2,4	2,3	2,1	2,0	1,9	1,3	1,0	-26,5	-52,4
Centro	3,4	3,3	3,1	2,9	2,8	2,0	1,5	-25,5	-50,5
Sud	4,0	4,0	3,8	3,6	3,5	2,7	2,1	-19,4	-43,0

Obiettivo PNCAR

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



Tabella 2.10 Altri antibiotici sistemici (J01X): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2014-2020 (convenzionata)

Access (16,1%)	Watch (83,9%)	Reserve (<0,05%)
metronidazolo, nitrofurantoina	clofotolo, fosfomicina (orale), teicoplanina, vancomicina	colistimetato, linezolid

% calcolata sul totale del consumo della categoria "altri antibiotici" sistemici

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	12,4
Valle d'Aosta	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	16,5
Lombardia	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	22,7
PA Bolzano	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	33,8
PA Trento	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	28,3
Veneto	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	25,8
Friuli VG	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	16,3
Liguria	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	12,9
Emilia R.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	21,6
Toscana	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	13,7
Umbria	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	28,2
Marche	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	6,4
Lazio	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	5,6
Abruzzo	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	10,2
Molise	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	10,3
Campania	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	14,2
Puglia	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	5,0
Basilicata	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	10,3
Calabria	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	10,3
Sicilia	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	7,4
Sardegna	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	7,3
Italia	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	13,5
Nord	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	20,7
Centro	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	9,4
Sud	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	9,4

Tabella 2.11 Incidenza del consumo di antibiotici sistemici (J01) per via parenterale sul totale del consumo per regione e categoria terapeutica nel 2019 e 2020 (convenzionata)

Regioni	Penicilline ad ampio spettro %		Associazione di penicilline inclusi inibitori beta- lattamasi %		Cefalosporine %	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Piemonte	0,01	<0,005	0,04	0,04	9,8	9,9
Valle d'Aosta	<0,005	<0,005	0,02	0,02	5,7	5,7
Lombardia	<0,005	<0,005	0,03	0,04	8,4	8,9
PA Bolzano	<0,005	<0,005	0,01	<0,005	0,6	0,9
PA Trento	<0,005	<0,005	0,02	0,03	2,9	3,6
Veneto	0,01	0,01	0,03	0,04	5,6	5,7
Friuli VG	<0,005	<0,005	0,03	0,03	3,0	3,5
Liguria	0,03	0,03	0,07	0,08	15,6	17,0
Emilia R.	<0,005	0,01	0,04	0,05	11,2	10,8
Toscana	0,01	0,01	0,07	0,10	18,9	18,4
Umbria	0,02	0,01	0,14	0,17	17,1	15,9
Marche	0,03	0,03	0,16	0,23	16,8	15,6
Lazio	0,07	0,06	0,14	0,17	17,2	16,5
Abruzzo	0,04	0,04	0,12	0,16	18,0	16,1
Molise	0,09	0,07	0,23	0,28	24,1	24,2
Campania	0,04	0,03	0,29	0,34	26,7	27,3
Puglia	0,02	0,01	0,20	0,21	17,4	17,2
Basilicata	0,01	0,01	0,11	0,14	18,8	18,8
Calabria	0,03	0,04	0,24	0,30	27,6	28,2
Sicilia	0,05	0,04	0,16	0,21	11,1	12,9
Sardegna	0,02	0,02	0,05	0,06	6,6	6,3
Italia	0,02	0,02	0,12	0,15	15,5	15,5
Nord	0,01	0,01	0,04	0,04	8,7	8,9
Centro	0,03	0,03	0,12	0,16	17,5	16,8
Sud	0,03	0,03	0,20	0,24	19,1	19,5

Tabella 2.12 Antibiotici sistemici (J01): consumi (DDD/1000 ab *die*) per regione e raggruppamento di molecole nel 2020 (convenzionata)

Regioni	Penicilline ad ampio spettro	Associazione di			Cefalosporine orali	Cefalosporine parenterali	Macrolidi	Fluoroquinoloni	Totale (J01)
		penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi	penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi	penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi					
Piemonte	0,6		3,5		1,0	0,1	2,1	1,0	9,3
Val d'Aosta	0,7		3,0		1,0	0,1	2,5	1,0	9,4
Lombardia	0,7		3,6		1,0	0,1	2,4	1,1	10,0
PA Bolzano	0,3		2,4		0,7	<0,05	1,3	0,5	6,0
PA Trento	0,7		3,9		0,9	<0,05	2,2	1,1	10,1
Veneto	0,6		3,0		0,9	0,1	2,0	1,0	8,6
Friuli VG	0,7		3,7		0,6	<0,05	1,6	0,8	8,7
Liguria	0,3		3,4		0,8	0,2	2,0	1,0	8,4
Emilia R.	1,0		3,5		0,8	0,1	2,0	0,8	9,3
Toscana	0,9		3,7		1,0	0,2	2,4	1,1	10,5
Umbria	0,9		5,3		1,4	0,3	2,9	2,0	13,8
Marche	0,8		4,7		1,7	0,3	2,8	1,6	13,0
Lazio	0,6		5,1		1,6	0,3	3,3	1,7	13,8
Abruzzo	0,7		5,6		1,8	0,3	3,7	1,8	15,1
Molise	1,1		4,9		1,4	0,4	3,1	1,9	13,9
Campania	1,0		6,1		1,7	0,6	4,7	2,5	18,1
Puglia	1,1		5,5		1,8	0,4	3,4	2,1	15,8
Basilicata	1,1		5,0		1,4	0,3	3,2	2,1	14,4
Calabria	1,1		5,4		1,6	0,6	3,5	2,4	15,8
Sicilia	1,0		5,2		1,6	0,2	3,4	2,2	14,8
Sardegna	0,4		4,0		1,8	0,1	2,7	1,0	10,9
Italia	0,8		4,3		1,3	0,2	2,8	1,5	12,1
Nord	0,7		3,5		0,9	0,1	2,2	1,0	9,3
Centro	0,7		4,6		1,4	0,3	2,9	1,5	12,6
Sud	1,0		5,4		1,7	0,4	3,7	2,1	15,7

Tabella 2.13 Antibiotici sistemici (J01): consumi (DDD/1000 ab *die*) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 (convenzionata) e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	0,3 (-5)	0,3 (-6)	0,4 (-6)	0,3 (-3)
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	5,1 (-27)	4,1 (-30)	5,4 (-28)	6,4 (-23)
Penicilline ad ampio spettro	0,8 (-33)	0,7 (-38)	0,7 (-31)	1,0 (-29)
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05 (-34)	<0,05 (-35)	<0,05 (96)	<0,05 (-37)
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	<0,05 (-28)	<0,05 (-30)	<0,05 (-33)	<0,05 (-26)
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	4,3 (-26)	3,5 (-28)	4,6 (-28)	5,4 (-22)
Altri antibatterici beta-lattamici	1,5 (-75)	1,0 (-77)	1,7 (-75)	2,1 (-74)
Cefalosporine di prima generazione	<0,05 (-18)	<0,05 (-17)	<0,05 (-21)	<0,05 (-16)
Cefalosporine di seconda generazione	0,1 (-39)	0,1 (-44)	0,1 (-40)	0,2 (-36)
Cefalosporine di terza generazione	1,4 (-31)	0,9 (-29)	1,5 (-32)	1,9 (-31)
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05 (-16)	<0,05 (-11)	<0,05 (-6)	<0,05 (-21)
Sulfonamidi e trimetoprim	0,3 (-7)	0,3 (-7)	0,3 (-5)	0,3 (-9)
Macrolidi e lincosamidi	2,8 (-21)	2,2 (-21)	2,9 (-24)	3,7 (-18)
Antibatterici aminoglicosidici	<0,05 (-27)	<0,05 (-35)	<0,05 (-34)	<0,05 (-24)
Fluorochinoloni	1,5 (-23)	1,0 (-27)	1,5 (-26)	2,1 (-19)
Altri antibatterici	0,4 (13)	0,4 (21)	0,5 (9)	0,5 (9)
Antibatterici glicopeptidici	<0,05 (-4)	<0,05 (-3)	<0,05 (-1)	<0,05 (-6)
Polimixine	<0,05 (52)	<0,05 (24)	<0,05	<0,05
Derivati imidazolici	<0,05 (2)	<0,05 (-20)	<0,05 (20)	<0,05 (2)
Derivati nitrofuranici	0,1 (>100)	0,1 (>100)	0,1 (>100)	0,1 (>100)
Altri antibatterici	0,4 (-5)	0,3 (-5)	0,4 (-6)	0,5 (-3)
Totale	12,1 (-24)	9,3 (-25)	12,6 (-25)	15,7 (-21)

Tra parentesi è indicata la variazione percentuale 2020-2019

Tabella 2.14 Spesa *pro capite* per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 (convenzionata) e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	0,07 (-4)	0,07 (-6)	0,08 (-5)	0,08 (-2)
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	2,43 (-26)	1,86 (-29)	2,58 (-28)	3,16 (-22)
Penicilline ad ampio spettro	0,16 (-35)	0,14 (-40)	0,15 (-33)	0,21 (-30)
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,005 (-34)	<0,005 (-35)	<0,005 (96)	<0,005 (-37)
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,01 (-28)	<0,005 (-30)	<0,005 (-33)	0,01 (-26)
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	2,26 (-25)	1,71 (-28)	2,43 (-27)	2,94 (-21)
Altri antibatterici beta-lattamici	2,28 (-54)	1,29 (-58)	2,57 (-54)	3,52 (-52)
Cefalosporine di prima generazione	0,02 (-23)	0,01 (-18)	0,02 (-26)	0,02 (-26)
Cefalosporine di seconda generazione	0,07 (-41)	0,04 (-46)	0,07 (-42)	0,10 (-37)
Cefalosporine di terza generazione	2,16 (-31)	1,22 (-30)	2,44 (-34)	3,35 (-31)
Cefalosporine di quarta generazione	0,03 (-15)	0,01 (-10)	0,04 (-6)	0,05 (-21)
Sulfonamidi e trimetoprim	0,06 (-7)	0,05 (-7)	0,06 (-5)	0,06 (-10)
Macrolidi e lincosamidi	1,26 (-18)	0,95 (-18)	1,29 (-21)	1,69 (-17)
Antibatterici aminoglicosidici	0,04 (-26)	0,01 (-34)	0,03 (-34)	0,09 (-22)
Fluorochinoloni	1,13 (-22)	0,73 (-25)	1,19 (-24)	1,68 (-18)
Altri antibatterici	0,73 (-1)	0,52 (1)	0,83 (-4)	0,96 (-1)
Antibatterici glicopeptidici	0,08 (-4)	0,02 (-3)	0,12 (-2)	0,14 (-6)
Polimixine	<0,005 (52)	<0,005 (25)	<0,005	<0,005
Derivati imidazolici	<0,005 (2)	<0,005 (-20)	<0,005 (21)	<0,005 (2)
Derivati nitrofuranici	0,02 (>100)	0,03 (>100)	0,02 (>100)	0,02 (>100)
Altri antibatterici	0,62 (-4)	0,48 (-4)	0,69 (-8)	0,80 (-3)
Totale	8,04 (-24)	5,52 (-24)	8,68 (-26)	11,29 (-22)

Tra parentesi è indicata la variazione percentuale 2020-2019

Tabella 2.15 Costo medio per DDD per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	0,67 (1)	0,64 (0)	0,65 (1)	0,71 (1)
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	1,29 (1)	1,23 (1)	1,32 (0)	1,34 (1)
Penicilline ad ampio spettro	0,57 (-2)	0,56 (-3)	0,57 (-3)	0,58 (-1)
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	81,25 (0)	81,25 (0)	81,25 (0)	81,25 (0)
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	1,78 (0)	1,78 (-1)	1,78 (-1)	1,78 (0)
Associazioni di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	1,42 (0)	1,35 (-1)	1,44 (0)	1,48 (1)
Altri antibatterici beta-lattamici	4,12 (-1)	3,42 (0)	4,25 (-2)	4,55 (0)
Cefalosporine di prima generazione	2,10 (-7)	1,82 (-2)	1,96 (-6)	2,52 (-12)
Cefalosporine di seconda generazione	1,58 (-3)	1,55 (-4)	1,56 (-4)	1,60 (-2)
Cefalosporine di terza generazione	4,32 (-2)	3,58 (-1)	4,46 (-3)	4,76 (-1)
Cefalosporine di quarta generazione	34,25 (0)	34,31 (0)	34,29 (0)	34,22 (0)
Sulfonamidi e trimetoprim	0,48 (0)	0,47 (0)	0,48 (0)	0,49 (0)
Macrolidi e lincosamidi	1,22 (3)	1,20 (4)	1,20 (3)	1,24 (1)
Antibatterici aminoglicosidici	9,38 (2)	8,47 (1)	8,29 (0)	9,77 (2)
Fluorochinoloni	2,10 (2)	2,00 (2)	2,14 (2)	2,15 (1)
Altri antibatterici	4,50 (-13)	3,96 (-17)	4,77 (-13)	4,87 (-10)
Antibatterici glicopeptidici	67,64 (0)	66,31 (0)	68,05 (-1)	67,67 (0)
Polimixine	69,30 (0)	69,30 (0)	-	-
Derivati imidazolici	16,82 (0)	16,82 (0)	16,82 (0)	16,82 (0)
Derivati nitrofuranici	0,95 (-33)	0,95 (-36)	0,95 (-30)	0,95 (-31)
Altri antibatterici	4,63 (0)	4,63 (1)	4,63 (-3)	4,63 (1)
Totale	1,82 (-1)	1,61 (1)	1,87 (-1)	1,96 (-1)

Tra parentesi è indicata la variazione percentuale 2020-2019

ANALISI PER PRINCIPIO ATTIVO

L'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico si conferma nel 2020 il primo principio attivo sia per consumo (4,3 DDD/1000 ab *die*) che per spesa *pro capite* (2,15 euro), ben al di sopra dell'amoxicillina da sola che si trova alla quinta posizione con un consumo di 0,8 DDD/1000 ab *die*. Questi dati confermano il più frequente ricorso in Italia all'associazione amoxicillina/acido clavulanico, nonostante le altre penicilline, in particolare l'amoxicillina da sola, siano considerate di prima scelta in molte infezioni a gestione ambulatoriale. Il ceftriaxone (cefalosporina somministrata per via iniettiva) è la seconda in termini di spesa *pro capite* (0,93 euro) pur risultando al decimo posto tra gli antibiotici a maggior consumo. La claritromicina, seconda molecola a maggior consumo con 1,4 DDD/1000 ab *die*, si colloca invece al settimo posto per spesa (0,46 euro *pro capite*). È importante segnalare che tra i primi 10 principi attivi per consumo ben 7 appartengono alla categoria *Watch*. Va comunque evidenziato che, sia per le 10 molecole più utilizzate sia per le 10 a maggior spesa, le regioni del Sud hanno registrato valori più elevati rispetto alle altre aree geografiche (Tabelle 2.16 e 2.17). Tra le prime 10 molecole per consumo, solo per

l'azitromicina (+1%) e per la fosfomicina (+4%), rispettivamente al terzo e all'ottavo posto, si registra un incremento nei consumi (per un maggior approfondimento su azitromicina vedere Parte 9).

Tabella 2.16 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline inclusi inibitori beta lattamasi	4,3 (-26)	3,5 (-27)	4,6 (-28)	5,4 (-22)
claritromicina	macrolidi	1,4 (-35)	1,0 (-34)	1,5 (-36)	2,0 (-33)
azitromicina	macrolidi	1,3 (1)	1,1 (-5)	1,4 (0)	1,5 (8)
cefixima	cefalosporine di III gen	0,8 (-29)	0,6 (-25)	0,8 (-33)	1,1 (-30)
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,8 (-30)	0,7 (-36)	0,7 (-31)	0,9 (-32)
levofloxacina	flurochinoloni	0,7 (-32)	0,5 (-35)	0,7 (-33)	1,0 (-28)
ciprofloxacina	flurochinoloni	0,6 (-16)	0,4 (-15)	0,7 (-14)	0,9 (-10)
fosfomicina	altri antibatterici	0,4 (4)	0,3 (1)	0,4 (-7)	0,5 (3)
trimetoprim/sulfametoxazolo	sulfonamidi da sole e in associazione	0,3 (-14)	0,3 (-7)	0,3 (-15)	0,3 (-21)
ceftriaxone	cefalosporine di III gen	0,2 (-33)	0,1 (-17)	0,3 (-22)	0,4 (-21)

Tra parentesi è indicata la variazione percentuale 2020-2019

Tabella 2.17 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa *pro capite* per area geografica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline inclusi inibitori beta lattamasi	2,15 (-26)	1,69 (-28)	2,30 (-28)	2,71 (-22)
ceftriaxone	cefalosporine di III gen	0,93 (-28)	0,37 (-27)	1,10 (-33)	1,63 (-26)
azitromicina	macrolidi	0,71 (2)	0,60 (-1)	0,73 (-3)	0,85 (11)
cefixima	cefalosporine di III gen	0,69 (-29)	0,49 (-27)	0,73 (-29)	0,95 (-30)
fosfomicina	altri antibatterici	0,62 (-4)	0,48 (-4)	0,68 (-5)	0,80 (-2)
ciprofloxacina	flurochinoloni	0,58 (-14)	0,36 (-16)	0,65 (-16)	0,84 (-12)
claritromicina	macrolidi	0,46 (-36)	0,30 (-38)	0,48 (-37)	0,69 (-34)
levofloxacina	flurochinoloni	0,40 (-28)	0,27 (-32)	0,38 (-32)	0,58 (-24)
cefditoren	cefalosporine di III generazione	0,23 (-28)	0,18 (-26)	0,28 (-31)	0,28 (-27)
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,16 (-35)	0,14 (-40)	0,14 (-33)	0,19 (-30)

Tra parentesi è indicata la variazione percentuale 2020-2019

Classificazione AWARe

Access

Watch

Reserve

INDICATORI ESAC

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 2.18);
- la percentuale di consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione (J01DD+J01DE_%) (Tabella 2.18);
- la percentuale di consumo di fluorochinoloni sul consumo totale di antibatterici per uso sistemico (J01MA_%) (Tabella 2.18 e Figura 2.10 e Tabella);
- il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto nell'ambito delle categorie penicilline, cefalosporine, macrolidi e fluorochinoloni (J01 Ampio spettro/spettro ristretto) (Figura 2.11 e Tabella);
- la variazione stagionale del consumo dei farmaci antibiotici, con particolare riferimento ai chinoloni (J01M) (Tabella 2.19).

Percentuale di consumo delle associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi

Analizzando l'incidenza percentuale delle associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, sul totale dei consumi di antibiotici (Tabella 2.18) si osserva come il Nord e il Centro presentino percentuali più elevate (rispettivamente, 37,1% e 36,5%) in confronto al Sud (34,8%) e come la maggior parte delle regioni di questa area geografica si collochino al di sotto della mediana (36,2%). La maggior percentuale di penicilline in associazione sul totale dei consumi, osservata in alcune regioni, deriva in parte da un minor ricorso in termini relativi a molecole ad alto impatto sulle resistenze antibiotiche, quali cefalosporine e fluorochinoloni. Per ottenere una migliore *performance* su questo indicatore sarebbe necessario utilizzare, ove possibile, penicilline a spettro più ristretto, come ad esempio l'amoxicillina semplice, al posto delle penicilline in associazione.

Nel confronto con il 2019 l'incidenza percentuale dell'uso di queste molecole appare in generale stabile (Tabella 2.18). Considerando invece la variazione nel periodo 2016-2020 si osserva come tutte le Regioni abbiano registrato degli aumenti, a eccezione di Toscana e Lombardia (Figura 2.7).

Percentuale di consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione

Un andamento diverso si registra nel 2020 per l'incidenza percentuale dell'uso delle cefalosporine di terza e quarta generazione, con maggiori percentuali al Sud (12,3%) rispetto al Nord (10,0%) e al Centro (11,8%) (Tabella 2.18). Tutte le regioni del Sud, a eccezione della Basilicata, mostrano un'incidenza superiore alla mediana (11,0%), a indicare come in queste aree vi siano ancora margini di miglioramento della qualità prescrittiva. Questo indicatore ha mostrato un trend in miglioramento rispetto al 2019, osservabile in tutte le regioni. Considerando invece la variazione di incidenza tra il 2016 e il 2020, emerge come tutte le regioni, a eccezione del Friuli Venezia Giulia, abbiano registrato aumenti compresi tra l'1% e il 2,5% (Figura 2.8).

Percentuale di consumo di fluorochinoloni

Per quanto riguarda la percentuale dei fluorochinoloni sul totale dei consumi non è stata rilevata, a livello nazionale, una marcata riduzione, al contrario di quanto osservato in termini assoluti. Similmente all'andamento delle cefalosporine di terza e quarta generazione, le maggiori percentuali si riscontrano al Sud (13,7%) rispetto al Nord (10,7%) e al Centro (12,0%) (Tabella 2.18). Basilicata, Calabria e Sicilia sono le regioni che mostrano i valori percentuali più alti (rispettivamente 14,6%, 15,1% e 14,6%) di circa tre punti percentuali superiore al valore mediano (11,8%), mentre l'Emilia-Romagna, la PA di Bolzano e il Friuli Venezia Giulia registrano la minore incidenza di consumo (rispettivamente 8,5%, 8,5% e 9,3%) (Tabella 2.18 e Figura 2.10). Questi risultati, integrando quanto già riportato in precedenza (Tabella 2.9), mostrano come molte 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. Andando inoltre ad analizzare la variazione assoluta di incidenza nel periodo 2016-2020 si nota come tutte le regioni abbiano registrato una diminuzione complessiva di almeno il 2%; l'unica eccezione è costituita dalla Sardegna che, all'opposto, registra un aumento del 4,4% (Figura 2.9).

Rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto

Questo indicatore misura il ricorso a molecole ad ampio spettro che hanno maggiore impatto sulle resistenze antibiotiche e considerate di seconda linea rispetto al consumo di molecole a spettro ristretto. Il valore medio europeo di tale rapporto è pari a 3,5 e l'Italia è uno dei Paesi europei con il valore più elevato, a causa del maggior ricorso a molecole ad ampio spettro (ECDC, 2021).

L'indicatore ESAC risulta in peggioramento visto l'aumento registrato nell'ultimo anno passando dall'11,0 del 2019 al 12,3 del 2020. L'indicatore è stato calcolato considerando i principi attivi appartenenti a quattro classi (penicilline, cefalosporine, macrolidi e fluorochinoloni), ed è stato riformulato rispetto a quello presentato nel Rapporto 2019 sulla base della proposta di esperti di ECDC, EMA e EFSA, così da risultare più completo per la stima del consumo di antibiotici sistemici a livello territoriale (ECDC, 2020). L'aumento osservato per tale indicatore, confrontando il 2020 con il 2019, è riferibile a una maggior contrazione dell'uso delle molecole a spettro ristretto rispetto a quelle ad ampio spettro. Tra le prime sono incluse alcune penicilline, ad esempio l'amoxicillina, frequentemente prescritte per le comuni infezioni delle vie respiratorie (la cui incidenza si è ridotta a livello territoriale in fase di pandemia) mentre le seconde includono antibiotici spesso indicati per altri tipi di infezione. Il gruppo ad ampio spettro comprende inoltre l'azitromicina che è stata molto utilizzata in corso di pandemia, soprattutto nella prima fase. Le regioni che ricorrono maggiormente agli antibiotici ad ampio spettro sono Liguria, Sardegna, Lazio e Abruzzo (rispettivamente 27,5, 21,4, 19,7 e 17,8), mentre in Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia e Toscana si osserva un maggior ricorso agli antibiotici a spettro ristretto (rispettivamente 7,2, 8,3 e 8,7) (Figura 2.11 e Tabella). Mettendo in relazione il rapporto con il tasso di utilizzo degli antibiotici, per alcune regioni si evidenzia come il consumo più elevato rispetto alla media nazionale sia più sbilanciato verso molecole ad ampio spettro (ad esempio, Campania

e Abruzzo); per altre regioni, invece, dove vi è un consumo meno elevato si registra comunque un maggior ricorso a molecole ad ampio spettro (Liguria e PA di Bolzano). Per quanto riguarda la variazione assoluta di incidenza nel periodo 2016-2020 si nota come tutte le regioni, a eccezione della Toscana (-35,9%) e della Puglia (-8,9%), abbiano registrato aumenti compresi tra il 15,4% della Calabria e il 58,8% del Molise (Figura 2.12).

Gli indicatori sopra descritti, che monitorano l'uso degli antibiotici ad ampio spettro come le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi, i fluorochinoloni e le cefalosporine di terza e quarta generazione, rivestono un'importanza centrale nella valutazione del rischio di insorgenza di resistenze batteriche (*Fulgenzio, 2021; Kristensen, 2019; De Neeling, 2001; Debets-Ossenkopp, 1999*).

Variazione stagionale del consumo dei farmaci antibiotici

Una variazione stagionale dei consumi degli antibiotici e, in particolare, dei chinoloni con un incremento nei mesi invernali fornisce ulteriori indicazioni rispetto a quanto detto sopra circa l'uso inappropriato di questi farmaci per il trattamento di infezioni respiratorie a eziologia virale (*Coenen, 2007*). Pur confermandosi la marcata stagionalità dei consumi, gli anni 2020 e 2021 mostrano evidenti peculiarità rispetto al periodo 2013-2019 (Figura 2.13 e Tabella 2.19). Come si può notare, la variazione stagionale risulta maggiormente marcata nel periodo 2019-2020 mentre si riduce notevolmente nel periodo 2020-2021.

Tabella 2.18 Indicatori ESAC: incidenza sul totale degli antibiotici sistemici del consumo (DDD) per specifici gruppi di antibiotici (convenzionata)

Regioni	Associazioni di penicilline inclusi inibitori delle beta-lattamasi %		Cefalosporine di terza e quarta generazione %		Fluorochinoloni %	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Piemonte	39,1	38,0	11,7	11,0	11,4	10,6
Valle d'Aosta	32,6	32,2	9,7	9,6	11,5	11,0
Lombardia	38,9	36,2	10,5	10,3	11,2	11,2
PA Bolzano	39,6	39,6	9,4	8,3	8,7	8,5
PA Trento	39,6	39,0	9,3	8,5	13,0	10,9
Veneto	36,1	35,0	10,6	10,2	12,5	11,8
Friuli VG	42,7	42,2	6,5	5,9	8,9	9,3
Liguria	39,1	40,4	12,7	11,0	11,9	11,7
Emilia R.	38,7	38,1	10,0	9,3	8,2	8,5
Toscana	37,8	35,1	11,0	10,2	10,4	10,4
Umbria	38,2	38,3	10,6	10,5	14,4	14,3
Marche	37,5	35,9	14,7	14,1	11,9	12,5
Lazio	37,5	37,1	14,0	12,3	12,5	12,3
Abruzzo	37,3	37,2	14,3	13,1	11,8	11,9
Molise	34,6	35,1	13,1	12,0	12,8	13,6
Campania	34,7	33,6	13,9	11,6	14,1	13,8
Puglia	34,4	34,8	13,9	12,8	12,9	13,3
Basilicata	34,4	34,6	12,0	10,7	13,9	14,6
Calabria	34,0	34,4	14,5	12,7	14,0	15,1
Sicilia	35,1	35,4	13,0	11,4	14,1	14,6
Sardegna	38,1	36,8	18,2	16,9	9,2	9,6
Italia	36,9	36,0	12,5	11,4	12,1	12,2
Nord	38,6	37,1	10,6	10,0	10,9	10,7
Centro	37,6	36,5	13,0	11,8	12,0	12,0
Sud	35,1	34,8	14,0	12,3	13,4	13,7
Mediana	37,5	36,2	12,0	11,0	11,9	11,8
Primo terzile	35,1	35,1	10,6	10,2	11,4	10,9

In rosso le regioni con valore superiore alla mediana

Figura 2.7 Incidenza sul totale degli antibiotici sistemici del consumo di associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi: variazione dell'indicatore nel periodo 2016-2020 per regione (convenzionata)

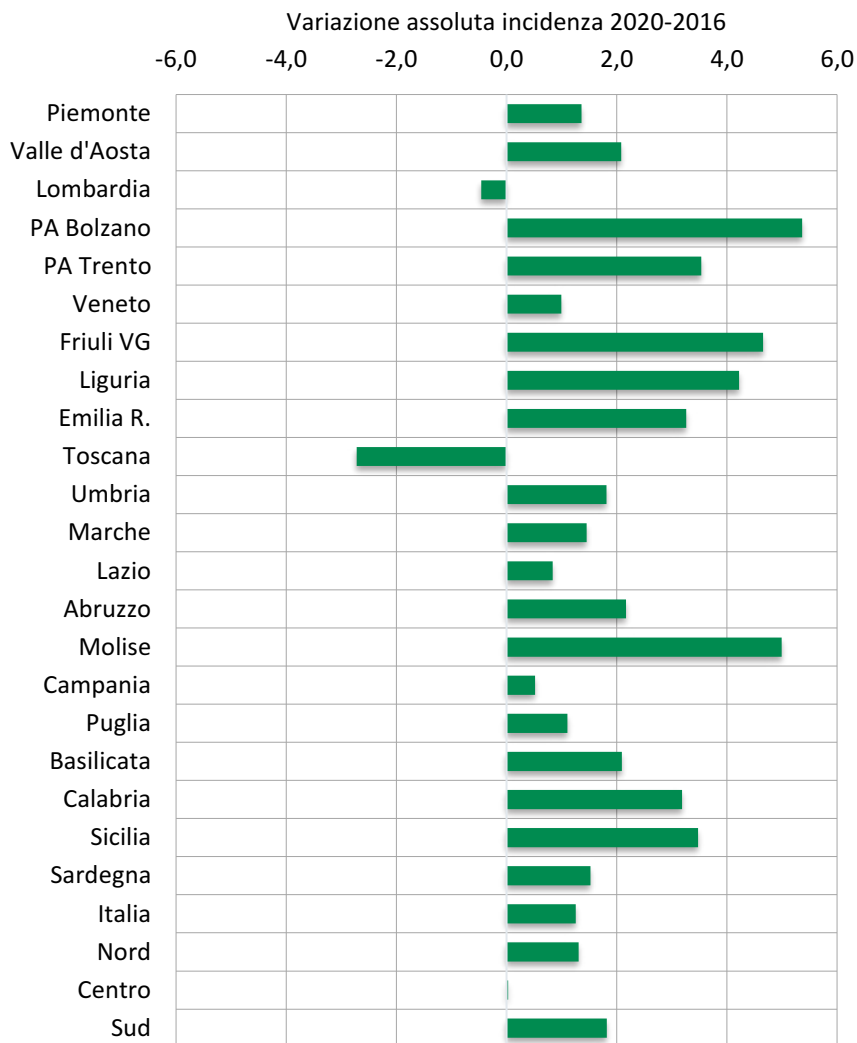


Figura 2.8 Incidenza sul totale degli antibiotici sistemici del consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione: variazione dell'indicatore nel periodo 2016-2020 per regione (convenzionata)

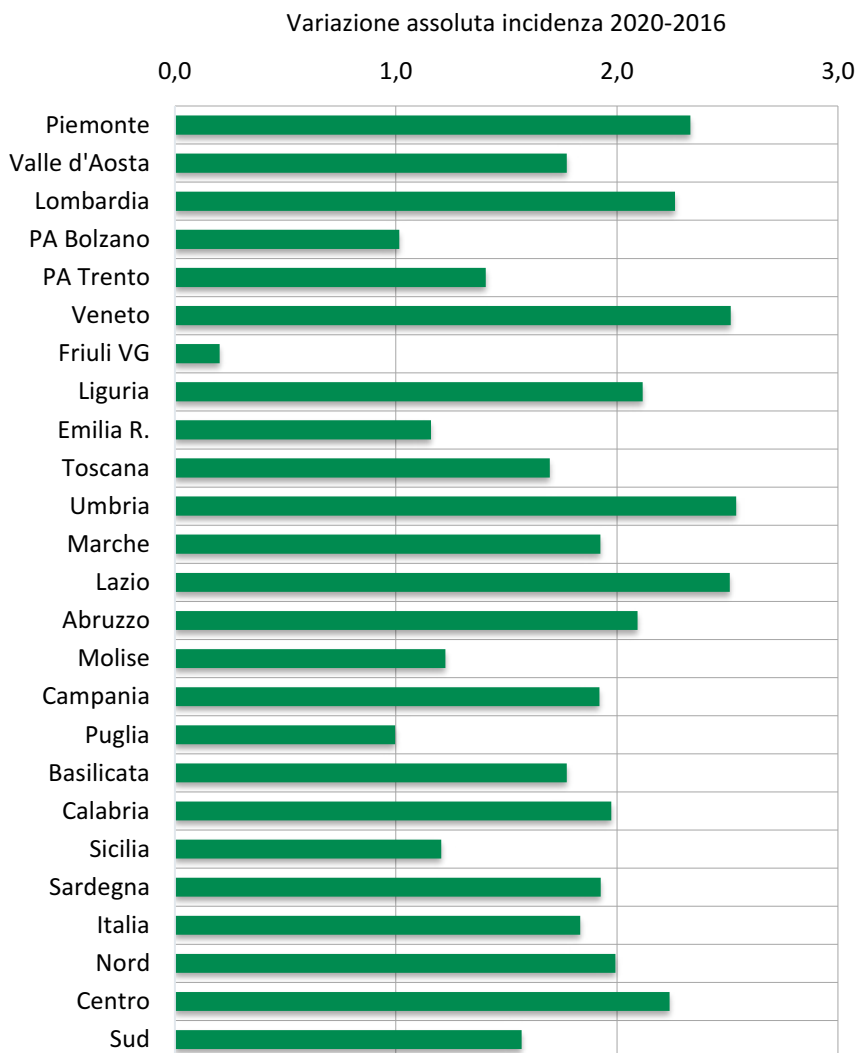


Figura 2.9 Incidenza sul totale degli antibiotici sistemici del consumo di fluorochinoloni: variazione dell'indicatore nel periodo 2016-2020 per regione (convenzionata)

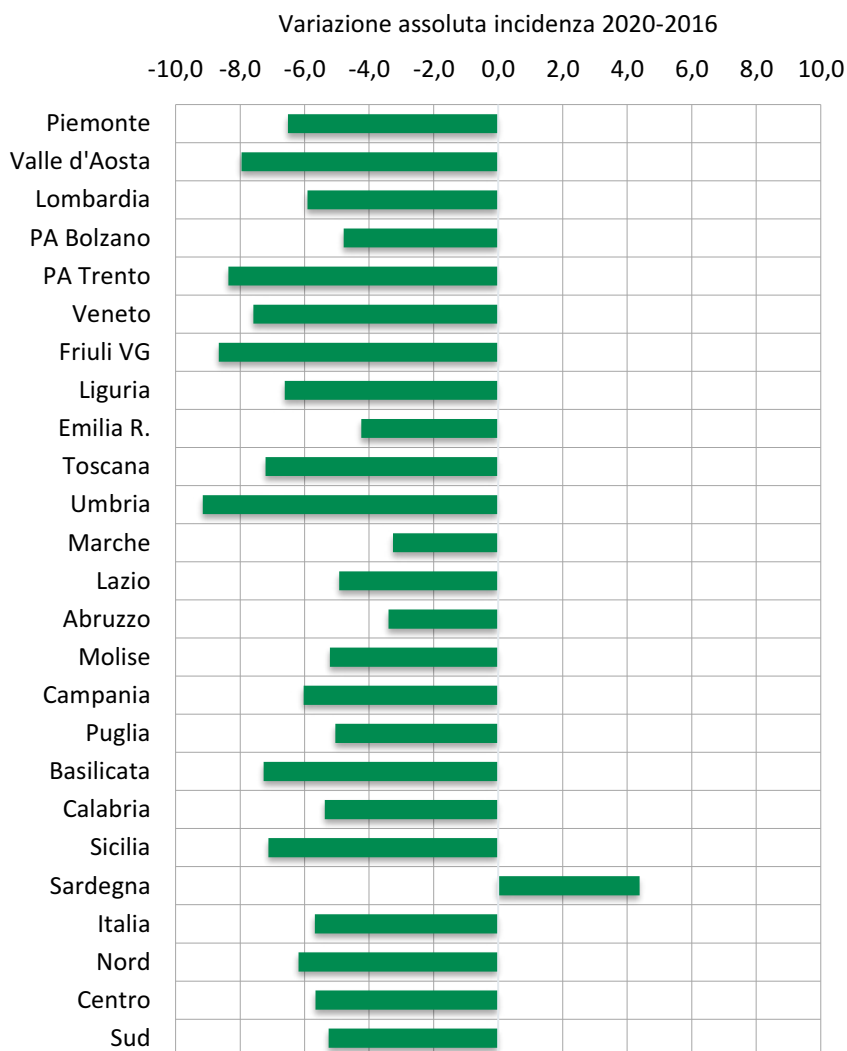
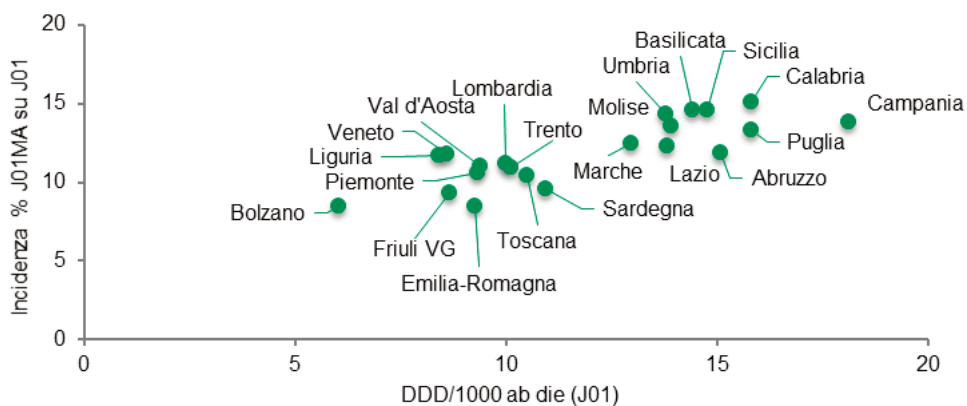


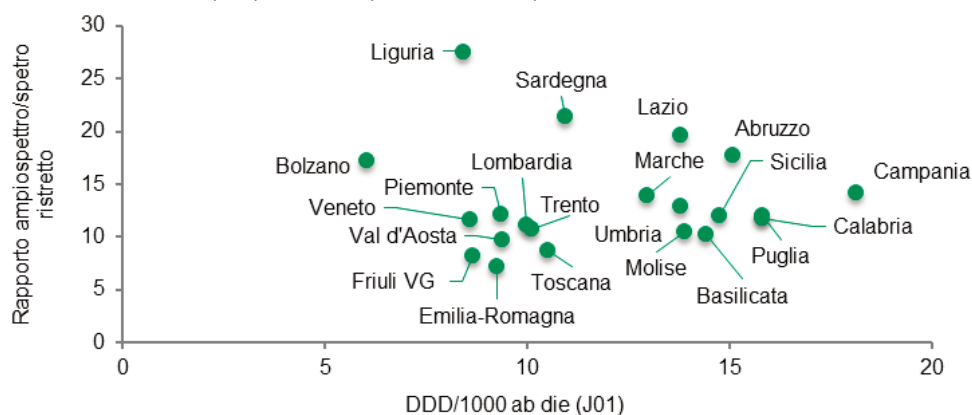
Figura 2.10 e Tabella Indicatori ESAC: variabilità regionale dell'incidenza del consumo di fluorochinoloni (J01MA) e del consumo totale di antibiotici sistemici (J01) nel 2020 (convenzionata)



Regioni	% Fluorochinoloni		
	2018	2019	2020
Piemonte	16,5	11,4	10,6
Valle d'Aosta	16,4	11,5	11,0
Lombardia	15,3	11,2	11,2
PA Bolzano	11,0	8,7	8,5
PA Trento	16,5	13,0	10,9
Veneto	16,8	12,5	11,8
Friuli VG	12,0	8,9	9,3
Liguria	16,3	11,9	11,7
Emilia R.	11,8	8,2	8,5
Toscana	15,4	10,4	10,4
Umbria	19,2	14,4	14,3
Marche	16,3	11,9	12,5
Lazio	16,5	12,5	12,3
Abruzzo	15,0	11,8	11,9
Molise	16,7	12,8	13,6
Campania	17,3	14,1	13,8
Puglia	17,2	12,9	13,3
Basilicata	17,7	13,9	14,6
Calabria	17,2	14,0	15,1
Sicilia	18,2	14,1	14,6
Sardegna	12,1	9,2	9,6
Italia	16,2	12,1	12,2
Nord	15,1	10,9	10,7
Centro	16,4	12,0	12,0
Sud	17,0	13,4	13,7
Mediana	16,5	11,9	11,8
Primo terzile	15,4	11,4	10,9

In rosso le regioni con valore superiore alla mediana

Figura 2.11 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 2020 (convenzionata)



Regioni	Rapporto molecole ampio spettro/spetto ristretto		
	2018	2019	2020
Piemonte	11,1	10,8	12,1
Valle d'Aosta	8,8	8,9	9,7
Lombardia	9,5	9,1	11,2
PA Bolzano	14,0	14,3	17,3
PA Trento	11,1	11,5	10,7
Veneto	10,3	10,2	11,6
Friuli VG	7,1	7,1	8,3
Liguria	22,8	22,0	27,5
Emilia R.	6,5	6,2	7,2
Toscana	12,8	9,0	8,7
Umbria	11,6	11,8	12,9
Marche	12,0	12,4	13,9
Lazio	18,5	18,1	19,7
Abruzzo	15,0	16,0	17,8
Molise	9,2	9,2	10,5
Campania	12,1	12,5	14,2
Puglia	10,9	10,6	12,1
Basilicata	8,9	9,2	10,2
Calabria	11,6	11,8	11,7
Sicilia	11,4	11,7	12,0
Sardegna	18,7	18,8	21,4
Italia	11,3	11,0	12,3
Nord	9,4	9,1	10,7
Centro	14,9	13,2	13,9
Sud	11,9	12,1	13,2
Mediana	11,4	11,5	12,0
Primo terzile	10,3	9,2	10,7

In rosso le regioni con valore superiore alla mediana

segue

- * **Molecole ad ampio spettro:** amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, cefacloro, cefmetazolo, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefditorene, cefixima, cefodizima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftriaxone, azitromicina, claritromicina, josamicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina, ciprofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, prulifloxacina
- ** **Molecole a spettro ristretto:** amoxicillina, bacampicillina, piperacillina, benzilpenicillina benzatinica, flucloxacillina, cefalexina, cefazolina, eritromicina

Figura 2.12 Rapporto del consumo di molecole ad ampio spettro rispetto al consumo di molecole a spettro ristretto: variazione dell'indicatore nel periodo 2016-2020 per regione (convenzionata)

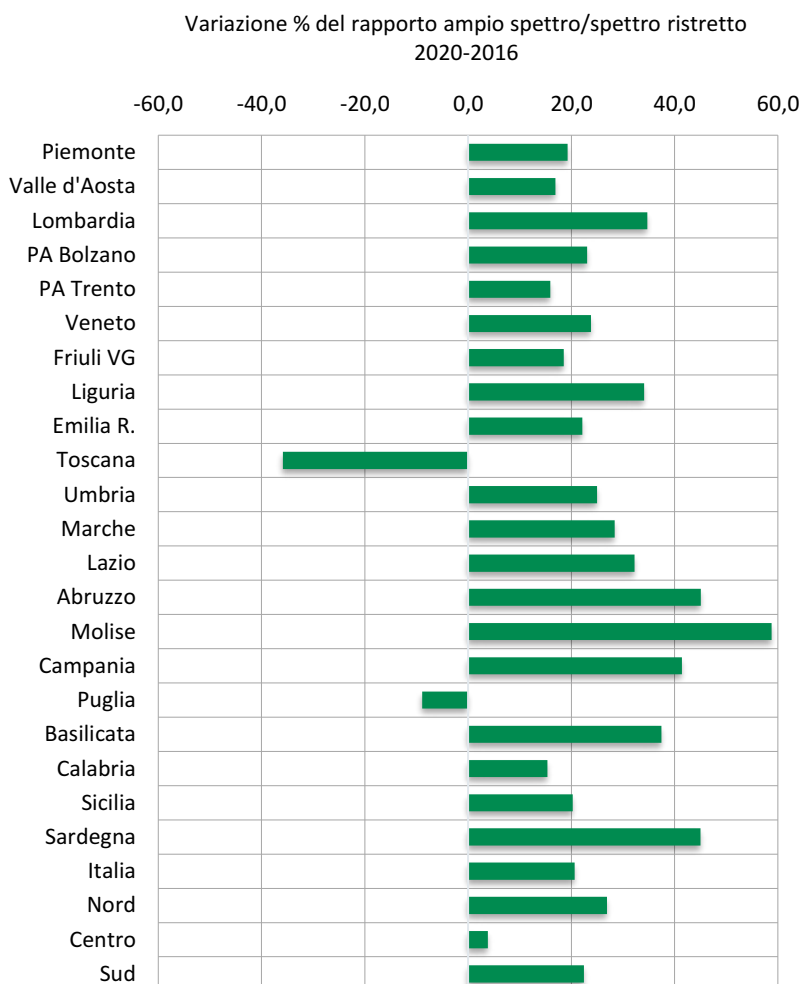
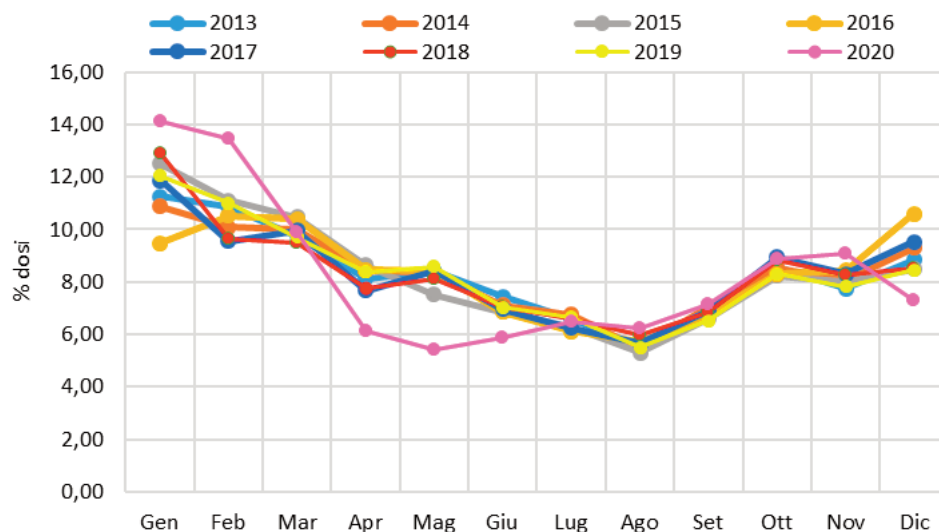


Figura 2.13 Stagionalità nel consumo di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2020 (convenzionata)**Tabella 2.19** Indicatori ESAC: variazione stagionale* del consumo di antibiotici sistemici (J01) e di chinoloni (J01M) (convenzionata)

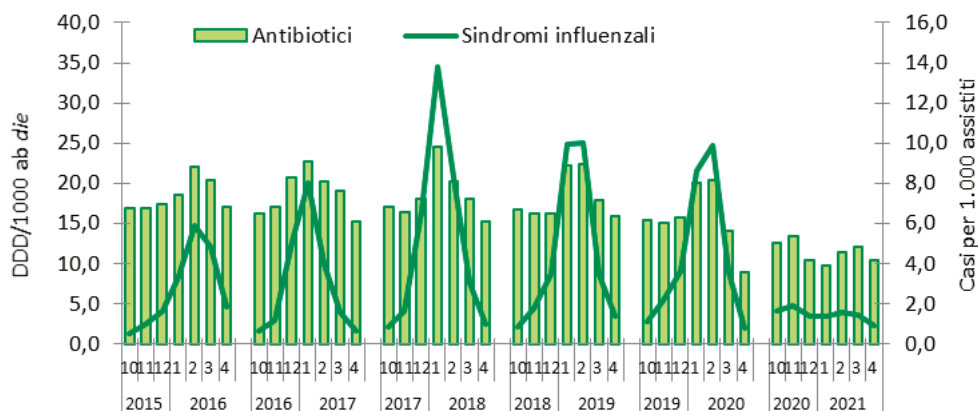
Periodo	Antibiotici (J01)	Chinoloni (J01M)
	%	%
2013-2014	31	24
2014-2015	42	30
2015-2016	32	23
2016-2017	47	32
2017-2018	40	31
2018-2019	34	34
2019-2020	67	40
2020-2021	17	9

* 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

CORRELAZIONE TRA CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN ASSISTENZA CONVENZIONATA E INCIDENZA DI SINDROMI INFLUENZALI

Nei primi mesi del 2021 si registra una riduzione significativa dell'insorgenza di ILI (*Influenza-like illness*) in confronto alle stagioni influenzali precedenti, con un numero di casi per 1.000 assistiti inferiore a 2. Questo andamento è stato determinato dall'adozione delle misure di contenimento per contrastare la diffusione di SARS-CoV-2, a cui si associa una corrispondente diminuzione dei consumi di antibiotici (Figura 2.14). I valori registrati nel primo trimestre 2021 sono diminuiti mediamente di oltre il 30% rispetto al corrispondente periodo dell'anno precedente.

Figura 2.14 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 2015-2021



CONSUMI E SPESA IN BASE ALLA CLASSIFICAZIONE AWaRe

Considerando la classificazione AWaRe (Figura 2.15), si può notare come i consumi territoriali degli antibiotici presenti nel gruppo *Watch*, che dovrebbero essere utilizzati con cautela a causa del maggior rischio di antibiotico-resistenza, sono piuttosto elevati (52%), mentre risultano trascurabili i consumi di antibiotici di ultima scelta (*Reserve*) e di quelli classificati nella categoria *Altro*. Nelle regioni del Sud spesso i consumi di antibiotici *Watch* costituiscono più della metà del consumo totale (57% in Campania, 56% in Sardegna e 55% in Calabria e Sicilia). Nell'analisi di tali dati è opportuno però ricordare che non si hanno informazioni relative alle diagnosi e ai motivi che hanno portato alla prescrizione. Gli antibiotici del gruppo *Watch* incidono in misura importante anche sulla spesa e costituiscono circa il 70% della spesa in Italia (Figura 2.16). In base al *General Programme of Work 2019-2023* dell'OMS, la percentuale di antibiotici appartenenti alla categoria *Access* usati a livello nazionale dovrebbe essere maggiore del 60% dell'uso complessivo di antibiotici, valore ben al di sopra di quanto registrato in Italia nel 2020 (47%). Va sottolineato come nessuna regione nel 2020 ha raggiunto tale obiettivo: metà ha una

percentuale inferiore al 48% (mediana) e un terzo (primo terzile) non raggiunge il 46%. In tale contesto è dunque opportuno continuare a monitorare gli indicatori di consumo e di spesa che possano integrare linee indirizzo per scelte terapeutiche più appropriate, anche in contrasto all'antibiotico-resistenza.

Figura 2.15 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020 (convenzionata)

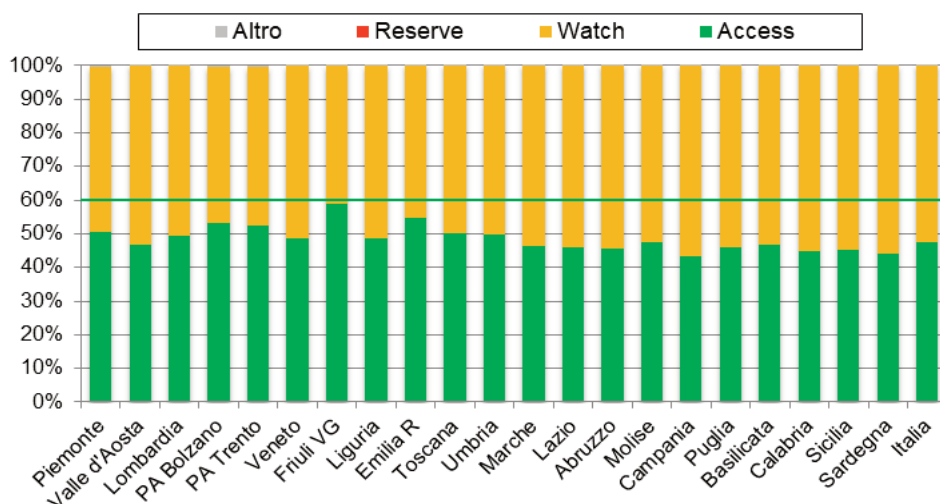
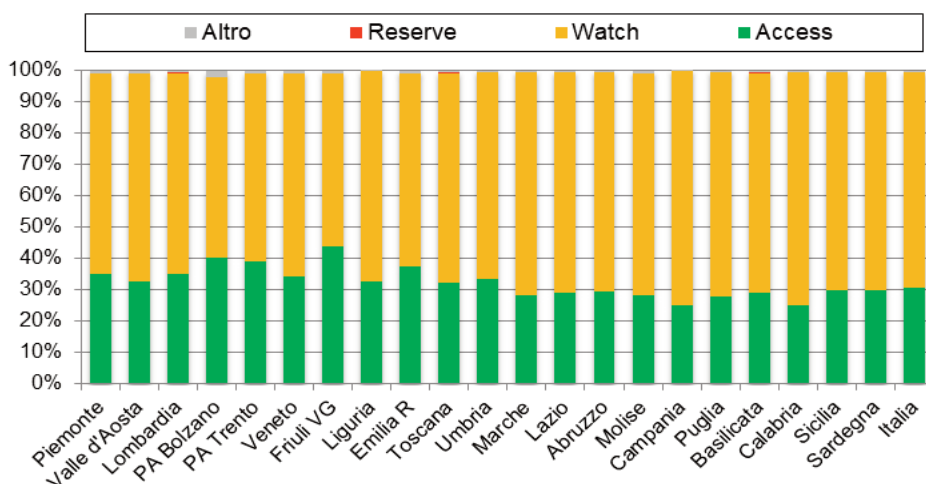
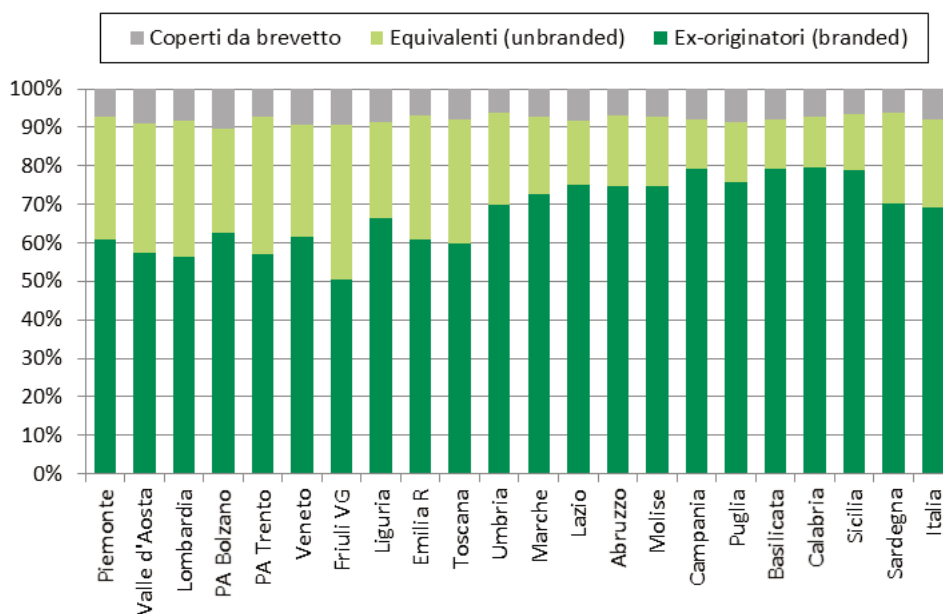


Figura 2.16 Variabilità regionale della spesa degli antibiotici sistemici per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020 (convenzionata)



Un ultimo focus è relativo alla composizione dei consumi dei farmaci antibiotici in base alla copertura brevettuale. Nel 2020 gli antibiotici a brevetto scaduto (compresi gli ex-originator e i farmaci equivalenti) hanno rappresentato il 92,2% dei consumi in regime di assistenza farmaceutica convenzionata. Gli antibiotici equivalenti (*unbranded*) costituiscono il 22,9% dei consumi, mentre per gli antibiotici ancora coperti da brevetto l'incidenza si attesta al 7,8%. I dati confermano che l'utilizzo dei farmaci equivalenti è maggiormente concentrato al Nord, con valori che raggiungono il 40% in Friuli Venezia Giulia, rispetto al Centro e al Sud, con valori minimi in Basilicata (12,7%), Campania (12,8%) e Calabria (13,1%) (Figura 2.17).

Figura 2.17 Variabilità regionale nell'incidenza del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per copertura brevettuale nel 2020 (convenzionata)



Key message

- Nell'anno 2020 le misure di contenimento per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2 hanno contribuito a ridurre la circolazione virale e batterica; ciò ha di conseguenza portato a una **riduzione dei consumi e della spesa degli antibiotici** in regime di assistenza convenzionata pari a circa il 25%.
- In concomitanza con la riduzione dei consumi complessivi si è osservato un **incremento del rapporto tra molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto** dovuto a una maggior contrazione dell'uso di queste ultime rispetto alle prime.
- Le regioni del **Nord** (9,3 DDD/1000 *ab die*) registrano **consumi minori della media nazionale** rispetto al Centro e al Sud (rispettivamente 12,6 e 15,7 DDD/1000 abitanti *die*). Si rileva comunque una tendenza generalizzata a un uso più prudente degli antibiotici soprattutto nelle aree a elevato utilizzo.
- Nel corso dell'anno circa **3 cittadini su 10** hanno ricevuto **almeno una prescrizione** di antibiotici e in media ogni utilizzatore è stato in trattamento per circa 14 giorni nel corso dell'anno, con un consumo che aumenta all'avanzare dell'età, **superando il 50%** nella popolazione **ultra-ottantacinquenne**.
- Uno degli obiettivi principali previsti dal **PNCAR**, ovvero la **riduzione maggiore del 10% del consumo di antibiotici** nel periodo 2020-2016, è stato pienamente **raggiunto** nel 2020 con una riduzione complessiva nell'intero periodo del **27%**.
- **Le associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi**, continuano a essere gli antibiotici **più utilizzati a livello nazionale**, con circa il **35% dei consumi totali**. L'**incidenza percentuale** di questi antibiotici sul totale dei consumi appare abbastanza **stabile** rispetto al **2019**. Tuttavia, nel **periodo 2016-2020** si osservano **aumenti dell'incidenza in tutte le regioni**, a eccezione di **Toscana e Lombardia**.
- Tra le **cefalosporine**, quelle di **terza generazione** risultano le **più utilizzate** (1,4 DDD/1000 *ab die*) e le **più costose**: con una spesa *pro capite* di 2,16 euro, costituiscono la quasi totalità della spesa dell'intera categoria. Resta inoltre la classe di antibiotici per via parenterale più utilizzata. Analizzando l'indicatore ESAC si rileva, rispetto al 2019, una **diminuzione dell'incidenza percentuale** dell'uso **delle cefalosporine di terza e quarta generazione in tutte le regioni**. Considerando la variazione di incidenza tra il 2016 e il 2020, tutte le regioni, a eccezione del Friuli Venezia Giulia, hanno, però, registrato **aumenti (tra l'1% e il 2,5%)**.
- La categoria dei **macrolidi, che include** molecole del gruppo **Watch**, pertanto da ritenersi di seconda scelta, ha mostrato una **riduzione** di oltre il **20% rispetto al 2019**. Tuttavia, le variazioni di consumo rispetto al 2019 risultano più elevate nelle regioni a minor consumo rispetto alla media nazionale, evidenziando la possibilità di ulteriore miglioramento della qualità della prescrizione al Sud.
- Anche l'obiettivo del PNCAR che prevedeva una riduzione maggiore del 10% del consumo territoriale di fluorochinoloni tra il 2016 e il 2020 è stato pienamente **raggiunto (-48%)**. Tuttavia, la **percentuale dei fluorochinoloni**, sul totale dei

consumi, **non ha registrato una marcata riduzione livello nazionale**. Questi risultati confermano come molte regioni in cui i consumi di fluorochinoloni (in termini di DDD/1000 *ab die*) sono al di sopra della media nazionale tendono anche a privilegiare questi antibiotici rispetto ad altri a minor impatto sulle resistenze. Viceversa, per le regioni che usano meno fluorochinoloni questi antibiotici hanno anche un minor peso relativo sul totale dei consumi.

- La **variazione stagionale** del consumo dei **chinoloni si riduce** nel periodo **2020-2021**.
- Incrociando i dati di consumo con l'incidenza di sindromi influenzali nella stagione influenzale 2020-2021, si osserva che nei primi mesi del 2021 vi è **riduzione** dell'insorgenza di **ILI** (*Influenza-like illness*), dovuta all'adozione di misure di contenimento per contrastare la diffusione di SARS-CoV-2; tale aspetto **si associa a una corrispondente diminuzione dei consumi di antibiotici**.
- **Nel 2020** gli antibiotici a **brevetto scaduto** (ex-originator e i farmaci equivalenti) hanno rappresentato il **92,2% dei consumi** in regime di **assistenza farmaceutica convenzionata** mentre i farmaci equivalenti (*unbranded*) costituiscono il 22,9% dei consumi, con maggior concentrazione al Nord rispetto al Centro e al Sud.
- La media dei consumi degli antibiotici appartenenti alla categoria *Access* della Classificazione AWaRe non supera il 47% e nessuna Regione raggiunge il 60%, valore minimo auspicato dal *General Programme Of Work 2019-2021* dell'OMS.
- I **consumi** degli antibiotici del gruppo **Watch** della classificazione AWaRe (da utilizzare con cautela per il maggior rischio di antibiotico resistenza) sono, invece, piuttosto **marcati** soprattutto **nelle regioni del Sud** dove occupano più della **metà del consumo**. **Gli antibiotici del gruppo Watch incidono** in misura importante anche sulla spesa (**circa 70%** della spesa in **Italia**). In tale contesto è dunque opportuno **continuare a monitorare gli indicatori** di consumo e di **spesa e produrre linee di indirizzo per scelte terapeutiche** più appropriate, anche **al fine di contrastare l'antibiotico-resistenza**.
- Infine, per le cefalosporine emerge anche un possibile miglioramento nell'efficienza nella prescrizione. Infatti, per tale categoria è stata registrata variabilità nel costo medio per giornata di terapia tra le aree geografiche, attribuibile alla prescrizione di molecole più costose al Sud rispetto al Nord.

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):441-4.
- Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RG, et al. Prevalence of helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(4):511-5.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in EU/EEA- Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>
- European Medicines Agency (EMA). Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics, June 12th, 2020 (EMA/317719/2020)
- Fulgenzio C, Massari M, Traversa G, et al. Impact of Prior Antibiotic Use in Primary Care on *Escherichia coli* Resistance to Third Generation Cephalosporins: A Case-Control Study. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(4):451.
- 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.
- WHO. Thirteenth General Programme of Work 2019-2023. Geneva 2018. Thirteenth General Programme of Work 2019-2023.

PRESCRIZIONE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti, soprattutto a livello ambulatoriale, nella popolazione pediatrica (*Rapporto OsMed, 2020*). 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). Tuttavia, la difficoltà a definire con certezza l'eziologia dell'infezione in ambulatorio, la potenziale ridotta compliance per somministrazioni giornaliere multiple e le pressioni talvolta esercitate dai genitori o percepite dai pediatri, sono fattori che possono contribuire a un uso eccessivo degli antibiotici in questa fascia di popolazione (*Moro, 2009; Klatte, 2020*). Buona parte delle affezioni respiratorie per le quali viene effettuata una terapia antibiotica ha un'eziologia virale e in genere guarisce spontaneamente entro pochi giorni; per questo motivo le principali linee guida raccomandano, in assenza di segni che orientino per un'eziologia batterica e nei casi che lo consentono, di ritardare di 2-3 giorni (vigile attesa) l'inizio di un'eventuale terapia antibiotica (*CDC, 2017*). In generale, nei casi in cui sia opportuno il ricorso a una terapia antibiotica, si dovrebbe comunque preferire un farmaco di prima scelta (*Access*), come ad esempio l'amoxicillina, evitando il più possibile il ricorso ad antibiotici di seconda scelta come i macrolidi (*Watch*). L'importanza di questo approccio è sottolineata nel documento dell'OMS in cui viene fornita la lista dei farmaci essenziali per uso pediatrico (*WHO, 2021*) e sta trovando impiego per lo sviluppo di programmi di stewardship volti a migliorare gli interventi terapeutici, soprattutto in un'ottica di contrasto all'antibiotico-resistenza (*Hsia, 2019; Sharland, 2019*).

La popolazione pediatrica riceve quasi il 7% di tutte le confezioni di antibiotici erogate in regime di assistenza convenzionata in Italia. Nel corso del 2020, oltre un quarto (26,2%) della popolazione italiana fino ai 13 anni di età ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici, con una media di 2 confezioni per ogni bambino trattato (Tabella 2.20). Questi dati sono in netta riduzione rispetto al 2019, anno in cui la prevalenza d'uso si era attestata al 40,9% e le confezioni per bambino trattato a 2,6 (*Rapporto Osmed, 2020*). I principali determinanti di questa diminuzione possono essere le misure adottate nel corso dell'emergenza sanitaria da COVID-19, in particolare il lockdown, le misure igienico-sanitarie, la chiusura delle scuole e dei principali luoghi di ritrovo di bambini in età scolare e pre-scolare che hanno ridotto la diffusione delle infezioni e, di conseguenza, l'insorgenza di malattie delle vie respiratorie come ad esempio bronchiti o faringotonsilliti. Nonostante questa riduzione, gli antibiotici si confermano come la categoria di farmaci più utilizzata nella popolazione pediatrica, come già riportato (*Rapporto Osmed, 2020*). I consumi delle diverse categorie di antibiotici variano da un minimo di 1,4 confezioni per bambino trattato con i macrolidi a 1,8 confezioni per bambino trattato con le penicilline ad ampio spettro e con le cefalosporine (Tabella 2.20). Nel 2019 il numero di confezioni per bambino trattato di queste tre categorie di antibiotici era rispettivamente pari a 1,6, 2,0 e 2,0 (*Rapporto Osmed, 2020*). Le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi), i macrolidi e le cefalosporine rappresentano le tre classi a maggior prevalenza d'uso (rispettivamente 12,5%, 7% e 6,4%), nonostante siano considerate di seconda scelta per il trattamento delle infezioni pediatriche più comuni (*Emilia-Romagna. Linee Guida Regionali, 2015; CDC, 2017*). Al contrario, le penicilline ad ampio spettro, antibiotici di prima scelta per

molte delle infezioni pediatriche gestite in ambulatorio, sono utilizzate solo nel 5% dei casi (con circa 2 confezioni per bambino trattato). Pur riconoscendo l'esistenza di problemi oggettivi che rendono difficile la gestione delle infezioni in ambulatorio, molti studi evidenziano la possibilità e le necessità di migliorare il profilo prescrittivo in ambito pediatrico, anche in relazione al trattamento delle infezioni non severe a sospetta eziologia virale (Barbieri, 2019; Di Martino, 2017).

Tabella 2.20 Prescrizione di antibiotici sistemici[^] (J01) nella popolazione pediatrica nel 2020 e confronto con l'anno 2019 (convenzionata)

	Totale	ATC			Altro	
		Penicilline ad ampio spettro (J01CA)	Associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR)	Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE)		Macrolidi (J01FA)
Prescrizioni per 1000 bambini	369	61	151	77	73	7
Δ% 2020-2019	-50	-54	-49	-51	-47	-38
Confezioni per utilizzatore	2,0	1,8	1,6	1,8	1,4	2,0
Δ% 2020-2019	-22	-12	-13	-11	-9	-2
Prevalenza d'uso (%)	26,2	5,1	12,5	6,4	7,0	0,6

[^] 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 complesso, tra le regioni del Sud e quelle del Nord vi è una differenza di circa otto punti percentuali (rispettivamente 30,3% e 22,6%) nei valori di prevalenza d'uso di antibiotici, con una maggiore prevalenza osservata in Abruzzo (37,4%), Molise (34,5%) e Puglia (32,5%); al contrario, la PA di Bolzano, la Valle d'Aosta e il Veneto registrano la prevalenza più bassa (rispettivamente 16,1%, 18,4% e 18,4%) (Tabella 2.21).

Tabella 2.21 Esposizione ad antibiotici sistemici (J01) per regione nella popolazione pediatrica nel 2020 (convenzionata)

Regioni	Totale	Prevalenza d'uso (%)				Altro
		Penicilline ad ampio spettro (J01CA)	Associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR)	Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE)	Macrolidi (J01FA)	
Piemonte	21,9	5,0	10,6	5,2	4,6	0,4
Valle d'Aosta	18,4	4,7	7,1	4,5	4,2	0,4
Lombardia	24,8	6,5	12,6	4,6	5,6	0,4
PA Bolzano	16,1	2,4	7,9	4,2	3,5	0,2
PA Trento	23,5	4,2	13,6	4,1	5,5	0,5
Veneto	18,4	4,6	7,8	3,5	5,2	0,4
Friuli VG	19,6	10,2	6,9	1,5	3,5	0,7
Liguria	21,7	3,3	10,7	6,2	4,6	0,5
Emilia R.	24,5	11,6	8,6	3,6	5,1	0,5
Toscana	24,8	3,6	14,3	6,0	5,0	0,4
Umbria	28,9	6,3	16,9	5,4	6,0	0,5
Marche	32,4	5,9	16,1	9,1	8,5	0,7
Lazio	27,5	4,2	13,8	7,1	7,6	0,6
Abruzzo	37,4	2,9	19,8	9,3	13,4	0,8
Molise	34,5	4,6	18,2	8,1	9,7	0,7
Campania	29,3	2,4	14,1	8,6	9,7	0,9
Puglia	32,5	6,3	15,4	7,9	9,7	0,8
Basilicata	28,9	5,4	11,5	7,3	8,9	1,0
Calabria	30,1	2,4	14,6	9,0	10,2	0,9
Sicilia	29,4	2,9	12,4	10,3	9,6	0,6
Sardegna	25,8	4,0	12,9	7,4	5,9	0,4
Italia	26,2	5,1	12,5	6,4	7,0	0,6
Nord	22,6	6,6	10,4	4,3	5,1	0,5
Centro	27,4	4,4	14,4	6,9	6,8	0,5
Sud	30,3	3,5	14,2	8,9	9,7	0,8

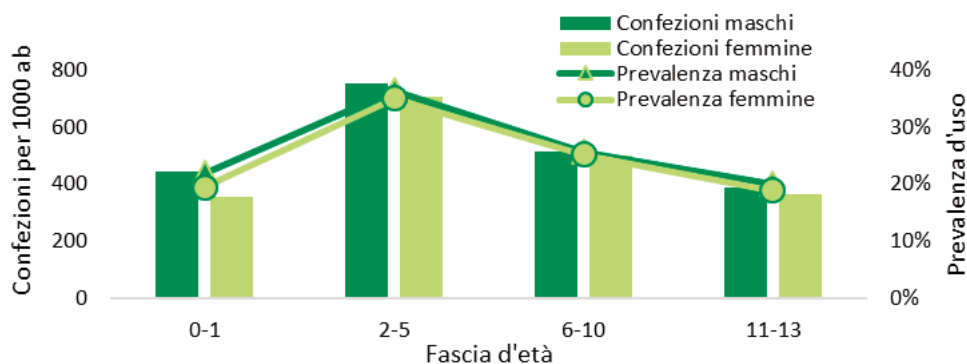
[^] Penicilline ad ampio spettro (J01CA); Associazioni di penicilline – compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR); Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE); Macrolidi (J01FA); Altro (tutti gli altri antibiotici non inclusi nei precedenti gruppi)

Per quanto riguarda le penicilline ad ampio spettro (considerate le molecole di prima scelta in molte infezioni pediatriche a gestione ambulatoriale), al Nord vi è una maggiore prevalenza d'uso (6,6%), con l'Emilia-Romagna (11,6%) e il Friuli Venezia Giulia (10,2%) che raggiungono i valori più alti, mentre al Sud l'utilizzo è più limitato (3,5%), in particolare in Calabria e in Campania (2,4%). Differenze tra aree geografiche si riscontrano anche per le

associazioni di penicilline, con l’Abruzzo che mostra una prevalenza d’uso del 19,8%, quasi tre volte superiore a quella del Friuli Venezia Giulia (6,9%). Nelle regioni del Sud vi è un maggior ricorso sia alle cefalosporine che ai macrolidi (rispettivamente 8,9% e 9,7%). Nel dettaglio, per le cefalosporine la Sicilia registra il valore di prevalenza d’uso più elevato rispetto alla media nazionale (10,3% vs 6,4%), mentre per quanto riguarda i macrolidi l’Abruzzo è la regione con la prevalenza maggiore (13,4%). Per le stesse classi di antibiotici, nelle regioni del Nord si registrano prevalenze di uso inferiori alla media nazionale con valori minimi in Friuli Venezia Giulia, pari a 1,5% per le cefalosporine e 3,5% per i macrolidi, valore registrato anche nella PA di Bolzano (Tabella 2.21). Indipendentemente dall’entità dei consumi anche la qualità della prescrizione è importante e, in particolar modo al Sud, vi possono essere ampi margini di miglioramento. Emerge, pertanto, la necessità di una maggiore appropriatezza d’uso di antibiotici in queste aree soprattutto al fine di ridurre lo sviluppo di resistenze.

Dall’approfondimento per fascia di età è emerso un maggior livello di esposizione nella fascia compresa tra 2 e 5 anni, in cui oltre un bambino su tre riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza sostanziali differenze tra maschi e femmine. Per quanto riguarda invece le altre classi di età si osserva una prevalenza d’uso inferiore che oscilla tra il 20% e il 25% ed è sempre superiore nei maschi, soprattutto nella fascia 0-1 anno. In termini di consumo, nella fascia 2-5 anni si superano le 700 confezioni per 1000 bambini senza marcate differenze tra i generi (Figura 2.18).

Figura 2.18 Andamento della prevalenza d’uso e del consumo (confezioni) di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2020 (convenzionata)



Misurando i consumi in confezioni per mille bambini, si osserva una marcata riduzione nel 2020 rispetto al 2019 per tutte le classi di antibiotici. Similmente a quanto osservato per la prevalenza di uso, si registra un picco del numero di confezioni ogni mille bambini nella fascia di età 2-5 anni (727 confezioni per 1000 bambini), con una variabilità geografica che va da un minimo di 688 confezioni al Nord a un massimo di 779 al Sud. La diminuzione dei consumi in confronto al 2019 è osservabile in tutte le fasce d’età, con valori più che dimezzati nei bambini da zero a 5 anni e riduzioni di circa il 40% dai 6 anni in su (Tabella 2.22).

Tabella 2.22 Prescrizione di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e classe di età negli anni 2020 e 2019 (convenzionata)

Classe d'età	Confezioni per 1000 bambini							
	Nord		Centro		Sud		Totale	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
0-1	803,6	397,3	871,6	396,6	882,1	403,2	844,3	399,3
2-5	1564,3	688,2	1664,3	728,4	1731,6	778,8	1641,4	727,2
6-10	854,9	457,0	991,2	547,0	972,1	553,8	921,8	507,6
11-13	543,0	322,8	648,5	409,0	670,6	432,2	608,2	377,4
Totale	967,8	479,8	1.079,1	545,0	1.092,2	566,5	1032,6	522,3

Le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, sono la categoria maggiormente utilizzata in tutte le aree geografiche (Tabella 2.23). Nel 2020 le regioni del Centro e del Sud fanno rilevare un valore di poco superiore al 14% mentre il Nord si colloca a un livello di prevalenza del 10,4%. Anche per le cefalosporine, categoria di seconda scelta, emerge una maggiore prevalenza d'uso al Sud (8,9%), più che doppia rispetto a quella del Nord (4,3%), sebbene con importanti riduzioni rispetto al 2019 in tutte le aree geografiche. Per le penicilline, spesso raccomandate dalle linee guida come farmaci di prima scelta, si nota invece una situazione opposta, con le regioni del Nord che registrano la prevalenza d'uso più alta, pari al 6,6%, che scende al 4,4% al Centro e al 3,5% al Sud (Tabella 2.23).

Tabella 2.23 Prevalenza d'uso di antibiotici sistemici in pediatria per area geografica e classe terapeutica negli anni 2020 e 2019 (convenzionata)

Classe terapeutica	Prevalenza d'uso (%)							
	Nord		Centro		Sud		Totale	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Penicilline (J01CA-CE-CF)	12,9	6,6	7,8	4,4	6,8	3,5	9,8	5,1
Associazioni di penicilline compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR)	18,1	10,4	25,0	14,4	23,0	14,2	21,2	12,5
Cefalosporine (J01DB-DC-DD-DE)	8,2	4,3	12,2	6,9	15,1	8,9	11,4	6,4
Macrolidi (J01FA)	9,0	5,1	11,4	6,8	16,1	9,7	11,9	7,0
Altro	0,7	0,4	0,9	0,5	1,3	0,8	0,9	0,6
Totale	36,5	22,6	41,8	27,4	44,6	30,3	40,4	26,2

Andando ad analizzare il numero di confezioni ogni 1000 bambini in base alla classe terapeutica di antibiotici si può notare come le associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi, siano gli antibiotici maggiormente utilizzati con 205,8 confezioni ogni 1000 bambini. Le penicilline registrano, in tutte le aree geografiche, livelli di utilizzo inferiori rispetto alle associazioni di penicilline; questa differenza è particolarmente evidente al Centro e al Sud, dove vengono prescritte rispettivamente 73,5 e 54 confezioni per 1000 bambini di penicilline e 240 e 213 confezioni per 1000 bambini di associazioni di penicilline. Nel 2020, inoltre, i consumi di penicilline hanno registrato contrazioni dei consumi maggiori rispetto a quelli delle altre classi di antibiotici in tutte le aree geografiche (-55% al Nord, -50,0% al Centro e -54% al Sud). A livello nazionale si osserva un dimezzamento delle confezioni erogate per tutte le categorie di antibiotici analizzate nel 2020 rispetto al 2019 (Tabella 2.24).

Tabella 2.24 Confezioni di antibiotici sistemici in pediatria per area geografica e classe terapeutica negli anni 2020 e 2019 (convenzionata)

Classe terapeutica	Confezioni per 1000 bambini							
	Nord		Centro		Sud		Totale	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Penicilline (J01CA-CE-CF)	286,1	129,7	146,6	73,5	118,1	54,0	200,7	92,8
Associazioni di penicilline compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR)	363,2	185,9	490,9	240,1	401,0	213,2	401,2	205,8
Cefalosporine (J01DB-DC-DD- DE)	166,2	79,7	245,8	124,1	297,3	152,9	227,1	113,5
Macrolidi (J01FA)	139,2	75,8	175,9	96,6	250,9	132,4	185,0	99,3
Altro	13,2	8,7	19,9	10,8	25,0	14,0	18,6	10,9
Totale	967,8	479,8	1.079,1	545,0	1.092,2	566,5	1.032,6	522,3

Prendendo in considerazione alcuni indicatori relativi a specifici gruppi di antibiotici, emerge che nel 2020 le associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi, sono la classe di antibiotici con la più alta percentuale di confezioni utilizzate (39,4%, in leggero aumento rispetto al 38,9% osservato nel 2019), seguite dalle cefalosporine (21,7%), dai macrolidi (19,0%) e dalle penicilline (17,8%); per quest'ultima classe si registra la riduzione più marcata in termini percentuali rispetto al 2019. Nelle regioni del Nord vengono utilizzate in media maggiori quantità di amoxicillina rispetto alle altre aree geografiche (rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico pari a 0,69 al Nord; 0,30 al Centro e 0,25 al Sud) (Tabella 2.25); al Nord e al Sud il rapporto tra le due molecole risulta in diminuzione rispetto

al 2019. Quanto detto per le aree geografiche trova riscontro anche a livello regionale, con l'Umbria e l'Emilia-Romagna che registrano la percentuale rispettivamente più alta e più bassa di associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi, sul totale delle confezioni erogate (50,8% per l'Umbria e 27,8% per l'Emilia-Romagna). Si nota inoltre che in Friuli Venezia Giulia ed Emilia-Romagna i pediatri tendono a prediligere l'amoxicillina da sola rispetto all'associazione con acido clavulanico (rispettivamente con ratio pari a 1,74 e 1,59) e ad utilizzare meno cefalosporine (rispettivamente 5,7% e 12,1% rispetto alla media nazionale di 21,7%). Questi risultati sono probabilmente da mettere in relazione ad azioni specifiche, implementate in queste regioni, per promuovere l'appropriatezza d'uso degli antibiotici in età pediatrica (Tabella 2.25).

È utile ricordare che nelle due condizioni cliniche più frequenti nella popolazione pediatrica, faringotonsillite e otite (*Barbieri, 2019*), viene raccomandata l'amoxicillina come farmaco di prima scelta rispetto all'associazione amoxicillina+acido clavulanico. Nell'otite l'aggiunta di acido clavulanico è prevista solo nei casi severi/complicati e recidivanti (*CDC, 2017*). Inoltre, per le due infezioni le altre classi di antibiotici, che nel complesso registrano consumi maggiori rispetto alle penicilline, sono invece considerate di seconda scelta. L'amoxicillina dovrebbe essere preferibilmente utilizzata rispetto ad altri antibiotici che invece hanno un maggiore impatto sulla diffusione delle resistenze, in particolar modo amoxicillina associata ad acido clavulanico (*Gagliotti, 2020*). Dai dati degli ultimi due anni, tuttavia, non si osservano dei miglioramenti nelle attitudini prescrittive e permangono importanti differenze nei vari contesti regionali. Il livello di consumo di amoxicillina rimane ancora inferiore rispetto ad amoxicillina in associazione con acido clavulanico; pertanto vi sono ancora ampi spazi di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva nelle diverse aree geografiche.

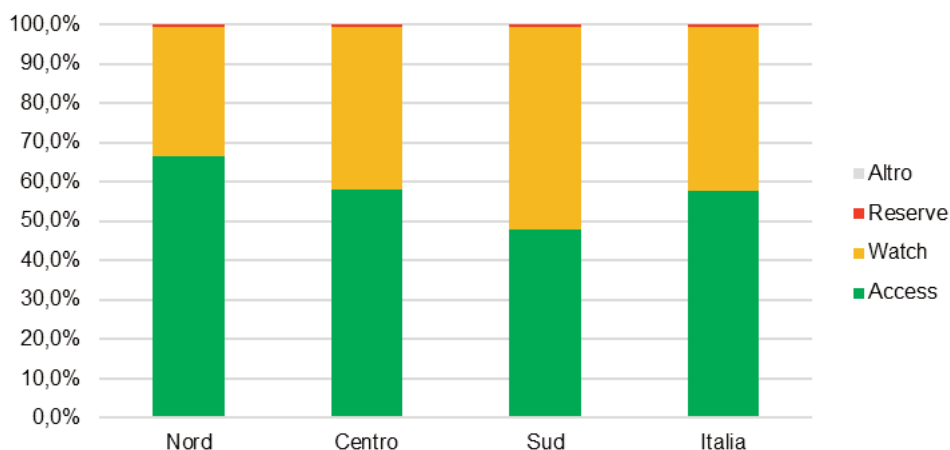
Tabella 2.25 Indicatori pediatrici relativi a specifiche categorie di antibiotici e *ratio* amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico per regione negli anni 2020 e 2019 (convenzionata)

Regioni	1		2		3		4		5	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Piemonte	22,3	21,3	39,8	40,2	22,0	21,7	14,5	15,2	0,56	0,53
Valle d'Aosta	27,6	25,8	36,2	34,0	17,4	19,8	17,0	18,5	0,76	0,76
Lombardia	25,0	22,9	43,1	43,0	17,2	16,7	13,5	15,6	0,57	0,53
PA Bolzano	17,7	14,9	41,6	45,6	24,9	22,3	15,1	15,8	0,42	0,33
PA Trento	14,4	15,9	49,6	49,3	18,5	15,6	15,9	17,0	0,29	0,32
Veneto	27,5	23,7	32,6	36,9	18,0	17,1	20,4	20,1	0,84	0,64
Friuli VG	57,9	50,8	23,0	29,2	5,8	5,7	11,1	11,4	2,52	1,74
Liguria	15,2	13,0	41,3	43,3	28,2	26,6	13,6	15,3	0,37	0,30
Emilia R.	47,5	44,2	26,5	27,8	12,3	12,1	12,7	14,4	1,79	1,59
Toscana	12,6	12,7	51,6	49,6	22,5	22,1	12,4	14,2	0,24	0,26
Umbria	19,7	19,2	51,0	50,8	14,9	15,2	13,5	13,5	0,39	0,38
Marche	16,1	14,6	41,0	40,7	25,4	25,6	15,0	16,7	0,39	0,36
Lazio	12,3	12,6	42,8	41,1	23,3	23,4	19,3	20,7	0,28	0,30
Abruzzo	6,7	6,6	43,8	43,1	23,9	23,2	23,6	25,0	0,15	0,15
Molise	12,2	10,9	40,8	44,9	22,1	20,6	19,7	19,6	0,30	0,24
Campania	7,8	6,6	36,5	37,5	29,2	28,1	23,3	24,3	0,21	0,18
Puglia	18,1	15,8	35,4	37,6	23,3	23,3	21,5	21,1	0,51	0,42
Basilicata	19,3	17,5	31,5	32,4	25,2	25,0	21,9	22,3	0,60	0,52
Calabria	7,2	6,7	36,9	38,4	28,0	27,7	25,3	24,6	0,19	0,17
Sicilia	8,5	7,9	34,3	34,4	30,4	30,6	25,2	25,2	0,25	0,23
Sardegna	16,3	13,6	42,8	42,5	24,5	26,1	15,4	16,6	0,38	0,32
Italia	19,4	17,8	38,9	39,4	22,0	21,7	17,9	19,0	0,50	0,44
Nord	29,6	27,0	37,5	38,7	17,2	16,6	14,4	15,8	0,78	0,69
Centro	13,6	13,5	45,5	44,0	22,8	22,8	16,3	17,7	0,30	0,30
Sud	10,8	9,5	36,7	37,6	27,2	27,0	23,0	23,4	0,29	0,25
Mediana	16,3	14,9	40,8	40,7	23,3	22,3	15,9	17,0	0,39	0,32
Primo terzile	12,6	12,7	36,2	37,5	18,5	19,8	14,5	15,6	0,29	0,26

1 - % confezioni di penicilline, 2 - % confezioni di associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi, 3 - % confezioni di cefalosporine, 4 - % confezioni di macrolidi, 5 - ratio confezioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico

Secondo la classificazione dell'OMS la maggior parte delle infezioni dovrebbe essere trattata con antibiotici appartenenti al gruppo *Access* che, secondo le stime, dovrebbero arrivare a occupare il 60% del consumo totale di antibiotici (*WHO AWare, 2021*). A livello nazionale invece i consumi di tali antibiotici registrano percentuali più basse, con il 57,8% di confezioni erogate, e con variabilità a livello delle varie aree geografiche (Figura 2.19). Tenendo conto della stessa classificazione AWaRe dell'OMS emerge inoltre che, nel corso del 2020, oltre il 40% delle confezioni di antibiotici erogate appartengono alla categoria *Watch* (antibiotici di seconda scelta per il trattamento delle infezioni più frequenti), con rilevanti differenze tra macroaree (Nord 32,9%; Centro 41,3%; Sud 51,3%). L'uso di antibiotici del gruppo *Reserve* per tutte le aree geografiche è, invece, di circa l'1%. Infine, molto limitato è il ricorso ad antibiotici non inclusi nella lista AWaRe dell'OMS (categoria "Altro") (Figura 2.19). Come già accennato, gli antibiotici del gruppo *Access* sono considerati di prima scelta per il trattamento delle infezioni più comuni mentre l'utilizzo di antibiotici del gruppo *Watch* e *Reserve* potrebbe essere giustificato solo in contesti ad alta resistenza batterica (*Sharland, 2019*).

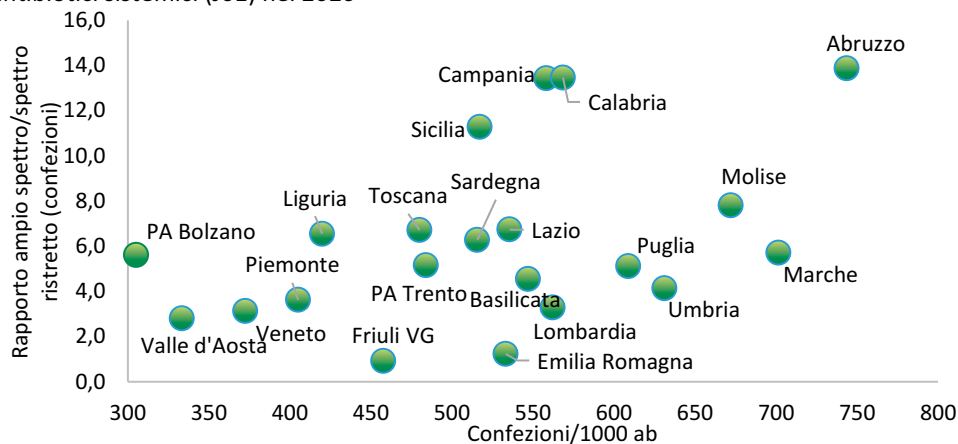
Figura 2.19 Distribuzione per area geografica delle confezioni di antibiotici sistemici (J01) nella popolazione pediatrica in base alla classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020



Come già descritto, nelle regioni del Nord si registra una prevalenza d'uso di antibiotici più bassa e un maggior ricorso ad amoxicillina da sola rispetto alle regioni del Centro e del Sud. Andando a considerare più in generale l'utilizzo di molecole ad ampio spettro (come, ad esempio, amoxicillina/acido clavulanico o azitromicina) e di molecole a spettro ristretto (come, ad esempio, amoxicillina da sola) attraverso l'indicatore ESAC riportato nella Figura 2.20 e Tabella, tali differenze geografiche permangono. Complessivamente le regioni del Centro e del Sud tendono infatti a consumare più antibiotici preferendo molecole ad ampio spettro (rapporto di 6,3 al Centro e 9,2 al Sud vs 2,6 al Nord). L'eterogeneità di questo indicatore è ancora più accentuata se si considerano i risultati delle regioni a maggior e a

minor consumo di molecole ad ampio spettro; in particolare, Abruzzo, Calabria e Campania registrano un rapporto rispettivamente di 13,9, 13,5 e 13,4, mentre Emilia-Romagna e Friuli Venezia Giulia di 1,2 e 0,9. È inoltre importante sottolineare come nel 2020, a livello nazionale, il rapporto tra molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto, dopo aver registrato una progressiva riduzione da 4,9 a 4,0 nel periodo 2017-2019, sia tornato a crescere raggiungendo un valore pari a 4,5, con un incremento in tutte le regioni, a eccezione della PA di Trento e della Toscana. Questo incremento, derivante da una maggior contrazione dell'uso delle molecole a spettro ristretto (come amoxicillina semplice) rispetto a quelle ad ampio spettro, può essere l'effetto di una variazione della tipologia/gravità delle infezioni difficilmente gestite in modo ottimale in ambulatorio durante la pandemia. Ciò potrebbe in parte spiegare l'eccessivo uso di molecole ad ampio spettro, di seconda scelta, rilevato nel 2020. Le differenze geografiche osservate 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. Pertanto, appare sempre più chiara la necessità di pianificare interventi di informazione e formazione rivolti sia ai genitori sia ai medici prescrittori, allo scopo di promuovere l'uso ottimale degli antibiotici nella popolazione pediatrica. Ciò anche in un'ottica di contrasto all'antibiotico-resistenza che negli ultimi anni sta rappresentando 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 socio-assistenziali.

Figura 2.20 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 2020



Regioni	Rapporto ampio spettro/spettro ristretto (confezioni)			
	2017	2018	2019	2020
Piemonte	3,9	3,8	3,4	3,6
Valle d'Aosta	2,4	2,4	2,6	2,8
Lombardia	3,6	3,5	2,9	3,3
PA Bolzano	6,3	5,6	4,6	5,6
PA Trento	5,2	6,2	5,8	5,2
Veneto	3,2	2,8	2,6	3,1
Friuli VG	0,8	0,8	0,7	0,9
Liguria	7,4	6,6	5,5	6,6
Emilia R.	1,3	1,2	1,1	1,2
Toscana	10,9	9,1	6,8	6,7
Umbria	4,2	4,0	4,0	4,1
Marche	5,3	5,1	5,0	5,7
Lazio	7,5	7,8	6,9	6,7
Abruzzo	12,7	13,8	13,5	13,9
Molise	6,5	7,4	6,8	7,8
Campania	12,6	13,0	11,3	13,4
Puglia	6,6	4,8	4,4	5,1
Basilicata	4,0	4,1	4,1	4,5
Calabria	12,0	12,1	12,5	13,5
Sicilia	10,2	10,5	10,6	11,3
Sardegna	5,1	5,3	5,1	6,3
Italia	4,9	4,5	4,0	4,5
Nord	2,8	2,6	2,3	2,6
Centro	7,4	7,1	6,2	6,3
Sud	9,1	8,6	8,0	9,2

* **Molecole ad ampio spettro:** amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, cefacloro, cefmetazolo, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefditorene, cefixima, cefodizima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftriaxone, azitromicina, claritromicina, josamicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina, ciprofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, prulifloxacina

****Molecole a spettro ristretto:** amoxicillina, bacampicillina, piperacillina, benzilpenicillina benzatinica, flucloxacillina, cefalexina, cefazolin, eritromicina

Key message

- Nel 2020 circa il **26%** della popolazione italiana **fino ai 13 anni** di età ha ricevuto **almeno una prescrizione di antibiotici sistemici**, con una media di 2 confezioni per ogni bambino trattato; questi dati risultano in **marcata diminuzione** rispetto al 2019.
- Complessivamente, confrontando il **2020 con il 2019**, si registrano in tutte le aree geografiche **riduzioni** sia in termini di **numero di confezioni** che di **prevalenza d'uso** di antibiotici. Ciò è attribuibile alle misure implementate per contenere la trasmissione di SARS-CoV-2, quali la **chiusura** prolungata delle **scuole** e dei luoghi di ritrovo, che **sono risultate efficaci** anche nel ridurre la frequenza delle **comuni infezioni**, soprattutto nel periodo invernale.
- Il **maggior** livello di **esposizione** si rileva nella fascia compresa tra **2 e 5 anni**, in cui circa un bambino su tre riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza differenze di genere. Il tasso di prescrizione è **superiore** nei **maschi** rispetto alle femmine soprattutto nella fascia **0-1 anno**.
- **Gli antibiotici ad ampio spettro** quali associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi), macrolidi e cefalosporine, considerati di **seconda scelta** per il trattamento delle infezioni pediatriche più comuni, **sono i più utilizzati** con **prevalenze d'uso** rispettivamente del **12,5%, 7% e 6,4%**. Al contrario le **altre penicilline (es. amoxicillina)**, che costituiscono in molti casi la **prima scelta**, sono prescritte in una minoranza di casi, con **una prevalenza d'uso del 5%**.
- L'uso pediatrico di antibiotici risulta molto eterogeneo nelle aree geografiche. Tra **Sud** e **Nord** vi è una differenza di circa otto punti percentuali (rispettivamente **30,3% e 22,6%**) nei valori di **prevalenza d'uso**; importanti differenze si rilevano anche in termini di classi di antibiotici prescritti. Al **Nord** vi è **maggior** uso di **penicilline** di prima scelta (6%) rispetto al **Sud** (3,5%).
- **L'amoxicillina dovrebbe essere preferita rispetto ad altri antibiotici che hanno un maggiore impatto sulla diffusione delle resistenze**, in particolar modo l'amoxicillina associata ad acido clavulanico. Tuttavia, dai dati degli ultimi due anni **non si osservano miglioramenti nelle attitudini prescrittive e permangono importanti differenze nei vari contesti regionali**, con una preferenza a prescrivere l'associazione rispetto alla sola amoxicillina maggiore al Sud e al Centro in confronto al Nord.
- Tale attitudine si conferma anche considerando un indicatore più ampio del rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e di quelle a spettro ristretto (ratio di 2,6 al Nord, 6,3 al Centro e 9,2 al Sud). È importante pianificare azioni per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva visto il ruolo importante del consumo di antibiotici sullo sviluppo di antibiotico-resistenze.
- Rilevanti differenze nella scelta della classe di antibiotici si riscontrano anche nel confronto tra regioni: in Abruzzo si osservano le prevalenze più elevate per le **associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi (19,8%**, quasi **tre volte** rispetto al **Friuli Venezia Giulia**) e per i macrolidi (13,4%); la **Sicilia** registra invece il massimo scostamento dalla media nazionale per le **cefalosporine (10,3% vs 6,4%)**.

- In base alla classificazione AWaRe dell'OMS, nel 2020 oltre il **40%** delle confezioni di antibiotici erogate appartenevano alle **categorie Watch o Reserve** (antibiotici non di prima o seconda scelta per il trattamento delle infezioni più frequenti), con **rilevanti differenze tra aree** geografiche (Nord 41,3%; Centro 32,9%; Sud 51,3%).
- **L'indicatore che confronta il ricorso alle molecole ad ampio spettro rispetto al consumo delle molecole a spettro ristretto ha registrato un peggioramento dal 2019 al 2020** passando da 4 a 4,5. Questo incremento, derivante da una maggior contrazione dell'uso delle molecole a spettro ristretto (come amoxicillina semplice) rispetto a quelle ad ampio spettro, può essere l'effetto di una variazione della tipologia/gravità delle infezioni gestite in ambulatorio e, in parte, di un eccessivo uso di molecole di seconda scelta.
- L'implementazione di interventi efficaci e sostenibili, finalizzati al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, si configura come una priorità a livello nazionale e locale. Per questo motivo è fondamentale definire obiettivi realistici ma sfidanti, da adattare ai singoli contesti regionali. Ai due indicatori guida, cui faceva riferimento il PNCAR 2017-2020 (consumi complessivi di antibiotici e consumi di fluorochinoloni), sarebbe utile aggiungere il rapporto tra molecole a spettro ampio e molecole a spettro ristretto, che fornisce una valutazione sintetica sulla scelta prescrittiva in termini di singole molecole. La situazione di partenza può far riferimento ai consumi del 2019 (relativi al periodo pre-pandemico) e il target minimo per ciascuna regione può essere fissato utilizzando come parametri di confronto per ciascuno dei tre indicatori scelti: la media nazionale, la regione con il miglior risultato nell'area geografica di appartenenza, la regione con il miglior risultato a livello nazionale.

Raccomandazioni di antimicrobial stewardship

La lettura critica dei risultati relativi ai consumi territoriali di antibiotici consente di identificare due importanti aree di miglioramento in ambito nazionale e locale:

- 1) limitazione del gap esistente tra le diverse aree geografiche in termini di consumi complessivi e per categoria di antibiotici, prendendo a riferimento le regioni con i migliori profili prescrittivi;
- 2) riduzione del rapporto tra consumi di molecole a spettro ampio e consumi di molecole a spettro ristretto (attualmente il rapporto è molto sbilanciato verso il primo gruppo: si utilizzano in media 12 DDD di antibiotici a spettro ampio per ciascuna DDD di antibiotici a spettro ristretto).

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.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Pediatric Outpatient Treatment Recommendations, 2017. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/clinicians/pediatric-treatment-rec.html>
- 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.
- Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, et al. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica Rapporto Emilia-Romagna 2019. Pubblicato il 25/05/2020. <https://assr.regione.emilia-romagna.it/publicazioni/rapporti-documenti/antibiotici-pediatria-2019>
- Hsia Y, Sharland M, Jackson C, Wong ICK, Magrini N, Bielicki JA. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2019;19(1):67-75.
- Klatter JM. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs: Current Perspectives. *Pediatric Health Med Ther* 2020;11:245-55.
- 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 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020
- 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):1278-80.
- World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children – 8th List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.03). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO - AWaRe classification 2021. Access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use 30 September 2021. Guidance (normative) <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

PRESCRIZIONE NELLA POPOLAZIONE GERIATRICA

Le malattie infettive causano un importante carico di morbilità e mortalità nella popolazione anziana. Il declino del funzionamento degli organi, l'immunosenescenza e la presenza di patologie croniche determinano infatti una maggior fragilità e un'aumentata suscettibilità alle infezioni (*WHO, 2011; Ministero della Salute, 2019*). Bisogna inoltre sottolineare che le decisioni terapeutiche risultano particolarmente complesse nei pazienti in età avanzata a causa delle difficoltà nell'interpretazione del quadro clinico e della carenza di specifiche linee guida e di strumenti diagnostici efficaci presso il Medico di Medicina Generale o case di residenza e cura per gli anziani. La scelta dell'antibiotico da somministrare a questi soggetti deve infine tener conto del maggior rischio di effetti avversi associato alle modificazioni fisiologiche correlate all'età che, avendo un impatto sulla farmacocinetica, aumentano il rischio di interazioni tra farmaci, in particolare nei soggetti sottoposti a politerapia. Tutti questi fattori possono causare un uso eccessivo di antibiotici e talvolta inappropriato anche per scelta della molecola o per posologia (*Pulia, 2020*).

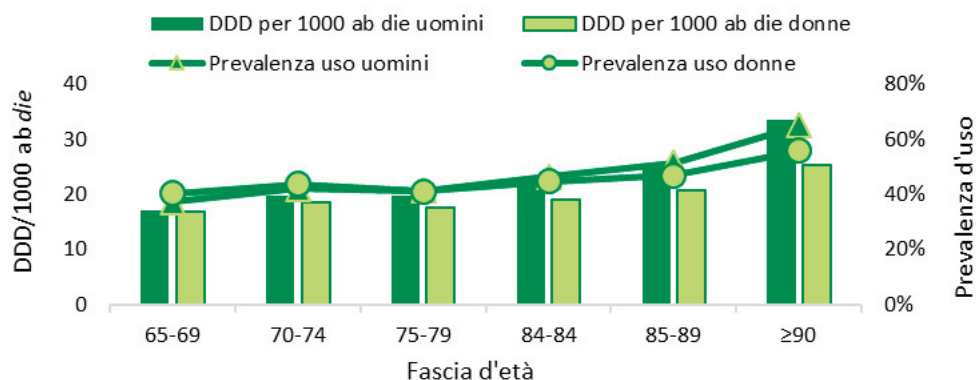
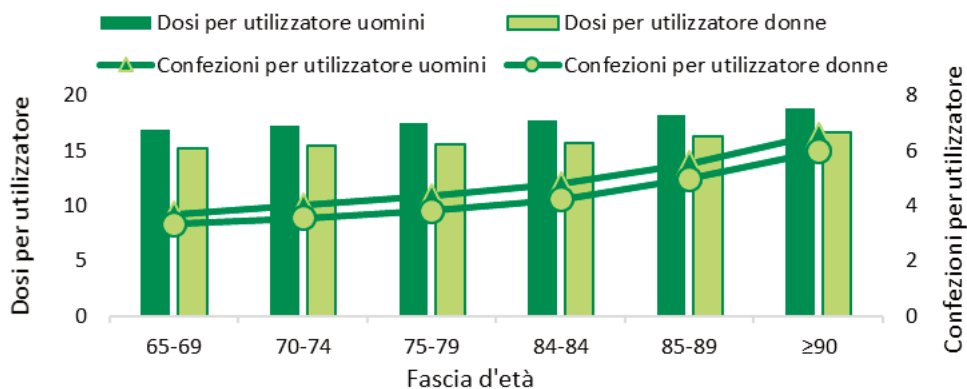
La popolazione geriatrica riceve quasi la metà di tutte le prescrizioni e confezioni di antibiotici erogate in regime di assistenza convenzionata in Italia. Secondo il Rapporto OsMed sui farmaci negli anziani pubblicato a ottobre 2021, gli antibiotici sono una tra le categorie maggiormente utilizzate nella popolazione con 65 o più anni e, con una prevalenza d'uso nel 2019 del 52%, si collocano al terzo posto dopo i farmaci cardiovascolari e quelli per i disturbi gastrointestinali (*OsMed, 2021*). Tali dati, seppur in riduzione (-15,2%) rispetto all'anno precedente, si confermano anche nel 2020, in cui quasi il 45% della popolazione ultrasessantacinquenne ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici (Tabella 2.26). Vi sono inoltre differenze marcate tra le aree geografiche: il Nord registra i valori di esposizione più bassi (33,4%), seguito dal Centro (46,8%), e dal Sud che invece registra i livelli più alti (56,5%). Le riduzioni osservate nel 2020 rispetto al 2019 si rilevano anche in termini di DDD/1000 abitanti *die* (-17,9%) con le regioni del Nord che rilevano i minori livelli di consumo (14 DDD/1000 ab *die*) rispetto al Centro (21 DDD) e al Sud (27 DDD). Dall'analisi di tale indicatore per fasce di età emerge che i livelli di consumo degli antibiotici sistemici aumentano progressivamente all'avanzare dell'età passando dalle 17 DDD/1000 ab *die* nella fascia 65-69 alle 27,6 DDD/1000 abitanti *die* negli ultranovantenni. Tale andamento si riflette anche a livello di singole aree geografiche; in particolare, il Sud mostra notevoli incrementi dei consumi all'aumentare dell'età, passando da 23,4 DDD/1000 ab *die* nella fascia 65-69 anni a 37,9 DDD negli ultranovantenni (+37% rispetto alla media nazionale di questa fascia d'età) (Tabella 2.27). In generale, rispetto al 2019, si registrano riduzioni del consumo di antibiotici di circa il 20% per tutte le fasce di età e per tutte le aree considerate; l'unica eccezione è rappresentata dalla popolazione degli ultranovantenni che invece rileva contrazioni più contenute (da -6% al Sud a -7,9% al Centro). Si osservano infine significative differenze di genere, con consumi più elevati negli uomini rispetto alle donne in tutte le fasce di età considerate (Figura 2.21). Tali differenze si confermano anche quando si valuta l'intensità d'uso in termini sia di dosi per utilizzatore che di numero di confezioni per utilizzatore (Figura 2.22).

Tabella 2.26 Indicatori di prescrizione di antibiotici sistemici (J01) nella popolazione geriatrica: confronto 2019-2020 (convenzionata)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 <i>ab die</i>	19,5	14,0	21,0	27,0
Δ% 2020-2019	-17,9	-19,2	-19,5	-15,9
Spesa <i>pro capite</i>	14,8	9,3	16,6	22,1
Δ% 2020-2019	-19,2	-19,4	-21,2	-17,8
Prevalenza d'uso (%)	43,4	33,4	46,8	56,5
Δ% 2020-2019	-15,2	-18,4	-15,5	-11,7
Costo medio DDD	2,1	1,8	2,2	2,2
Δ% 2020-2019	-1,5	-0,1	-2,2	-2,2

Tabella 2.27 Consumo di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e classe di età nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Fascia d'età	DDD/1000 <i>ab die</i>							
	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
65-69	17,0	-19,7	12,0	-21,7	17,7	-21,6	23,4	-17,5
70-74	19,1	-19,4	13,6	-20,3	19,9	-21,4	26,7	-17,9
75-79	18,6	-18,5	13,2	-21,1	19,9	-20,3	26,4	-14,9
80-84	20,5	-17,6	14,9	-18,4	22,3	-19,1	28,5	-15,4
85-89	22,6	-18,1	16,2	-18,2	25,0	-19,7	31,0	-16,7
90+	27,6	-7,4	19,8	-8,0	32,3	-7,9	37,9	-6,0
Totale	19,5	-17,9	14,0	-19,2	21,0	-19,5	27,0	-15,9

Figura 2.21 Consumo e prevalenza d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2020 (convenzionata)**Figura 2.22** Intensità d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2020 (convenzionata)

Le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, sono la categoria terapeutica maggiormente utilizzata nella popolazione ultrasessantacinquenne. Nel dettaglio l'associazione amoxicillina/acido clavulanico rappresenta la totalità dei consumi dell'intera categoria (6,1 DDD/1000 abitanti *die*), in calo di quasi il 20% rispetto al 2019 (Tabelle 2.28 e 2.29). Seguono i macrolidi e i fluorochinoloni rispettivamente con 3,9 e 3,5 DDD/1000 abitanti *die*. Anche in questo caso le molecole che coprono la quasi totalità dei consumi dei macrolidi sono la claritromicina, con 2 DDD, e l'azitromicina con 1,8 DDD. Quest'ultima molecola è l'unica che mostra un incremento nei consumi rispetto al 2019; ciò potrebbe essere attribuibile al suo utilizzo nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 (AIFA, 2021), dove non si può escludere l'eventuale prescrizione del farmaco *off label*. In occasione del recente rilevamento di carenze di azitromicina su tutto il territorio nazionale, AIFA ha

chiarito che, dalle verifiche effettuate, la carenza non deriva da esportazioni o altre anomalie distributive, ma dalla prescrizione del farmaco al di fuori delle indicazioni previste (AIFA, 2022). In generale, per le tre categorie di antibiotici sopracitate le regioni del Nord registrano i consumi più bassi e le contrazioni più ampie rispetto al 2019. Come già mostrato nella sezione generale della parte 2, le uniche variazioni positive nei consumi di antibiotici rispetto al 2019 riguardano i derivati nitrofuranici; ciò è determinato dal passaggio in classe A (farmaci rimborsabili a carico del SSN) della nitrofurantoina, avvenuto agli inizi del 2020. Per quanto riguarda invece i fluorochinoloni, la levofloxacina, con 1,7 DDD/1000 abitanti *die*, è la quarta molecola a maggior consumo seguita dalla ciprofloxacina che invece occupa l'ottavo posto (0,9 DDD). Andando a considerare la suddivisione per fasce di età, i consumi di amoxicillina/acido clavulanico, di claritromicina e di azitromicina rimangono, in questo ordine, i più elevati fino ai 75-79 anni. Nei soggetti più anziani l'associazione amoxicillina/acido clavulanico rimane comunque al primo posto in termini di consumo ma si rilevano differenze nelle altre molecole maggiormente utilizzate tra cui claritromicina, azitromicina, levofloxacina e cefixima (Tabella 2.30). Ad esempio, nei soggetti di età compresa tra 80 e 84 anni tra le molecole a maggior consumo vi è la claritromicina (1,9 DDD/1000 abitanti *die*), nella fascia 85-89 anni si trova l'azitromicina (2 DDD/1000 abitanti *die*) mentre negli ultranovantenni le molecole a maggior consumo sono la cefixima e la levofloxacina, rispettivamente con 2,7 e 2,5 DDD/1000 abitanti *die*. Nei soggetti di età più avanzata la preferenza accordata ad alcuni antibiotici rispetto ad altri può derivare da una scelta basata sulla facilità di impiego (es. numero di dosi giornaliere, assunzione non condizionata dai pasti) e, in alcuni casi, su minori controindicazioni (es. tossicità epatica o renale) (*Schede Tecniche AIFA, 2016-2020*). Indipendentemente da ciò è opportuno sottolineare come, dai dati analizzati, la levofloxacina sia una molecola ampiamente utilizzata, in particolare negli ultraottantenni. Ciò è in netto contrasto con le evidenze scientifiche attualmente disponibili in quanto gli antibiotici fluorochinolonic non dovrebbero trovare impiego negli anziani a causa dell'aumento del rischio di effetti avversi (*OsMed, 2020*).

Tabella 2.28 Prime 10 categorie a maggior consumo nella popolazione geriatrica per area geografica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Classe terapeutica	DDD/1000 ab die									
	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19	Italia	Δ% 20-19		
J01CR - Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	4,6	-21,4	6,6	-19,8	8,1	-15,6	6,1	-18,8		
J01FA - Macrolidi	2,8	-16,8	4,3	-19,2	5,4	-11,7	3,9	-15,3		
J01MA - Fluorochinoloni	2,2	-26,2	3,5	-23,5	5,3	-18,0	3,5	-21,9		
J01DD - Cefalosporine di terza generazione	1,7	-22,5	2,9	-25,5	3,7	-24,6	2,6	-24,3		
J01CA - Penicilline ad ampio spettro	0,7	-26,6	1,0	-24,3	1,6	-21,9	1,0	-24,0		
J01XX - Altri antibatterici	0,7	-5,2	1,0	-3,6	1,2	-1,1	0,9	-3,2		
J01EE - Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim, inclusi i derivati	0,7	-4,2	0,8	-2,1	0,8	-6,8	0,7	-4,7		
J01AA - Tetracicline	0,3	-9,1	0,4	-7,6	0,3	-4,6	0,3	-7,4		
J01XE - Derivati nitrofuranici	0,2	>100	0,2	>100	0,2	>100	0,2	>100		
J01DC - Cefalosporine di seconda generazione	0,1	-35,6	0,2	-28,3	0,2	-25,5	0,2	-29,1		

Tabella 2.29 Prime 10 sostanze a maggior consumo nella popolazione geriatrica per area geografica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Sostanza	DDD/1000 ab die									
	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19	Italia	Δ% 20-19		
amoxicillina/acido clavulanico	4,6	-21,4	6,6	-19,8	8,0	-15,7	6,1	-18,8		
claritromicina	1,2	-33,0	2,2	-31,6	3,0	-25,4	2,0	-29,3		
azitromicina	1,5	5,0	2,0	1,5	2,2	20,5	1,8	9,4		
levofloxacina	1,1	-33,0	1,7	-30,8	2,7	-22,9	1,7	-28,0		
cefixima	1,0	-18,0	1,4	-19,1	1,8	-20,5	1,4	-19,4		
amoxicillina	0,7	-26,7	0,9	-24,4	1,5	-21,8	1,0	-24,0		
fosfomicina	0,7	-5,2	1,0	-3,6	1,1	-1,6	0,9	-3,5		
ciprofloxacina	0,5	-13,5	1,0	-13,6	1,4	-10,3	0,9	-12,1		
trimetoprim/sulfametoxazolo	0,7	-4,2	0,8	-2,1	0,8	-6,8	0,7	-4,7		
ceftriaxone	0,3	-25,8	0,7	-30,6	0,9	-24,4	0,6	-26,5		

Tabella 2.30 Prime 3 sostanze a maggior consumo per fascia di età nella popolazione geriatrica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 per area geografica (convenzionata)

Fascia d'età	Sostanze	DDD/1000 ab die					
		Nord	Centro	Sud	Italia	Δ% 20-19	Δ% 20-19
65-69	amoxicillina/acido clavulanico	4,2	6,4	8,1	5,9	-23,2	-16,1
	claritromicina	1,3	2,0	2,9	2,0	-34,2	-27,0
	azitromicina	1,4	1,8	2,0	1,7	-0,4	18,4
70-74	amoxicillina/acido clavulanico	4,5	6,7	8,5	6,3	-22,4	-16,8
	claritromicina	1,3	2,2	3,1	2,1	-33,8	-27,5
	azitromicina	1,5	1,9	2,2	1,8	1,2	16,4
75-79	amoxicillina/acido clavulanico	4,3	6,3	7,7	5,7	-22,8	-13,8
	claritromicina	1,2	2,0	2,9	1,9	-35,2	-24,5
	azitromicina	1,4	1,9	2,1	1,7	0,5	20,0
80-84	amoxicillina/acido clavulanico	4,8	6,5	7,6	6,0	-21,1	-16,0
	levofloxacina	1,3	1,9	3,2	2,0	-32,1	-21,8
	claritromicina	1,2	2,2	2,9	1,9	-31,4	-23,7
85-89	amoxicillina/acido clavulanico	5,2	6,8	7,7	6,3	-20,9	-18,4
	levofloxacina	1,4	2,2	3,5	2,2	-33,4	-23,2
	azitromicina	1,7	2,2	2,4	2,0	13,7	23,7
90+	amoxicillina/acido clavulanico	6,2	8,2	8,6	7,3	-11,8	-9,8
	cefixima	2,0	3,0	3,7	2,7	-5,7	-6,3
	levofloxacina	1,6	2,6	4,2	2,5	-27,1	-13,9

Dall'analisi per sottogruppi AWaRe dell'OMS emerge come i consumi di antibiotici appartenenti alla categoria *Watch*, ovvero con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati solo in un numero limitato di casi e per specifiche sindromi infettive, siano maggiori rispetto a quelli di molecole inserite nel gruppo *Access* (Tabella 2.31). La preferenza per gli antibiotici *Watch* cresce progressivamente all'aumentare dell'età passando da una differenza, in termini relativi, rispetto agli antibiotici *Access* pari al 5% nella fascia di età 65-69 anni fino a superare il 60% negli ultranovantenni. Questa attitudine di consumi si conferma anche a livello locale: tutte le regioni utilizzano maggiormente antibiotici del gruppo *Watch* rispetto a quelli del gruppo *Access* con differenze più marcate al Sud (14,8 DDD/1000 ab *die Watch* vs 10,9 DDD *Access*) rispetto al Nord (11 DDD/1000 ab *die Watch* vs 9 DDD *Access*) e al Centro (6,8 DDD/1000 ab *die Watch* vs 6,5 DDD *Access*) (Tabella 2.33 e Figura 2.23). Rispetto al 2019, in tutte le regioni si osservano però riduzioni dei consumi di antibiotici del gruppo *Watch*, con la contrazione maggiore registrata nella PA di Bolzano (-29%) e quella minore in Campania (-13,6%). In termini assoluti, le regioni con i maggiori consumi di molecole *Access*, Campania, Lazio, Puglia, Calabria e Sicilia (rispettivamente 12,4, 10, 10, 13, 12,1 DDD/1000 abitanti *die*), sono quelle che consumano anche più antibiotici in generale e del gruppo *Watch* (rispettivamente 17,7, 12,2, 13,8, 16,2, 15,1 DDD/1000 ab *die*) (Tabella 2.32).

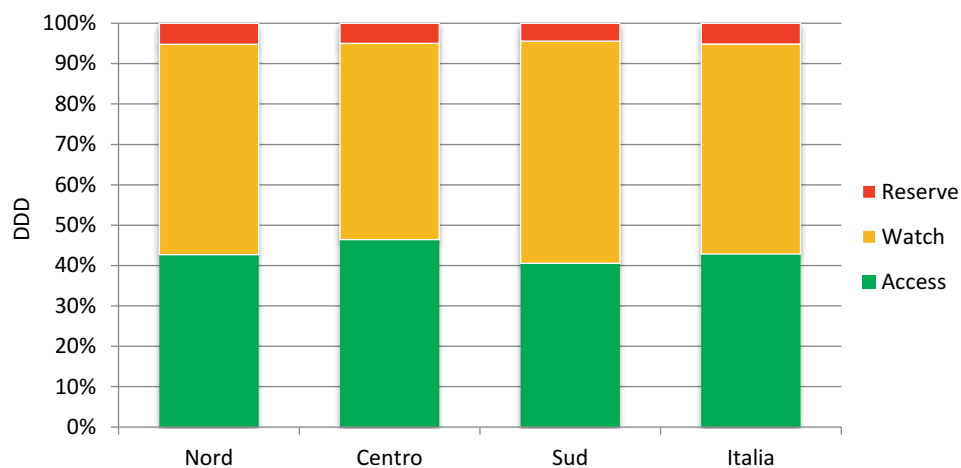
Tabella 2.31 Consumo di antibiotici sistemici (J01) in base a classificazione AWaRe nella popolazione geriatrica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Fascia d'età	DDD/1000 ab <i>die</i>					
	Access	Δ% 20-19	Watch	Δ% 20-19	Reserve	Δ% 20-19
65-69	8,0	-17,6	8,4	-22,5	0,6	-5,1
70-74	8,7	-17,2	9,7	-22,2	0,8	-4,0
75-79	8,0	-16,1	9,7	-21,4	0,9	-4,7
80-84	8,3	-16,1	11,0	-19,8	1,1	-4,3
85-89	8,6	-17,0	12,5	-19,9	1,4	-7,2
90+	9,6	-8,2	15,9	-8,5	2,1	5,9
Totale	8,4	-16,3	10,2	-20,2	1,0	-3,5

Tabella 2.32 Consumo di antibiotici sistemici (J01) in base a classificazione AWaRe nella popolazione geriatrica nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019 (convenzionata)

Regioni	DDD/1000 ab die					
	Access	$\Delta\%$ 20-19	Watch	$\Delta\%$ 20-19	Reserve	$\Delta\%$ 20-19
Piemonte	6,7	-18,5	7,3	-22,0	0,6	-6,4
Valle d'Aosta	6,2	-16,7	7,5	-21,6	0,6	-10,8
Lombardia	6,5	-18,5	7,5	-18,2	0,7	-6,6
PA Bolzano	4,2	-17,6	3,8	-29,0	0,5	-2,5
PA Trento	6,6	-10,3	6,5	-27,3	0,8	-0,1
Veneto	6,0	-15,8	6,6	-22,9	0,7	-4,1
Friuli VG	7,6	-14,9	4,9	-22,8	0,9	-2,2
Liguria	6,4	-13,6	7,1	-24,9	0,7	-6,0
Emilia R.	6,5	-19,4	5,9	-25,7	0,8	-6,3
Toscana	7,9	-20,3	8,9	-23,6	1,1	-4,9
Umbria	9,6	-14,8	12,3	-23,9	0,7	-6,0
Marche	7,9	-17,9	11,3	-20,9	0,9	-1,9
Lazio	10,0	-15,3	12,2	-22,0	1,2	-3,7
Abruzzo	9,1	-15,9	12,7	-20,9	0,8	0,7
Molise	9,5	-15,5	12,3	-19,3	0,9	-0,8
Campania	12,4	-12,7	17,7	-13,6	1,4	-2,6
Puglia	10,0	-14,0	13,8	-18,7	1,4	-1,3
Basilicata	9,3	-16,8	13,0	-19,9	1,0	0,6
Calabria	13,0	-14,1	16,2	-19,5	1,1	-1,6
Sicilia	12,1	-15,5	15,1	-19,6	1,4	-0,1
Sardegna	6,2	-19,3	9,4	-20,4	0,5	4,2
Italia	8,4	-16,3	10,2	-20,2	1,0	-3,5
Nord	9,0	-17,1	11,0	-22,5	1,1	-4,1
Centro	6,5	-17,6	6,8	-21,7	0,7	-5,6
Sud	10,9	-14,6	14,8	-17,9	1,2	-1,1

Figura 2.23 Distribuzione per area geografica del consumo (DDD) di antibiotici sistemici (J01) nella popolazione geriatrica in base alla classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020



Sono stati inoltre presi in considerazione diversi indicatori ESAC relativi alla proporzione dei consumi di alcune categorie di molecole rispetto al consumo totale di antibiotici (Tabella 2.33). In particolare, l'incidenza del consumo delle associazioni di penicilline, compresi gli inibitori delle beta-lattamasi, registrata nel 2020, pari al 20,7% sul totale dei consumi di antibiotici, è di poco superiore a quella del 2019 (20,4%); il Nord è l'unica area geografica che registra una riduzione di incidenza (da 23,5% nel 2019 a 22,8% nel 2020). Per quanto riguarda invece le cefalosporine di terza e quarta generazione, si rileva una riduzione dell'incidenza in tutte le aree geografiche rispetto al 2019 (-3,5% al Centro e al Sud e -1,4% al Nord) e, di conseguenza, a livello nazionale in cui si registra un decremento del 2,9% (da 34,7% nel 2019 a 31,8% nel 2020). Variazioni minori si osservano invece per l'incidenza del consumo di fluorochinoloni che rimane piuttosto stabile (17,7% nel 2020 e 18,1% nel 2019). Infine, considerando il rapporto tra i consumi di antibiotici ad ampio spettro e i consumi di quelli a spettro ristretto si registra un lieve aumento di questo indicatore nel 2020 rispetto all'anno precedente (26,0 vs 25,2), con le regioni del Centro che mostrano il rapporto più elevato (31,1), superiore alla media nazionale e a quella delle regioni del Nord e del Centro (rispettivamente 24,6 e 24,9).

Tabella 2.33 Indicatori geriatrici relativi a specifiche categorie di antibiotici e *ratio* ampio spettro/spettro ristretto: confronto 2019-2020 per area geografica (convenzionata)

Indicatore	Nord		Centro		Sud		Italia	
	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019
ESAC 1: incidenza % del consumo di ass. di penicilline su totale	22,8	23,5	20,7	20,0	19,5	18,6	20,7	20,4
ESAC 2 incidenza % del consumo di cefalosporine 3 e 4 gen. sul totale	24,3	25,7	33,5	37,0	35,6	39,1	31,8	34,7
ESAC 3 incidenza % del consumo di fluorochinoloni sul totale	18,5	19,8	16,9	17,0	17,7	17,5	17,7	18,1
ESAC 4 rapporto consumo ampio spettro/spettro ristretto*	24,6	23,2	31,1	30,5	24,9	24,4	26,0	25,2

* rapporto tra il consumo di penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di 2^a e 3^a generazione, macrolidi (eccetto eritromicina), fluorochinoloni (J01(CR+DC+DD+(FA-FA01)+MA)) e il consumo di penicilline a spettro ristretto, cefalosporine di 4^a generazione ed eritromicina (J01(CA+CE+CF+DB+FA01))

Key message

- Nel 2020 quasi il **45%** della popolazione ultrasessantacinquenne ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici con il **Sud che registra i valori di esposizione maggiori** (56,5 %), seguito dal Centro (46,8%) e dal Nord (33,4%).
- I livelli di **consumo** degli antibiotici sistemici **aumentano** progressivamente **all'avanzare dell'età** passando dalle 17 DDD/1000 abitanti *die* nella fascia 65-69 fino ad arrivare a 27,6 DDD/1000 abitanti *die* negli ultranovantenni; si osserva inoltre una differenza di genere dei consumi che, in tutte le fasce di età, risultano **più elevati negli uomini** rispetto alle donne.
- La categoria “associazioni di penicilline”, rappresentata esclusivamente da **amoxicillina/acido clavulanico**, è **al primo posto nei consumi** (6,1 DDD/1000 abitanti *die*), seguita da macrolidi e da fluorochinoloni; l'azitromicina è l'unica molecola, tra le prime 10 più utilizzate, che mostra un incremento dei consumi rispetto al 2019.
- I consumi relativi alla categoria degli antibiotici **Watch**, a maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati solo in un numero limitato di casi, sono **più elevati rispetto** a quelli degli antibiotici **Access**, con differenze che aumentano al crescere dell'età.
- La **preferenza** per gli antibiotici **Watch** è osservabile **in tutte le regioni** con una differenza **più marcata al Sud** (14,8 DDD/1000 ab *die* per *Watch* vs 10,9 DDD per *Access*) rispetto al Nord (11 DDD vs 9 DDD) e al Centro (6,8 DDD vs 6,5 DDD).
- I risultati relativi agli **indicatori ESAC** considerati mostrano:
 - un lieve aumento dell'incidenza (percentuale sui consumi totali) delle **associazioni di penicilline**, pari a +0,3% (da 20,4% nel 2019 a 20,7% nel 2020);
 - una riduzione dell'incidenza percentuale dei consumi delle cefalosporine di terza e quarta generazione, pari a -2,9% (da 34,7% nel 2019 a 31,8% nel 2020), più marcata al Centro e al Sud rispetto al Nord, che registra però l'incidenza più bassa (24,3% nel 2020);
 - una lieve riduzione dell'incidenza dei **fluorochinoloni**, pari a -0,4% (da 18,1% nel 2019 a 17,7% nel 2020);
 - un rapporto tra i consumi di antibiotici ad ampio spettro e i consumi di quelli a spettro ristretto, pari a 26 nel 2020 a livello nazionale, in lieve crescita rispetto al 2019 e più elevato nelle regioni del Centro (31,1) rispetto a quelle del Sud e del Nord (rispettivamente 24,9 e 24,6).

Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato stampa n. 682 AIFA: non esistono antibiotici efficaci per il COVID-19. Pubblicato il 13.01.2022 <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-non-esistono-antibiotici-efficaci-per-il-covid-19>
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
- Pulia MS, Keller SC, Crnich CJ, et al. Antibiotic Stewardship for Older Adults in Ambulatory Care Settings: Addressing an Unmet Challenge. *J Am Geriatr Soc* 2020 Feb;68(2):244-9.
- Ministero della Salute, Malattie Infettive - Infezioni correlate all'assistenza: cosa sono e cosa fare. Data ultimo aggiornamento 13.12.2019 <https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=648&area=Malattie%20infettive&menu=ica>
- Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19. Vers. 4 – Agg. 14/12/2021. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers4_14.12.2021.pdf/5d081b4f-7790-a7a7-fa8a-3b6124c8f835
- RCP Amoxicillina/acido clavulanico. Documento reso disponibile dall'AIFA il 18/12/2018 https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001392_036980_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
- RCP Claritromicina Documento reso disponibile dall'AIFA il 10/06/2016 https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000213_027370_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
- RCP Cefixima. Documento reso disponibile dall'AIFA il 05/05/2020 https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000542_027134_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3 e Documento reso disponibile dall'AIFA il 10/06/2016 https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_041391_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
- World Health Organization Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. A systematic review of the literature. WHO 2011. Library Cataloguing-in-Publication Data. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=A9BCF747D7FA66163C21B451EB336A66?sequence=1

STIMA DELLA PREVALENZA DI SOGGETTI CON BPCO TRA GLI UTILIZZATORI DI ANTIBIOTICI

La broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una patologia a elevata prevalenza nella popolazione anziana ed determina un frequente ricorso agli antibiotici. Oggetto di questo approfondimento è stimare la percentuale di pazienti con BPCO tra gli utilizzatori di antibiotici con età superiore ai 65 anni. Tale indicatore può servire a quantificare, anche se in maniera approssimativa, la quota di prescrizioni antibiotiche attribuibile alla BPCO nella popolazione anziana. I dati di seguito riportati forniscono inoltre una descrizione della tipologia di antibiotici utilizzati nei pazienti BPCO con il limite intrinseco di non poter fare una distinzione tra le prescrizioni per il trattamento delle riacutizzazioni della BPCO, che dovrebbero rappresentare la parte prevalente, e le prescrizioni dovute ad altri motivi. Per identificare le persone affette da BPCO si è fatto riferimento alle prescrizioni di farmaci normalmente inclusi nel regime terapeutico di questa patologia, utilizzando la convenzionata come fonte dati.

Il decorso clinico della BPCO è spesso caratterizzato da episodi di riacutizzazione, definiti come eventi acuti, in cui si osserva un significativo peggioramento della sintomatologia di base. Lo sviluppo di un'infezione, a eziologia batterica in più della metà dei casi, che interessa l'albero bronchiale viene ritenuta la causa più frequente delle riacutizzazioni di BPCO. Un'altra causa frequente di riacutizzazione è rappresentata dall'esposizione a inquinanti ambientali e domestici (indoor/outdoor). Alcuni studi pubblicati hanno dimostrato che l'uso preventivo di antibiotici può ridurre il tasso di riacutizzazioni in una popolazione selezionata di soggetti con BPCO (*Herath, 2013; Ni, 2015*). In particolare, la somministrazione di azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) o di eritromicina (500 mg due volte al giorno) per un periodo di un anno in un sottogruppo di pazienti affetti da BPCO con elevata predisposizione alle riacutizzazioni ha ridotto il rischio di queste complicanze rispetto alla gestione standard (*Seemungal, 2008; Uzun, 2014; Albert, 2011*). Inoltre, una recente network metanalisi della Cochrane (*Janjua, 2021*) che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di diversi antibiotici utilizzati a scopo profilattico nei pazienti affetti da BPCO rispetto al placebo ha dimostrato che la somministrazione prolungata di macrolidi è utile nel prolungare il tempo alla successiva esacerbazione, nel migliorare la qualità della vita e nel ridurre gli eventi avversi gravi. Nessun chiaro beneficio è stato associato all'uso di altri antibiotici, come chinoloni o tetracicline. Vi sono invece pochi dati di letteratura riguardanti il timing di inizio e la durata della terapia antibiotica in occasione degli eventi di riacutizzazione.

La popolazione analizzata per questa sezione è costituita dai soggetti a partire dai 65 anni di età che hanno ricevuto una prescrizione di antibiotici sistemici (ATC J01) nel corso del 2020. Sono stati inclusi nell'analisi solo gli utilizzatori con prescrizioni di qualsiasi farmaco nell'ultimo trimestre del 2020 (proxy dello stato in vita del soggetto), in modo da selezionare soggetti tra loro comparabili in termini di probabilità di ricevere prescrizioni di farmaci per la BPCO. Successivamente sono stati identificati i soggetti che hanno ricevuto almeno due prescrizioni di una qualsiasi delle seguenti categorie di farmaci per la BPCO:

- LABA in monoterapia: salmeterolo (R03AC12), formoterolo (R03AC13), indacaterolo (R03AC18), olodaterolo (R03AC19).

- LAMA in monoterapia: tiotropio bromuro (R03BB04), aclidinio bromuro (R03BB05), glicopirronio bromuro (R03BB06), umeclidinio bromuro (R03BB07).
- LABA + ICS: salmeterolo+fluticasone (R03AK06), formoterolo+budesonide (R03AK07), formoterolo+beclometasone (R03AK08), vilanterolo+fluticasone (R03AK10), formoterolo+fluticasone (R03AK11), formoterolo+mometasone (R03AK09).
- LABA + LAMA: vilanterolo+umeclidinio bromuro (R03AL03), indacaterolo+glicopirronio bromuro (R03AL04), formoterolo+aclidinio bromuro (R03AL05), olodaterolo+tiotropio bromuro (R03AL06).
- LABA + LAMA + ICS: vilanterolo+fluticasone+umeclidinio (R03AL08), formoterolo+glicopirronio bromuro+beclometasone (R03AL09).

La popolazione selezionata nel 2020 in base ai criteri descritti sopra include oltre 7 milioni di utilizzatori di antibiotici, di cui l'11,1% ha ricevuto farmaci per la BPCO; un risultato simile è stato osservato anche per il 2019 (10,8%). La percentuale di utilizzatori di antibiotici trattati con farmaci per la BPCO è più elevata negli uomini rispetto alle donne (13,2% vs 9,4%) (Tabella 2.34), a conferma di una maggior prevalenza di BPCO nella popolazione maschile in parte attribuibile alla più frequente abitudine tabagica. Campania, Lazio e Basilicata sono le regioni dove la quota di utilizzatori di antibiotici trattati per BPCO è più elevata, con percentuali rispettivamente del 13,8%, 12,5% e 12,2%. Tra gli uomini, nella maggior parte delle regioni del Centro-Sud, si osserva una quota superiore al 13%, mentre per quanto riguarda le donne si nota una maggiore variabilità (coefficiente di variazione: 14% nelle donne rispetto al 12% negli uomini).

Come atteso, il ricorso a farmaci per la BPCO tra gli utilizzatori di antibiotici aumenta con l'età passando dall'8,3% nella fascia 65-69 anni al 13,2% in quella da 80 a 84 anni, per poi diminuire al 12,2% nei soggetti ultra-ottantacinquenni; in quest'ultima fascia di età si osserva la variazione più evidente rispetto al 2019, con una contrazione in termini assoluti pari all'1,9%, più evidente tra gli uomini (-3,1%) rispetto alle donne (-1,3%) (Tabella 2.35).

L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è stata prescritta a oltre un terzo degli utilizzatori di farmaci per la BPCO (38,3%), con un numero medio di DDD per utilizzatore pari a 14,1; seguono l'azitromicina (21,5%) e la levofloxacina (21,1%) che hanno registrato un numero di dosi per utilizzatore pari rispettivamente a 13,6 e 12,8 (Tabella 2.36). Gli altri antibiotici prescritti a più del 10% dei soggetti con BPCO sono: ceftriaxone (18,2%), ciprofloxacina (17,7%), cefixima (14,3%), fosfomicina (14,2%) e claritromicina (13,9%). Valutando le classi di molecole prescritte nel 2020, per i soggetti inclusi nell'analisi, si osserva che le più frequenti sono le penicilline in associazione (39,3%), le cefalosporine di terza generazione (36,4%), i fluorochinoloni (36,2%) e i macrolidi (33,8%) (Tabella 2.37). Molto limitato è fortunatamente il ricorso a farmaci del gruppo *Reserve*, come aminoglicosidi, glicopeptidi e polimixine. Le cefalosporine di terza generazione, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico e i fluorochinoloni, che rappresentano la maggior parte degli antibiotici prescritti a questi pazienti, andrebbero invece riservate alle forme più gravi di riacutizzazione di BPCO; in tutti gli altri casi si dovrebbero preferire le cefalosporine orali di seconda generazione o i macrolidi (*Blasi, 2002, Janjua, 2021*).

Valutando infine la frequenza di utilizzo dei farmaci che hanno consentito di identificare i pazienti con BPCO all'interno della popolazione di utilizzatori di antibiotici, si osserva che

l'associazione tra beta2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori (LABA+ICS) è stata prescritta nel 64,1% di questi soggetti, seguita dagli anticolinergici/antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) (40,7%). Solo al 5,4% dei soggetti è stata prescritta la tripla associazione LABA+LAMA+ICS che viene raccomandata in caso di risposta insufficiente al trattamento con LABA+ICS (*Gold, 2021*) (Tabella 2.38).

Tabella 2.34 Distribuzione regionale della proporzione di soggetti che assumono farmaci per la BPCO tra gli utilizzatori di antibiotici nel 2020 e variazione assoluta rispetto al 2019

Regioni	Uomini		Donne		Totale	
	%	Δ 20-19	%	Δ 20-19	%	Δ 20-19
Piemonte	12,6	0,0	8,9	0,3	10,5	0,2
Valle d'Aosta	13,5	-0,3	10,3	0,4	11,7	0,1
Lombardia	12,6	-0,0	9,7	0,2	10,9	0,1
PA Bolzano	13,4	0,3	8,9	0,4	10,8	0,4
PA Trento	11,4	0,6	7,8	0,0	9,3	0,3
Veneto	11,0	0,1	8,3	0,2	9,4	0,1
Friuli VG	10,5	-0,3	7,5	0,0	8,8	0,1
Liguria	13,5	0,5	9,6	0,7	11,2	0,6
Emilia R.	10,0	0,3	8,2	0,4	8,9	0,3
Toscana	13,3	0,3	9,9	0,4	11,4	0,4
Umbria	12,6	0,2	8,6	0,3	10,4	0,3
Marche	11,8	0,0	8,3	0,1	9,8	0,1
Lazio	13,9	0,0	11,4	0,2	12,5	0,1
Abruzzo	11,7	0,4	7,8	0,4	9,5	0,4
Molise	11,1	0,4	7,1	0,5	8,8	0,5
Campania	16,3	0,3	11,9	0,4	13,8	0,3
Puglia	14,3	0,4	8,5	0,5	11,0	0,5
Basilicata	15,0	0,0	10,0	0,1	12,2	0,1
Calabria	14,2	0,2	9,3	0,3	11,5	0,2
Sicilia	13,1	0,2	8,0	0,3	10,2	0,3
Sardegna	13,1	0,3	9,8	0,5	11,2	0,4
Italia	13,2	0,2	9,4	0,3	11,1	0,3
Nord	11,9	0,1	8,9	0,3	10,2	0,2
Centro	13,3	0,1	10,3	0,3	11,6	0,2
Sud	14,2	0,3	9,4	0,4	11,5	0,4

Tabella 2.35 Distribuzione per fascia d'età della proporzione di soggetti che assumono farmaci per la BPCO tra gli utilizzatori di antibiotici nel 2020 e variazione assoluta rispetto al 2019

Fascia di età	Uomini		Donne		Totale	
	%	Δ 20-19	%	Δ 20-19	%	Δ 20-19
65-69	8,8	2,2	7,8	2,0	8,3	2,1
70-74	11,6	0,3	9,2	0,3	10,3	0,3
75-79	14,7	0,7	10,3	0,7	12,3	0,7
80-84	16,5	-0,7	10,7	-0,3	13,2	-0,5
>=85	16,8	-3,1	9,7	-1,3	12,2	-1,9

Tabella 2.36 Antibiotici più utilizzati nel 2020 tra gli utilizzatori di farmaci per la BPCO

Sostanza	% su utilizzatori antibiotici e che assumono farmaci per la BPCO	DDD per utilizzatore
amoxicillina/acido clavulanico	38,3	14,1
azitromicina	21,5	13,6
levofloxacina	21,1	12,8
ceftriaxone	18,2	5,3
ciprofloxacina	17,7	8,2
cefixima	14,3	9,6
fosfomicina	14,2	4,7
claritromicina	13,9	19,7
amoxicillina	5,7	13,3
cefditoren	5,3	18,3
sulfametoxazolo/trimetoprim	3,7	17,0
prulifloxacina	2,3	11,1
ceftazidima	1,9	3,4
cefpodoxima	1,6	7,4
ceftibuten	1,6	9,9
piperacillina/tazobactam	1,5	2,1
nitrofurantoina	1,0	14,1
doxiciclina	1,0	23,9
cefuroxima	0,9	13,8

Tabella 2.37 Prime 20 categorie di antibiotici più utilizzate nel 2020 tra gli utilizzatori di farmaci per la BPCO

Categoria	% su utilizzatori antibiotici e che assumono farmaci per la BPCO	DDD per utilizzatore
J01CR - Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	39,3	13,9
J01DD - Cefalosporine di terza generazione	36,4	10,0
J01MA - Fluorochinoloni	36,2	12,6
J01FA - Macrolidi	33,8	17,1
J01XX - Altri antibatterici	14,3	4,7
J01CA - Penicilline ad ampio spettro	5,9	13,5
J01EE - Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim, inclusi i derivati	3,7	17,0
J01DC - Cefalosporine di seconda generazione	1,4	12,0
J01AA - Tetracicline	1,3	22,6
J01XE - Derivati nitrofuranci	1,0	14,1
J01FF - Lincosamidi	0,6	4,3
J01GB - Altri aminoglicosidi	0,6	6,8
J01DB - Cefalosporine di prima generazione	0,5	7,4
J01DE - Cefalosporine di quarta generazione	0,4	3,5
J01CF - Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,2	10,1
J01XA - Antibatterici glicopeptidici	0,1	8,6
J01XD - Derivati imidazolici	<0,05	4,8
J01BA - Amfenicoli	<0,05	2,8
J01CE - Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05	1,1
J01XB - Polimixine	<0,05	3,6

Tabella 2.38 Categorie di farmaci per la BPCO più utilizzate nel 2020 tra gli utilizzatori di antibiotici

Categoria	% su utilizzatori antibiotici e che assumono farmaci per la BPCO	DDD per utilizzatore
LABA + ICS	64,1	215,6
LAMA in monoterapia	40,7	234,4
LABA + LAMA	7,3	268,1
LABA in monoterapia	5,8	268,9
LABA + LAMA + ICS	5,4	246,8

Key message

- Nel 2020 **circa l'11%** degli utilizzatori di antibiotici assume farmaci per il trattamento della BPCO, con una maggiore prevalenza nei soggetti più **anziani**, negli **uomini** e nelle aree del **Centro-Sud**; il dato appare stabile rispetto al 2019.
- Questi risultati, pur con alcuni limiti intrinseci, suggeriscono che la **BPCO contribuisce** in maniera rilevante **al consumo complessivo** di antibiotici in ambito territoriale.
- Le **cefalosporine** di terza generazione, l'associazione **amoxicillina/acido clavulanico** e i **fluorochinoloni**, che andrebbero utilizzati solo nelle forme più gravi di riacutizzazione della BPCO, costituiscono invece la gran parte delle molecole prescritte ai soggetti inclusi nell'analisi.
- Tra le categorie indicate per il trattamento della BPCO, l'**associazione tra beta2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori** risulta utilizzata dal **64,1%** dei casi.

Bibliografia

- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365(8):689-98.
- Blasi F, Braga P, Cazzola M, et al. Therapies in development for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:545-52.
- Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
- Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ, Dias S. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013198.
- Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(11):CD009764.
- Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(3):e0121257.
- Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(11):1139-47.
- Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2(5):361-8.

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 novembre del 2018, a seguito di una revisione del profilo di sicurezza dei chinoloni, l'EMA ha sospeso dal commercio alcune molecole (cinoxacina, flumequina, acido nalidixico e acido pipemidico) e modificato le indicazioni d'uso dei fluorochinoloni (*Procedura EMA/795349/2018*). Tale raccomandazione è stata successivamente recepita dalle autorità regolatorie dei singoli Paesi europei 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 sia per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta, otite media acuta) sia per la prevenzione della diarrea del viaggiatore e delle infezioni ricorrenti delle basse vie urinarie, ma anche per infezioni non batteriche o in pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi a un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico. Particolari cautele nell'assunzione di tali antibiotici devono inoltre essere riservate ai gruppi di popolazione a maggior rischio di danni ai tendini quali i soggetti anziani (*Alves, 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 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 (*EARS-Net, 2020*). 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 permesso di raggiungere ampiamente, come già trattato, l'obiettivo previsto dal PNCAR cioè una riduzione del 10% del consumo nel periodo 2016-2020. Nel 2020 la prevalenza d'uso di fluorochinoloni nelle donne tra 20 e 59 anni è stata pari al 4,8%, mentre negli over 75 si è raggiunto il 13,8% (Tabelle 2.39 e 2.40). Rispetto al 2019 si registra una diminuzione assoluta nella prevalenza d'uso di 1,5 punti percentuali nelle donne tra 20 e 59 anni e di 3,6 punti percentuali negli over 75; in entrambi i gruppi di popolazione si osserva anche una riduzione dei consumi, pari rispettivamente al 24,2% e al 20,7% con un gradiente Nord-Sud per entrambi i gruppi di soggetti e per entrambi gli indicatori. Nel dettaglio le regioni del Nord evidenziano un minor livello di uso, sia in termini di prevalenza che di dosi, rispetto alle altre aree geografiche; la differenza più elevata si registra negli anziani over 75 in cui la prevalenza d'uso al Nord è stata del 9,3% rispetto al 14,7% del Centro e al 20,6% del Sud (Tabella 2.35). 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 (7,5% vs 2,0%), una differenza ancora maggiore è rilevabile anche nella popolazione over 75: Campania 24,6% e PA Bolzano 5,8% (Tabelle 2.39 e 2.40). Rispetto alla media nazionale dei consumi le PA di Trento

e di Bolzano e il Piemonte registrano i decrementi maggiori in entrambi i gruppi di soggetti, mentre nelle regioni del Centro e del Sud sono state osservate variazioni più contenute.

Nonostante la marcata riduzione del consumo di fluorochinoloni osservata in tutte le regioni, i dati del 2020 sulla motivazione clinica della prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale mostrano ancora un uso inappropriato dei fluorochinoloni come trattamento di prima linea della cistite non complicata nelle donne, pari rispettivamente al 27,4% in quelle di età inferiore ai 65 anni di età e senza diabete mellito di tipo 2, e al 24,2% nella fascia di età inferiore ai 50 anni e senza diabete mellito di tipo 2. In entrambi i casi l'utilizzo inappropriato è risultato più elevato nelle regioni del Sud rispetto a quelle del Nord e del Centro (Tabella 6.2, Parte 6).

Tabella 2.39 Fluorochinoloni (J01MA): prevalenza d'uso (%) e consumo (DDD/1000 ab die) per area geografica nel periodo 2018-2020 nelle donne 20-59 anni

Regioni	Prevalenza uso (%)				DDD/1000 ab die			
	2018	2019	2020	Δ 20-19	2018	2019	2020	$\Delta\%$ 20-19
Piemonte	7,4	5,1	3,7	-1,4	1,6	1,1	0,8	-29,9
Valle d'Aosta	7,7	5,3	3,9	-1,4	1,7	1,1	0,8	-26,7
Lombardia	7,2	5,4	3,9	-1,4	1,6	1,2	0,9	-26,2
PA Bolzano	4,0	3,0	2,0	-0,9	0,8	0,6	0,4	-33,7
PA Trento	8,1	6,4	4,0	-2,4	1,9	1,4	0,9	-37,7
Veneto	7,2	5,4	3,8	-1,6	1,5	1,1	0,8	-31,0
Friuli VG	5,1	3,8	2,8	-0,9	1,1	0,8	0,6	-26,6
Liguria	6,6	4,9	3,6	-1,3	1,4	1,0	0,7	-28,3
Emilia R.	5,7	3,9	2,9	-1,0	1,2	0,8	0,6	-26,4
Toscana	7,4	5,1	3,8	-1,3	1,5	1,0	0,7	-26,9
Umbria	10,7	8,2	6,4	-1,8	2,4	1,8	1,4	-24,7
Marche	9,8	7,2	5,7	-1,5	2,2	1,5	1,2	-21,4
Lazio	9,3	7,2	5,4	-1,8	2,1	1,6	1,2	-25,8
Abruzzo	10,3	8,3	6,2	-2,1	2,2	1,7	1,3	-26,6
Molise	9,9	7,8	6,2	-1,6	2,1	1,6	1,3	-19,4
Campania	11,8	9,3	7,5	-1,8	2,7	2,0	1,6	-19,8
Puglia	10,5	8,1	6,3	-1,8	2,4	1,8	1,4	-22,2
Basilicata	9,9	7,9	6,3	-1,6	2,1	1,6	1,3	-19,9
Calabria	8,9	7,1	6,1	-1,0	2,0	1,5	1,3	-14,3
Sicilia	9,4	7,1	5,9	-1,2	2,0	1,5	1,2	-18,4
Sardegna	6,7	5,0	4,0	-1,1	1,4	1,1	0,8	-19,3
Italia	8,4	6,3	4,8	-1,5	1,8	1,3	1,0	-24,2
Nord	6,8	5,0	3,6	-1,4	1,5	1,1	0,8	-28,3
Centro	8,9	6,7	5,0	-1,6	2,0	1,4	1,1	-25,5
Sud	10,1	7,9	6,4	-1,5	2,2	1,7	1,3	-19,9

Tabella 2.40 Fluorochinoloni (J01MA): prevalenza d'uso (%) e consumo (DDD/1000 ab die) per area geografica nel periodo 2018-2020 nella popolazione ≥75 anni

Regioni	Prevalenza uso (%)				DDD/1000 ab die			
	2018	2019	2020	Δ 20-19	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	16,7	12,9	9,3	-3,6	5,1	3,3	2,4	-27,8
Valle d'Aosta	17,4	13,2	9,8	-3,3	5,1	3,4	2,5	-25,8
Lombardia	15,9	13,2	10,0	-3,2	5,0	3,6	2,7	-24,4
PA Bolzano	9,6	8,2	5,8	-2,4	2,5	1,9	1,3	-29,4
PA Trento	16,4	14,6	9,7	-4,9	5,5	4,2	2,8	-33,6
Veneto	16,7	13,6	10,1	-3,6	5,0	3,7	2,6	-28,1
Friuli VG	11,3	9,1	7,3	-1,8	3,4	2,5	2,0	-18,8
Liguria	15,8	13,3	10,2	-3,1	4,6	3,3	2,5	-23,7
Emilia R.	12,8	10,1	7,7	-2,4	3,8	2,5	1,9	-24,2
Toscana	19,8	15,5	12,0	-3,5	6,1	4,0	3,0	-23,9
Umbria	28,2	24,0	18,6	-5,4	9,7	7,2	5,5	-23,9
Marche	22,6	18,6	14,8	-3,8	7,3	5,2	4,2	-19,3
Lazio	24,3	20,3	16,1	-4,3	7,9	5,9	4,7	-21,2
Abruzzo	23,5	20,8	16,5	-4,3	7,5	5,8	4,6	-19,5
Molise	26,0	22,9	18,6	-4,3	8,2	6,4	5,4	-15,6
Campania	33,4	28,8	24,6	-4,2	11,9	9,0	7,7	-15,2
Puglia	27,6	23,0	19,2	-3,7	10,0	7,3	6,1	-16,8
Basilicata	26,7	23,5	19,4	-4,1	9,4	7,5	6,3	-15,9
Calabria	29,4	26,6	23,0	-3,5	10,3	8,0	7,0	-13,1
Sicilia	31,5	27,0	23,1	-4,0	11,0	8,3	6,9	-16,2
Sardegna	13,5	11,3	8,8	-2,5	4,4	3,2	2,6	-18,0
Italia	20,8	17,4	13,8	-3,6	6,8	5,0	3,9	-20,7
Nord	15,3	12,4	9,3	-3,1	4,7	3,3	2,4	-25,6
Centro	22,8	18,7	14,7	-4,0	7,4	5,3	4,1	-22,0
Sud	28,5	24,5	20,6	-3,9	10,0	7,5	6,3	-16,0

Key message

- L'obiettivo previsto dal PNCAR di **una riduzione del 10% del consumo di fluorochinoloni** nel periodo 2016-2020 è stato ampiamente raggiunto grazie alle misure restrittive di EMA e AIFA integrate da azioni locali.
- Rispetto al 2019 **in entrambi i gruppi** di popolazione si registra una **diminuzione nella prevalenza d'uso e dei consumi** attorno a valori del 20% **con un gradiente Nord-Sud** rilevato per entrambi gli indicatori.
- Nel confronto tra regioni si evidenziano significative differenze nell'uso di questi farmaci, con la **Campania** che mostra una **prevalenza d'uso** di oltre **tre volte superiore** a quella della **PA di Bolzano** (7,5% vs 2%), nelle donne tra 20 e 59 anni, e di circa **4 volte** nella popolazione over 75 (rispettivamente 24,6% e 5,8%).

Bibliografia

- Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(10):1431-43.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
- 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'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA). Antibiotici chinolonici e fluorochinolonic 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).

Parte 3

Acquisto privato di antibiotici di fascia A

Nel 2020 il consumo medio giornaliero di antibiotici di classe A acquistati privatamente dai cittadini è stato pari a 3,9 dosi ogni 1000 abitanti, ovvero il 22% del consumo totale di antibiotici, mentre la spesa *pro capite* è stata di 2,05 euro (122,4 milioni di euro), rappresentando il 15,5% della spesa complessiva degli antibiotici (Tabella 1.1) e l'8,0% dell'intera spesa privata dei farmaci di classe A (*Rapporto OsMed, 2020*).

Le regioni del Nord e del Sud hanno i consumi (rispettivamente 4,1 e 4,0 DDD/1000 ab *die*) e la spesa più elevati (2,11 e 2,08 euro *pro capite*), mentre il Centro registra i livelli più bassi (3,4 DDD/1000 ab *die* e 1,87 euro *pro capite*) (Tabella 3.1).

Confrontando il 2020 con il 2019, si osserva una lieve riduzione dell'acquisto privato in termini di consumi (-2,1%) e una stabilità nella spesa (+0,3%). I consumi diminuiscono in misura marcata al Nord (-12,2%) e lievemente al Centro (-1,5%), mentre aumentano al Sud (+20,8%) (Tabella 3.1). Simile andamento si osserva per la spesa: Nord -10,8%, Centro -2,2%, Sud +28,8%. Non si osservano grandi differenze tra le varie aree geografiche nella spesa e nei consumi di questi farmaci.

A livello nazionale l'acquisto privato rappresenta il 24% (nel 2019 era pari al 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 30,6% nelle regioni del Nord, per il 21,2% al Centro e per il 20,4% al Sud.

Le penicilline sono la categoria che ha registrato i maggiori consumi e spesa (2,2 DDD/1000 ab *die* e 0,93 euro *pro capite*), con valori più elevati al Nord (2,4 DDD/1000 ab *die* e 1,0 euro *pro capite*) rispetto al Centro (1,9 DDD/1000 ab *die* e 0,85 euro *pro capite*) e al Sud (2,1 DDD/1000 ab *die* e 0,87 euro *pro capite*) (Tabelle 3.2 e 3.3). All'interno di questa categoria le associazioni di penicilline inclusi inibitori delle beta-lattamasi, che comprendono amoxicillina/acido clavulanico, sono le molecole più utilizzate. Seguono i macrolidi, al secondo posto sia per consumi (0,7 DDD/1000 ab *die*) sia per spesa (0,34 euro *pro capite*) (Tabelle 3.2 e 3.3). Mentre per le associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi è stata registrata una riduzione nei consumi nel 2020 rispetto al 2019 (-8,0%), i macrolidi, i cui consumi sono dovuti per la maggior parte all'azitromicina (0,4 DDD/1000 ab *die*), hanno evidenziato un notevole incremento (+14,7%). Tale aumento è stato registrato prevalentemente al Sud (+41,0%) e al Centro (+14,6%), mentre i consumi rimangono pressoché stabili al Nord (-0,5%).

L'associazione amoxicillina/acido clavulanico risulta il primo farmaco sia in termini di consumo (1,5 DDD/1000 ab *die*) che di spesa (0,77 euro *pro capite*) (Tabella 3.4 e 3.5). La quota di acquisto privato di questo antibiotico rappresenta il 25,7% del suo consumo totale. Seguono nei consumi l'amoxicillina da sola e l'azitromicina che nel 2020 passa dalla quarta alla terza posizione con un incremento del 33,3% rispetto al 2019. Questo risultato è verosimilmente correlato ad alcune segnalazioni, non suffragate da sufficienti evidenze, circa la possibile azione dell'azitromicina nel modulare la risposta infiammatoria nei pazienti con malattie polmonari acute e di una sua ventilata efficacia, anche in associazione con l'idrossiclorochina, nella terapia in pazienti adulti con COVID-19 (*Gautret, 2020*). A partire dal 9 aprile 2020 è stata pubblicata la scheda informativa AIFA, poi aggiornata a maggio, relativa ad azitromicina in cui, dopo aver valutato le evidenze disponibili, si afferma che

l'uso di tale antibiotico per indicazioni diverse da quelle registrate doveva essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati e che gli usi non previsti dalle indicazioni non autorizzate e non raccomandati restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.

Tra i primi 10 principi attivi per consumo, oltre ai tre già citati, compaiono: un macrolide (claritromicina), due fluorochinoloni (ciprofloxacina e levofloxacina), una tetraciclina (doxiciclina), un derivato nitrofuranico (nitrofurantoina) e un'associazione di sulfonamidi con trimetoprim (trimetoprim/sulfametoxazolo) (Tabella 3.4).

Gli antibiotici che presentano una maggiore percentuale di consumi riferibili ad acquisto privato sono: nitrofurantoina (59,3% sul totale dei consumi), doxiciclina (52,9%) e amoxicillina (47,6%) (Tabella 3.4).

Per quanto riguarda la spesa, dopo l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, seguono a distanza la fosfomicina (0,25 euro *pro capite*) e l'azitromicina (0,24 euro *pro capite*) (Tabella 3.5).

Tabella 3.1 Indicatori di consumo (DDD/1000 *ab die*) e spesa (*pro capite*) di antibiotici sistemici (J01) nel 2020 acquistati privatamente dal cittadino

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 <i>ab die</i>	3,9	4,1	3,4	4,0
Δ % 2020-2019	-2,1	-12,2	-1,5	20,8
Spesa <i>pro capite</i>	2,05	2,11	1,87	2,08
Δ % 2020-2019	0,3	-10,8	-2,2	28,8

Tabella 3.2 Antibiotici sistemici (J01): consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 acquistati privatamente dal cittadino e confronto 2020-2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	0,2	14,5	0,2	-2,7	0,2	11,9	0,3	41,7
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	2,2	-10,8	2,4	-18,5	1,9	-12,1	2,1	5,2
Penicilline ad ampio spettro	0,7	-16,1	0,7	-22,7	0,4	-15,5	0,9	-7,3
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05	-51,0	<0,05	-61,3	<0,05	-50,6	<0,05	-38,9
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	<0,05	-25,4	<0,05	-44,0	<0,05	-33,1	<0,05	-9,5
Ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	1,5	-8,0	1,7	-16,5	1,5	-11,0	1,3	15,6
Altri antibatterici beta-lattamici	0,2	-16,5	0,2	-28,5	0,2	-17,6	0,2	10,2
Cefalosporine di prima generazione	<0,05	9,9	<0,05	-10,7	<0,05	12,8	<0,05	35,0
Cefalosporine di seconda generazione	<0,05	-34,5	<0,05	-47,8	<0,05	-33,9	<0,05	-12,6
Cefalosporine di terza generazione	0,1	-17,8	0,1	-27,7	0,1	-22,2	0,1	9,9
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	-6,3	<0,05	-18,4	<0,05	4,6	<0,05	-5,4
Sulfonamidi e trimetoprim	0,1	-12,4	0,1	-35,5	0,1	-14,5	0,2	24,0
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	0,7	15,1	0,7	-0,6	0,6	14,3	0,8	42,3
Macrolidi	0,7	14,7	0,7	-0,5	0,6	14,6	0,8	41,0
Lincosamidi	<0,05	39,7	<0,05	-8,0	<0,05	-3,7	<0,05	113,1
Antibatterici aminoglicosidici	<0,05	4,1	<0,05	-50,8	<0,05	-21,4	<0,05	55,6
Antibatterici chinolonici	0,2	-2,0	0,2	-19,0	0,2	-5,5	0,2	36,1
Fluorochinoloni	0,2	-1,4	0,2	-18,5	0,2	-4,9	0,2	36,7
Altri chinolonici		-100,0		-100,0		-100,0		-100,0
Altri antibatterici	0,2	84,3	0,3	80,0	0,2	81,0	0,2	95,5
Antibatterici glicopeptidici	<0,05	19,4	<0,05	-36,1	<0,05	31,1	<0,05	82,7
Derivati imidazolici	0,0	-8,3	0,0	-16,4	0,0	-5,4	<0,05	-1,3
Derivati nitrofuranci	0,1		0,1		0,1		0,1	
Altri antibatterici	0,1	4,7	0,1	-5,6	0,1	2,2	0,1	31,0
Totale	3,9	-2,1	4,1	-12,7	3,4	-2,9	4,0	18,7

Tabella 3.3 Spesa *pro capite* di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2020 acquistati privatamente dal cittadino e confronto 2020-2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	<0,05	14,6	<0,05	-2,7	<0,05	10,6	0,1	51,5
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	0,9	-9,4	1,0	-17,3	0,9	-12,6	0,9	8,9
Penicilline ad ampio spettro	0,1	-16,8	0,1	-24,2	0,1	-16,9	0,2	-7,4
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05	-50,8	<0,05	-61,2	<0,05	-50,5	<0,05	-38,7
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	<0,05	-32,3	<0,05	-48,7	<0,05	-49,1	<0,05	-12,8
Ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	0,8	-7,1	0,9	-15,4	0,8	-11,1	0,7	15,7
Altri antibatterici beta-lattamici	0,2	-9,3	0,2	-20,7	0,2	-15,7	0,3	15,0
Cefalosporine di prima generazione	<0,05	8,1	<0,05	-10,6	<0,05	5,7	<0,05	32,2
Cefalosporine di seconda generazione	<0,05	-35,2	<0,05	-48,5	<0,05	-36,7	<0,05	-13,2
Cefalosporine di terza generazione	0,2	-9,2	0,2	-19,4	0,1	-18,2	0,2	15,4
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	-6,0	<0,05	-18,6	<0,05	6,4	<0,05	-7,7
Sulfonamidi e trimetoprim	<0,05	-10,6	<0,05	-34,7	0,0	-13,3	<0,05	23,7
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	0,4	20,7	0,3	2,2	0,3	16,3	0,4	54,3
Macrolidi	0,3	19,6	0,3	2,8	0,3	17,4	0,4	49,9
Lincosamidi	<0,05	43,2	<0,05	-14,2	<0,05	-5,5	<0,05	120,4
Antibatterici aminoglicosidici	<0,05	51,7	<0,05	-49,8	<0,05	-24,8	<0,05	133,8
Antibatterici chinolonici	0,1	1,3	0,1	-18,1	0,1	-3,3	0,1	53,4
Fluorochinoloni	0,1	1,5	0,1	-18,0	0,1	-3,0	0,1	53,7
Altri chinolonici		-100,0		-100,0		-100,0		-100,0
Altri antibatterici	0,3	21,8	0,3	11,1	0,3	17,9	0,3	51,8
Antibatterici glicopeptidici	<0,05	20,1	<0,05	-36,7	<0,05	48,0	<0,05	73,6
Derivati imidazolici	<0,05	-8,0	<0,05	-16,2	<0,05	-5,1	<0,05	-1,1
Derivati nitrofuranci	<0,05		0,1		<0,05		<0,05	
Altri antibatterici	0,3	6,3	0,3	-4,6	0,3	2,0	0,2	38,4
Totale	2,1	0,3	2,1	-11,4	1,9	-3,7	2,1	26,5

Tabella 3.4 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/1000 ab *die*) per area geografica nel 2020 (acquisto privato del cittadino)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	$\Delta\%$ 20-19	Nord	Centro	Sud	%* acquisto privato
amoxicillina/ acido clavulanico	ass. penicilline, incl. inibitori delle beta- lattamasi	1,5	-6,3	1,7	1,5	1,3	25,7
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,7	-16,0	0,7	0,4	0,8	47,6
azitromicina	macrolidi	0,4	33,3	0,4	0,4	0,5	25,4
claritromicina	macrolidi	0,2	-23,6	0,2	0,2	0,3	14,5
doxiciclina	tetracicline	0,2	14,6	0,1	0,2	0,3	52,9
fosfomicina	altri antibatterici	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	26,8
trimetoprim/ sulfametoxazolo	ass. sulfonamidi con trimetoprim, incl. i derivati	0,1	-12,4	0,1	0,1	0,2	25,4
nitrofurantoina	derivati nitrofuranici	0,1	-	0,1	0,1	0,1	59,3
ciprofloxacina	fluorochinoloni	<0,05	4,4	<0,05	<0,05	0,1	13,0
levofloxacina	fluorochinoloni	<0,05	-7,1	0,1	<0,05	<0,05	9,9

* % 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 2020 (acquisto privato del cittadino)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Δ% 20-19	Nord	Centro	Sud	% acquisto privato*
amoxicillina/ acido clavulanico	ass. penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	0,8	-7,1	0,8	0,8	0,7	25,5
fosfomicina	altri antibatterici	0,3	6,5	0,3	0,3	0,2	24,7
azitromicina	macrolidi	0,2	58,5	0,2	0,2	0,3	24,1
amoxicillina	penicilline ad ampio spettro	0,1	-16,9	0,1	0,1	0,2	47,2
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	0,1	17,7	0,1	0,1	0,1	8,5
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,1	4,2	0,1	0,1	0,1	12,9
claritromicina	macrolidi	0,1	-27,3	0,1	0,1	0,1	14,1
cefixima	cefalosporine di terza generazione	0,1	-15,5	0,1	0,1	0,1	8,9
levofloxacina	fluorochinoloni	<0,05	-2,1	<0,05	<0,05	0,1	8,0
nitrofurantoina	derivati nitrofuranici	<0,05	-	0,1	<0,05	<0,05	60,6

* % calcolata sulla spesa totale della molecola (convenzionata, acquisto privato e acquisti diretti)

Classificazione AWARe

Access

Watch

Reserve

Key message

- **L'acquisto privato** di antibiotici di fascia A ha costituito quasi **un quarto dei consumi** di antibiotici a livello territoriale nell'anno 2020.
- Si **registra una riduzione dei consumi** di antibiotici di fascia A acquistati a carico del cittadino, sebbene di minore entità rispetto a quella osservata per i farmaci erogati a carico del SSN.
- Se si osservano gli andamenti nelle aree geografiche i consumi diminuiscono al Nord e al Centro, mentre crescono al Sud e si registra il medesimo trend per la spesa.
- **L'amoxicillina/acido clavulanico** è il farmaco **più utilizzato** con 1,5 DDD/1000 ab *die* e la quota di acquisto privato di questo antibiotico rappresenta circa un quarto del suo consumo totale.
- **L'azitromicina**, che nel 2020 passa dalla quarta alla terza posizione nella lista dei primi dieci principi attivi per consumo, ha **registrato un incremento** del 33,3% rispetto al 2019. Tale aumento è da attribuirsi principalmente all'uso non appropriato di tale antibiotico nei pazienti con COVID-19.
- È **importante monitorare e promuovere anche l'appropriatezza** dell'acquisto privato e studiarne i determinanti, considerando che tale componente di consumo non rappresenta una quota trascurabile.

Bibliografia

- 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.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.

Parte 4

Prescrizione di antibiotici ad uso non sistemico

Gli antibiotici ad uso non sistemico comprendono un'ampia gamma di farmaci che vengono utilizzati in ambito dermatologico, ad esempio nel trattamento topico dell'acne o di infezioni cutanee che possono anche verificarsi come complicazioni di patologie cutanee di tipo infiammatorio/autoimmune, nel trattamento delle infezioni oculari, intestinali e ginecologiche.

Nel 2020 il consumo degli antibiotici ad uso non sistemico si è ridotto del 6,1% rispetto all'anno precedente registrando un valore pari a 24,8 DDD/1000 abitanti *die* e una spesa di 456 milioni di euro (Tabella 4.1). Tra le diverse aree geografiche non vi sono marcate differenze in termini di consumo, con un maggior utilizzo nelle regioni del Centro (26,8 DDD) in confronto a quelle del Nord (24,3 DDD) e del Sud Italia (24,2 DDD). A livello regionale il consumo passa da un minimo di 19,3 DDD in Valle d'Aosta alle 27,6 DDD del Lazio; in entrambe nel 2020 vi è stata una riduzione rispettivamente del 12,1% e del 7,9%, mentre in Umbria si registra il maggiore aumento (+18,8%) (Tabella 4.2). In media, la spesa per ogni cittadino italiano è stata di 7,64 euro, con una diminuzione del 3,5% rispetto all'anno precedente, che raggiunge il -9,2% al Nord, mentre al Sud è in aumento del +4%. Il Centro registra il valore più elevato di spesa rispetto alla media nazionale con 8,28 euro *pro capite* in leggera riduzione rispetto al 2019.

Gli antibiotici ad uso non sistemico registrano i maggiori livelli di consumo a livello territoriale (90,6%) rispetto alle strutture sanitarie pubbliche, e i medicinali di fascia C sono in particolare quelli più utilizzati (16,4 DDD/1000 ab *die* su un totale di 24,8 DDD/1000 ab *die*). Si stima che ogni anno 24,6 persone su 1.000 sviluppino un'infezione della cute e degli annessi cutanei (SIMG, 2017). Più dell'80% dei consumi infatti sono riferibili ad uso dermatologico (14,3 DDD/1000 ab *die*) e oftalmologico (6,2 DDD/1000 ab *die*); seguono i consumi di antibiotici per uso intestinale, otologico, ginecologico e infine di preparazioni nasali per uso topico (rispettivamente 2,2; 1,1; 0,9 e 0,2 DDD/1000 ab *die*). Gli antibiotici che agiscono a livello dermatologico, con 8,7 DDD/1000 ab *die*, sono la categoria a maggior utilizzo e rappresentano un terzo del totale degli antibiotici ad uso non sistemico. Gli agenti eziologici più frequentemente implicati nelle infezioni cutanee batteriche sono rappresentati da cocchi Gram-positivi; in particolare, lo *Staphylococcus aureus*, coinvolto in circa il 40% dei casi di infezione batterica cutanea spesso meticillino-resistente, e lo *Streptococcus pyogenes*. Il riconoscimento del tipo di lesioni e della loro localizzazione agevola la diagnosi precoce delle infezioni batteriche cutanee che è fondamentale per individuare la terapia adeguata.

L'utilizzo degli antibiotici dermatologici si è mantenuto abbastanza stabile negli ultimi sette anni, e circa l'83% delle dosi sono relative a farmaci acquistati dal cittadino (56,0% farmaci di fascia C e 26,7% prodotti da banco) mentre il 17,3% si riferisce a specialità acquistate dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 4.3 e Figura 4.1). A seguire troviamo la categoria degli antibiotici a uso dermatologico in associazione a corticosteroidi con 4,5 DDD, rappresentati esclusivamente dall'associazione gentamicina/betametasona (Tabella 4.6), in leggero aumento rispetto al 2019 (+1,0%) e per la quasi totalità (94,9%) acquistati direttamente dai cittadini. Al terzo posto si collocano gli antibiotici e corticosteroidi a uso oftalmologico (3,1 DDD); anche per questa categoria la maggior quota di consumo (94,9%) è a carico del cittadino laddove solo il 5,1% è acquistato attraverso le strutture pubbliche (Tabella 4.3). Le infezioni dell'occhio sono un problema comune nelle cure primarie e condizioni come cheratiti corneali o congiuntiviti sono tra le più comuni, quest'ultima anche

nei bambini (Watson, 2018). I batteri comunemente implicati nelle infezioni a livello oculare sono *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e anche in questo caso è opportuno effettuare una diagnosi rapida così da iniziare un trattamento appropriato. Da sottolineare infine che l'unica categoria che viene erogata quasi interamente a carico del SSN (99% del totale) è quella degli antibiotici intestinali.

Tabella 4.1 Indicatori di consumo e spesa di antibiotici ad uso non sistemico nel 2020 (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab die	24,8	24,3	26,8	24,2
Δ% 2020-2019	-6,1	-10,7	-4,1	0,1
Spesa pro capite	7,64	7,09	8,28	8,03
Δ% 2020-2019	-3,5	-9,2	-2,2	4,0

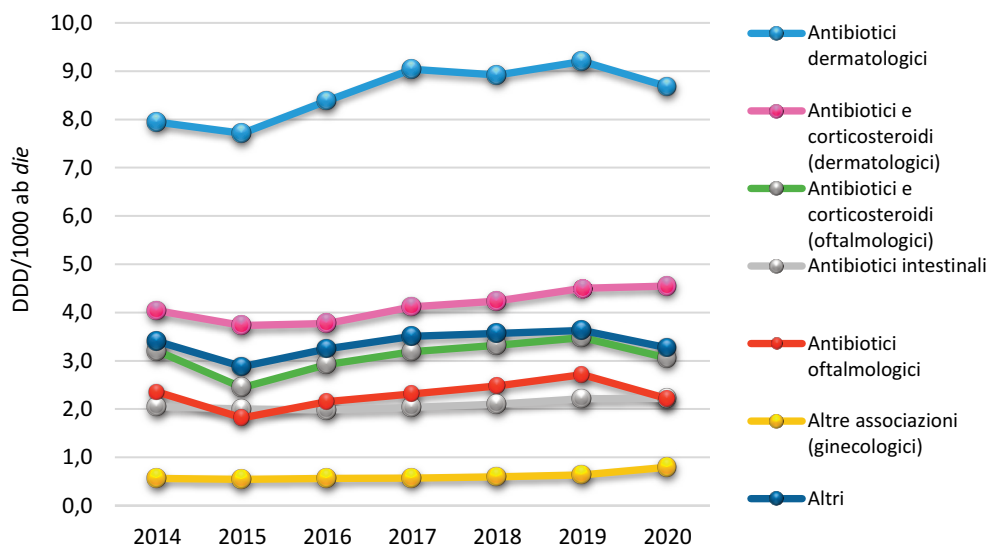
Tabella 4.2 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab die) e della spesa pro capite degli antibiotici ad uso non sistemico (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Regioni	DDD/1000 ab die	Δ% 20-19	Spesa pro capite	Δ% 20-19
Piemonte	23,0	-9,0	7,24	-7,9
Valle d'Aosta	19,3	-12,1	6,64	-9,6
Lombardia	24,0	-11,3	6,97	-9,9
PA Bolzano	19,5	-12,7	4,43	-12,1
PA Trento	26,2	-11,4	6,73	-6,8
Veneto	26,0	-10,9	6,78	-10,2
Friuli VG	21,8	-8,5	6,45	-4,4
Liguria	27,0	-12,0	8,61	-8,7
Emilia R.	24,9	-10,3	7,49	-9,2
Toscana	27,2	-7,0	7,83	-7,9
Umbria	23,7	18,8	7,11	19,3
Marche	24,5	11,9	7,66	19,0
Lazio	27,6	-7,9	8,95	-4,9
Abruzzo	25,8	-8,0	7,73	-6,5
Molise	22,4	-6,6	6,65	-5,9
Campania	25,0	5,6	8,95	11,7
Puglia	24,4	-7,5	8,22	-5,4
Basilicata	22,1	-5,3	7,69	-5,0
Calabria	22,4	0,0	7,82	4,5
Sicilia	24,7	8,7	7,56	14,7
Sardegna	21,2	-10,4	6,90	-9,6
Italia	24,8	-6,1	7,64	-3,5
Nord	24,3	-10,7	7,09	-9,2
Centro	26,8	-4,1	8,28	-2,2
Sud	24,2	0,1	8,03	4,0

Tabella 4.3 Consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici ad uso non sistemico per fascia di rimborsabilità e categoria terapeutica nel 2020 (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Sottogruppo	Territoriale			Strutture pubbliche n (%)	Totale
	Fascia A n (%)	Fascia C n (%)	Auto- medicazione n (%)		
Antibiotici dermatologici	-	4,9 (56,0)	2,3 (26,7)	1,5 (17,3)	8,7
Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	-	4,3 (94,9)	-	0,2 (5,1)	4,5
Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	-	2,9 (94,9)	-	0,2 (5,1)	3,1
Antibiotici intestinali	2,0 (90,4)	<0,05 (1,0)	-	0,2 (8,6)	2,2
Antibiotici oftalmologici	-	2,1 (93,8)	-	0,1 (6,2)	2,2
Altre associazioni (ginecologici)	-	-	0,8 (99,9)	<0,05 (0,1)	0,8
Antibiotici oftalmologici (fluorochinoloni)	-	0,6 (88,3)	-	0,1 (11,7)	0,7
Altre associazioni (dermatologici)	-	0,4 (63,6)	0,2 (36,0)	<0,05 (0,4)	0,6
Antibiotici otologici	-	<0,05 (1,9)	0,6 (97,2)	<0,05 (0,9)	0,6
Preparati anti-acne per uso topico	-	0,5 (100,0)	-	-	0,5
Antibiotici e corticosteroidi (otologici)	-	0,5 (99,1)	-	<0,05 (0,9)	0,5
Preparazioni nasali per uso topico	-	0,1 (88,8)	-	<0,05 (11,2)	0,1
Antibiotici e decongestionanti (oftalmologici)	-	-	0,1 (99,8)	<0,05 (0,2)	0,1
Antibiotici, corticosteroidi e decongestionanti (oftalmologici)	-	0,1 (98,9)	-	<0,05 (1,1)	0,1
Antibiotici ginecologici	-	<0,05 (67,9)	<0,05 (30,3)	<0,05 (1,7)	0,1
Totale	2,0 (8,1)	16,4 (66,1)	4,1 (16,4)	2,3 (9,4)	24,8

Figura 4.1 Andamento temporale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici ad uso non sistemico nel periodo 2014-2020 per categoria (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche)



Come già evidenziato in precedenza, gli antibiotici ad uso non sistemico sono principalmente classificati in fascia C. Infatti, nel 2020 le specialità di fascia C (comprehensive anche di quelle acquistate dalle strutture sanitarie pubbliche) hanno costituito il 71% del consumo (17,6 DDD) in riduzione dell'8,8% in confronto al 2019 (Tabella 4.4). I farmaci da banco rendono conto del 20,2% (+1,5% rispetto al 2019) mentre le restanti 2,2 DDD (attribuibili interamente agli antibiotici intestinali) si riferiscono a specialità di classe A. Tra i farmaci di classe C gli antibiotici ginecologici sono la categoria con aumenti importanti (+28,0%), mentre i fluorochinoloni utilizzati in ambito oftalmologico, gli antibiotici oftalmologici da soli e in associazione a corticosteroidi fanno registrare una contrazione del consumo rispettivamente del 23,0%, 18,4% e 12,2% (Tabella 4.4). Per quanto concerne i prodotti da banco, oltre la metà dell'uso è costituito dagli antibiotici dermatologici (3,2 DDD) stabile in confronto al 2019, seguiti dalle altre associazioni ginecologiche (0,8 DDD) e dagli antibiotici otologici (0,6 DDD). I preparati anti-acne, gli antibiotici e i corticosteroidi in associazione utilizzati per le infezioni e le infiammazioni dei canali uditivi e le preparazioni nasali sono classificati esclusivamente in fascia C e il loro consumo, nel 2020, è aumentato rispetto al 2019 dell'1,8% per i preparati anti-acne e ridotto del 10,0% e del 18,3% per le altre due categorie rispettivamente (Tabella 4.4).

Gli antibiotici intestinali (classificati quasi totalmente in fascia A) si collocano, con 1,83 euro *pro capite*, al primo posto in termini di spesa, seguiti dagli antibiotici in associazione con i corticosteroidi e dagli antibiotici da soli (entrambe le categorie utilizzate in dermatologia) con una spesa di 1,34 euro e 1,24 euro rispettivamente. Gli antibiotici intestinali e l'associazione antibiotici e corticosteroidi fanno registrare un aumento di spesa, rispetto al

2019, rispettivamente dello 0,7% e 4,9%; al contrario gli antibiotici dermatologici si riducono del 6,6%. Importanti variazioni si riscontrano anche per le altre associazioni ad uso ginecologico (+24,0%) e per i fluorochinoloni utilizzati in ambito oftalmologico (-22,4%) (Tabella 4.5).

Tabella 4.4 Consumo (DDD/1000 ab *d/ie*) di antibiotici sistemici per fascia di rimborsabilità e categoria (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Sottogruppo	Fascia di rimborsabilità							
	A	Δ% 20-19	C	Δ% 20-19	Auto- medicazione	Δ% 20-19	Totale	Δ% 20-19
Antibiotici dermatologici	-	-	5,5	-8,8	3,2	0,2	8,7	-5,7
Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	-	-	4,5	1,0	-	-	4,5	1,0
Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	-	-	3,1	-12,2	-	-	3,1	-12,2
Antibiotici intestinali	2,2	0,7	-	-	<0,05	-0,1	2,2	-18,2
Antibiotici oftalmologici	-	-	2,2	-18,4	-	-	2,2	-18,4
Altre associazioni (ginecologici)	-	-	-	-	0,8	25,4	0,8	25,4
Antibiotici oftalmologici (fluorochinoloni)	-	-	0,7	-23,0	-	-	0,7	-23,0
Altre associazioni (dermatologici)	-	-	0,4	3,8	0,2	16,8	0,6	8,1
Antibiotici otologici	-	-	<0,05	-32,0	0,6	-16,0	0,6	-16,4
Preparati anti-acne per uso topico	-	-	0,5	1,8	-	-	0,5	1,8
Antibiotici e corticosteroidi (otologici)	-	-	0,5	-10,0	-	-	0,5	-10,0
Preparazioni nasali per uso topico	-	-	0,1	-18,3	-	-	0,1	-18,3
Antibiotici e decongestionanti (oftalmologici)	-	-	-	-	0,1	-3,4	0,1	-3,4
Antibiotici, corticosteroidi e decongestionanti (oftalmologici)	-	-	0,1	-11,1	-	-	0,1	-11,1
Antibiotici ginecologici	-	-	<0,05	28,0	<0,05	-20,9	0,1	7,0
Totale	2,2	0,7	17,6	-8,8	5,0	1,5	24,8	-6,1

Tabella 4.5 Spesa di antibiotici ad uso non sistemico per fascia di rimborsabilità e categoria terapeutica (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Sottogruppo	Fascia di rimborsabilità						
	A	Δ% 20-19	C	Δ% 20-19	Auto- medicazione	Δ% 20-19	Totale
Antibiotici intestinali	1,79	1,9	0,03	-38,0	-	1,83	0,7
Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	-	-	1,34	4,9	-	1,34	4,9
Antibiotici dermatologici	-	-	0,68	-6,7	0,56	1,24	-6,6
Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	-	-	1,11	-9,5	-	1,11	-9,5
Antibiotici oftalmologici	-	-	0,55	-17,3	-	0,55	-17,3
Altre associazioni (ginecologici)	-	-	-	-	0,36	0,36	24,0
Antibiotici e corticosteroidi (otologici)	-	-	0,29	-6,7	-	0,29	-6,7
Antibiotici oftalmologici (fluorochinoloni)	-	-	0,27	-22,4	-	0,27	-22,4
Altre associazioni (dermatologici)	-	-	0,14	5,2	0,07	0,21	13,9
Preparati anti-acne per uso topico	-	-	0,19	2,4	-	0,19	2,4
Antibiotici otologici	-	-	0,01	-31,7	0,10	0,11	-17,1
Antibiotici ginecologici	-	-	0,06	-0,7	0,01	0,07	-3,9
Antibiotici, corticosteroidi e decongestionanti (oftalmologici)	-	-	0,04	-10,0	-	0,04	-10,0
Preparazioni nasali per uso topico	-	-	0,02	-7,8	-	0,02	-7,8
Antibiotici e decongestionanti (oftalmologici)	-	-	-	-	0,01	0,01	-3,1
Totale	1,79	1,9	4,72	-6,6	1,10	7,62	-3,5

A livello territoriale non emergono differenze significative per quanto riguarda gli antibiotici dermatologici, con le regioni del Nord e Centro che registrano un consumo di poco superiore a 9 DDD/1000 abitanti *die* e quelle del Sud un livello inferiore (7,2 DDD) e, a differenza delle altre due aree geografiche, fanno rilevare un aumento dell'1,9% in confronto al 2019. Le prime tre sostanze appartenenti al gruppo degli antibiotici ad uso dermatologico (gentamicina, clortetraciclina e sulfadiazina argantica) tengono conto dell'80,5% del consumo ma, mentre per le prime due si rileva una riduzione del consumo in confronto all'anno precedente pari a -6,6% e -11,3% rispettivamente, la sulfadiazina argantica mostra un aumento del 6,7% con un *range* che passa da +1,0% del Nord a +13,2% nelle regioni del Sud (Tabella 4.6).

Anche per le associazioni tra antibiotici e corticosteroidi utilizzate in ambito dermatologico i consumi sono simili tra Nord, Centro e Sud (da 4,1 a 4,9 DDD) ma, mentre nelle regioni al Nord vi è stata una riduzione del 2,8%, al Centro e al Sud sono stati osservati aumenti rispettivamente del 2,4% e del 5,2%. L'associazione gentamicina/betametasona è la prima sostanza in termini di consumo (4,2 DDD/1000 abitanti *die* e +1,1% rispetto al 2019) e rappresenta circa il 95% del totale della categoria. A livello territoriale si nota una riduzione dei consumi del 2,5% al Nord; al contrario al Centro e in particolare al Sud vi è un aumento rispettivamente del 2,7% e del 5,0%.

Per quanto riguarda le associazioni tra antibiotici e corticosteroidi in ambito oftalmologico non vi sono differenze territoriali con valori compresi tra 2,8 e 3,3 DDD ma, in questo caso, si assiste a una riduzione generalizzata dei consumi (Nord -16,3%, Centro -9,7% e Sud -8,4%). Questo andamento è determinato dall'associazione desametasona/tobramicina che rappresenta circa la metà dei consumi della categoria e mostra una contrazione del 12,3%, con valori oscillanti dal -9,6% del Sud al -14,9% al Nord.

Sono bensì stabili i consumi degli antibiotici intestinali (2,2 DDD/1000 abitanti *die*), con il Sud che mostra un dato superiore di circa il 40% a quello del Nord (2,6 vs 1,9 DDD/1000 abitanti *die*) e un aumento del 5,4% in confronto al 2019. La quasi totalità del consumo di questa categoria è rappresentato dalla rifaximina.

Tabella 4.6 Consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici ad uso non sistemico per area geografica e categoria (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Sottogruppo/sostanza	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Antibiotici dermatologici	8,7	-5,7	9,4	-10,4	9,3	-2,7	7,2	1,9
gentamicina	3,0	-6,6	3,4	-8,7	3,2	-6,9	2,3	-1,7
clortetraciclina	2,0	-11,3	2,7	-16,6	1,6	-6,3	1,3	4,8
sulfadiazina argentica	2,0	6,7	1,6	1,0	3,0	7,5	2,0	13,2
Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	4,5	1,0	4,1	-2,8	4,9	2,4	4,9	5,2
gentamicina/betametazone	4,2	1,1	3,9	-2,5	4,5	2,7	4,5	5,0
beclometasone/neomicina	0,1	-5,1	0,1	-14,9	0,1	-3,0	0,1	1,5
triamcinolone/clortetraciclina	0,1	-0,9	0,1	-8,4	0,1	0,7	0,1	6,9
Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	3,1	-12,2	2,8	-16,3	3,3	-9,7	3,3	-8,4
desametazone/tobramicina	1,4	-12,3	1,3	-14,9	1,5	-11,3	1,6	-9,6
betametazone/cloramfenicolo	0,8	-9,8	0,8	-14,0	0,9	-8,7	0,9	-4,9
desametazone/netilmicina	0,5	-19,5	0,5	-24,4	0,5	-12,5	0,5	-14,9
Antibiotici intestinali	2,2	0,1	1,9	-4,4	2,5	-0,2	2,6	5,4
rifaximina	2,2	0,8	1,8	-3,6	2,4	0,8	2,6	5,8
bacitracina/neomicina	<0,05	-38,3	<0,05	-45,6	<0,05	-42,0	<0,05	-23,7
paromomicina	<0,05	-15,7	<0,05	-17,8	<0,05	-15,0	<0,05	-6,7
Antibiotici oftalmologici	2,2	-18,4	2,2	-21,9	2,7	-16,4	2,0	-13,9
tobramicina	1,3	-19,6	1,4	-22,6	1,5	-16,6	1,0	-16,0
cloramfenicolo/colistimetato/tetraciclina	0,3	5,4	0,3	0,6	0,4	6,9	0,3	13,2
tetraciclina/sulfametiltiazolo	0,2	-2,3	0,1	-7,1	0,3	-8,3	0,4	3,4
Altre associazioni (ginecologici)	0,8	25,4	0,8	19,1	0,8	31,7	0,8	30,4
clotrimazolo/metronidazolo	0,8	25,4	0,8	19,1	0,8	31,7	0,8	30,4

continua

segue Tabella 4.6

Sottogruppo/sostanza	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Antibiotici oftalmologici (fluorochinoloni)	0,7	-23,0	0,7	-25,0	0,8	-15,4	0,6	-24,7
ofloxacin	0,5	-17,4	0,5	-20,8	0,5	-11,8	0,4	-14,6
levofloxacin	0,2	-38,8	0,1	-38,3	0,2	-27,2	0,2	-45,6
moxifloxacin	<0,05	-18,7	<0,05	-26,6	0,1	-14,3	<0,05	-0,6
Altre associazioni (dermatologici)	0,6	8,1	0,4	-0,1	0,6	0,3	0,9	18,3
cloramfenicolo/collagenasi	0,3	6,6	0,2	-3,8	0,3	-1,0	0,5	15,4
clostebol/neomicina	0,2	16,8	0,2	5,7	0,2	20,6	0,3	29,5
gentamicina/catalasi	0,1	-6,1	<0,05	-9,1	0,1	-18,1	0,1	7,8
Antibiotici otologici	0,6	-16,4	0,7	-19,6	0,5	-14,9	0,6	-11,5
polimixina b/neomicina/lidocaina	0,6	-16,0	0,6	-19,4	0,5	-14,2	0,6	-11,1
Preparati anti-acne per uso topico	0,5	1,8	0,5	-7,7	0,5	2,2	0,5	18,3
clindamicina	0,2	19,2	0,2	9,3	0,2	20,1	0,2	33,4
clindamicina/benzoilperossido	0,1	12,5	0,1	3,2	0,1	12,0	0,1	32,1
eritromicina	0,1	5,8	0,1	-3,1	0,1	5,9	0,1	18,0
Antibiotici e corticosteroidi (otologici)	0,5	-10,0	0,5	-15,1	0,5	-8,2	0,5	-2,6
fluocinolone/neomicina	0,2	-5,4	0,2	-10,5	0,2	-4,0	0,2	1,7
desametasone/tobramicina	0,2	-11,1	0,2	-16,3	0,2	-6,8	0,2	-5,1
ciprofloxacina/fluocinolone	0,1	-13,4	0,1	-19,2	0,1	-11,5	<0,05	-3,9
Preparazioni nasali per uso topico	0,1	-18,3	0,1	-15,7	0,2	-20,4	0,1	-19,7
tirotricina	0,1	-29,8	<0,05	-33,2	0,2	-25,2	<0,05	-35,5
mupirocina	0,1	-0,6	0,1	-1,7	0,1	-6,8	<0,05	13,2
Antibiotici e decongestionanti (oftalmologici)	0,1	-3,4	0,2	-4,3	0,1	-7,1	0,1	5,1
ammonio cloruro/zinco fenolsolfonato/ sulfacetamide/nafazolina/lidocaina	0,1	-3,4	0,2	-4,3	0,1	-7,1	0,1	5,1

continua

segue Tabella 4.6

Sottogruppo/sostanza	Italia	$\Delta\%$ 20-19	Nord	$\Delta\%$ 20-19	Centro	$\Delta\%$ 20-19	Sud	$\Delta\%$ 20-19
Antibiotici, corticosteroidi e decongestionanti (oftalmologici)	0,1	-11,1	0,1	-7,5	0,1	-3,8	0,1	-16,3
betametasone/nafazolina/tetraciclina	<0,05	-18,6	<0,05	-12,3	<0,05	-8,8	0,1	-24,4
Antibiotici ginecologici	0,1	7,0	0,1	-10,4	0,1	7,3	0,1	33,4
metronidazolo	<0,05	-20,9	<0,05	-23,1	<0,05	-17,4	<0,05	-20,3
meclociclina	<0,05	476,0	<0,05	264,0	<0,05	388,9	<0,05	739,4
Totale	24,8	-6,1	24,3	-10,7	26,8	-4,1	24,2	0,1

La spesa per antibiotici intestinali è superiore di oltre il 40% nelle regioni del Centro e Sud Italia (rispettivamente 2,11 e 2,21 euro *pro capite*) rispetto a quelle del Nord (1,49 euro). Tale indicatore è in riduzione, in confronto all'anno precedente, al Nord (-7,2%) mentre è in aumento del 10,4% al Sud e stabile nelle regioni del Centro (Tabella 4.7). La rifaximina tiene conto di circa il 95% della spesa della categoria e registra un aumento al Centro (+2,9%) e soprattutto al Sud (+11,7%) e una riduzione al Nord (-5,9%).

Al secondo posto, con 1,34 euro *pro capite*, si collocano gli antibiotici in associazione a corticosteroidi utilizzati in ambito dermatologico. Tra le diverse aree geografiche si passa da un minimo di 1,22 euro al Nord al 1,45 euro al Sud (una differenza di circa del 20%), in questa area si registra anche la maggiore variazione (+9,6%) in confronto all'anno precedente. L'associazione gentamicina/betametasona con 1,26 euro *pro capite* è la sostanza a maggior spesa e rappresenta da sola circa il 95% della categoria, seguita con livelli decisamente inferiori dalle associazioni cloramfenicolo/idrocortisone e triamcinolone/clortetraciclina (rispettivamente 0,03 e 0,02 euro *pro capite*).

Nel 2020 si è ridotta del 6,6% la spesa per antibiotici dermatologici ma, mentre al Sud è rimasta sostanziale stabile (-0,6%), al Centro (-4,2%) e soprattutto al Nord (-10,7%) si registra una marcata contrazione. La gentamicina è la sostanza più utilizzata in tutte le aree, anche se registra una riduzione del 3,7% in confronto al 2019, mentre rimane stabile la spesa della sulfadiazina argentica e aumenta del 2,0% quella dell'associazione sulfadiazina argentica/acido ialuronico (farmaco ad azione cicatrizzante utilizzato nel trattamento locale di piaghe, ustioni, ulcere e lesioni dermatologiche suscettibili a infezioni batteriche).

Importanti riduzioni riguardano gli antibiotici oftalmologici (-21,4% Nord, -14,4% Centro e -11,9% Sud) e, tra questi, in particolare la tobramicina (-17,7%), i fluorochinoloni utilizzati in ambito oftalmologico (-26,4% Nord, -13,8% Centro e -21,2% Sud) e gli otologici (-20,1% Nord, -16,1% Centro e -12,4% Sud), con l'associazione polimixina B/neomicina/lidocaina che fa rilevare una riduzione del 15,8%. Al contrario, le associazioni ginecologiche registrano importanti aumenti in tutte le macro aree (+17,7% Nord, +30,1% Centro e +28,8% Sud).

Tabella 4.7 Spesa per antibiotici ad uso non sistemico per area geografica e categoria terapeutica (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Sottogruppo/sostanza	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Antibiotici intestinali	1,85	0,8	1,49	-7,2	2,11	0,1	2,21	10,4
rifaximina	1,75	2,5	1,40	-5,9	1,95	2,9	2,12	11,7
bacitracina/neomicina	0,03	-38,0	0,03	-45,3	0,05	-41,8	0,04	-23,3
vancomicina	0,03	-10,5	0,02	-10,4	0,05	-14,9	0,02	-4,0
Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	1,34	4,9	1,22	0,6	1,43	6,3	1,45	9,6
gentamicina/betametazone	1,26	4,9	1,16	0,9	1,33	6,4	1,34	9,4
cloramfenicolo/idrocortisone	0,03	10,5	0,01	-1,0	0,04	9,4	0,03	19,7
triamcinolone/clortetraciclina	0,02	-0,2	0,01	-7,5	0,02	1,7	0,02	6,9
Antibiotici dermatologici	1,24	-6,6	1,31	-10,7	1,33	-4,2	1,08	-0,6
gentamicina	0,38	-3,7	0,42	-6,3	0,41	-3,7	0,29	2,3
sulfadiazina argentica	0,22	-0,9	0,20	-8,7	0,32	3,1	0,20	8,0
sulfadiazina argentica/acido ialuronico	0,20	2,0	0,17	-3,8	0,18	1,9	0,25	8,5
Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	1,11	-9,5	1,05	-13,0	1,17	-9,4	1,17	-4,7
desametazone/tobramicina	0,43	-8,7	0,39	-9,0	0,45	-13,6	0,48	-5,2
betametazone/cloramfenicolo	0,38	-7,4	0,35	-11,7	0,40	-7,2	0,40	-1,4
desametazone/netilmicina	0,22	-16,0	0,24	-21,1	0,21	-9,4	0,22	-10,9
Antibiotici oftalmologici	0,55	-17,3	0,56	-21,4	0,64	-14,4	0,47	-11,9
tobramicina	0,32	-17,7	0,36	-20,8	0,38	-14,9	0,24	-13,2
cloramfenicolo/colistimetato/tetraciclina	0,08	8,1	0,08	2,5	0,09	11,3	0,07	15,6
tetraciclina/sulfametiltiazolo	0,04	-1,3	0,02	-7,1	0,06	-8,1	0,07	5,5
Altre associazioni (ginecologici)	0,36	24,0	0,33	17,7	0,37	30,1	0,39	28,8
clotrimazolo/metronidazolo	0,36	24,0	0,33	17,7	0,37	30,1	0,39	28,8

continua

segue Tabella 4.7

Sottogruppo/sostanza	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Antibiotici e corticosteroidi (otologici)	0,29	-6,7	0,30	-12,1	0,30	-3,6	0,27	0,9
desametasone/tobramicina	0,20	-5,1	0,20	-10,8	0,20	-0,4	0,18	2,1
fluocinolone/neomicina	0,04	-5,0	0,04	-10,1	0,04	-3,7	0,04	1,9
ciprofloxacina/fluocinolone	0,03	-13,1	0,03	-18,9	0,04	-11,2	0,03	-3,6
Antibiotici oftalmologici (fluorochinoloni)	0,27	-22,4	0,28	-26,4	0,29	-13,8	0,24	-21,2
ofloxacina	0,13	-21,5	0,14	-25,9	0,12	-18,9	0,10	-13,8
levofloxacina	0,11	-26,8	0,10	-29,3	0,13	-12,9	0,11	-31,5
moxifloxacina	0,02	-12,8	0,02	-22,1	0,03	-6,8	0,01	7,3
Altre associazioni (dermatologici)	0,21	13,9	0,14	4,4	0,19	5,9	0,33	24,4
cloramfenicolo/collagenasi	0,12	7,0	0,07	-3,6	0,10	-0,8	0,21	15,9
clostebol/neomicina	0,07	35,3	0,06	17,9	0,06	39,2	0,09	55,9
gentamicina/catalasi	0,02	-5,9	0,01	-8,8	0,03	-17,9	0,02	8,0
Preparati anti-acne per uso topico	0,19	2,4	0,19	-7,1	0,19	2,5	0,19	19,2
clindamicina	0,07	22,2	0,07	12,3	0,07	22,9	0,08	36,7
clindamicina/tretinoina	0,04	-5,4	0,04	-14,9	0,03	-0,7	0,03	14,0
clindamicina/benzoilperossido	0,04	16,7	0,04	6,6	0,04	16,7	0,04	37,5
Antibiotici otologici	0,11	-17,1	0,11	-20,1	0,10	-16,1	0,10	-12,4
polimixina B/neomicina/lidocaina	0,10	-15,8	0,11	-19,2	0,09	-13,9	0,10	-11,0
ciprofloxacina	0,01	-29,3	0,01	-30,7	0,01	-29,0	<0,005	-25,6
Antibiotici ginecologici	0,07	-3,9	0,06	-14,5	0,09	-3,8	0,07	11,7
clindamicina	0,03	-14,5	0,02	-20,5	0,04	-13,7	0,03	-5,7
cloramfenicolo	0,01	-19,0	0,01	-24,5	0,02	-17,3	0,01	-11,7
metronidazolo	0,01	-17,3	0,01	-20,4	0,02	-12,6	0,01	-16,3

continua

segue Tabella 4.7

Sottogruppo/sostanza	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Antibiotici, corticosteroidi e decongestionanti (oftalmologici)	0,04	-10,0	0,03	-4,5	0,03	0,1	0,06	-16,5
betametasone/nafazolina/tetraciclina	0,03	-15,0	0,02	-8,7	0,02	-5,0	0,05	-20,9
sulfacetamide/betametasone/tetrazolona	0,01	18,5	0,01	16,0	0,01	14,1	0,01	25,3
Preparazioni nasali per uso topico	0,02	-7,8	0,02	-6,3	0,04	-11,3	0,01	-4,9
mupirocina	0,02	2,8	0,02	2,1	0,02	-4,7	0,01	15,9
Antibiotici e decongestionanti (oftalmologici)	0,01	-3,1	0,01	-4,0	0,01	-6,8	0,00	5,3
ammonio cloruro/zinco	0,01	-3,1	0,01	-4,0	0,01	-6,8	<0,005	5,3
fenolsolfonato/sulfacetamide/nafazolina/lidocaina								
Totale	24,8	-6,1	24,3	-10,7	26,8	-4,1	24,2	0,1

Analizzando le prime 4 categorie a maggior consumo, si può notare una maggiore variabilità regionale (coefficiente di variazione [CV]: 31%) per gli antibiotici intestinali con un *range* che passa da un minimo di 0,4 DDD nella PA di Bolzano a un massimo di 3,1 in Campania e, considerando la variazione rispetto all'anno precedente, dal -6,2% della Lombardia al +18,0% in Sicilia (Tabella 4.8). I consumi nella categoria degli antibiotici e corticosteroidi in associazione per uso dermatologico appaiono più omogenei: da 3,0 DDD in Sardegna a 5,7 DDD in Liguria e Campania (CV 18%). Va comunque sottolineato l'aumento del 30,6% in Umbria e del 16,4% nelle Marche rispetto al 2019. Ancora più limitata risulta la variabilità (CV 14%) degli antibiotici e corticosteroidi in associazione per uso oftalmologico (minimo: 2,0 DDD PA di Bolzano; massimo: 3,9 DDD Calabria), con una riduzione generalizzata dei consumi, a eccezione della Sicilia (+1,2%), rispetto al 2019.

La spesa *pro capite* per antibiotici intestinali della PA di Bolzano (0,30 euro) è di oltre nove volte inferiore a quella osservata in Campania (2,75 euro), con aumenti importanti nella PA di Trento (+28,7%), in Sicilia (+25,4%) e in Campania (+23,0%) (Tabella 4.9). Differenze regionali meno evidenti ma andamenti temporali molto diversi sono presenti nella categoria degli antibiotici e corticosteroidi in associazione per uso dermatologico, con valori che passano da 0,90 euro in Sardegna a 1,71 euro in Campania e variazioni 2020-2019 che vanno dal -7,5% in Liguria al +38,6% in Umbria. Questa regione è anche quella con l'incremento di spesa maggiore sia per antibiotici dermatologici (+25,2%) sia per antibiotici e corticosteroidi in associazione per uso oftalmologico (+25,3% insieme alle Marche), laddove per quest'ultimo gruppo di molecole quasi tutte le altre regioni fanno rilevare riduzioni che oscillano tra il -21,4% della Toscana e il -1,5% della Calabria.

Tabella 4.8 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab die) degli antibiotici ad uso non sistemico (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche – prime 4 categorie) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Regioni	Antibiotici dermatologici	Δ% 20-19	Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	Δ% 20-19	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	Δ% 20-19	Antibiotici intestinali	Δ% 20-19
Piemonte	7,9	-6,9	4,0	0,0	2,9	-18,0	2,3	-3,7
Valle d'Aosta	5,5	-11,6	3,2	-7,8	3,3	-13,2	1,9	-4,5
Lombardia	9,5	-12,7	3,9	-1,0	2,7	-16,2	1,7	-6,2
PA Bolzano	8,7	-12,8	4,2	-6,4	2,0	-15,1	0,4	-2,0
PA Trento	13,3	-11,4	3,5	-3,9	2,5	-14,1	1,5	14,2
Veneto	11,4	-9,8	4,3	-6,2	2,5	-14,7	1,7	-5,8
Friuli VG	8,7	-10,6	4,0	-3,2	2,9	-7,0	1,4	-1,3
Liguria	9,2	-12,9	5,7	-9,2	3,2	-18,6	2,3	0,1
Emilia R.	8,7	-7,1	4,1	-1,0	3,2	-17,6	2,1	-4,1
Toscana	10,8	-3,5	4,4	-2,7	3,2	-15,8	2,2	-1,6
Umbria	8,2	19,6	4,6	30,6	3,0	18,2	2,2	-5,3
Marche	7,8	10,1	5,5	16,4	3,0	17,6	2,5	2,2
Lazio	8,9	-7,3	5,1	-1,1	3,4	-13,5	2,7	0,6
Abruzzo	8,5	-7,4	5,6	-0,3	3,3	-15,4	2,1	-3,2
Molise	7,0	-2,8	5,1	2,2	3,5	-14,9	1,4	-2,2
Campania	6,1	9,3	5,7	7,9	3,3	-4,8	3,1	11,3
Puglia	7,2	-3,8	4,7	0,7	3,4	-16,0	2,9	-3,5
Basilicata	5,4	0,8	5,0	-1,6	3,4	-15,7	3,0	-2,5
Calabria	4,9	-0,6	5,3	5,5	3,9	-4,6	2,4	4,4
Sicilia	9,3	7,6	4,6	12,9	3,0	1,2	2,0	18,0
Sardegna	7,2	-7,9	3,0	-9,1	2,8	-17,5	2,5	-4,0
Italia	8,7	-5,7	4,5	1,0	3,1	-12,2	2,2	0,1
Nord	9,4	-10,4	4,1	-2,8	2,8	-16,3	1,9	-4,4
Centro	9,3	-2,7	4,9	2,4	3,3	-9,7	2,5	-0,2
Sud	7,2	1,9	4,9	5,2	3,3	-8,4	2,6	5,4

Tabella 4.9 Variabilità regionale della spesa *pro capite* degli antibiotici ad uso non sistemico (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche – prime 4 categorie) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Regioni	Antibiotici intestinali	Δ% 20-19	Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	Δ% 20-19	Antibiotici dermatologici	Δ% 20-19	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	Δ% 20-19
Piemonte	1,87	-6,5	1,14	3,0	1,17	-5,2	1,12	-14,4
Valle d'Aosta	1,60	-1,7	0,92	-4,8	0,97	-14,1	1,21	-10,3
Lombardia	1,32	-11,0	1,19	2,9	1,37	-11,8	1,03	-13,7
PA Bolzano	0,30	-3,6	1,04	-6,1	1,06	-14,8	0,72	-9,9
PA Trento	1,37	28,7	1,07	-1,1	1,46	-14,1	0,93	-10,4
Veneto	1,37	-9,7	1,19	-3,5	1,31	-11,8	0,89	-10,6
Friuli VG	1,23	3,8	1,11	3,1	1,20	-10,9	1,13	0,0
Liguria	2,09	3,3	1,67	-7,5	1,43	-13,4	1,18	-16,3
Emilia R.	1,58	-8,0	1,27	3,0	1,33	-9,4	1,17	-14,3
Toscana	1,74	-5,7	1,29	0,6	1,57	-6,1	1,13	-21,4
Umbria	1,79	-2,4	1,28	38,6	1,19	25,2	1,03	25,3
Marche	2,07	7,8	1,51	23,5	1,07	15,9	1,07	25,3
Lazio	2,42	1,8	1,54	2,5	1,26	-9,7	1,24	-10,2
Abruzzo	1,63	-9,1	1,57	3,5	1,23	-5,6	1,16	-11,8
Molise	1,11	-7,6	1,42	2,8	1,08	-5,2	1,23	-12,2
Campania	2,75	23,0	1,71	12,8	0,97	3,8	1,20	-0,4
Puglia	2,42	-2,1	1,36	4,1	1,02	-5,0	1,21	-12,6
Basilicata	2,36	-6,5	1,39	7,5	0,92	-2,8	1,25	-13,4
Calabria	1,96	10,4	1,60	10,2	0,85	-4,1	1,40	-1,5
Sicilia	1,81	25,4	1,34	17,3	1,37	5,9	1,08	5,1
Sardegna	2,00	-5,3	0,90	-4,6	0,98	-14,4	0,98	-14,6
Italia	1,85	0,8	1,34	4,9	1,24	-6,6	1,11	-9,5
Nord	1,49	-7,2	1,22	0,6	1,31	-10,7	1,05	-13,0
Centro	2,11	0,1	1,43	6,3	1,33	-4,2	1,17	-9,4
Sud	2,21	10,4	1,45	9,6	1,08	-0,6	1,17	-4,7

L'associazione gentamicina/betametasona utilizzata per il trattamento di dermatiti di tipo allergico o infiammatorio è la molecola a maggior consumo in Italia (4,2 DDD/1000 ab *die*), con un maggiore livello al Centro-Sud (4,5 DDD) rispetto al Nord (3,9 DDD) (Tabella 4.10). Al secondo posto si colloca la gentamicina (antibiotico aminoglicosidico per uso dermatologico) che raggiunge le 3 DDD e un livello di consumo (2,3 DDD) che al Sud è del 32% inferiore alle regioni del Nord (3,4 DDD) e che raggiunge una differenza tra le due aree di oltre 50% nel caso della clortetraciclina (1,3 al Sud vs 2,7 DDD al Nord). Al Centro (3 DDD) si utilizza maggiormente la sulfadiazina argantica, antibatterico sulfamidico indicato per il trattamento antibatterico di affezioni dermatologiche infette o suscettibili di superinfezioni. Differenze meno marcate tra le macro-aree sono invece presenti per la rifaximina (antibiotico utilizzato per il trattamento di infezioni intestinali acute e croniche e sindromi diarroiche - Nord: 1,8 DDD, Centro: 2,4 DDD, Sud: 2,6 DDD), per l'associazione desametasone e tobramicina nel trattamento delle infiammazioni oculari (Nord: 1,3 DDD, Centro: 1,5 DDD, Sud: 1,6 DDD) e per la tobramicina (Nord: 1,4 DDD, Centro: 1,5 DDD, Sud: 1,0 DDD).

Tabella 4.10 Primi 10 antibiotici ad uso non sistemico per consumo nel 2020 (DDD/1000 ab *die*) per area geografica (territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Principio attivo	Descrizione Categoria	Italia	Nord	Centro	Sud
gentamicina/ betametasona	Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	4,2	3,9	4,5	4,5
gentamicina	Antibiotici dermatologici	3,0	3,4	3,2	2,3
rifaximina	Antibiotici intestinali	2,2	1,8	2,4	2,6
clortetraciclina	Antibiotici dermatologici	2,0	2,7	1,6	1,3
sulfadiazina argantica	Antibiotici dermatologici	2,0	1,6	3,0	2,0
desametasone/tobramicina	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	1,4	1,3	1,5	1,6
tobramicina	Antibiotici oftalmologici	1,3	1,4	1,5	1,0
betametasona/cloramfenicolo	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	0,8	0,8	0,9	0,9
clotrimazolo/metronidazolo	Altre associazioni (ginecologici)	0,8	0,8	0,8	0,8
sulfadiazina argantica/acido ialuronico	Antibiotici dermatologici	0,8	0,7	0,7	1,0

La rifamixina con 1,75 euro *pro capite* è la sostanza a maggior spesa nel corso del 2020; al Sud si spende in media più del 50% rispetto al Nord (2,12 vs 1,40). Segue l'associazione gentamicina/betametasone con 1,26 euro *pro capite*; anche in questo caso il Sud fa rilevare un valore superiore (1,34 euro) in confronto al Nord (1,16 euro). Il livello di spesa tra macro-aree è abbastanza sovrapponibile per tutte le molecole a eccezione della gentamicina e della tobramicina per la quale le regioni del Sud hanno una spesa inferiore del 30% a quelle del Nord (Tabella 4.11).

Tabella 4.11 Primi 10 antibiotici ad uso non sistemico per spesa *pro capite* per area geografica nel 2020 (Territoriale e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

Principio attivo	Descrizione Categoria	Italia	Nord	Centro	Sud
rifaximina	Antibiotici intestinali	1,75	1,40	1,95	2,12
gentamicina/ betametasone	Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	1,26	1,16	1,33	1,34
desametasone/ tobramicina	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	0,43	0,39	0,45	0,48
gentamicina	Antibiotici dermatologici	0,38	0,42	0,41	0,29
betametasone/ cloramfenicolo	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	0,38	0,35	0,40	0,40
clotrimazolo/ metronidazolo	Altre associazioni (ginecologici)	0,36	0,33	0,37	0,39
tobramicina	Antibiotici oftalmologici	0,32	0,36	0,38	0,24
sulfadiazina argentica	Antibiotici dermatologici	0,22	0,20	0,32	0,20
desametasone/ netilmicina	Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	0,22	0,24	0,21	0,22
sulfadiazina argentica/ acido ialuronico	Antibiotici dermatologici	0,20	0,17	0,18	0,25

Key message

- In Italia nel 2020 il consumo degli antibiotici ad uso non sistemico è stato pari a 24,8 DDD/1000 abitanti *die* con una **limitata riduzione, rispetto all'anno precedente**, più evidente nelle regioni del Nord, mentre al Sud è stabile il ricorso a questi farmaci. Le restrizioni per la pandemia non sembrano aver avuto un impatto sul ricorso a questi farmaci.
- Oltre l'80% delle dosi si riferisce a specialità classificate in **fascia C** (con ricetta o automedicazione); circa il 10% viene erogato dalle strutture pubbliche e la restante quota è di fascia A. Tra le categorie terapeutiche il 90% delle dosi di **antibiotici intestinali** sono erogate in fascia A, così come circa il 95% del consumo di **antibiotici in associazione con corticosteroidi** è acquistato dai cittadini.
- Circa il **58%** dei consumi sono riferibili a **uso dermatologico**, il **25%** a **uso oftalmologico** e il resto a uso intestinale (8,9%), otologico (4,4%), ginecologico (3,6%) e nasale (0,8%).
- Gli **antibiotici utilizzati in ambito dermatologico** rappresentano un terzo del consumo totale e mostrano un **trend stabile** nel corso degli ultimi anni e una **marcata variabilità** tra le regioni. Infatti i consumi variano da 5,5 DDD/1000 ab *die* della Val d'Aosta alle 13,3 DDD della PA di Bolzano e la variazione rispetto all'anno precedente va dal -12,8% nella PA di Bolzano al +19,6% in Umbria.
- L'associazione **gentamicina/betametasona** utilizzata per il trattamento di dermatiti di tipo allergico o infiammatorio con 4,2 DDD è la molecola a maggior consumo in Italia, seguita dalla **gentamicina** che raggiunge le 3,0 DDD.
- Gli **antibiotici per uso non sistemico hanno un impatto sull'induzione di resistenze batteriche** e, pertanto, in analogia agli antibiotici ad uso sistemico, richiedono un monitoraggio dell'uso sia in ambito terapeutico che profilattico.

Bibliografia

- Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). SPECIALITIES CORNER: Infezioni Cutanee Infezioni batteriche cutanee. Rivista Società Italiana di Medicina Generale 2017; 5(24): 111-117 https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2017/05_2017/19.pdf
- Watson S, Cabrera-Aguas M, Khoo P. Common eye infections. *Aust Prescr* 2018;41(3):67-72.

Parte 5

Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono una delle principali complicanze della degenza ospedaliera con forte impatto sulla salute anche a causa della ridotta efficacia degli antibiotici nelle infezioni da germi multiresistenti. Difatti, l'uso inappropriato degli antibiotici favorisce la selezione di ceppi resistenti e la diffusione delle resistenze antimicrobiche che determinano un aumento del carico assistenziale sul sistema sanitario e un incremento della durata della degenza, della mortalità e dei costi associati all'assistenza. (CDC, 2019; ECDC, 2017; CDC, 2014; Magill, 2018, Cassini, 2019). 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 nella scelta della molecola appropriata. In questo ambito è fondamentale poter disporre di dati sull'uso degli antibiotici 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 2020 le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli 8 patogeni sotto sorveglianza si mantengono elevate anche se in qualche caso sono in diminuzione rispetto agli anni precedenti. Sono particolarmente preoccupanti le resistenze per alcuni microrganismi come *Escherichia coli* (37,6% di resistenza ai fluorochinoloni e 26,4% alle cefalosporine di terza generazione) e *Klebsiella pneumoniae* (33,1% di resistenza combinata ad almeno tre classi di antibiotici) nelle infezioni invasive (Bellino, 2021). 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 2017-2020.

In questa sezione sono presentati i dati di consumo degli 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 sistema informativo delle schede di dimissione ospedaliera e include le giornate di ricovero in ospedali pubblici in regime ordinario e in *day hospital/day surgery*.

Nel 2020 si è osservato, a livello nazionale, un consumo ospedaliero di antibiotici pari a 92,1 DDD/100 giornate di degenza (di seguito DDD) con un aumento del 19,3% rispetto all'anno precedente (Tabella 5.1). Tra le tre aree geografiche considerate, il Nord mostra, per la prima volta nel periodo 2016-2020, il valore più elevato dei consumi (94,9 DDD) e il maggior incremento rispetto al 2019 (+24,7%); il Sud registra invece i consumi più bassi con 87,7 DDD, sebbene anche in questa area del Paese si registri un aumento rispetto al 2019 (+19,9%). La diversa entità delle variazioni registrate nelle aree geografiche dipende verosimilmente dal diverso impatto della pandemia da SARS-CoV-2 principalmente nel primo semestre del 2020 (vedi parte 9 "Uso degli antibiotici durante la pandemia da SARS-CoV-2"). La spesa per giornata di degenza, pari a 5,37 euro *pro capite*, fa registrare un dato in crescita rispetto al 2019, con le regioni del Centro che fanno rilevare il valore più elevato (6,48 euro per giornata di degenza), mentre nelle regioni del Nord si osserva il maggiore

incremento rispetto al 2019 (+24,4%) (Tabella 5.1). Contrariamente al consumo, gli andamenti della spesa sono simili nelle aree geografiche, in quanto i maggiori consumi registrati al Nord sono stati compensati da un minor costo per DDD (la metà rispetto a quello registrato al Centro) che ha registrato anche un incremento rispetto al 2019 inferiore rispetto alle altre aree geografiche (Tabelle 5.5 e 5.6).

Il Lazio è la regione che presenta sia un utilizzo sia un costo medio per DDD più elevati in confronto alla media nazionale, mentre la Sardegna utilizza meno farmaci e la Valle d'Aosta è quella con un costo per DDD minore (Figura 5.1). Estendendo l'analisi al periodo 2016-2020, i consumi ospedalieri hanno mostrato un incremento, sia a livello nazionale sia nelle aree geografiche del Paese (Tabella 5.2), passando da 70,2 DDD/100 giornate di degenza del 2016 alle 92,1 del 2020 (+31,1%), con variazioni che oscillano tra lo +0,8% della Toscana al +54,6% dell'Emilia-Romagna. Nel dettaglio le regioni che rilevano i maggiori consumi nel 2020 sono Piemonte (108,3 DDD), Emilia-Romagna (103,6 DDD) e Sicilia (103,3 DDD). Gli incrementi rispetto al 2019 sono compresi tra il 4,5% della Basilicata e il 30,6% della Campania. Tali risultati mostrano pertanto il mancato raggiungimento dell'obiettivo stabilito dal PNCAR in ambito ospedaliero, ovvero una riduzione maggiore del 5% del consumo di antibiotici (DDD) nel 2020 rispetto a 2016.

Nel 2020 la spesa per giornata di degenza relativa agli antibiotici sistemici più elevata è stata registrata nel Lazio con 7,49 euro, un valore più che doppio rispetto alla PA di Bolzano (2,98 euro), che rileva la spesa per giornata di degenza più bassa (Tabella 5.3). Liguria, Calabria e Piemonte fanno registrare i maggiori incrementi rispetto all'anno precedente pari rispettivamente a 88,6%, 51,1% e 39,9% laddove Valle d'Aosta, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna e Puglia fanno registrare aumenti al di sotto del 10% e il Molise una riduzione del 5%.

Tabella 5.1 Indicatori di consumo (DDD/100 giornate di degenza) e spesa per giornata di degenza di antibiotici sistemici (J01) nel 2020 (assistenza ospedaliera)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/100 giornate di degenza	92,1	94,9	90,8	87,7
Δ % 2020-2019	19,3	24,7	4,3	19,9
Spesa per giornata di degenza	5,37	4,87	6,48	5,55
Δ % 2020-2019	22,5	24,4	19,9	21,5

Figura 5.1 Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio per giornata di terapia nel 2020 (assistenza ospedaliera)

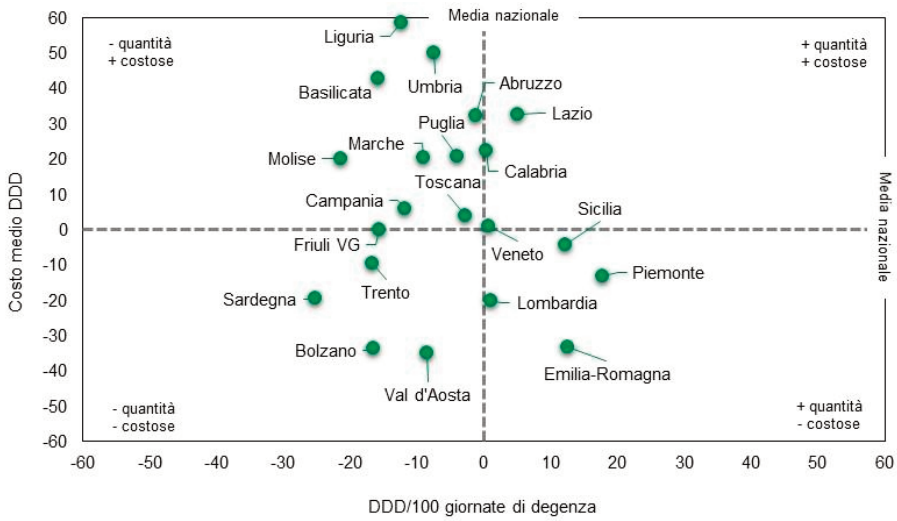


Tabella 5.2 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2020 (assistenza ospedaliera)

Regione	2016	2017	2018	2019	2020	$\Delta\%$ 20-19	$\Delta\%$ 20-16
Piemonte	83,3	81,9	94,9	86,3	108,3	25,6	30,0
Valle d'Aosta	77,4	76,3	77,3	74,4	84,2	13,1	8,8
Lombardia	71,2	71,2	69,7	72,7	93,0	27,8	30,5
PA Bolzano	57,2	67,6	68,6	66,2	76,9	16,2	34,4
PA Trento	63,1	65,0	71,1	62,2	76,7	23,3	21,5
Veneto	72,6	76,3	79,1	74,0	92,6	25,2	27,6
Friuli VG	71,8	84,1	81,2	79,9	77,6	-2,9	8,1
Liguria	58,0	67,1	70,4	62,0	80,6	30,1	39,0
Emilia R.	67,0	85,9	82,3	82,2	103,6	26,0	54,6
Toscana	88,8	91,0	92,4	90,1	89,5	-0,7	0,8
Umbria	67,8	76,6	77,9	80,0	85,2	6,5	25,7
Marche	69,6	71,7	80,4	75,4	83,8	11,1	20,4
Lazio	71,1	71,2	78,6	91,8	96,8	5,5	36,0
Abruzzo	67,0	72,6	72,8	81,2	90,9	12,0	35,7
Molise	52,0	54,6	56,1	68,4	72,3	5,7	38,9
Campania	58,0	68,6	68,5	62,1	81,2	30,6	39,9
Puglia	67,4	70,4	72,4	76,1	88,4	16,1	31,1
Basilicata	66,9	81,4	75,2	74,1	77,4	4,5	15,7
Calabria	63,7	65,3	71,8	73,5	92,4	25,6	45,0
Sicilia	72,9	78,0	81,9	84,0	103,3	23,1	41,8
Sardegna	59,5	61,3	65,8	64,7	68,9	6,5	15,9
Italia	70,2	75,3	77,7	77,2	92,1	19,3	31,1
Nord	71,1	76,7	78,4	76,1	94,9	24,7	33,5
Centro	76,7	78,9	83,7	87,0	90,8	4,3	18,3
Sud	64,7	70,8	72,9	73,1	87,7	19,9	35,5

Obiettivo PNCAR

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



Tabella 5.3 Andamento regionale della spesa per giornata di degenza degli antibiotici sistemici (J01) (assistenza ospedaliera) nel periodo 2016-2020

Regione	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	4,01	3,93	4,09	3,92	5,49	39,9
Valle d'Aosta	2,89	2,90	3,04	3,15	3,19	1,2
Lombardia	3,11	3,34	3,41	3,51	4,34	23,6
PA Bolzano	2,57	2,86	2,61	2,51	2,98	18,7
PA Trento	3,52	4,21	4,36	3,73	4,04	8,5
Veneto	4,16	4,70	4,26	4,58	5,46	19,3
Friuli VG	3,28	4,13	4,47	4,12	4,53	9,8
Liguria	3,67	3,63	4,05	3,95	7,46	88,6
Emilia R.	3,29	3,83	4,08	4,02	4,04	0,6
Toscana	4,32	4,30	4,61	4,15	5,43	30,8
Umbria	5,58	6,60	7,24	6,38	7,45	16,8
Marche	4,13	5,04	4,95	4,59	5,88	28,0
Lazio	5,20	5,41	5,99	6,80	7,49	10,0
Abruzzo	4,39	4,45	4,85	5,78	7,01	21,3
Molise	3,21	3,04	4,06	5,33	5,06	-5,0
Campania	3,89	4,58	4,59	4,11	5,01	22,0
Puglia	5,14	5,67	5,91	5,67	6,23	9,9
Basilicata	3,68	4,14	4,78	5,56	6,45	16,0
Calabria	4,15	3,99	4,22	4,37	6,60	51,1
Sicilia	3,91	4,37	4,37	4,49	5,78	28,6
Sardegna	3,52	4,16	2,75	2,93	3,24	10,7
Italia	3,93	4,30	4,39	4,38	5,37	22,5
Nord	3,52	3,84	3,90	3,91	4,87	24,4
Centro	4,75	5,08	5,46	5,40	6,48	19,9
Sud	4,12	4,58	4,56	4,57	5,55	21,5

ANALISI PER CATEGORIA TERAPEUTICA

Tutte le categorie hanno mostrato nel periodo 2016-2020 una stabilità dei consumi, a eccezione degli antibatterici chinolonici e degli altri antibatterici beta-lattamici che includono principalmente le cefalosporine e i carbapenemi (Figura 5.2); l'andamento degli antibatterici chinolonici è dovuto alla riduzione dell'uso dei fluorochinoloni a seguito della pubblicazione nel 2018 delle raccomandazioni restrittive di EMA e AIFA, mentre l'incremento osservato per altri antibatterici beta-lattamici è imputabile verosimilmente all'aumento del consumo di cefalosporine di terza generazione e dei carbapenemi (vedi successivo commento Tabelle 5.4, 5.8 e 5.9). Nel 2020 gli incrementi più importanti, rispetto all'anno precedente, si registrano per la categoria degli altri antibatterici beta-lattamici e dei macrolidi, lincosamidi e streptogramine, mentre si arresta il trend in decrescita per gli antibatterici chinolonici.

Le associazioni di penicilline (inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi) con 22,5 DDD sono la categoria a maggior consumo ospedaliero nel 2020 e nel complesso rappresentano un quarto del totale dei consumi ospedalieri a livello nazionale (Tabella 5.4); seguono poi le cefalosporine di terza generazione (17,5 DDD), i macrolidi (16,2 DDD) e i fluorochinoloni (9,9 DDD). Mentre per le associazioni di penicilline si osserva un andamento pressoché stabile rispetto al 2019, si registra un incremento sia per le cefalosporine di terza generazione che per i macrolidi, sebbene con un diverso trend tra le varie aree geografiche; infatti, per le associazioni di penicilline al Sud, diversamente dalle altre aree del Paese in cui vi è una riduzione dei consumi, si osserva un notevole incremento dei consumi (+12,7%); al Nord risulta decisamente più marcato l'incremento dell'uso delle cefalosporine di terza generazione (+41,7%) rispetto al Centro (+2,8%) e al Sud (+9,8%). Questi andamenti potrebbero essere spiegati da alcuni determinanti della prescrizione di antibiotici nei diversi contesti locali, come ad esempio le diverse attitudini prescrittive del medico (*Kurotschka, 2020*) o la maggiore prevalenza di patologie delle prime vie aeree che hanno rappresentato un importante fattore distintivo tra le aree geografiche durante la pandemia da SARS-CoV-2, poiché correlato alla inquinazione ambientale (*Fattorini, 2020*), che tuttavia andrebbero ulteriormente approfonditi con studi condotti *ad hoc*. Le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, con 1,05 euro per giornata di degenza, e le cefalosporine di terza generazione, con 0,96 euro, sono anche le categorie a maggior spesa per giornata di degenza in ambito ospedaliero nel 2020 (Tabella 5.5). Le categorie a cui è associato il maggior costo per DDD sono le penicilline sensibili alle beta-lattamasi (46,31 euro), i monobattami (88,12 euro) e le altre cefalosporine e penemi (170,63 euro) (Tabella 5.6); quest'ultima categoria comprende ceftarolina, ceftobipolo e l'associazione ceftolozano/tazobactam, indicati per la terapia di infezioni causate da microrganismi multi-resistenti agli antibiotici (MDR).

Fluorochinoloni

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 del 2018 alle 9,9 DDD del 2020 (-31,3%) (Tabella 5.7). Nel periodo 2016-2020 i consumi hanno registrato una riduzione del 32,9% consentendo di raggiungere l'obiettivo stabilito dal PNCAR (riduzione

maggiore del 10% del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per i fluorochinoloni nel 2020 rispetto a 2016), sebbene si registri una marcata variabilità regionale; si va, infatti, da una riduzione minima del 13,6% in Calabria a una massima del 65,0% in Toscana. Diversamente dai consumi territoriali (vedi Tabella 2.9) per cui si continua a registrare un considerevole decremento, i consumi ospedalieri hanno mostrato una sostanziale stabilità (-0,8%) nel 2020, rispetto al 2019, e in alcune regioni sono stati registrati degli incrementi, in particolare in Liguria (+32,6%), in Calabria (+4,8%), nella PA di Trento (+3,2%), nella PA di Bolzano (+3,0%) e in Veneto (+1,2%). Tale incremento è in linea anche con quanto riportato recentemente in letteratura (Mohamad, 2022; Chedid, 2021). Le motivazioni di tale incremento sono da ricercarsi verosimilmente nel tentativo di garantire una più ampia copertura a livello polmonare per le sovrainfezioni da germi patogeni resistenti agli antibiotici beta-lattamici o per la maggior percentuale di soggetti over-65 ricoverati e presumibilmente affetti da infezioni delle vie urinarie per le quali i chinoloni ancora oggi rappresentano, nonostante le suddette indicazioni EMA, antibiotici di scelta, come si evince anche dal rapporto sull'antimicrobico-resistenza dell'OMS (WHO, *Antimicrobial Resistance*, 2020).

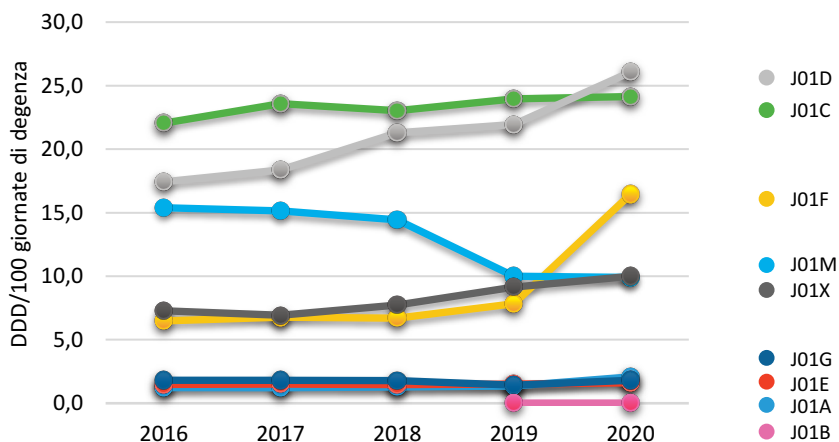
Carbapenemi

La situazione è diversa per i carbapenemi, antibiotici verso i quali *Acinetobacter baumannii* e gli enterobatteri (in particolare *Klebsiella pneumoniae*) e *Pseudomonas aeruginosa* hanno sviluppato resistenza. I batteri resistenti ai carbapenemi, 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. A livello nazionale per i carbapenemi si osserva un aumento dei consumi rispetto al 2019 pari al 36,7% con le variazioni più elevate nelle regioni del Nord (+56,0%), rispetto al Centro (+23,7%) e al Sud (+21,6%) (Tabella 5.8). Considerando il dettaglio regionale, le maggiori variazioni sono state registrate in Lombardia (+217,7%), in Liguria (+219,6%) e nelle Marche (+119,0%). I consumi hanno presentato un'ampia variabilità tra le regioni; si va dalle 0,11 DDD/100 giornate di degenza del Friuli Venezia Giulia alle 5,6 DDD della Sicilia. Gli incrementi osservati sono in parte spiegati dalla necessità di utilizzare questi farmaci per il trattamento di infezioni ospedaliere causate da microrganismi MDR. Questi dati suscitano tuttavia preoccupazione, visto l'impatto dell'uso di questi antibiotici sull'ulteriore sviluppo e diffusione delle resistenze. Inoltre, soprattutto durante la seconda ondata della pandemia, in cui i tempi di degenza erano maggiormente prolungati, i pazienti affetti da COVID-19 erano esposti a un aumentato rischio di infezioni ospedaliere che includono anche quelle causate da Enterobacterales che producono beta-lattamasi a spettro esteso (*extended spectrum beta-lactamases*, *ESBL*) che potrebbero avere causato un aumento di utilizzo, per le infezioni invasive, di antibiotici a migliore attività battericida, quali i carbapenemi, soprattutto a livello di terapia empirica come documentato da una recente revisione della letteratura su studi osservazionali (Chedid, 2021).

Cefalosporine

Le cefalosporine di terza generazione fanno registrare un consumo pari 17,5 DDD per 100 giornate di degenza, con un incremento rispetto al 2019 del 22,8% e un'ampia variabilità tra le aree geografiche nel Paese nel ricorso a tali farmaci (Tabella 5.9). I livelli di consumo del Friuli (8,4 DDD) sono infatti di circa tre volte inferiori a quelli registrati in Calabria (23,8 DDD). Nel 2020 le regioni del Nord hanno registrato un notevole incremento del consumo (+41,7%) passando da 12,5 a 17,7 DDD arrivando a superare i livelli osservati nelle regioni del Centro e del Sud. Al Centro i consumi sono rimasti pressoché stabili (17,2 DDD; +2,8% rispetto al 2019), mentre aumentano in maniera più marcata al Sud (+9,8%; 17,3 DDD). I maggiori incrementi al Nord potrebbero anche essere dovuti al fatto che, soprattutto durante la prima fase della pandemia, tali regioni sono state caratterizzate dalla presenza di una maggior frequenza di casi di COVID-19 e dalla maggior mortalità, di cui è stata dimostrata la correlazione con la polluzione ambientale (*Fattorini, 2020; Bianconi, 2020*). Le regioni del Nord hanno anche registrato una maggior frequenza di patologie delle prime vie aeree (*Ferrante, 2017*), a cui potrebbe essere attribuito un maggior ricorso alle cefalosporine di terza generazione, insieme alla necessità di trattare le infezioni nei pazienti in terapia intensiva e le co-infezioni batteriche, sebbene queste si riscontrino in una esigua proporzione di pazienti affetti da COVID-19 (*Garcia-Vidal, 2020*).

Figura 5.2 Andamento del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per gruppo di antibiotici sistemici nel periodo 2016-2020 (assistenza ospedaliera)



J01D: Altri antibatterici beta-lattamici; J01C: Antibatterici beta-lattamici, penicilline; J01F: Antibatterici chinolonici; J01M: Antibatterici chinolonici; J01X: Altri antibatterici; J01G: Antibatterici aminoglicosidici; J01E: Sulfonamidi e trimetoprim; J01A: Tetraciline; J01B: Amfenicoli.

Tabella 5.4 Antibiotici sistemici (J01): consumo (DDD/100 giornate di degenza) per area geografica e categoria terapeutica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	2,1	52,5	2,1	69,3	2,8	51,3	1,6	23,3
Amfenicoli	0,0	-0,2	0,0	-9,2	0,0	-4,0	0,0	12,1
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	24,1	0,7	27,2	-2,1	23,4	-5,0	18,9	11,4
Penicilline ad ampio spettro	1,6	7,4	1,9	12,4	1,4	1,9	1,3	-2,2
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05	-40,0	<0,05	-48,1	<0,05	-20,9	<0,05	-39,8
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	<0,05	-95,6	<0,05	-94,8	<0,05	-99,8	<0,05	-100,0
Ass. di penicilline, incl. Inibitori delle beta-lattamasi	22,5	0,9	25,3	-2,2	21,9	-5,1	17,7	12,7
Altri antibatterici beta-lattamici	26,1	18,8	25,8	32,1	25,9	2,6	26,8	10,7
Cefalosporine di prima generazione	4,2	-6,5	3,6	-10,9	4,7	-10,6	4,8	3,8
Cefalosporine di seconda generazione	0,3	-13,2	0,4	-16,1	0,2	-18,9	0,1	6,0
Cefalosporine di terza generazione	17,5	22,8	17,7	41,7	17,2	2,8	17,3	9,8
Cefalosporine di quarta generazione	0,4	30,7	0,3	29,6	0,5	26,4	0,4	35,6
Monobattami	<0,05	27,8	<0,05	34,0	<0,05	21,8	<0,05	25,6
Carbapenemi	3,3	36,7	3,3	56,0	2,9	23,7	3,8	21,6
Altre cefalosporine e penemi	0,4	107,0	0,5	173,7	0,4	63,1	0,3	42,1
Sulfonamidi e trimetoprim	1,6	6,8	1,9	11,5	1,6	-10,2	1,2	7,8
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	16,5	110,3	17,9	139,0	14,7	48,7	14,9	108,9
Macrolidi	16,2	111,0	17,6	140,7	14,6	48,2	14,7	110,0
Lincosamidi	0,3	73,8	0,3	74,4	0,2	127,1	0,2	56,2
Antibatterici aminoglicosidici	1,8	26,7	1,5	25,7	2,0	13,4	2,3	38,8

continua

segue Tabella 5.4

Livello ATC III/IV	Italia	$\Delta\%$ 20-19	Nord	$\Delta\%$ 20-19	Centro	$\Delta\%$ 20-19	Sud	$\Delta\%$ 20-19
Antibatterici chinolonici	9,9	-0,9	9,5	7,3	8,7	-12,5	11,4	-4,2
Fluorochinoloni	9,9	-0,8	9,5	7,3	8,7	-12,5	11,4	-4,2
Altri chinolonici	-	-100,0	-	-100,0	-	-100,0	-	-100,0
Altri antibatterici	10,0	9,3	9,1	8,9	11,6	-2,0	10,5	19,5
Antibatterici glicopeptidici	2,9	-2,1	2,4	-10,5	3,3	1,9	3,4	9,2
Derivati imidazolici	2,4	-6,5	1,9	-3,4	2,8	-32,3	3,2	14,7
Derivati nitrofuranici	0,1	-11,6	0,2	-15,4	0,0	46,4	0,0	-40,2
Polimixine	0,5	38,6	0,3	104,1	0,5	16,6	0,9	29,7
Altri antibatterici	4,1	31,1	4,3	30,7	5,0	23,2	3,1	36,7
Totale	92,1	19,3	94,9	24,7	90,8	4,3	87,7	19,9

Tabella 5.5 Spesa per giornata di degenza per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	0,16	-21,8	0,08	-20,8	0,35	7,2	0,19	-40,4
Amfenicoli	0,00	-4,2	0,00	-7,6	0,00	-4,6	0,00	0,5
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	1,16	17,4	1,27	9,1	1,20	29,2	0,93	28,8
Penicilline ad ampio spettro	0,11	39,6	0,14	35,9	0,10	33,4	0,06	54,7
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	<0,05	-37,2	<0,05	-47,6	0,01	-9,3	0,00	-36,5
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,00	-94,5	0,00	-93,5	<0,05	-99,9	-	-100,0
Ass. di penicilline, incl. Inibitori delle beta-lattamasi	1,05	16,4	1,13	7,6	1,09	29,6	0,87	27,8
Altri antibatterici beta-lattamici	2,29	47,7	2,13	62,6	2,85	37,4	2,23	34,6
Cefalosporine di prima generazione	0,14	-6,2	0,14	-6,6	0,16	-13,6	0,15	0,0
Cefalosporine di seconda generazione	0,02	-17,4	0,03	-25,0	0,02	3,8	0,01	18,2
Cefalosporine di terza generazione	0,96	51,2	0,73	54,2	1,47	46,0	1,06	52,3
Cefalosporine di quarta generazione	0,06	36,4	0,05	36,5	0,08	33,8	0,07	38,6
Monobattami	0,02	27,8	0,02	34,0	0,02	21,8	0,02	25,6
Carbapenemi	0,39	20,6	0,36	29,8	0,41	14,9	0,41	12,5
Altre cefalosporine e penemi	0,70	95,4	0,79	150,5	0,70	59,5	0,52	37,1
Sulfonamidi e trimetoprim	0,02	5,5	0,02	5,0	0,04	2,3	0,02	8,4
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	0,15	74,8	0,11	78,2	0,15	78,8	0,22	74,5
Macrolidi	0,14	74,4	0,11	77,4	0,14	77,4	0,21	75,1
Lincosamidi	0,01	82,8	0,01	89,6	0,00	139,8	0,01	57,1
Antibatterici aminoglicosidici	0,09	4,9	0,06	2,3	0,13	7,1	0,13	7,5

continua

segue Tabella 5.5

Livello ATC III/IV	Italia	$\Delta\%$ 20-19	Nord	$\Delta\%$ 20-19	Centro	$\Delta\%$ 20-19	Sud	$\Delta\%$ 20-19
Antibatterici chinolonici	0,09	4,2	0,08	10,0	0,09	-5,1	0,11	4,5
Fluorochinoloni	0,09	4,2	0,08	10,0	0,09	-5,1	0,11	4,5
Altri chinolonici	-	-100,0	-	-100,0		-100,0	-	-100,0
Altri antibatterici	1,39	3,2	1,12	-0,7	1,66	-3,8	1,71	14,7
Antibatterici glicopeptidici	0,47	-0,2	0,31	-5,8	0,61	3,6	0,67	4,8
Derivati imidazolici	0,02	-4,9	0,02	-9,6	0,03	-16,7	0,03	9,8
Derivati nitrofuranici	<0,05	-22,6	<0,05	-27,4	<0,05	21,7	<0,05	-42,4
Polimixine	0,16	38,7	0,09	98,5	0,16	14,1	0,29	30,8
Altri antibatterici	0,74	0,0	0,70	-4,6	0,86	-10,6	0,72	19,5
Totale	5,37	22,5	4,87	24,4	6,48	19,9	5,55	21,5

Tabella 5.6 Costo medio per DDD per antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC III/IV	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	7,76	-48,7	3,78	-53,2	12,56	-29,1	11,67	-51,7
Amfenicoli	5,60	-4,0	6,14	1,7	6,44	-0,6	4,72	-10,3
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	4,82	16,6	4,68	11,4	5,14	36,0	4,92	15,6
Penicilline ad ampio spettro	6,88	30,0	7,58	20,9	7,22	30,9	4,67	58,3
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	46,31	4,7	45,85	1,0	47,04	14,6	46,54	5,5
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	3,82	24,9	3,83	24,4	1,14	-61,9	-	-
Ass. di penicilline, incl.inibitori delle beta-lattamasi	4,65	15,4	4,45	10,0	4,97	36,5	4,92	13,4
Altri antibatterici beta-lattamici	8,80	24,4	8,26	23,1	11,01	34,0	8,34	21,5
Cefalosporine di prima generazione	3,44	0,3	3,75	4,8	3,34	-3,3	3,06	-3,6
Cefalosporine di seconda generazione	7,54	-4,9	8,05	-10,6	6,33	28,0	6,35	11,6
Cefalosporine di terza generazione	5,52	23,2	4,15	8,8	8,55	42,0	6,10	38,7
Cefalosporine di quarta generazione	17,33	4,4	16,97	5,4	17,24	5,8	17,95	2,2
Monobattami	88,12	0,0	88,12	0,0	88,12	0,0	88,12	0,0
Carbapenemi	11,52	-11,7	11,08	-16,8	14,24	-7,1	10,85	-7,5
Altre cefalosporine e penemi	170,63	-5,6	168,83	-8,5	181,23	-2,2	166,81	-3,5
Sulfonamidi e trimetoprim	1,55	-1,2	1,10	-5,8	2,38	13,9	2,11	0,6
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	0,91	-16,9	0,63	-25,5	0,99	20,2	1,47	-16,5
Macrolidi	0,88	-17,3	0,60	-26,3	0,97	19,7	1,45	-16,6
Lincosamidi	2,46	5,2	2,27	8,7	2,74	5,6	2,86	0,6
Antibatterici aminoglicosidici	5,14	-17,2	3,88	-18,6	6,59	-5,5	5,77	-22,5

continua

segue Tabella 5.6

Livello ATC III/IV	Italia	$\Delta\%$ 20-19	Nord	$\Delta\%$ 20-19	Centro	$\Delta\%$ 20-19	Sud	$\Delta\%$ 20-19
Antibatterici chinolonici	0,91	5,1	0,80	2,5	1,08	8,5	0,99	9,0
Fluorochinoloni	0,91	5,1	0,80	2,5	1,08	8,5	0,99	9,0
Altri chinolonici	-	-100,0	-	-100,0	-	-100,0	-	-100,0
Altri antibatterici	13,93	-5,6	12,31	-8,9	14,26	-1,9	16,29	-4,0
Altri antibatterici	18,07	-23,7	16,35	-27,0	17,25	-27,4	23,43	-12,6
Antibatterici glicopeptidici	16,47	2,0	12,86	5,3	18,55	1,7	19,97	-4,0
Derivati imidazolici	0,96	1,7	0,89	-6,4	0,95	23,1	1,06	-4,3
Derivati nitrofuranci	0,19	-12,5	0,18	-14,2	0,36	-16,9	0,85	-3,6
Polimixine	32,91	0,1	34,47	-2,7	30,54	-2,1	32,97	0,9
Totale	5,83	2,7	5,13	-0,3	7,13	14,9	6,33	1,3

Tabella 5.7 Fluorochinoloni (J01MA): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2020 (assistenza ospedaliera)

Access	Watch (100%)					Reserve	
-	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina					-	
Regione	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19	Δ% 20-16
Piemonte	17,6	15,7	19,2	9,5	9,1	-3,5	-48,1
Valle d'Aosta	18,2	18,9	15,4	11,0	9,2	-16,0	-49,4
Lombardia	14,3	13,8	12,7	9,0	11,6	28,7	-19,2
PA Bolzano	12,3	13,7	14,1	8,7	9,0	3,0	-27,0
PA Trento	11,3	12,4	11,7	8,5	8,8	3,2	-22,2
Veneto	14,4	15,4	14,6	10,1	10,2	1,2	-28,8
Friuli VG	9,9	9,8	9,2	8,7	6,1	-29,8	-38,2
Liguria	12,3	13,9	16,1	7,2	9,6	32,6	-21,7
Emilia R.	9,9	11,3	8,8	7,5	6,9	-8,1	-30,5
Toscana	19,4	18,9	14,4	8,6	6,8	-20,9	-65,0
Umbria	12,6	15,3	14,9	10,8	9,7	-10,7	-23,5
Marche	15,1	15,1	14,5	11,4	9,8	-14,2	-35,0
Lazio	13,3	12,1	12,2	10,5	9,9	-5,4	-25,4
Abruzzo	15,5	14,6	13,6	11,3	10,8	-4,5	-30,2
Molise	12,7	12,5	13,6	11,2	10,3	-8,3	-19,4
Campania	15,7	17,1	15,4	10,6	10,4	-2,4	-34,1
Puglia	16,8	17,5	16,4	11,1	10,0	-9,8	-40,6
Basilicata	17,7	21,3	19,5	14,0	11,7	-16,4	-34,0
Calabria	16,8	17,6	17,7	13,8	14,5	4,8	-13,6
Sicilia	20,0	20,9	19,4	14,6	14,5	-0,2	-27,2
Sardegna	9,9	10,1	14,4	8,9	8,2	-7,8	-16,8
Italia	14,8	15,1	14,4	10,0	9,9	-0,8	-32,9
Nord	13,5	13,7	13,4	8,9	9,5	7,3	-29,5
Centro	15,7	15,4	13,6	10,0	8,7	-12,5	-44,2
Sud	16,4	17,3	16,7	11,9	11,4	-4,2	-30,2

Obiettivo PNCAR

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



Tabella 5.8 Carbapenemi (J01DH): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2020 (assistenza ospedaliera)

Access	Watch (100%)		Reserve			
-	cilastatina/imipenem, ertapenem, meropenem		-			

Regione	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	1,8	1,0	3,0	3,6	4,0	12,6
Valle d'Aosta	1,1	0,2	1,4	1,6	0,9	-41,0
Lombardia	0,6	0,3	0,3	1,1	3,4	217,7
PA Bolzano	0,5	0,4	0,2	0,8	1,5	96,7
PA Trento	1,4	0,5	2,4	2,5	3,3	33,5
Veneto	2,8	2,3	3,7	3,7	4,7	27,6
Friuli VG	0,8	0,5	0,3	0,1	0,1	-24,1
Liguria	0,6	0,5	0,4	0,7	2,2	219,6
Emilia R.	1,4	1,7	2,3	2,2	2,6	20,0
Toscana	0,7	0,8	0,7	0,6	0,6	-3,8
Umbria	2,6	3,3	4,5	2,7	3,9	46,3
Marche	0,7	0,9	0,8	1,3	2,8	119,0
Lazio	2,9	3,1	3,7	4,5	4,9	6,9
Abruzzo	1,7	1,0	1,6	2,3	3,0	30,2
Molise	1,2	0,5	0,5	1,9	3,8	96,3
Campania	0,9	2,8	3,9	3,6	4,3	18,5
Puglia	1,4	1,6	2,3	2,0	3,0	50,2
Basilicata	0,3	1,7	1,6	3,1	3,5	13,9
Calabria	1,4	1,2	0,6	1,1	2,0	81,2
Sicilia	2,3	3,1	4,8	5,0	5,6	10,4
Sardegna	1,8	2,5	1,4	1,9	2,3	19,3
Italia	1,5	1,6	2,2	2,5	3,4	36,7
Nord	1,3	1,1	1,8	2,1	3,3	56,0
Centro	1,7	1,9	2,2	2,3	2,9	23,7
Sud	1,5	2,3	3,0	3,1	3,8	21,6

Tabella 5.9 Cefalosporine di terza generazione (J01DD): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2020 (assistenza ospedaliera)

Access	Watch (98,3%)		Reserve (1,7%)			
-	ceftriaxone, cefditoren, cefixima, cefodizima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten		ceftazidima/avibactam			

Regione	2016	2017	2018	2019	2020	Δ% 20-19
Piemonte	11,5	11,7	14,5	14,3	22,0	53,6
Valle d'Aosta	14,4	13,0	15,2	12,8	18,6	44,5
Lombardia	10,7	10,5	11,7	12,4	17,9	45,0
PA Bolzano	8,6	8,7	10,6	10,5	11,8	12,5
PA Trento	9,9	12,4	14,4	13,6	19,7	45,0
Veneto	11,0	12,5	14,4	13,2	17,3	30,9
Friuli VG	6,7	6,2	7,2	7,5	8,4	11,8
Liguria	7,3	9,3	10,7	10,3	11,9	15,4
Emilia R.	9,1	10,7	13,5	12,8	19,5	52,1
Toscana	10,2	12,1	17,4	17,2	18,2	5,6
Umbria	10,8	11,1	13,6	14,7	15,2	3,1
Marche	11,9	12,6	13,7	13,1	14,4	9,9
Lazio	10,2	13,1	15,2	18,5	18,0	-3,1
Abruzzo	14,8	16,6	19,1	19,1	17,9	-6,3
Molise	14,4	17,2	17,2	20,0	19,1	-4,5
Campania	11,0	11,3	12,5	11,5	13,0	13,2
Puglia	12,1	13,3	15,8	16,9	19,3	14,5
Basilicata	13,5	14,8	17,5	17,0	17,0	0,0
Calabria	17,4	17,5	19,2	20,4	23,8	16,6
Sicilia	12,0	14,4	17,4	17,4	20,5	17,3
Sardegna	11,7	13,0	13,0	13,7	12,9	-6,0
Italia	10,9	12,0	14,1	14,2	17,5	22,8
Nord	10,0	10,8	12,7	12,5	17,7	41,7
Centro	10,5	12,4	15,6	16,7	17,2	2,8
Sud	12,5	13,8	15,7	15,8	17,3	9,8

ANALISI PER PRINCIPIO ATTIVO

Tra i primi dieci principi attivi per consumo sono presenti due penicilline, due cefalosporine, due fluorochinoloni, due macrolidi, il metronidazolo e il meropenem (Tabella 5.10). Il ceftriaxone e l'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico continuano a essere i principi attivi più utilizzati, seguiti dall'azitromicina, che nel 2020 prende il posto dell'associazione piperacillina/tazobactam. Nonostante la scheda informativa AIFA di aprile 2020 che considerava l'utilizzo dell'azitromicina nei pazienti con COVID-19 soltanto nei casi di studi clinici randomizzati e in caso di sovrainfezioni batteriche, è stato osservato un forte incremento dei consumi. Tale incremento è più elevato al Sud (+345,2%) e al Nord (+230%) rispetto al Centro (+121,7%). Si osservano importanti incrementi anche nel consumo di meropenem (+47,3%), per l'associazione piperacillina/tazobactam (+28,5%) e per il ceftriaxone (+25,5%); per meropenem e ceftriaxone gli incrementi sono più elevati al Nord, mentre al Sud si registra la più alta variazione per l'associazione piperacillina/tazobactam.

Tra i primi 10 principi attivi per consumo l'associazione piperacillina/tazobactam, indicata per la terapia di infezioni causate da microrganismi MDR, è quella che presenta il costo per DDD più elevato (10,55 euro), seguita dal meropenem (7,99 euro) e a distanza dalla cefazolina (3,48 euro) (Tabella 5.11). Per alcune molecole si osserva anche un'ampia variabilità tra le aree geografiche nel costo per DDD; in particolare, si evidenzia per azitromicina e claritromicina un costo medio per DDD più elevato al Sud, con valori più che doppi rispetto a quelli rilevati al Nord, sottolineando la possibilità di notevoli risparmi derivanti da un efficientamento degli acquisti.

Tra i primi 10 principi attivi a maggior spesa per giornata di degenza si collocano ai primi quattro posti piperacillina/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam e daptomicina (Tabella 5.12). Tigeciclina (+164,1%), daptomicina (+81,0%) e l'associazione avibactam/ceftazidima sono i farmaci che hanno registrato i maggiori incrementi della spesa nel 2020 rispetto al 2019. Nell'elenco dei primi dieci principi attivi per spesa quelli che hanno un costo per DDD superiore ai 200 euro sono ceftazidima/avibactam, che ha avuto anche una notevole variazione di spesa (+76,3) rispetto al 2019, e la daptomicina, entrambe utilizzate per la terapia di infezioni causate da microrganismi multi-resistenti (Tabella 5.13).

Tabella 5.10 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/100 giornate di degenza) per area geografica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Principio attivo	ATC IV livello	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	14,1	25,5	14,1	45,8	14,3	6,7	14,2	11,1
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	13,9	-10,4	16,3	-11,5	13,2	-15,9	9,9	-4,7
azitromicina	macrolidi	12,2	230,7	14,7	233,5	9,4	121,7	9,4	345,2
piperacillina/tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	8,1	28,5	8,5	22,6	8,4	18,9	7,2	50,3
levofloxacina	fluorochinoloni	6,4	1,6	6,4	9,6	5,0	-14,4	7,3	-0,4
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	4,1	-6,5	3,5	-11,0	4,7	-10,6	4,8	3,7
claritromicina	macrolidi	4,0	-0,1	2,8	-1,9	5,2	-7,5	5,3	8,6
ciprofloxacina	fluorochinoloni	3,4	-3,4	2,9	6,6	3,6	-8,2	4,0	-10,1
meropenem	carbapenemi	2,8	47,3	2,8	67,0	2,0	30,3	3,2	32,1
metronidazolo	derivati imidazolici	2,4	-6,5	1,9	-3,4	2,8	-32,3	3,2	14,7

Classificazione AwaRe

Access

Watch

Reserve

Tabella 5.11 Costo medio per DDD dei primi 10 antibiotici sistemici (J01) per consumo (DDD/100 giornate di degenza) per area geografica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Principio attivo	ATC IV livello	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
ceftriaxone	cefalosporine di terza generazione	1,00	3,9	1,03	5,8	0,92	1,9	1,00	1,3
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	1,06	-9,8	1,12	-11,2	0,98	0,3	0,96	-13,4
azitromicina	macrolidi	0,66	-39,5	0,51	-43,4	0,74	-35,2	1,03	-38,8
piperacillina/tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	10,55	-1,5	10,54	-5,0	11,14	18,9	10,09	-7,4
levofloxacina	fluorochinoloni	1,00	12,3	0,88	12,6	1,35	18,8	1,04	12,4
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	3,48	0,3	3,87	5,0	3,35	-3,3	3,06	-3,6
claritromicina	macrolidi	1,56	49,1	1,03	54,0	1,38	148,7	2,19	24,3
ciprofloxacina	fluorochinoloni	0,71	-8,6	0,64	-14,1	0,66	-10,0	0,85	0,1
meropenem	carbapenemi	7,99	-7,0	7,58	-7,9	7,75	-5,2	8,75	-4,7
metronidazolo	derivati imidazolici	0,96	1,7	0,89	-6,4	0,95	23,1	1,06	-4,3

Classificazione AwaRe

Access

Watch

Reserve

Tabella 5.12 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa (per giornata di degenza) per area geografica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Principio attivo	ATC IV livello	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
piperacillina/ tazobactam	ass. di penicilline, incl.inibitori delle beta- lattamasi	0,9	26,6	0,9	16,4	0,9	41,3	0,7	39,1
avibactam/ ceftazidima	cefalosporine di terza generazione	0,7	76,3	0,5	84,3	1,3	62,8	0,8	82,4
ceftolozano/ tazobactam	altre cefalosporine e penemi	0,4	81,0	0,5	120,7	0,5	60,8	0,3	31,2
daptomicina	altri antibatterici	0,4	-21,1	0,4	-18,6	0,4	-37,3	0,3	-10,5
teicoplanina	antibatterici glicopeptidici	0,3	-9,4	0,2	-26,3	0,4	-1,9	0,5	2,4
fosfomicina	altri antibatterici	0,2	52,9	0,2	45,9	0,3	47,1	0,3	66,8
meropenem	carbapenemi	0,2	36,9	0,2	53,9	0,2	23,5	0,3	25,8
colistimetato	polimixine	0,2	38,7	0,1	98,5	0,2	14,1	0,3	30,8
ceftarolina	altre cefalosporine e penemi	0,2	164,1	0,2	324,0	0,1	91,3	0,1	60,2
tigeciclina	tetracicline	0,2	-22,3	0,1	-22,0	0,3	6,9	0,2	-40,6
Classificazione AWaRe									
		Access			Watch			Reserve	

Tabella 5.13 Costo medio per DDD dei primi 10 antibiotici sistemici (J01) per spesa per area geografica (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
piperacillina/tazobactam	ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	10,5	-1,5	10,5	-5,0	11,1	18,9	10,1	-7,4
avibactam/ceftazidima	cefalosporine di terza generazione	240,3	-1,6	234,7	-3,9	242,9	-0,5	244,0	-0,1
ceftolozano/tazobactam	altre cefalosporine e penemi	231,8	0,1	231,7	0,8	232,1	0,0	231,9	-0,7
daptomicina	altri antibatterici	23,8	-38,0	23,7	-35,5	20,3	-47,1	29,1	-34,0
teicoplanina	antibatterici glicopeptidici	18,1	-8,4	15,8	-17,7	17,0	-4,4	20,4	-4,0
fosfomicina	altri antibatterici	24,8	17,5	17,7	17,9	23,6	20,7	44,5	6,8
meropenem	carbapenemi	8,0	-7,0	7,6	-7,9	7,8	-5,2	8,8	-4,7
colistimetato	polimixine	32,9	0,1	34,5	-2,7	30,5	-2,1	33,0	0,9
ceftarolina	altre cefalosporine e penemi	102,1	-0,9	101,7	-1,3	102,4	-0,6	103,0	-0,1
tigeciclina	tetracicline	23,6	-34,7	16,9	-39,0	39,6	2,6	19,6	-52,3
Classificazione AWaRe		Access		Watch		Reserve			

Le sostanze a maggior variazione di consumo rispetto al 2019 sono state l'azitromicina (+230,7%), la ceftarolina (+166,4 %) e l'eritromicina (+139,7%) (Tabella 5.14). A eccezione del meropenem, tutti gli altri antibiotici hanno registrato incrementi nel consumo superiore al 70%. Compaiono nella lista, inoltre, altri due farmaci appartenenti alla categoria delle altre cefalosporine e penemi e un altro macrolide oltre all'azitromicina. Ceftarolina, eritromicina e azitromicina sono anche le sostanze a maggior variazione di spesa rispetto al 2019 (Tabella 5.15).

Tabella 5.14 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) a maggiore variazione di consumo* tra il 2020 e il 2019 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	Descrizione IV livello	DDD/100 giornate di degenza	Δ% 20-19
azitromicina	macrolidi	12,2	230,7
ceftarolina	altre cefalosporine e penemi	0,2	166,4
eritromicina	macrolidi	0,0	139,7
ceftobiprolo	altre cefalosporine e penemi	0,1	85,9
doxiciclina	tetracicline	1,3	81,6
ceftolozano/tazobactam	altre cefalosporine e penemi	0,2	80,7
avibactam/ceftazidima	cefalosporine di terza generazione	0,3	79,1
ampicillina	penicilline ad ampio spettro	0,7	76,0
clindamicina	lincosamidi	0,2	74,5
meropenem	carbapenemi	2,8	47,3

* selezionati tra i primi 50 principi attivi per consumo

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

Tabella 5.15 Primi 10 antibiotici sistemici (J01) a maggiore variazione di spesa* tra il 2020 e il 2019 (assistenza ospedaliera)

Principio attivo	Descrizione IV livello	Spesa per giornata di degenza	Δ% 20-19
ceftarolina	altre cefalosporine e penemi	0,16	164,1
eritromicina	macrolidi	<0,05	160,0
azitromicina	macrolidi	0,08	100,2
clindamicina	lincosamidi	0,01	84,9
ceftobiprolo	altre cefalosporine e penemi	0,10	83,4
doxiciclina	tetracicline	<0,05	81,1
ceftolozano/tazobactam	altre cefalosporine e penemi	0,44	81,0
avibactam/ceftazidima	cefalosporine di terza generazione	0,71	76,3
vancomicina	antibatterici glicopeptidici	0,05	67,0
cefpodoxima	cefalosporine di terza generazione	<0,05	62,6

* selezionati tra i primi 50 principi attivi per spesa

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

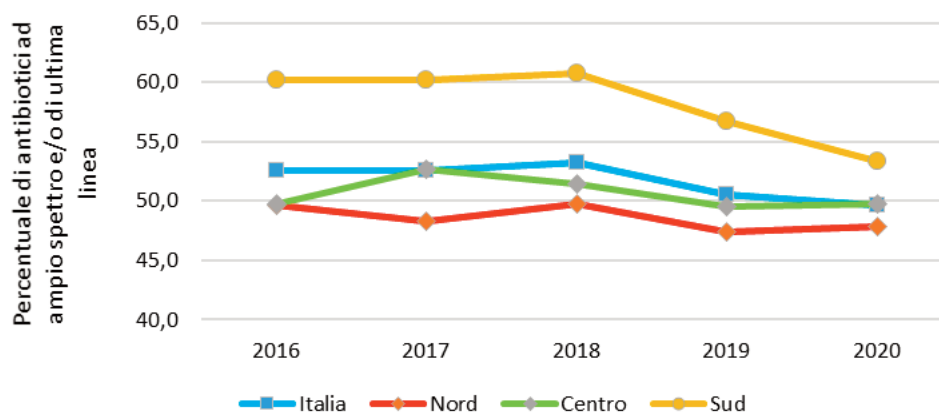
INDICATORE ESAC: PROPORZIONE DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO E/O DI ULTIMA LINEA SUL TOTALE DEL CONSUMO OSPEDALIERO

Dall'analisi dell'indicatore ESAC relativo alla proporzione del consumo di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea sul totale del consumo ospedaliero, si osservano valori superiori al 52% nel triennio 2016-2018 mentre a partire dal 2019 si registra una leggera riduzione (Figura 5.3). Si passa infatti dal 53,2% del 2018 al 50,5% del 2019 per raggiungere il valore minimo pari a 49,7% nel 2020. Le regioni del Sud nel periodo 2016-2018 hanno presentato una percentuale del consumo di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea più alta rispetto alla media nazionale di quasi 8 punti percentuali, mentre successivamente, nel periodo 2019-2020, tale differenza si è sostanzialmente dimezzata grazie a un miglioramento dell'indicatore in tale area geografica. L'andamento dell'indicatore al Centro e al Sud è, invece, piuttosto stabile.

Nonostante il trend in miglioramento degli ultimi due anni, il valore dell'indicatore in Italia è ben al di sopra di quello registrato in ambito europeo, pari al 38,6%, con un *range* tra il 19,5% e il 62,6% (ECDC, 2021). Ciò da una parte potrebbe essere attribuibile a un uso improprio degli antibiotici; dall'altra alla maggior prevalenza di resistenze batteriche e quindi alla maggior necessità di trattare infezioni MDR in Italia rispetto ad altri Paesi. La variabilità osservata nel ricorso ad antibiotici tra le aree geografiche potrebbe essere stata

influenzata dalla diversa gestione dell'attività diagnostica dei laboratori di microbiologia e al conseguente diverso ricorso alla terapia empirica.

Figura 5.3 Percentuale del consumo di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea* utilizzati in ambito ospedaliero nel periodo 2016-2020



*proporzione del consumo di glicopeptidi, cefalosporine di terza e quarta generazione, monobactami, carbapenemi, fluorochinoloni, poliximine, piperacillina e inibitori enzimatici, linezolid, e daptomicina sul totale dei consumi ospedalieri di antibiotici

PRINCIPI ATTIVI PER LA TERAPIA DI INFEZIONI CAUSATE DA MICRORGANISMI MDR

L'utilizzo dei principi attivi rilevanti per la terapia di infezioni causate da microrganismi MDR è passato dalle 16,8 DDD/100 giornate di degenza del 2019 (*OsMed Antibiotici, 2019*) alle 20,9 DDD del 2020 (+24,4%), che rappresentano il 22,7% del consumo ospedaliero di antibiotici (Tabella 5.16). Le regioni del Centro confermano un utilizzo superiore alla media nazionale (21,9 DDD), sebbene con differenze meno marcate rispetto al 2019. Le associazioni di penicilline con inibitori delle beta-lattamasi sono la categoria a maggior consumo (8,1 DDD) e con la spesa più elevata (0,86 euro per giornata di degenza) (Tabella 5.17). Si prevede che l'utilizzo non appropriato degli antibiotici durante l'attuale pandemia aggraverà ulteriormente il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e porterà anche al maggior rischio di co-infezioni da microrganismi MDR nei pazienti affetti da COVID-19 (*Ghosh, 2021*).

Tabella 5.16 Consumi (DDD/100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici (J01) maggiormente rilevanti per le forme MDR per area geografica e IV/V livello ATC (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC IV/V	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	0,7	19,1	0,4	27,9	0,9	4,2	1,0	24,4
<i>tigeciclina</i>	0,7	19,1	0,4	27,9	0,9	4,2	1,0	24,4
Ass. di penicilline (inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi)	8,1	28,5	8,5	22,6	8,4	18,9	7,2	50,3
<i>piperacillina/tazobactam</i>	8,1	28,5	8,5	22,6	8,4	18,9	7,2	50,3
Cefalosporine terza generazione	1,3	5,4	1,3	8,9	1,3	-2,0	1,5	5,6
<i>avibactam/ceftazidima</i>	0,3	79,1	0,2	91,8	0,5	63,7	0,3	82,5
<i>ceftazidima</i>	1,1	-5,5	1,1	0,8	0,8	-22,4	1,2	-5,5
Cefalosporine quarta generazione	0,4	30,7	0,3	29,6	0,5	26,4	0,4	35,6
<i>cefepime</i>	0,4	30,7	0,3	29,6	0,5	26,4	0,4	35,6
Carbapenemi	2,8	47,3	2,8	67,0	2,0	30,3	3,2	32,1
<i>meropenem</i>	2,8	47,3	2,8	67,0	2,0	30,3	3,2	32,1
Altre cefalosporine e penemi	0,4	107,0	0,5	173,7	0,4	63,1	0,3	42,1
<i>ceftarolina</i>	0,2	166,4	0,2	329,4	0,1	92,4	0,1	60,3
<i>ceftobiprololo</i>	0,1	86,0	0,1	137,0	0,0	17,5	0,0	27,1
<i>ceftolozano/tazobactam</i>	0,2	80,7	0,2	119,0	0,2	60,8	0,1	32,1
Antibatterici glicopeptidici	2,8	-2,2	2,4	-10,6	3,3	1,8	3,3	9,2
<i>teicoplanina</i>	1,7	-1,2	1,0	-10,4	2,3	2,6	2,6	6,7
<i>vancomicina</i>	1,1	-3,7	1,4	-10,8	1,0	0,1	0,7	19,2
Polimixine	0,5	38,6	0,3	104,1	0,5	16,6	0,9	29,7
<i>colistimetato</i>	0,5	38,6	0,3	104,1	0,5	16,6	0,9	29,7

continua

segue Tabella 5.16

Livello ATC IV/V	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Aminoglicosidi	0,7	31,7	0,6	33,1	0,9	24,0	0,7	32,4
amikacina	0,7	27,2	0,6	26,3	0,9	18,4	0,7	35,6
Altri antibatterici	3,1	36,4	3,4	41,9	3,7	31,2	2,4	29,8
daptomicina	1,6	-	1,8	-	2,1	-	1,0	-
linezolid	1,5	20,9	1,5	22,4	1,6	33,5	1,4	10,5
tedizolid	<0,05	20,9	<0,05	22,4	<0,05	33,5	<0,05	10,5
Totale	20,9	24,6	20,5	24,7	21,9	16,7	20,9	29,7

Classificazione AWaRe



Tabella 5.17 Spesa per giornata di degenza per gli antibiotici sistemici maggiormente rilevanti per le forme MDR per area geografica e IV/V livello ATC (assistenza ospedaliera) nel 2020 e variazione percentuale rispetto al 2019

Livello ATC IV/V	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Tetracicline	0,16	-22,3	0,08	-22,0	0,35	6,9	0,19	-40,6
<i>tigeciclina</i>	0,16	-22,3	0,08	-22,0	0,35	6,9	0,19	-40,6
Ass. di penicilline (incl. gli inibitori delle beta-lattamasi)	0,86	26,6	0,90	16,4	0,94	41,3	0,73	39,1
<i>piperacillina/tazobactam</i>	0,86	26,6	0,90	16,4	0,94	41,3	0,73	39,1
Cefalosporine terza generazione	0,80	58,1	0,56	56,1	1,32	53,2	0,89	65,0
<i>avibactam/ceftazidima</i>	0,71	76,3	0,47	84,3	1,25	62,8	0,80	82,4
<i>ceftazidima</i>	0,09	-15,0	0,09	-13,4	0,06	-29,1	0,09	-9,4
Cefalosporine quarta generazione	0,06	36,4	0,05	36,5	0,08	33,8	0,07	38,6
<i>cefepime</i>	0,06	36,4	0,05	36,5	0,08	33,8	0,07	38,6
Carbapenemi	0,22	36,9	0,21	53,9	0,16	23,5	0,28	25,8
<i>meropenem</i>	0,22	36,9	0,21	53,9	0,16	23,5	0,28	25,8
Altre cefalosporine e penemi	0,70	95,4	0,79	150,5	0,70	59,5	0,52	37,1
<i>ceftarolina</i>	0,16	164,1	0,18	324,0	0,13	91,3	0,14	60,2
<i>ceftobiprololo</i>	0,10	83,4	0,14	133,6	0,07	14,9	0,06	26,3
<i>ceftolozano/tazobactam</i>	0,44	81,0	0,48	120,7	0,50	60,8	0,32	31,2
Antibatterici glicopeptidici	0,36	-3,4	0,23	-11,8	0,43	0,7	0,56	4,0
<i>teicoplanina</i>	0,31	-9,4	0,16	-26,3	0,39	-1,9	0,53	2,4
<i>vancomicina</i>	0,05	67,0	0,06	79,7	0,04	41,0	0,03	45,0
Polimixine	0,16	38,7	0,09	98,5	0,16	14,1	0,29	30,8
<i>colistimetato</i>	0,16	38,7	0,09	98,5	0,16	14,1	0,29	30,8

continua

segue Tabella 5.17

Livello ATC IV/V	Italia	Δ% 20-19	Nord	Δ% 20-19	Centro	Δ% 20-19	Sud	Δ% 20-19
Aminoglicosidi	0,01	-12,4	0,01	-12,4	0,01	-26,2	0,01	1,0
amikacina	0,01	-21,1	0,01	-18,6	0,01	-37,3	0,01	-10,5
Altri antibatterici	0,51	30,4	0,54	21,9	0,55	58,9	0,42	29,9
daptomicina	0,39	-	0,44	-	0,42	-	0,28	-
linezolid	0,11	27,3	0,09	31,7	0,12	36,0	0,13	20,1
tedizolid	<0,05	27,3	<0,05	31,7	<0,05	36,0	<0,05	20,1
Totale	3,83	26,7	3,46	30,8	4,69	23,6	3,96	22,9

Classificazione AWaRe



Key message

- Nel corso del 2020 si è osservato un **significativo incremento dei consumi degli antibiotici in ospedale** anche alla luce del momento emergenziale di tipo pandemico in atto. Il consumo è passato dalle 77,2 DDD/100 giornate di degenza del 2019 alle 92,1 del 2020, corrispondente ad un incremento del 19,3%.
- Gli **incrementi più elevati** sono stati registrati **nelle regioni del Nord**, con valori più che doppi rispetto a quelli registrati nelle altre aree geografiche del Paese per cefalosporine di terza generazione e carbapenemi.
- **Continua ad aumentare il consumo di carbapenemi e cefalosporine di terza generazione in ambito ospedaliero.** Questo dato suscita preoccupazione dato l'impatto di questi antibiotici sull'ulteriore sviluppo di resistenze batteriche.
- Nonostante la scheda informativa AIFA di aprile 2020 che raccomandava l'utilizzo dell'**azitromicina** nei pazienti con COVID-19 soltanto nei casi di studi clinici randomizzati e in caso di sovrainfezioni batteriche, **è stato osservato un forte incremento** nei consumi di tale antibiotico. Tale incremento è più elevato al Sud e al Nord rispetto al Centro.
- Metà dei consumi si concentra su molecole ad ampio spettro o di ultima linea; la percentuale a livello europeo è molto al di sotto di quella registrata in Italia, inferiore al 40%.
- **L'utilizzo di principi attivi rilevanti per la terapia di infezioni causati da microrganismi MDR è in crescita anche nel 2020**, arrivando a rappresentare quasi un quarto del consumo ospedaliero di antibiotici.
- Per alcune molecole, come l'azitromicina e la claritromicina, in alcune Regioni, si rilevano importanti possibili risparmi di risorse grazie all'efficientamento degli acquisti dei farmaci.
- Un maggior controllo da parte di enti regolatori e ministeriali dovrebbe essere implementato al fine di un più rigoroso rispetto di norme e circolari sull'uso appropriato degli antibiotici basato su evidenze scientifiche.

Raccomandazioni di *antimicrobial stewardship*

- Una più efficace e maggiormente diffusa *antimicrobial stewardship*, mediante un approccio multidisciplinare basato su controlli stringenti, dovrebbe essere implementata nella gestione ospedaliera dell'utilizzo di antibiotici sistemici, in particolare in corso di pandemia.
- Una maggiore integrazione di percorsi informatizzati nella gestione motivata dell'antibiotico-terapia in tutti gli ambiti assistenziali dovrebbe essere implementata per poter disporre di un più puntuale dato di consumo e corretto utilizzo.
- È necessario limitare l'utilizzo delle nuove molecole antibiotiche alla terapia mirata in caso di mancanza di altre alternative valide e ridurre il più possibile l'utilizzo di queste molecole in terapia empirica. È necessario un monitoraggio locale dell'appropriatezza prescrittiva a sostegno delle attività di audit e feedback.

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>).
- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, et al. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021).
- Bianconi V, Bronzo P, Banach M, et al. Particulate matter pollution and the COVID-19 outbreak: results from Italian regions and provinces. *Arch Med Sci* 2020;16(5):985-92.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66.
- Centres for Disease Control and Prevention. 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)
- Centres for Disease Control and Prevention. 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>)
- Chedid M, Waked R, Haddad E, et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021;14(5):570-6.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2017 (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf>).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) -Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
- Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. *Environ Pollut* 2020;264:114732.
- Ferrante G, Baldissera S, Campostrini S. Epidemiology of chronic respiratory diseases and associated factors in the adult Italian population. *Eur J Public Health* 2017;27(6):1110-6.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):83-8.
- Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *J Infect Public Health* 2021;14(5):555-60.

- Kurotschka PK, Serafini A, Massari M, et al. 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.
- Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med* 2018;379(18):1732-44.
- 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).
- Mohamad IN, Wong CKW, Chew CC. et al. The landscape of antibiotic usage among COVID-19 patients in the early phase of pandemic: a Malaysian national perspective. *J of Pharm Policy and Pract* 2022; 15 (1):4.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
- World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance. 17 November 2021 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>)

DRUG RESISTANCE INDEX

Il *Drug Resistance Index* (DRI) è un indicatore di sintesi che combina in un'unica misura il consumo di antibiotici e la resistenza ai farmaci e può essere utile per quantificare il problema dell'antibiotico-resistenza in uno specifico contesto assistenziale. Infatti, il DRI aggrega in un'unica misura composita la resistenza a più classi di farmaci per una specifica specie batterica. (Laxminarayan, 2011; Patrick, 2015; Klein, 2019).

Nel presente Rapporto l'indice è stato calcolato utilizzando i dati di consumo ospedaliero nell'anno 2020 per quattro batteri gram-negativi e quattro gram-positivi rilevanti in termini di salute pubblica. Per due di questi (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) è presentato l'andamento nel periodo 2018-2020 mentre per gli altri sono disponibili gli anni 2019 e 2020.

Il DRI è stato calcolato, separatamente per ogni patogeno, moltiplicando la proporzione del consumo di ciascuna classe di antibiotici considerata 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 (ottenute dal 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 nazionale dell'antibiotico-resistenza coordinato dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità. L'obiettivo della sorveglianza è quello di descrivere la frequenza e l'andamento delle resistenze in un selezionato gruppo di patogeni isolati da infezioni invasive (sangue o liquor) associate all'assistenza sanitaria o acquisite in ambito comunitario. Nel 2020 hanno partecipato alla sorveglianza 153 laboratori (erano 130 nel 2019) di tutte le regioni e province autonome, a eccezione della Sardegna che non ha partecipato. La copertura nazionale, che per il 2020 è stata del 47,3%, rappresenta la proporzione dei giorni di ospedalizzazione, calcolati dalle Schede di dimissione ospedaliera (SDO), 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:

$$DRI = \sum p_k^t q_k^t$$

dove p_k^t è la proporzione di resistenza del patogeno alla classe di farmaco k al tempo t , e q_k^t 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 opportunisto 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. Per tali batteri sono state considerate le seguenti classi di antimicrobici: 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*. In particolare lo *Staphylococcus aureus* è un importante patogeno dell'uomo che può causare sia infezioni lievi della cute sia infezioni gravi quali polmoniti, meningiti, endocarditi e osteomieliti; lo *Streptococcus pneumoniae* (o pneumococco) è il più frequente agente eziologico delle infezioni respiratorie batteriche a livello comunitario, soprattutto in bambini, anziani e pazienti immunocompromessi, mentre *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* sono considerati tra i più importanti patogeni ospedalieri (PNCAR 2017-2020).

Le classi di antibiotici valutate sono state le seguenti: penicilline, cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni per i batteri gram-negativi; penicilline, cefalosporine di seconda generazione, macrolidi, amiglicosidi ad alto dosaggio e glicopeptidi per i batteri gram-positivi. Nelle Tabelle 5.18 e 5.19 sono elencate le combinazioni patogeno-antibiotico prese in esame per il calcolo del DRI.

Tabella 5.18 Antibiotici considerati per batteri gram-negativi

Sostanza	ATC	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter species</i>
<i>Penicilline ad ampio spettro</i>					
ampicillina	J01CA01	X			
<i>Cefalosporine di terza generazione</i>					
cefotaxime	J01DD01	X	X		
ceftriaxone	J01DD04	X	X		
ceftazidime	J01DD02	X	X	X	
<i>Carbapenemi</i>					
Imipenem	J01DH51	X	X	X	X
meropenem	J01DH02	X	X	X	X
ertapenem	J01DH03	X	X		
<i>Aminoglicosidi</i>					
amikacina	J01GB06	X	X	X	X
gentamicina	J01GB03	X	X	X	X
<i>Penicilline</i>					
piperacillina+ tazobactam	J01CR05			X	
<i>Fluorochinoloni</i>					
ciprofloxacina	J01MA02	X	X	X	X
levofloxacina	J01MA12	X	X	X	X

Tabella 5.19 Antibiotici considerati per batteri gram-positivi

Sostanza	ATC	<i>Srrophylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Meticillina</i>					
Oxacillina	J01CF04	X			
<i>Cefalosporine di seconda generazione</i>					
Cefoxitina	J01DC01	X			
<i>Penicilline ad ampio spettro</i>					
Ampicillina	J01CA01			X	X
<i>Penicilline</i>					
Penicillina	J01CE01		X		
<i>Macrolidi</i>					
eritromicina	J01FA01		X		
<i>Aminoglicosidi (alto dosaggio)</i>					
streptomicina	J01GA01			X	X
gentamicina	J01GB03			X	X
<i>Glicopeptidi</i>					
vancomicina	J01XA01			X	X

Nel 2020 si è riscontrata nella quasi totalità delle regioni una leggera riduzione del valore del DRI per *E. coli* e *K. pneumoniae*, anche se permane un'ampia variabilità territoriale con un livello medio più basso nelle regioni del Nord rispetto a quelle del Centro e del Sud. Il valore medio nazionale per *E. coli* si attesta al 28% nel 2020 rispetto al 31,6% del 2019 mentre per *K. pneumoniae* passa dal 54,6% del 2019 al 49,9% nel 2020 (Figure 5.4 e 5.5).

Per quanto concerne *E. coli* la maggiore riduzione rispetto all'anno precedente ha riguardato il Molise (da 46,7% del 2019 al 29,4% nel 2020), la Valle d'Aosta (da 49% a 40,3%), la Liguria (da 37,5% a 30%) e il Lazio (da 38,7% a 31,6%). Mentre Calabria, Marche e la PA di Bolzano sono le uniche in cui si osserva un incremento del DRI che si attesta rispettivamente al 54,8% (valore più elevato in Italia), 35,3% e 22,4%. Analogo andamento, anche se con valori di DRI più elevati, riguarda *K. pneumoniae* e anche per questo patogeno si conferma nelle regioni del Sud un andamento decisamente più elevato rispetto alle altre aree geografiche. In particolare, Sicilia (77,6%) e Puglia (72,7%) raggiungono percentuali di quattro-cinque volte superiori rispetto a quelle della PA di Trento (14,8%) o del Friuli Venezia Giulia (18,9%). In ogni caso in tutte le regioni, a eccezione della PA di Bolzano e dell'Umbria, vi è stata nel 2020 una riduzione rispetto al 2019 (Figure 5.4 e 5.5).

Figura 5.4 Distribuzione del DRI di *Escherichia coli* per regione: confronto 2018-2020

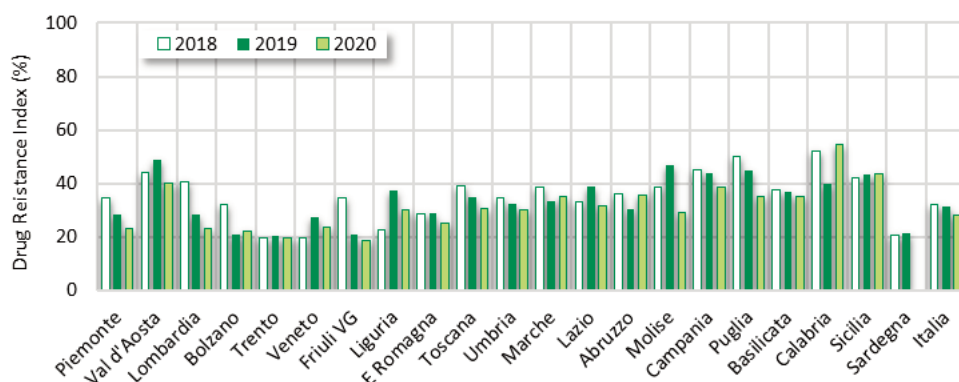
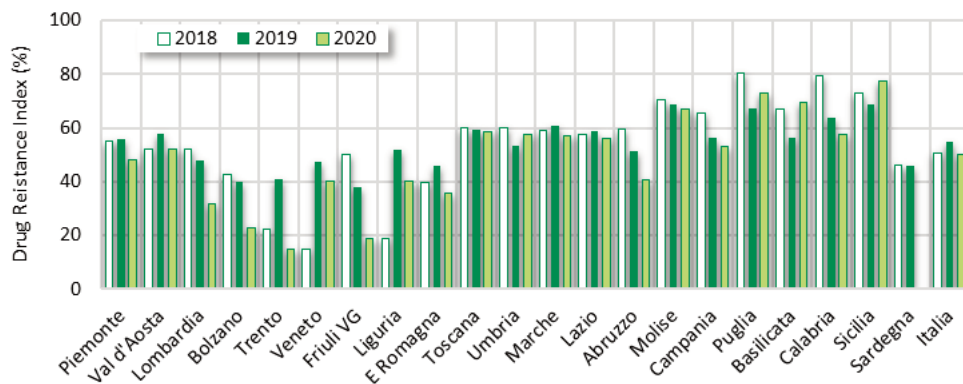


Figura 5.5 Distribuzione del DRI di *Klebsiella pneumoniae* per regione: confronto 2018-2020



Analizzando l'andamento del DRI per *Pseudomonas aeruginosa* nel periodo 2019-2020, si osserva una stabilità a livello nazionale (20,8% nel 2019 e 20,1% nel 2020) anche se permane un'ampia variabilità regionale (CV=56%), con valori che passano dal 2,7% del Molise (in riduzione del 37% rispetto al 2019) al 55,6% della Calabria (in aumento del 20,7% in confronto all'anno precedente). Le altre regioni che mostrano marcati decrementi nel tempo sono la Basilicata (da 43,2% a 25,8%) e la PA di Bolzano (da 29,3% a 13,4%) (Figura 5.6). Nel 2020 il DRI per *Acinetobacter species* si è mantenuto particolarmente elevato a livello nazionale raggiungendo l'82,7% (era l'81,7% nel 2019) e superando il 90% in Abruzzo, Puglia e Campania, attestandosi comunque a valori superiori al 50% nella maggioranza delle regioni (Figura 5.7).

Figura 5.6 Distribuzione del DRI di *Pseudomonas aeruginosa* per regione: confronto 2019-2020

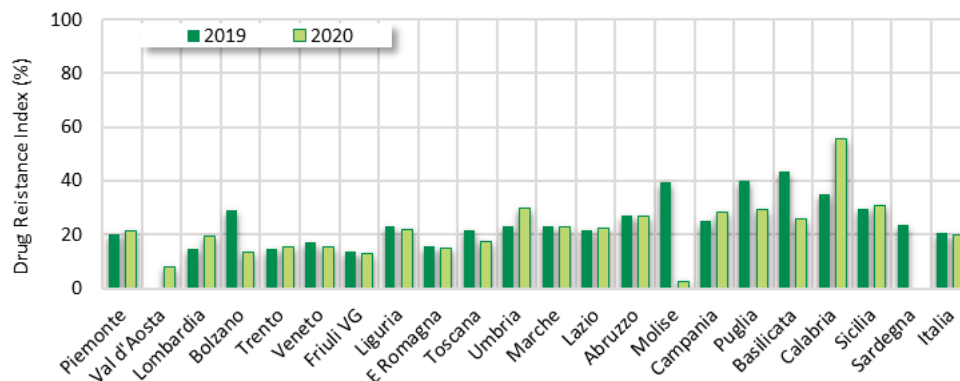
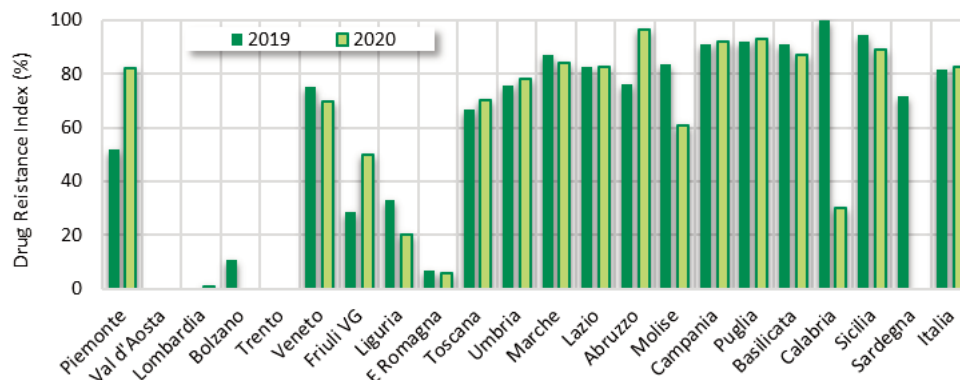


Figura 5.7 Distribuzione del DRI di *Acinetobacter species* per regione: confronto 2019-2020



Tra i batteri gram-positivi vi è una maggiore omogeneità regionale per *S. aureus* 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 non aver rilevato consumi di penicillina ed eritromicina in ambito ospedaliero (Figure 5.7 e 5.8). A livello nazionale il DRI per *S. aureus* è diminuito dal 35,6% del 2019 al 33,5% nel 2020, con valore massimo nel Lazio (47,4%) e minimo nella PA di Bolzano (6,7%). L'Umbria e le Marche registrano un marcato incremento rispetto all'anno precedente pari rispettivamente a 4,6% e 7,1% (Figura 5.8). Per quanto riguarda lo *S. pneumoniae*, nelle regioni per le quali è stato possibile calcolare l'indice i valori si attestano intorno al 20% (22,7% a livello nazionale); fa eccezione l'Abruzzo che ha raggiunto nel 2020 il 57,1% (Figura 5.9).

Figura 5.8 Distribuzione del DRI di *Staphylococcus aureus* per regione: confronto 2019-2020

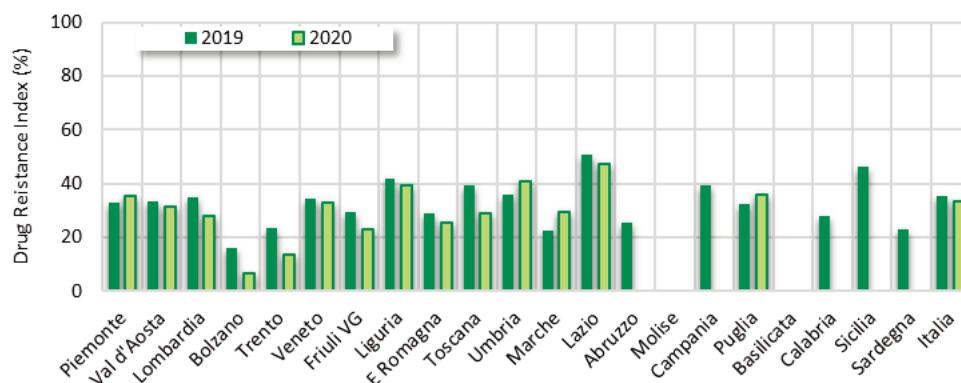
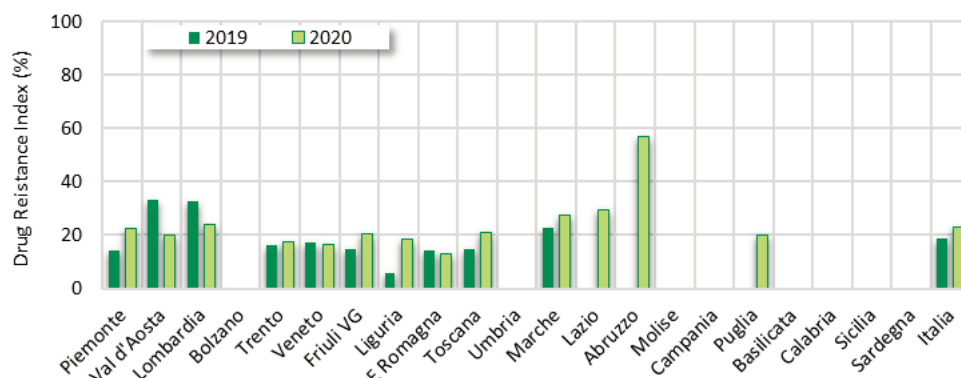


Figura 5.9 Distribuzione del DRI di *Streptococcus pneumoniae* per regione: confronto 2019-2020



Il DRI per *E. faecalis* si è mantenuto nel 2020 stabile in confronto al 2019 (10,5% vs 11,2%), nella quasi totalità delle regioni del Sud il valore ha superato il 20% con un massimo del 35,8% in Campania mentre nelle aree del Centro-Nord si sono registrati dati decisamente inferiori e un minimo del 2,9% in Toscana (Figura 5.10). Infine per *E. faecium* si registra nel 2020 un DRI pari al 47,5% simile al valore osservato nel 2019 (46,5%). Tra le diverse regioni italiane non si osservano marcate differenze, con l'eccezione della Valle d'Aosta che fa rilevare un valore del 17,6% mentre Marche e Molise superano di poco il 70% (Figura 5.11).

Figura 5.10 Distribuzione del DRI di *Enterococcus faecalis* per regione: confronto 2019-2020

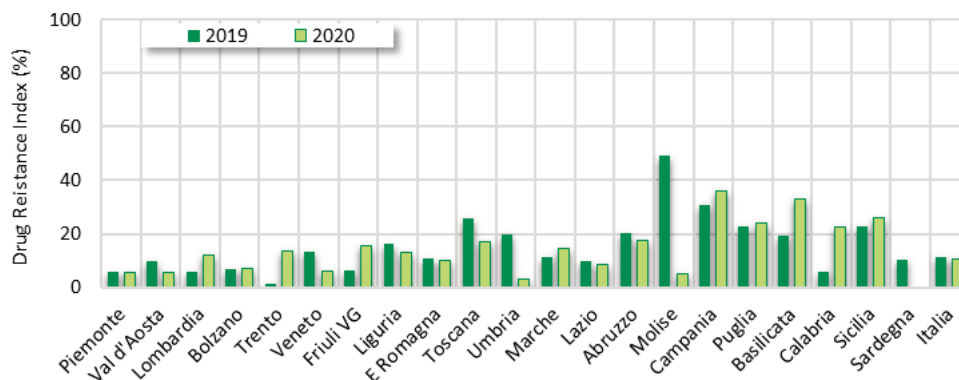
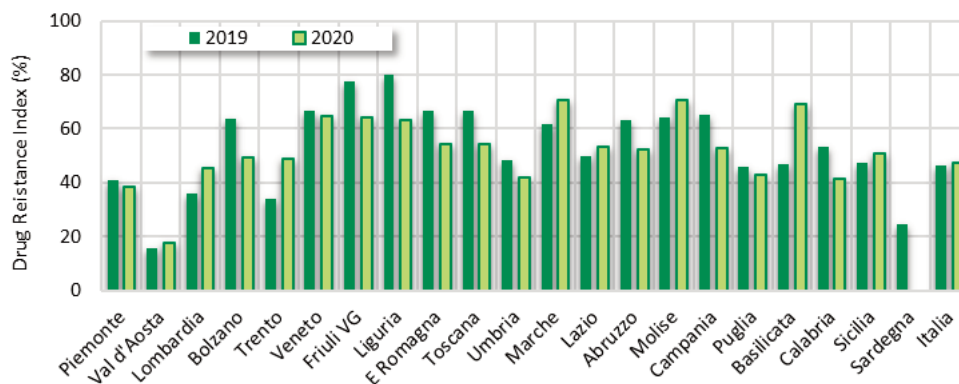


Figura 5.11 Distribuzione del DRI di *Enterococcus faecium* per regione: confronto 2019-2020



Nella lettura del *Drug Resistance Index* va tenuto presente che sia l'uso degli antibiotici sia le percentuali di resistenza contribuiscono al valore dell'indicatore: 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*, con l'eccezione dell'aminopenicillina, vi è una maggiore resistenza ai fluorochinoloni, seguita dalle cefalosporine di terza generazione, che sono anche le categorie a maggior utilizzo seguite da carbapenemi e aminoglicosidi; tuttavia per *K. pneumoniae* si osservano valori medi di resistenza più alti che spiegano i valori maggiori del DRI 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 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 dalle differenze tra i valori di resistenza piuttosto che da un diverso *pattern* nel consumo ospedaliero degli antibiotici. È importante sottolineare che il DRI può essere un valido strumento di comunicazione, a disposizione dei *policy makers*, per tradurre in pratica le conoscenze sulla resistenza antimicrobica, mentre non è una buona misura dell'efficacia degli antibiotici in relazione alla resistenza ai farmaci.

Key message

- Nel 2020 si è riscontrato nella quasi totalità delle regioni una **riduzione** del valore del DRI per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, due patogeni gram-negativi appartenenti alla famiglia degli enterobatteri, anche se permane un livello medio più alto al Sud rispetto alle altre aree geografiche.
- **Ampia variabilità regionale** è stata osservata per *Pseudomonas aeruginosa*, altro batterio gram-negativo, con valori di DRI che oscillano dal 2,7% del Molise (in riduzione del 37% rispetto al 2019) al 55,6% della Calabria (in aumento del 20,7% in confronto all'anno precedente).
- Il DRI per *Acinetobacter species*, altro batterio gram-negativo, è risultato **particolarmente elevato** (>50%) nella maggior parte delle regioni, superando il 90% in Abruzzo, Puglia e Campania.
- Tra i batteri **gram-positivi** vi è una **maggiore omogeneità regionale** per i valori di DRI. Infine, nelle aree del Centro-Nord, si osservano valori elevati per *Enterococcus faecium*.

Bibliografia

- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, et al. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2019. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2020). (https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-1_2020.pdf).
- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, et al. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021). (https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/RIS-1_2021.pdf).
- 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)].
- Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open* 2011;1(2).
- Patrick DM, Chambers C, Purych D, et al. 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.
- Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf).
- Sorveglianza Nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Rapporto N. 1, i dati del 2018. AR-ISS Roma 2019. (<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf>).

Parte 6

Appropriatezza
prescrittiva
degli antibiotici

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

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: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica, prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità

Per il presente Rapporto sono stati selezionati 800 MMG attivi al 2020. I dati presentati si riferiscono, pertanto, a una popolazione complessiva di 1.147.326 pazienti di età maggiore di 14 anni che sono risultati vivi e registrati nelle liste dei MMG al 31 dicembre 2020.

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 oltre l'80%, 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 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 loro effetti collaterali, comporta considerevoli problematiche cliniche derivanti dal possibile sviluppo di resistenze.

Tali aspetti risultano ancora più rilevanti considerando l'attuale pandemia da SARS-CoV-2, la quale ha impattato fortemente sull'attività assistenziale dei MMG in questi ultimi due anni. In tal senso, i recenti dati pubblicati sul Rapporto OsMed sull'uso dei farmaci durante la pandemia da SARS-CoV-2 hanno messo in evidenza un aumento nell'uso di antibiotici, soprattutto per quanto riguarda l'azitromicina, tra la fase pre e post COVID-19, suggerendo una diminuzione nell'osservanza dei protocolli di *stewardship* antibiotica (*OsMed, Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 Anno 2020*). D'altro canto, anche recenti studi hanno evidenziato un aumento nell'uso di antibiotici che, tuttavia, era limitato ai primi mesi della pandemia. Difatti, tale utilizzo andava incontro a un drastico calo in seguito all'introduzione delle misure di contenimento emergenziali (*lockdown*) (*Rezel-Potts, 2021*). Tutto ciò è probabilmente riconducibile da un lato a una riduzione nei contatti con i MMG durante il *lockdown*, dall'altro a una riduzione nell'occorrenza di patologie infettive virali, *in primis* le infezioni delle vie respiratorie, grazie alle misure restrittive e all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (*Tang, 2021; Wan, 2021*)

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 (*Peck, 2021; McCleary, 2021*). Il Global Burden of Disease (GBD), che raccoglie i più recenti dati epidemiologici di 369 malattie in 204 Paesi nel mondo, ha stimato circa 17 miliardi di casi

incidenti di IAR nel 2019, rappresentando, difatti, più del 42% dei casi di tutte le condizioni analizzate e collocandosi al quarto posto i termini di anni di vita persi per disabilità o morte prematura (GBD 2019).

Considerando che oltre l'80% delle IAR ha un'eziologia virale e che, pertanto gli antibiotici non sono 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 inappropriatazza per questa classe non è da considerarsi analogo a quello dei fluorochinoloni e cefalosporine (*NICE Guideline [NG120], [NG139] 2019*).

Inoltre, sempre 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 (*NICE guideline [NG115] 2018*). Tuttavia, se la bronchite acuta riguarda soggetti anziani e/o con alto grado di severità di BPCO, l'impiego di beta-lattamici orali (penicilline e cefalosporine) e/o macrolidi può essere indicato al fine di prevenire co-infezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti. In questo specifico contesto clinico può essere indicato il trattamento con fluorochinoloni (levofloxacina) previa valutazione clinica approfondita anche relativamente alle possibili problematiche di sicurezza nell'uso di tale classe, solo in casi di assenza di alternative efficaci (*NICE guideline [NG114] 2018*).

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 premenopausale prive di anomalie strutturali o funzionali del tratto urinario e senza comorbidità rilevanti. La causa principale è in circa il 75-95% dei casi l'*Escherichia coli*. Per quanto riguarda gli uomini, tali infezioni si verificano solitamente in età pediatrica o nei soggetti anziani (*Flores-Mireles, 2015*). Le infezioni complicate, invece, interessano sia donne che uomini, a qualsiasi età, con anomalie funzionali o strutturali del tratto urinario o con malattie metaboliche (es. diabete). Tale distinzione è essenziale per scegliere la terapia antibiotica, nonché la durata più appropriata.

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 dei 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, 2018; Anger, 2019; Bonkat, 2018*).

Pertanto, gli indicatori utilizzati per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Medicina generale 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 acuta 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 con <50 anni) non affette da diabete mellito di tipo 2 **[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 acuta 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 (e con <50 anni) non affette da 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, sia come percentuale ($\Delta\%$ 2020-2019) sia come differenza dei valori assoluti (Punti Percentuali (PP) 2020-2019). In tutti gli indicatori le ragioni d'uso degli antibiotici sono associate alla prescrizione dello specifico antibiotico (i.e. indicazione d'uso). Infine, poiché molte delle condizioni considerate nei vari indicatori possono essere presenti come manifestazioni sintomatologiche nei pazienti colpiti da SARS-CoV-2, per evitare possibili distorsioni nelle stime di prevalenza di patologie e di prevalenza d'uso sono stati esclusi tutti i pazienti con una diagnosi di COVID-19 al 31 dicembre 2020.

Nel 2020 la prevalenza di patologie infettive delle alte vie respiratorie nella popolazione assistibile dei MMG del network HS è risultata pari all'1,5% per l'influenza, all'1,2% per la faringite/tonsillite, allo 0,8% per il raffreddore comune, allo 0,5% per la laringotracheite, allo 0,5% per la bronchite acuta senza diagnosi di asma o BPCO (Tabella 6.1). A eccezione del raffreddore comune, la cui prevalenza è aumentata di 0,1 punti percentuali rispetto

all'anno precedente ($\Delta\%$ 2020-2019: +14,3%), per tutte le altre patologie infettive si è osservata una riduzione della prevalenza, con differenze che oscillano tra -1,1 punti percentuali della faringite/tonsillite ($\Delta\%$ 2020-2019: -47,8%) e -0,6 punti percentuali della bronchite acuta ($\Delta\%$ 2020-2019: -54,5%). Considerando la distribuzione geografica della prevalenza di malattia, si osserva un gradiente decrescente per l'influenza, passando dalle regioni del Nord (2,0%) a quelle del Centro (1,4%) e del Sud (0,9%).

Tali prevalenze non possono essere considerate esaustive delle singole patologie, in quanto questi disturbi non sempre richiedono il ricorso al proprio MMG. Inoltre, la pandemia di SARS-CoV-2, nonché le relative azioni di contenimento e controllo, hanno avuto un impatto sull'occorrenza di tali condizioni nonché sul *referral* al MMG. Nonostante questo, osservando la distribuzione della prevalenza delle infezioni delle alte vie respiratorie, si nota come queste interessino in misura lievemente maggiore le donne e le fasce d'età più giovani, con la sola eccezione della bronchite acuta che, invece, interessava maggiormente le fasce d'età più avanzate.

Per quanto riguarda il versante urologico, la prevalenza di cistite non complicata è risultata pari all'1,8% della popolazione femminile di età inferiore ai 65 anni e senza diabete mellito di tipo 2, in riduzione di 0,3 punti percentuali rispetto all'anno precedente ($\Delta\%$ 2020-2019: -14,3%). La prevalenza di cistite non complicata è aumentata con l'avanzare dell'età ed è risultata maggiore nelle regioni del Sud Italia (2,4%) rispetto a quelle del Centro (1,5%) e del Nord (1,3%). Inoltre, prendendo in considerazione le donne di età inferiore ai 50 anni, anch'esse senza diabete mellito di tipo 2, la prevalenza di cistite non complicata è stata pari all'1,6% (Nord: 1,2%; Centro: 1,3%; Sud: 2,1%).

Nel 2020 l'impiego inappropriato di antibiotici si è attestato tra il 25-30% per tutte le condizioni clinico-patologiche studiate, a eccezione della bronchite acuta senza diagnosi di asma o BPCO (Tabella 6.2). In particolare, l'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine o macrolidi per il trattamento della faringite o tonsillite acuta è avvenuto nel 31% dei soggetti con queste diagnosi, percentuale in aumento di 1,1 punti rispetto al 2019 ($\Delta\%$ 2020-2019: +3,7%). 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 della bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO è stato pari al 23,2%, in aumento di 0,4 punti percentuali rispetto all'anno precedente ($\Delta\%$ 2020-2019: +1,8%). Da un confronto con i dati del 2019 è possibile osservare come tutti i tassi d'inappropriatezza d'uso degli antibiotici siano risultati sostanzialmente stabili o in lieve aumento, a eccezione dell'utilizzo di antibiotici per il trattamento di influenza, raffreddore e laringotracheite acuta, che invece si è ridotto di 5 punti percentuali ($\Delta\%$ 2020-2019: -16,0%). L'uso inappropriato dei vari antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie è stato registrato in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile 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 27,4% delle donne con età inferiore ai 65 anni e senza diabete mellito di tipo 2, con stime maggiori al Sud (30,9%), rispetto al Centro (26,7%) e al Nord (19,1%) e con un aumento della quota

di inappropriatezza di 1,9 punti percentuali rispetto al 2019 ($\Delta\%$ 2020-2019: +7,5%). 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 24,2% (Nord: 19,0%; Centro: 25,3%; Sud e Isole: 27,1%).

Tabella 6.1 Prevalenza di pazienti con patologie infettive nella popolazione assistibile^s (2020)

	Influenza			Raffreddore comune			Laringotracheite			
	Prevalenza (%)		Δ%	Prevalenza (%)		Δ%	Prevalenza (%)		Δ%	
	2019	2020	20-19	2019	2020	20-19	2019	2020	20-19	
Analisi geografica										
Nord	3,1	2,0	-1,1	0,7	0,9	0,2	1,4	0,4	-1,0	-71,4
Centro	2,1	1,4	-0,7	0,7	0,7	0,0	1,1	0,5	-0,6	-54,5
Sud e isole	1,5	0,9	-0,6	0,7	0,6	-0,1	1,6	0,7	-0,9	-56,3
Analisi per genere										
Uomini	2,3	1,4	-0,9	0,6	0,7	0,1	1,1	0,4	-0,7	-63,6
Donne	2,3	1,5	-0,8	0,8	0,8	0,0	1,7	0,6	-1,1	-64,7
Analisi per età										
≤24	2,0	1,4	-0,6	0,8	0,8	0,0	1,1	0,4	-0,7	-63,6
25-34	2,6	1,8	-0,8	0,7	0,8	0,1	1,0	0,4	-0,6	-60,0
35-44	3,2	2,0	-1,2	0,8	0,9	0,1	1,3	0,5	-0,8	-61,5
45-54	3,1	1,9	-1,2	0,7	0,8	0,1	1,5	0,5	-1,0	-66,7
55-64	2,8	1,7	-1,1	0,8	0,8	0,0	1,7	0,6	-1,1	-64,7
65-74	1,2	0,7	-0,5	0,7	0,7	0,0	1,8	0,7	-1,1	-61,1
≥75	0,7	0,5	-0,2	0,6	0,5	-0,1	1,2	0,5	-0,7	-58,3
Totale	2,3	1,5	-0,8	0,7	0,8	0,1	1,4	0,5	-0,9	-64,3

continua

segue Tabella 6.1

	Faringite/Tonsillite				Bronchite acuta°				Cistite non complicata*			
	Prevalenza (%)		PP	Δ%	Prevalenza (%)		PP	Δ%	Prevalenza (%)		PP	Δ%
	2019	2020	20-19	20-19	2019	2020	20-19	20-19	2019	2020	20-19	20-19
Analisi geografica												
Nord	2,3	1,1	-1,2	-52,2	1,2	0,5	-0,7	-58,3	1,7	1,3	-0,4	-23,5
Centro	2,2	1,1	-1,1	-50,0	1,0	0,4	-0,6	-60,0	1,8	1,5	-0,3	-16,7
Sud e isole	2,4	1,3	-1,1	-45,8	1,1	0,6	-0,5	-45,5	2,7	2,4	-0,3	-11,1
Analisi per genere												
Uomini	2,1	1,0	-1,1	-52,4	1,0	0,5	-0,5	-50,0	-	-	-	-
Donne	2,5	1,3	-1,2	-48,0	1,3	0,6	-0,7	-53,8	2,1	1,8	-0,3	-14,3
Analisi per età												
≤24	3,8	2,0	-1,8	-47,4	0,5	0,2	-0,3	-60,0	2,3	1,5	-0,8	-34,8
25-34	2,9	1,4	-1,5	-51,7	0,5	0,2	-0,3	-60,0	1,9	1,5	-0,4	-21,1
35-44	3,1	1,3	-1,8	-58,1	0,8	0,3	-0,5	-62,5	1,8	1,5	-0,3	-16,7
45-54	2,2	1,1	-1,1	-50,0	1,0	0,4	-0,6	-60,0	2,2	1,9	-0,3	-13,6
55-64	2,1	1,0	-1,1	-52,4	1,3	0,6	-0,7	-53,8	2,4	2,1	-0,3	-12,5
65-74	1,8	0,9	-0,9	-50,0	1,7	0,8	-0,9	-52,9	-	-	-	-
≥75	1,1	0,6	-0,5	-45,5	1,8	1,0	-0,8	-44,4	-	-	-	-
Totale	2,3	1,2	-1,1	-47,8	1,1	0,5	-0,6	-54,5	2,1	1,8	-0,3	-14,3

° 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 1,6% (Nord: 1,2%, Centro: 1,3%, Sud e Isole: 2,1%)

§ Fatta eccezione per l'indicatore di prevalenza di cistite non complicata, tutti i pazienti con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (ICD9CM: 480.9/50, 460/36 e V02.9) sono stati esclusi

PP: punti percentuali

Tabella 6.2 Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive nel 2020 e variazione rispetto al 2019

	Antibiotici				FLU, CEF e MAC				CEF-I e FLU				FLU			
	<i>Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta</i>				<i>Faringite e Tonsillite acuta</i>				<i>Bronchite acuta*</i>				<i>Cistite non complicata*</i>			
	Prevalenza d'uso (%)	PP 20-19	Δ% 20-19	Δ% 20-19	Prevalenza d'uso (%)	PP 20-19	Δ% 20-19	Δ% 20-19	Prevalenza d'uso (%)	PP 20-19	Δ% 20-19	Δ% 20-19	Prevalenza d'uso (%)	PP 20-19	Δ% 20-19	Δ% 20-19
Prevalenza d'uso inappropriato																
Analisi geografica																
Nord	26,7	21,5	-5,2	-19,5	27,0	25,9	-1,1	-4,1	14,6	13,8	-0,8	-5,5	20,9	19,1	-1,8	-8,6
Centro	29,7	24,4	-5,3	-17,8	25,6	28,3	2,7	10,5	21,5	18,9	-2,6	-12,1	26,5	26,7	0,2	0,8
Sud e isole	39,4	36,4	-3,0	-7,6	35,0	37,2	2,2	6,3	33,3	33,3	0,0	0,0	28,2	30,9	2,7	9,6
Analisi per genere																
Uomini	28,9	25,0	-3,9	-13,5	28,8	30,3	1,5	5,2	23,2	23,2	0,0	0,0	-	-	-	-
Donne	33,3	27,5	-5,8	-17,4	30,8	31,6	0,8	2,6	22,5	23,3	0,8	3,6	25,5	26,5	1,0	3,9
Analisi per età																
≤24	29,0	24,8	-4,2	-14,5	29,8	29,0	-0,8	-2,7	9,1	8,9	-0,2	-2,2	16,8	17,5	0,7	4,2
25-34	24,8	20,6	-4,2	-16,9	28,3	28,7	0,4	1,4	15,0	15,9	0,9	6,0	22,5	22,9	0,4	1,8
35-44	26,3	22,5	-3,8	-14,4	26,9	28,1	1,2	4,5	16,8	17,3	0,5	3,0	27,2	25,6	-1,6	-5,9
45-54	27,8	23,8	-4,0	-14,4	29,8	30,2	0,4	1,3	19,3	19,7	0,4	2,1	27,7	27,2	-0,5	-1,8
55-64	31,7	26,5	-5,2	-16,4	31,2	31,3	0,1	0,3	21,8	21,2	-0,6	-2,8	27,7	31,4	3,7	13,4
65-74	43,8	37,8	-6,0	-13,7	33,9	39,0	5,1	15,0	26,4	26,8	0,4	1,5	-	-	-	-
≥75	44,4	39,9	-4,5	-10,1	33,7	37,9	4,2	12,5	29,6	30,7	1,1	3,7	-	-	-	-
Totale	31,3	26,3	-5,0	-16,0	29,9	31,0	1,1	3,7	22,8	23,2	0,4	1,8	25,5	27,4	1,9	7,5

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 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 24,2% (Nord: 19,0%, Centro: 25,3%, Sud e Isole: 27,1%)

PP: punti percentuali

Key message

- La **prevalenza delle patologie infettive delle alte vie respiratorie**, a eccezione del raffreddore comune, **si è ridotta nel 2020**, verosimilmente a causa degli effetti delle misure di prevenzione e protezione adottate per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus SARS-CoV-2.
- Anche la **prevalenza di cistite non complicata nelle donne si è ridotta**, attestandosi sull'1,8% della popolazione femminile di età inferiore ai 65 anni non affetta da diabete mellito di tipo 2.
- **Almeno un quarto dei soggetti affetti da una delle patologie infettive considerate ha ricevuto una prescrizione inappropriata di antibiotico, con stime lievemente in crescita rispetto al 2019** per la quasi totalità degli indicatori. Solo la prevalenza d'uso di antibiotici nelle patologie infettive delle prime vie respiratorie, in linea con i precedenti report, ha mostrato un calo rispetto alla stima dello scorso anno (2019). L'incremento osservato nell'inappropriatezza d'uso di antibiotici per le altre patologie infettive potrebbe essere dovuto a una riduzione nei contatti con i MMG, a causa della pandemia e delle relative misure di contenimento, limitando di fatto gli accessi ai casi di infezione caratterizzati da una maggiore complessità; complessità difficilmente tracciabile con tali indicatori e che potrebbe avere comportato un aumento nell'uso degli antibiotici. Analogamente a questo, la riduzione nei contatti, principalmente delle visite ambulatoriali, potrebbe aver dilatato il fenomeno dell'autoprescrizione o del *left over*. Un'ulteriore spiegazione potrebbe essere riconducibile all'effetto del *lockdown* e dell'utilizzo di dispositivi di protezione individuale introdotti per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2; azioni che hanno, come noto, comportato una riduzione nell'occorrenza delle principali patologie infettive "virali" rispetto alle forme batteriche. Tale riduzione potrebbe aver quindi determinato un aumento "relativo" delle infezioni a eziologia batterica (denominatore dell'indicatore) e conseguentemente nell'uso delle terapie antibiotiche, in questo caso non necessariamente inappropriate (es. tonsilliti batteriche).
- L'andamento degli indicatori nel 2020 sottolinea la necessità di interventi specifici al fine di ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici che, nonostante il progressivo calo emerso dai precedenti rapporti, rimane ancora superiore al 25% per quasi tutte le condizioni studiate.

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.

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396 (10258): 1204-22.
- 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.
- McCleary N, Francis JJ, Campbell MK, Ramsay CR, Burton CD, Allan JL. Antibiotic prescribing for respiratory tract infection: exploring drivers of cognitive effort and factors associated with inappropriate prescribing. *Fam Pract*. 2021;38(6):740-50.
- 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. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115] Nice 2019. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>).
- 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] 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 (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG114]. Nice 2018 (<http://www.nice.org.uk/guidance/ng114>)
- 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.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 Anno 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020. AIFA. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID 19 - luglio 2020.
- Peck J, Shepherd JP. Recurrent Urinary Tract Infections: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021;48(3):501-13.
- Rezel-Potts E, L'Esperance V, Gulliford Martin C. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract* 2021;71(706):E331-8.
- Tang JW, Bialasiewicz S, Dwyer DE, et al. Where have all the viruses gone? Disappearance of seasonal respiratory viruses during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol* 2021;93(7):4099-101.
- Wan WY, Thoon KC, Loo LH, Chan KS, Oon LLE, Ramasamy A, Maiwald M. Trends in Respiratory Virus Infections During the COVID-19 Pandemic in Singapore, 2020. *JAMA Netw open* 2021;4(6). e2115973.

Parte 7

Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

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) e dello Spazio Economico Europeo (SEE). 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 sia nell'ambito di rapporti annuali sul consumo degli antibiotici sia nel monitoraggio dei progressi raggiunti nell'ambito della promozione di un uso appropriato degli antibiotici (ECDC, 2021).

Per l'anno 2020 un totale di ventinove Paesi, ventisette Stati membri dell'UE e due Paesi SEE (Islanda e Norvegia), 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 i consumi totali (territoriale e ospedaliero) senza distinzione. Per Cipro, Repubblica Ceca, Germania e Islanda sono disponibili solo i dati di consumo in ambito territoriale ma non quelli ospedalieri. Liechtenstein non ha trasmesso i dati di consumo per il 2020 (dati disponibili in *TESSy* alla data del 1 dicembre 2021).

In ambito territoriale il consumo medio di antibiotici nei Paesi UE/SEE è stato di 14,7 DDD per 1000 abitanti *die* in riduzione del 18,1% in confronto al 2019 (Tabella 7.1b) per effetto della pandemia da SARS-CoV-2 ed è in linea con la bassa incidenza delle infezioni respiratorie non correlate al COVID-19. Questo andamento può essere attribuito agli interventi non farmacologici messi in atto come risposta alla pandemia, tra cui la distanza fisica, l'adozione dei dispositivi di protezione individuale e la promozione dell'igiene delle mani nonché da una diminuzione del numero di consultazioni di assistenza primaria (Högberg, 2021).

Il valore più basso del consumo di antibiotici a livello territoriale è stato osservato per l'Austria (7,1 DDD), mentre quello più alto per la Grecia (26,4 DDD). L'Italia si pone al di sopra della media UE/SEE, al nono posto, con un consumo pari a 16,5 DDD per 1000 abitanti *die* (Tabella 7.1b e Figura 7.1). I Paesi con le maggiori contrazioni dei consumi rispetto al 2019 sono stati l'Austria (-28,6%) e la Slovacchia (-26,7%), mentre la Bulgaria è l'unico Stato che fa registrare un incremento (+8,6%).

In termini di consumi tra le diverse classi di antibiotici (ATC III livello) l'Italia registra valori superiori alla media europea principalmente per gli antibatterici beta-lattamici, penicilline (7,4 DDD Italia vs 6,1 DDD media UE/SEE) e per macrolidi e lincosamidi (3,6 DDD Italia vs 2,4 DDD media UE/SEE); differenze inferiori si osservano per i chinoloni (1,7 DDD Italia vs 1,2 DDD media UE/SEE) e per le associazioni tra sulfonamidi e trimetoprim (0,83 DDD Italia vs 0,52 DDD media UE/SEE) (Tabelle 7.1a e 7.1b).

Dal confronto dei consumi di antibiotici per uso sistemico tra i vari Paesi UE/SEE in base alla classificazione AWaRE emerge che in Italia il consumo territoriale di antibiotici appartenenti al gruppo Access raggiunge il 56% del totale; livelli inferiori all'Italia si registrano solo in

Bulgaria e Slovacchia, con valori pari rispettivamente al 42% e 45%; in tutti gli altri Paesi si osservano percentuali superiori all'Italia fino a raggiungere valori che eccedono l'80% in Islanda e in Danimarca (Figura 7.2). Bulgaria e Slovacchia rappresentano anche i Paesi dove vi è un maggior ricorso a molecole del gruppo *Watch* (Bulgaria 58% e Slovacchia 54%), mentre in Italia il consumo di questo gruppo di antibiotici raggiunge il 44% del totale. Da notare come in Danimarca e Norvegia il gruppo *Watch* rappresenti solo il 14% del totale del consumo di antibiotici in ambito territoriale. Per quanto riguarda invece gli antibiotici non ricompresi nei tre gruppi AWaRe ("Altro") troviamo percentuali minime nei vari Paesi europei, compresa l'Italia, a eccezione di Danimarca, Finlandia, Germania, Islanda, Norvegia e Slovenia dove si registrano percentuali che oscillano tra l'8-9% (Finlandia e Slovenia) e il 28% (Norvegia). A livello territoriale, come atteso, il consumo degli antibiotici del gruppo *Reserve* è marginale.

Nel settore ospedaliero il consumo medio di antibiotici per uso sistemico nei Paesi UE/SEE è stato di 1,57 DDD per 1000 abitanti *die*, in netta riduzione (-11,8%) rispetto al 2019. Tra i diversi Paesi si passa da un valore minimo di 0,76 DDD dell'Olanda a un massimo di 2,21 DDD della Lituania. L'Italia si colloca al sesto posto con un consumo pari a 1,91 DDD per 1000 abitanti *die* del 22% al di sopra della media UE/SEE e in leggero aumento (+1,3%) rispetto all'anno precedente (Tabella 7.2b e Figura 7.3). L'andamento dei consumi ospedalieri tra il 2019 e il 2020 è molto eterogeneo tra i Paesi UE/SEE: si notano infatti sia marcate contrazioni come quelle di Irlanda e Romania (-17,3%) sia incrementi come nel caso di Bulgaria (+21,2%) e Malta (+9,4%).

Tra le diverse categorie di antibiotici (ATC III livello), l'Italia registra consumi superiori alla media europea principalmente per le associazioni tra sulfonamidi e trimetoprim (0,22 DDD Italia vs 0,08 DDD media UE/SEE), per gli antibiotici appartenenti alla classe dei macrolidi e lincosamidi (0,31 DDD Italia vs 0,17 DDD della media UE/SEE) e per i chinoloni (0,21 DDD Italia vs 0,16 DDD della media UE/SEE) (Tabelle 7.2a e 7.2b).

Pochi Paesi sono vicini ai livelli di utilizzo della categoria *Access* raccomandati dall'OMS, infatti solo Norvegia, Danimarca, Francia e Olanda registrano percentuali attorno al 60% (WHO, 2021). Nel dettaglio la Norvegia ha la maggior quota (75%) di consumo del gruppo *Access* e la Grecia il valore più basso (24%), mentre in Italia si registra il 38%. Il gruppo *Watch* in Italia rappresenta il 57% dei consumi di antibiotici, con il valore massimo del 70% in Romania e il valore minimo del 23% in Norvegia. Infine, Grecia (12%) e Spagna (11%) sono i Paesi dove le molecole del gruppo *Reserve* hanno la maggiore incidenza; in tutti gli altri, compresa l'Italia, la percentuale non raggiunge il 10% (Figura 7.4).

Key message

- Nel 2020 si osserva una **marcata contrazione dei consumi territoriali di antibiotici** in tutti i Paesi UE/SEE a eccezione della Bulgaria. Tale andamento può essere spiegato **dalle misure messe in atto per il contenimento della pandemia da SARS-CoV-2** e al loro impatto sulla circolazione degli agenti infettivi.
- In Italia il **consumo territoriale è superiore alla media europea** ma in forte contrazione rispetto all'anno precedente e, considerando le diverse categorie di antibiotici, si colloca al di sopra della media dei Paesi UE/SEE per **penicilline e macrolidi e lincosamidi**.
- A livello ospedaliero si riscontra una **elevata variabilità dei consumi** tra i diversi Paesi e nell'andamento tra gli anni 2019 e 2020.
- In questo ambito, l'Italia registra un valore di **poco superiore alla media** europea anche se in **leggero aumento** rispetto al 2019. Le categorie di antibiotici per i quali si osservano i maggiori scostamenti con consumi **superiori alla media** sono **sulfonamidi e trimetoprim, macrolidi e lincosamidi e fluorochinoloni**.
- Analizzando i consumi ospedalieri in base alla **classificazione AWaRe** del WHO, si osserva per 8 Paesi su 23 una **percentuale di oltre il 50%** di antibiotici appartenenti alla **categoria Access di cui solo 2** (Norvegia e Danimarca) **superano il 60%, centrando l'obiettivo indicato dal WHO**.
- L'Italia utilizza **solo un 38% di antibiotici Access** in ambito ospedaliero, ponendosi tra i Paesi a più elevato utilizzo di molecole *Watch* e *Reserve*; anche in ambito territoriale si registra un frequente ricorso alle molecole *Watch* (44%). Questi risultati evidenziano **l'importanza di implementare azioni per promuovere l'uso appropriato** di antibiotici **nei diversi contesti assistenziali** che **diano priorità** alla riduzione complessiva dei consumi ma anche **all'incremento** della quota di **farmaci del gruppo Access** al fine di contenere la diffusione delle resistenze agli antibiotici.

Bibliografia

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Consumption database (ESAC-Net) 2020 (<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 2020 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy>)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)-Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
- Högberg LD Diaz, Vlahović-Palčevski V, Pereira C, Weist K, Monnet DL, ESAC-Net study group. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. Euro Surveill. 2021;26(46):pii=2101020.
- WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/HMP/HPS/EML/2021.04).

Tabella 7.1a Consumo (DDD/1000 ab die) territoriale di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello: confronto 2019-2020

Paesi EU/ EEA	Tetracicline (J01A)		Antibatterici beta-lattamici, penicilline (J01C)		Altri antibatterici beta-lattamici (J01D)		Sulfonamidi e trimetoprim (J01E)	
	Consumo (J01A)	Δ% 20-19	Consumo (J01C)	Δ% 20-19	Consumo (J01D)	Δ% 20-19	Consumo (J01E)	Δ% 20-19
Austria	0,28	-12,5	3,30	-29,8	0,96	-30,9	0,22	0,0
Belgio	1,63	-12,4	7,00	-28,6	0,80	-33,3	0,22	4,8
Bulgaria	2,19	30,4	4,70	-13,0	3,97	-7,2	0,64	-17,9
Cipro*	3,35	-11,6	8,30	-14,4	6,19	-3,3	0,29	52,6
Croazia	0,79	-15,1	6,20	-21,5	2,09	-18,0	0,44	-10,2
Danimarca	1,69	14,2	8,10	-9,0	0,03	0,0	0,54	-6,9
Estonia	1,35	0,0	3,20	-13,5	1,02	-14,3	0,29	-29,3
Finlandia	2,37	-20,5	3,10	-27,9	1,50	-15,7	0,95	-11,2
Francia	2,91	-9,1	10,10	-24,1	0,88	-31,3	0,46	7,0
Germania	1,45	-7,1	3,10	-22,5	1,68	-28,8	0,44	-13,7
Grecia	2,98	-2,0	8,70	-20,9	5,76	-24,1	0,44	37,5
Irlanda	2,97	-0,7	7,40	-26,0	0,96	-17,9	1,04	4,0
Islanda	4,69	-8,8	7,00	-16,7	0,49	-9,3	0,52	-78,0
Italia	0,58	3,6	7,40	-19,6	1,68	-26,0	0,83	-5,7
Lettonia	2,23	-0,4	3,60	-21,7	0,41	-33,9	0,81	3,8
Lituania	1,49	4,9	4,90	-22,2	1,18	-11,9	0,52	>100
Lussemburgo	1,59	-22,1	6,00	-27,7	1,75	-36,4	0,32	3,2
Malta	2,08	19,5	5,20	-22,4	2,00	-30,1	0,30	-26,8
Norvegia	2,48	-8,5	4,80	-15,8	0,05	0,0	0,70	-2,8
Olanda	1,54	-15,8	2,40	-14,3	0,03	0,0	0,45	-2,2
Polonia	1,75	-19,0	4,40	-31,3	2,32	-33,9	0,42	-19,2
Portogallo	0,81	-5,8	6,70	-26,4	1,36	-17,1	0,35	-5,4

continua

segue Tabella 7.1a

Paesi EU/ EEA	Tetracicline (J01A)		Antibatterici beta-lattamici, penicilline (J01C)		Altri antibatterici beta-lattamici (J01D)		Sulfonamidi e trimetoprim (J01E)	
	Δ% 20-19	(J01A)	Δ% 20-19	(J01C)	Δ% 20-19	(J01D)	Δ% 20-19	(J01E)
Rep. Ceca*	-9,0	1,82	-25,0	4,50	1,91	-24,8	0,78	-13,3
Romania	16,1	1,01	-7,1	10,50	3,86	-15,7	0,72	-12,2
Slovacchia	-1,2	1,66	-31,3	3,30	3,30	-32,1	0,41	-10,9
Slovenia	-1,9	0,53	-29,9	4,70	0,41	5,1	0,53	-15,9
Spagna	-2,7	1,46	-25,0	9,90	1,92	-18,6	0,43	-2,3
Svezia	-10,3	1,92	-18,2	4,50	0,05	-16,7	0,27	-3,6
Ungheria	3,5	1,17	-30,4	3,20	1,38	-33,0	0,38	-13,6
EU/EEA**	-22,5	1,65	-23,3	6,12	1,67	-16,5	0,52	-9,3

^ dati generati dal Sistema di Sorveglianza Europeo (ESAC-Net) e disponibili in TESSy alla data del 1 dicembre 2021; * 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 2020.

Tabella 7.1b Consumo (DDD/1000 ab die) territoriale di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello: confronto 2019-2020

Paesi EU/ EEA	Macrolidi e lincosamidi (J01F)			Aminoglicosidi (J01G)			Chinoloni (J01M)			Altri antibatterici (J01X)			Totale (J01)	
	20-19	Δ%	20-19	20-19	Δ%	20-19	20-19	Δ%	20-19	20-19	Δ%	20-19	Δ%	20-19
Austria	1,42	-33,3	0,01	-6,7	0,57	-21,9	0,30	-16,7	7,06	-28,6				
Belgio	2,65	-24,3	0,01	0,0	0,46	-19,3	2,50	-3,8	15,28	-22,8				
Bulgaria	5,72	42,6	0,14	-2,1	3,35	21,4	0,01	0,0	20,75	8,6				
Cipro*	2,62	-17,6	0,09	21,1	7,34	26,1	0,74	-22,1	28,92	-3,9				
Croazia	2,44	-12,5	0,00	-25,0	1,22	-10,3	0,91	-1,1	14,09	-16,6				
Danimarca	1,20	-16,1	0,01	-52,9	0,33	-10,8	0,64	4,9	12,54	-6,4				
Estonia	1,80	-22,7	0,00	-33,3	0,72	10,8	0,45	-19,6	8,83	-13,4				
Finlandia	0,43	-31,7	0,01	-11,1	0,39	-17,0	1,22	-6,2	9,97	-20,9				
Francia	2,34	-16,7	0,02	-23,1	1,09	-9,9	0,38	-15,6	18,72	-19,7				
Germania	1,31	-28,4	0,01	0,0	0,49	-22,2	0,52	2,0	9,00	-21,0				
Grecia	5,06	-23,3	0,05	-16,1	2,61	-14,1	0,77	-3,8	26,37	-18,6				
Irlanda	2,93	-24,1	0,02	-19,0	0,42	-23,6	1,40	0,0	17,14	-18,4				
Islanda	1,14	-18,6	0,02	80,0	0,48	-14,3	0,97	-13,4	15,31	-21,5				
Italia	3,56	-12,3	0,02	-14,3	1,67	-16,1	0,75	1,4	16,53°	-16,5				
Lettonia	1,65	-22,5	0,02	0,0	0,77	-9,4	0,78	5,4	10,27	-14,5				
Lituania	1,67	-20,9	0,02	7,1	0,73	-11,0	1,41	10,2	11,92	-10,4				
Lussemburgo	2,47	-24,9	0,01	-50,0	1,27	-19,1	1,40	-3,4	14,81	-25,2				
Malta	2,45	-42,2	0,00	-93,8	1,36	-28,0	0,84	52,7	14,41	-23,0				
Norvegia	0,65	-25,3	0,01	-9,1	0,24	-14,3	3,85	17,4	12,78	-6,0				
Olanda	1,36	-6,2	0,02	0,0	0,64	-4,5	1,34	-4,3	7,78	-10,6				
Polonia	2,76	-29,6	0,02	-25,0	1,15	-14,8	4,31	-0,7	17,13	-22,8				
Portogallo	2,03	-34,9	0,00	0,0	1,21	-21,4	1,27	-1,6	13,73	-23,3				
Rep. Ceca*	2,73	-24,2	0,08	-4,6	0,60	-13,0	0,99	-9,2	13,41	-20,6				
Romania	4,53	46,6	0,09	100,0	2,96	-5,1	0,12	-33,3	23,79	-0,9				

continua

segue Tabella 7.1b

Paesi EU/ EEA	Macrolidi e lincosamidi (J01F)	Δ% 20-19	Aminoglicosidi (J01G)	Δ% 20-19	Chinoloni (J01M)	Δ% 20-19	Altri antibatterici (J01X)	Δ% 20-19	Totale (J01)	Δ% 20-19
Slovacchia	3,30	-27,9	0,02	0,0	1,14	-22,4	0,07	0,0	13,20	-26,7
Slovenia	1,34	-22,5	0,01	-14,3	0,84	-15,2	0,47	-4,1	8,83	-23,3
Spagna	2,10	-25,3	0,01	-14,3	1,78	-22,6	0,48	-5,9	18,24	-21,0
Svezia	0,50	-3,8	0,01	12,5	0,49	-12,5	1,20	-6,3	8,94	-13,2
Ungheria	2,24	-19,7	0,01	10,0	1,41	-26,9	0,29	-3,3	10,08	-24,2
EU/EEA**	2,42	-14,7	0,02	-2,1	1,15	-9,7	1,05	-0,2	14,71	-18,1

^dati generati dal Sistema di Sorveglianza Europeo (ESAC-Net) e disponibili in TESSy alla data del 1 dicembre 2021; *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 2020; °il valore non corrisponde esattamente alla somma dei valori riportati nelle tabelle 2.1 (convenzionata: 12,1 DDD/1000 abitanti die) e 3.1 (acquisto privato: 3,9 DDD/1000 abitanti die) per approssimazioni decimali nel calcolo.

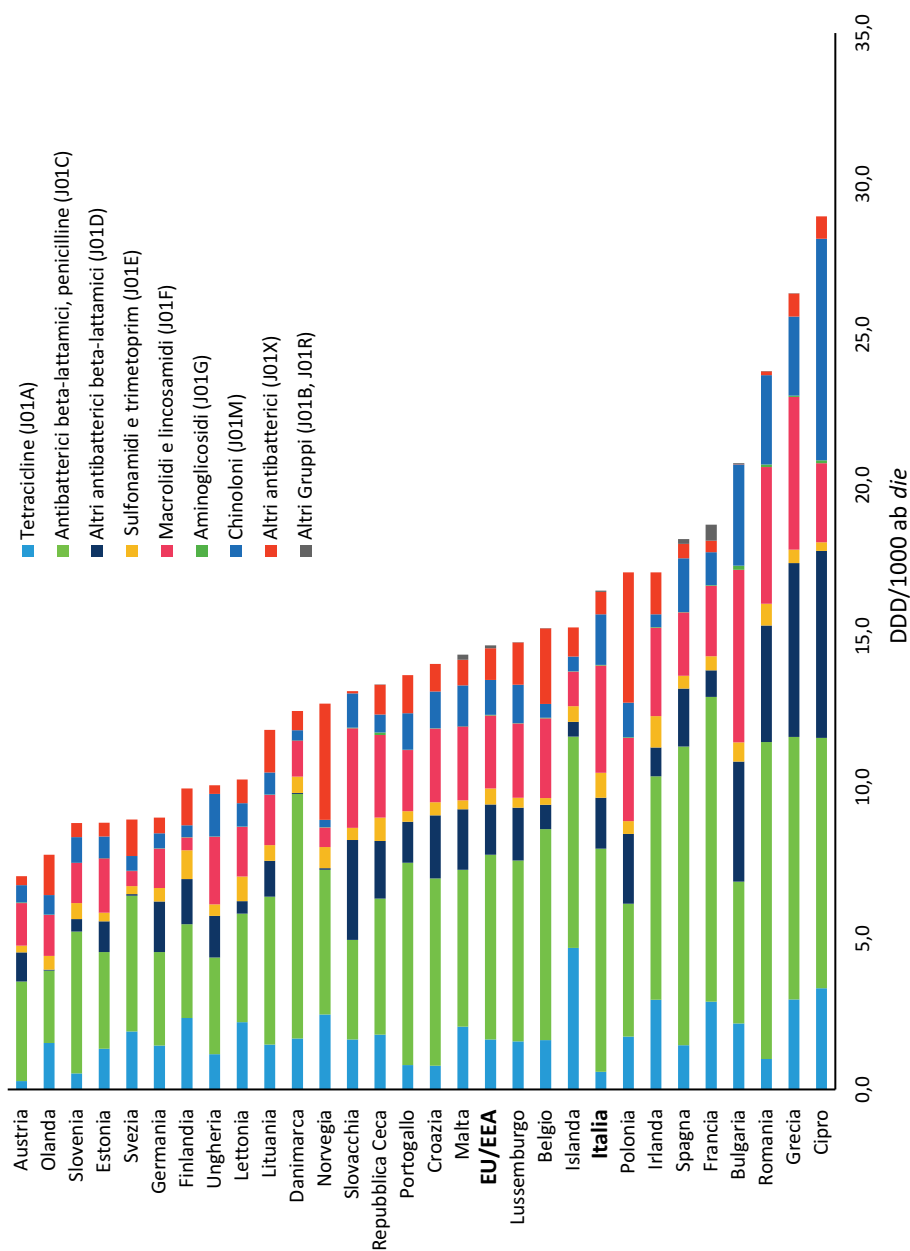
Figura 7.1 Consumo (DDD/1000 ab die) territoriale di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello nel 2020

Figura 7.2 Variabilità per Paese del consumo territoriale (DDD/1000 ab die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020

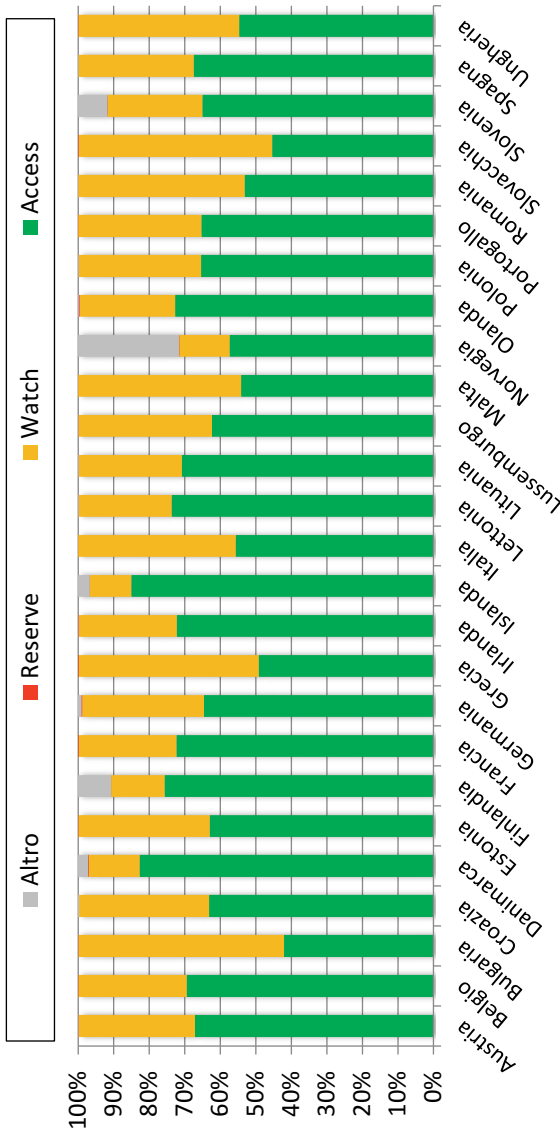


Tabella 7.2a Consumo (DDD/1000 ab die) ospedaliero di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello: confronto 2019-2020[^]

Paesi EU/ EEA	Tetracicline (J01A)	Δ% 20-19	Antibatterici beta-lattamici, penicilline (J01C)	Δ% 20-19	Altri antibatterici beta-lattamici (J01D)	Δ% 20-19	Sulfonamidi e trimetoprim (J01E)	Δ% 20-19
Austria	0,06	-	0,64	-	0,49	-	0,04	-
Belgio	0,02	0,0	0,64	-10,8	0,33	-9,6	0,04	-2,4
Bulgaria	0,04	115,8	0,13	7,5	1,00	6,5	0,01	0,0
Croazia	0,03	-19,4	0,39	-21,8	0,50	-10,1	0,03	-16,7
Danimarca	0,05	-21,7	0,98	-2,3	0,21	-9,9	0,13	-1,5
Estonia	0,04	8,8	0,58	7,4	0,52	2,4	0,05	17,1
Finlandia*	0,12	-32,2	0,54	-9,3	0,78	-9,0	0,08	-14,0
Francia	0,05	34,2	0,71	-15,7	0,32	-3,0	0,05	3,9
Grecia	0,06	1,7	0,30	-1,3	0,54	4,0	0,02	-4,8
Irlanda	0,05	10,4	0,68	-21,4	0,19	-9,5	0,07	1,4
Italia	0,04	19,4	0,46	-20,3	0,45	-2,2	0,22	63,5
Lettonia	0,20	111,5	0,45	3,0	0,68	3,7	0,08	25,4
Lituania	0,05	-4,1	0,61	-4,1	0,81	-2,8	0,08	-
Lussemburgo	0,02	100,0	0,44	-8,7	0,40	-9,1	0,03	-3,7
Malta	0,15	33,0	0,87	12,3	0,25	-3,8	0,05	31,6
Norvegia	0,07	-10,7	0,55	-12,9	0,23	-9,4	0,07	-5,7
Olanda	0,02	-9,5	0,27	-8,7	0,23	-0,4	0,03	8,0
Polonia	0,05	-7,3	0,23	-20,7	0,53	-4,2	0,06	75,0
Portogallo	0,02	0,0	0,51	1,6	0,42	6,6	0,07	7,9
Romania	0,04	0,0	0,19	-36,7	0,64	-21,3	0,02	-31,0
Slovacchia	0,04	-4,7	0,29	-5,0	0,39	-4,2	0,03	-10,7
Slovenia	0,01	-33,3	0,58	-11,2	0,29	-9,7	0,05	-9,6
Spagna	0,02	57,1	0,48	-15,6	0,41	2,2	0,02	0,0
Svezia	0,13	-13,8	0,80	-3,4	0,16	-2,4	0,04	-2,3
Ungheria	0,06	-45,1	0,23	-13,7	0,43	12,0	0,03	-14,7
EU/EEA	0,05	-44,5	0,48	-27,0	0,43	8,4	0,08	14,2

[^]dati generati dal Sistema di Sorveglianza Europeo (ESAC-Net) e disponibili in TESSy alla data del 1 dicembre 2021; *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 2020.

Tabella 7.2b Consumo (DDD/1000 ab die) ospedaliero di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello: confronto 2019-2020[^]

Paesi EU/ EEA	Macrolidi e lincosamidi (J01F)	Δ% 20-19	Aminoglicosidi (J01G)	Δ% 20-19	Chinoloni (J01M)	Δ% 20-19	Altri antibatterici (J01X)	Δ% 20-19	Totale (J01)	Δ% 20-19
Austria	0,13	-	0,01	-	0,13	-	0,16	-	1,67	-
Belgio	0,11	-3,6	0,02	-9,1	0,14	-11,2	0,11	-6,1	1,40	-9,3
Bulgaria	0,23	94,1	0,12	7,0	0,33	93,5	0,12	-17,0	1,98	21,2
Croazia	0,19	3,3	0,07	-20,7	0,20	-17,9	0,20	-6,9	1,60	-13,3
Danimarca	0,12	-17,9	0,04	-11,6	0,11	-12,1	0,12	-4,8	1,75	-6,0
Estonia	0,17	6,9	0,02	11,1	0,16	30,4	0,11	2,7	1,65	7,3
Finlandia*	0,12	-4,7	0,01	-12,5	0,16	9,7	0,13	41,3	1,94	-7,5
Francia	0,16	22,8	0,04	-4,8	0,16	-7,6	0,15	2,7	1,64	-5,9
Grecia	0,20	39,6	0,07	-57,2	0,19	-6,5	0,36	-34,9	1,74	-12,0
Irlanda	0,18	-18,9	0,06	-27,1	0,06	-26,7	0,17	-12,0	1,46	-17,3
Italia	0,31	53,2	0,04	2,7	0,21	-19,5	0,18	-2,7	1,91	1,3
Lettonia	0,18	23,8	0,05	-5,9	0,20	-12,6	0,21	0,5	2,05	8,8
Lituania	0,10	25,3	0,03	-32,0	0,19	-4,6	0,34	10,4	2,21	2,8
Lussemburgo	0,13	-3,0	0,02	-48,3	0,12	-14,2	0,11	-3,4	1,26	-8,5
Malta	0,24	-2,4	0,05	-21,2	0,28	17,9	0,29	9,8	2,18	9,4
Norvegia	0,05	-11,5	0,08	-11,8	0,03	-13,5	0,09	-1,2	1,16	-10,9
Olanda	0,05	-4,0	0,03	-18,2	0,07	-7,0	0,07	0,0	0,76	-4,9
Polonia	0,11	26,2	0,04	-14,6	0,15	-9,8	0,20	2,1	1,36	-4,3
Portogallo	0,17	7,5	0,06	7,3	0,09	-10,3	0,12	6,4	1,45	3,4
Romania	0,17	188,3	0,07	-51,1	0,17	-18,1	0,13	-10,5	1,43	-17,3
Slovacchia	0,16	13,2	0,06	-14,9	0,18	-8,2	0,13	-36,2	1,27	-8,2
Slovenia	0,10	-19,5	0,05	-11,1	0,13	-25,9	0,11	0,0	1,32	-12,3
Spagna	0,17	22,3	0,07	1,4	0,19	-16,5	0,20	7,7	1,56	-4,3
Svezia	0,06	6,7	0,01	-6,7	0,13	-1,5	0,09	10,6	1,44	-2,7
Ungheria	0,19	50,8	0,03	25,0	0,14	-4,1	0,11	38,5	1,21	4,6
EU/EEA**	0,17	11,0	0,04	-31,0	0,16	-8,9	0,16	-10,8	1,57	-11,8

[^] dati generati dal Sistema di Sorveglianza Europeo (ESAC-Net) e disponibili in TESSy alla data del 1 dicembre 2021; * 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 2020.

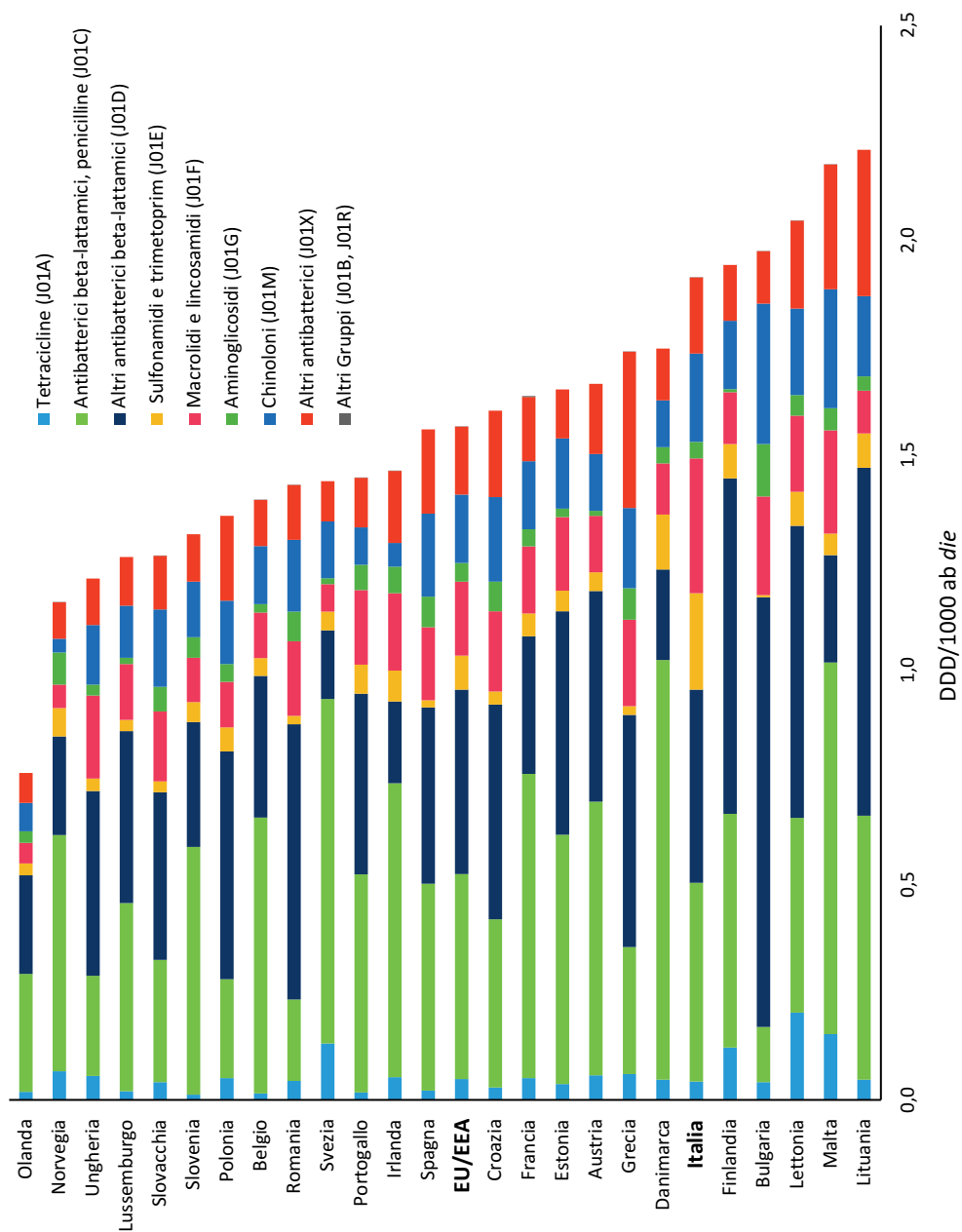
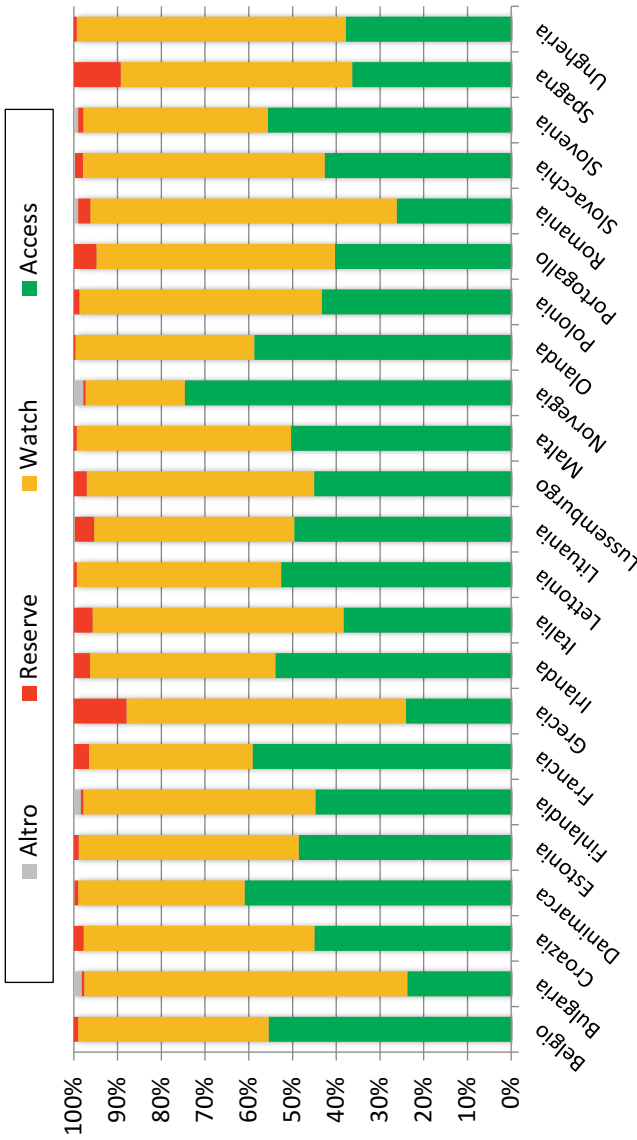
Figura 7.3 Consumo (DDD/1000 ab die) ospedaliero di antibiotici (J01) per Paese e ATC (III livello) nel 2020

Figura 7.4 Variabilità per Paese del consumo ospedaliero (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020



Parte 8

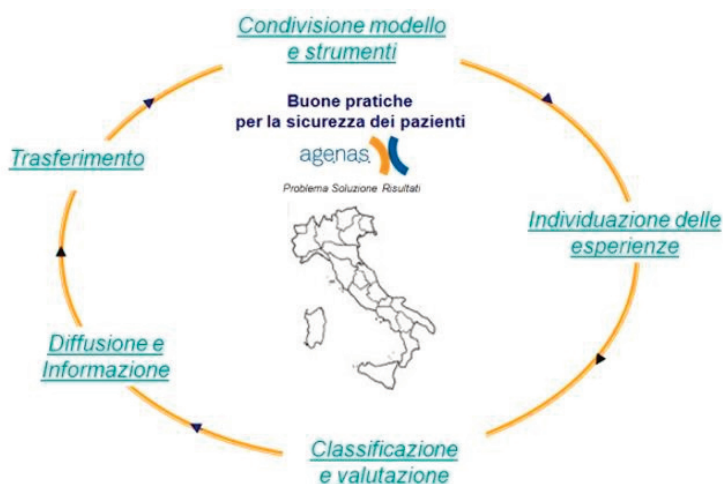
Esperienze di implementazione di programmi per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale

L'Osservatorio Buone Pratiche

L'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) è impegnata dal 2007 a supportare il Ministero della Salute, le Regioni e le Province Autonome nella prevenzione e gestione del rischio clinico e nella promozione della sicurezza dei pazienti. L'Intesa tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome del 2008 attribuisce all'Agenzia, tra l'altro, il monitoraggio delle Buone Pratiche per la Sicurezza dei Pazienti, effettuata attraverso l'annuale *Call for good practice* rivolta agli Assessorati regionali alla Salute che coordinano la raccolta di interventi di successo realizzati nell'ambito della gestione del rischio clinico e sicurezza dei pazienti delle strutture sanitarie del territorio. L'iniziativa è fondata su basi collaborative e intende rafforzare la cooperazione tra gli stakeholder, l'omogeneità metodologica e la confrontabilità a tutti i livelli.

Agenas è in tal modo promotrice di un processo spontaneo di "apprendimento condiviso" che consente l'avvio di un ciclo virtuoso di miglioramento continuo della qualità nell'ambito specifico degli interventi per la sicurezza del paziente (Figura 8.1).

Figura 8.1 Il ciclo delle buone pratiche



La rilevanza delle buone pratiche quale strumento per il miglioramento della sicurezza delle cure è stata ulteriormente affermata dalla Legge n. 24/2017 recante “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale” che ha previsto l’istituzione presso l’Agenas dell’Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche sulla sicurezza nella Sanità. In particolare, il comma 2 dell’art. 3 della citata legge attribuisce a quest’ultimo, tra le altre, la funzione di monitoraggio delle buone pratiche per la sicurezza del paziente, meglio esplicitata nel Decreto istitutivo dell’Osservatorio (DM 29 settembre 2017), a cui partecipa anche AIFA.

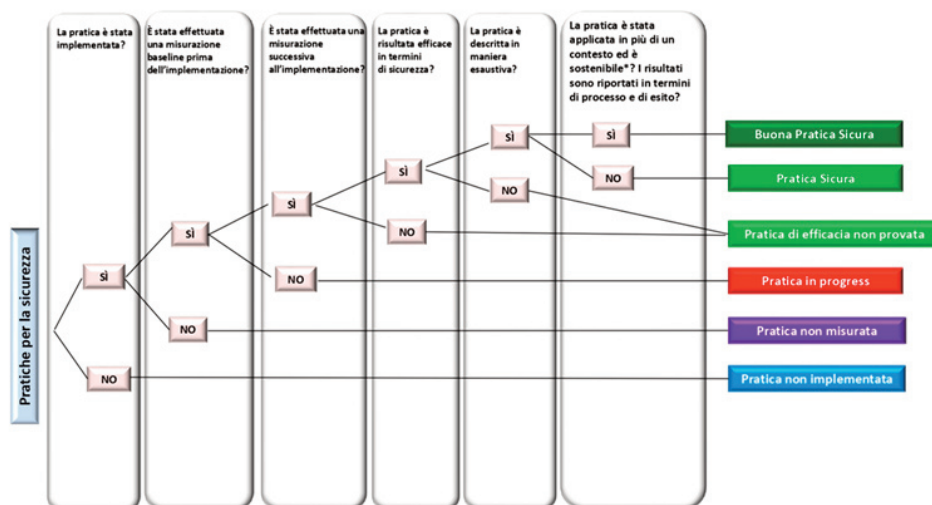
Il database delle esperienze e la loro classificazione

La *Call for good practice* è un invito rivolto da Agenas alle Regioni e, per loro tramite, alle organizzazioni sanitarie e ai professionisti, a inviare all’Osservatorio le esperienze di miglioramento della sicurezza dei pazienti attuate a livello locale (regionale, aziendale o unità operativa) con l’obiettivo di condividerle e metterle a disposizione di altri professionisti e/o dei cittadini. Le buone pratiche segnalate sono classificate e rese disponibili, con accesso libero, sul sito di Agenas.

Le pratiche vengono classificate, a partire dal 2018, a seconda di specifici criteri (Figura 8.2):

- **Buona Pratica Sicura:** pratica sostenibile applicata in più di un contesto, la cui efficacia in termini di miglioramento della sicurezza sia dimostrata attraverso il confronto pre-post attuazione, basato su metodi appropriati di valutazione e dimostrato da risultati in termini di processo e di esito (costi, metodi e risultati devono essere accuratamente descritti).
- **Pratica Sicura:** pratica attuata in almeno un contesto, valutata in maniera completa, di efficacia dimostrata, descritta accuratamente ma non risultata sostenibile e/o provata in più di un contesto.
- **Pratica di Efficacia Non Provata (pratica attuata e valutata in maniera completa ma di efficacia non dimostrata e/o descritta in maniera sintetica):** pratica implementata in almeno un contesto, valutata in maniera completa, ma di efficacia non dimostrata e/o descritta in maniera sintetica.
- **Pratica In Progress (pratica attuata, non valutata ma potenzialmente valutabile):** pratica implementata in almeno un contesto, con misurazione baseline ma senza misurazione post-intervento (prevista, ma non ancora effettuata).
- **Pratica Non Misurata (pratica attuata, non più valutabile):** pratica implementata in almeno un contesto, senza misurazione baseline.
- **Pratica Non Attuata:** pratica rispondente alla definizione ma non ancora implementata (iniziative, progetti, idee in fase di sviluppo).

Figura 8.2 Modello di valutazione pratiche 2018



*PRATICA SOSTENIBILE: pratica in cui sono stati valutati i costi di implementazione

Il Focus della Call 2019

La *Call for good practice* 2019 si è posta l'obiettivo di promuovere la segnalazione di pratiche riguardanti la prevenzione dell'antibiotico-resistenza e delle infezioni correlate all'assistenza. Le pratiche trasmesse nel 2019 sono 246 di cui 57 rispondenti al focus "prevenire le infezioni correlate all'assistenza e l'antibiotico-resistenza". Anche negli anni precedenti sono state segnalate buone pratiche riguardanti lo stesso tema.

Analisi delle esperienze più significative in tema di corretta gestione degli antibiotici

Al fine di individuare le esperienze maggiormente significative Agenas ha condotto una ricerca tra le schede relative alle buone pratiche inviate tra il 2014 e il 2021.

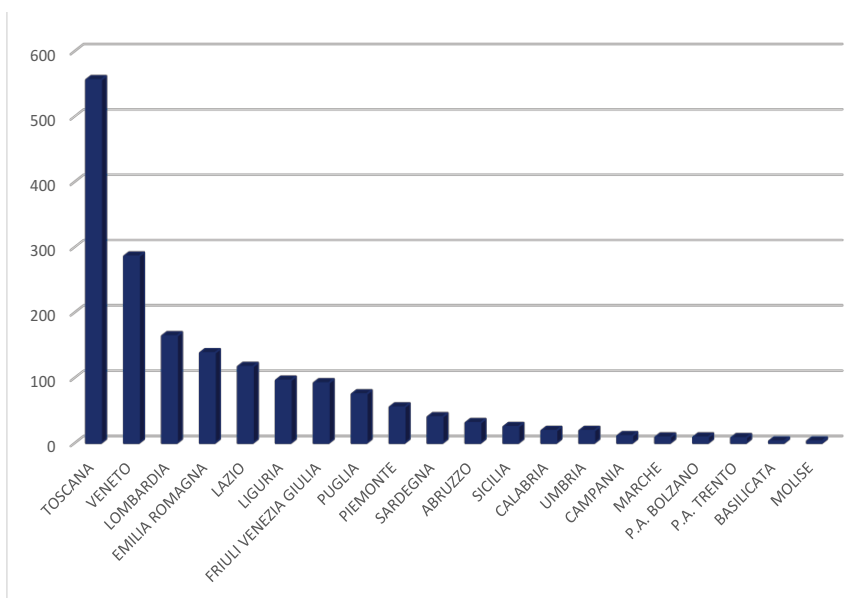
Le pratiche presentate nel suddetto arco temporale sono circa 2.000, di cui il 70% proviene da cinque Regioni: Toscana, Veneto, Lombardia, Emilia-Romagna e Lazio (Figura 8.3).

Per poter individuare le pratiche più efficaci e che abbiano alla base metodi rigorosi di attuazione che consentano di verificare un miglioramento della sicurezza attraverso un confronto pre-post attuazione, si è deciso di focalizzare l'attenzione su quelle pratiche che a partire dal 2018 sono definite *Buone pratiche sicure*. Dalla selezione iniziale sono state individuate 40 *buone pratiche sicure* ed effettuando un ulteriore filtro specifico per il tema trattato *attività per la corretta gestione degli antibiotici* sono state infine selezionate 7 buone pratiche. In questa parte sono riportati alcuni aspetti rilevanti delle esperienze; tutti i contenuti, inclusi la metodologia e i risultati, sono disponibili nel database di Agenas e *Variazione stagionale del consumo di antibiotici* possono essere consultati attraverso il

collegamento riportato nella tabella o il portale dedicato (<http://buonepratiche.agenas.it/practices.aspx>).

È importante sottolineare che le 7 esperienze citate sono una selezione di quelle inviate ad Agenas nel periodo 2014-2021 e non rappresentano quindi in maniera esaustiva le azioni di promozione della corretta gestione degli antibiotici implementate in ambito nazionale. I criteri di inclusione delle esperienze, descritti in dettaglio nei paragrafi precedenti, rispondono inoltre alle finalità di scambio di esperienze e conoscenze proprie dell'Osservatorio Buone Pratiche e possono essere pertanto diversi da quelli utilizzati per altri obiettivi, quali ad esempio la ricerca e la selezione delle evidenze ai fini di una revisione sistematica.

Figura 8.3 Buone Pratiche 2014-2021 nella prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e l'antibiotico-resistenza



Selezione di 7 Buone Pratiche Sicure per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale**Applicazione delle strategie integrate di infection control e antimicrobial stewardship nella riduzione dei trend di resistenza antibiotica: l'esperienza del Policlinico di Modena negli anni 2013-2018**

Regione	Emilia-Romagna
Azienda	Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7262

Attività di Antibiotic Stewardship in Terapia Intensiva nell'ASL CN1

Regione	Piemonte
Azienda	ASL CN1
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7011

Audit clinico sull'uso appropriato dei carbapenemi e strategie di miglioramento

Regione	Emilia-Romagna
Azienda	Azienda USL Reggio Emilia
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7377

Gestione dell'endemia da Enterobatteri produttori di Carbapenemasi (CPE) nel 2017 - 2019 Ospedale Civile di Modena

Regione	Emilia-Romagna
Azienda	Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7252

Impatto dell'Antimicrobial Stewardship sul governo clinico della terapia antibiotica

Regione	Piemonte
Azienda	Ospedale Mauriziano Umberto I - Torino
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7224

Progetto di "antimicrobial stewardship" e informatizzazione della richiesta degli antimicrobici in prescrizione motivata

Regione	Piemonte
Azienda	ASL AT - CIO Comitato Infezioni Ospedaliere
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7012

Progetto SCIMMIA Saper Come Impostare al Meglio il Miglior Antimicrobico

Regione	Lombardia
Azienda	ASST Spedali Civili di Brescia
Link	http://buonepratiche.agenas.it/questionnaire.aspx?id=7450

Commento

La diffusione di buone pratiche per la corretta gestione degli antibiotici è finalizzata a ottenere benefici sia per i pazienti sia per l'organizzazione. Gli obiettivi primari sono il miglioramento del livello di appropriatezza prescrittiva e degli *outcome* clinici, l'incremento della consapevolezza da parte di tutti gli operatori sanitari sul corretto utilizzo degli antibiotici e sulla riduzione delle infezioni correlate all'assistenza e il contenimento dei costi che gravano sulle amministrazioni a fronte delle complicanze cliniche presentate dagli assistiti. Sono state elaborate alcune riflessioni sulle buone pratiche selezionate che, seppure adottate in realtà regionali differenti, presentano elementi comuni e caratteristiche che le rendono replicabili in vari contesti, rispetto a obiettivi, strategie e misure/risultati:

- **Obiettivi e benefici attesi (cosa?):** obiettivo prioritario è l'ottimizzazione nell'utilizzo degli antibiotici mediante programmi di *Antimicrobial Stewardship* (AS) e la creazione di una vera e propria cultura non solo scientifica, ma anche organizzativa dell'AS, così come evidenziato dall'esperienza dell'ASST Brescia. Gli obiettivi specifici dei progetti attivati nell'ambito delle buone pratiche sono molteplici, sia di tipo clinico-organizzativo che economico:
 - l'aumento del controllo delle infezioni ospedaliere, come nel caso dell'approccio integrato adottato dall'AOU di Modena;
 - il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva (esperienze dell'Ospedale Mauriziano di Torino, della ASL di Asti, della ASL di Cuneo 1 e dell'ASST di Brescia);
 - il controllo su specifiche categorie di antibiotici, come nel caso del progetto attivato dall'Azienda USL di Reggio Emilia focalizzato sull'utilizzo dei carbapenemi e dall'Ospedale Mauriziano di Torino, in cui è stata data priorità agli antibiotici daptomicina, carbapenemi e tigeciclina;
 - l'attenzione al miglioramento degli *outcome* di salute dei pazienti (esperienza della ASL di Asti e dell'ASST di Brescia);
 - il miglioramento dell'efficienza tramite il contenimento dei costi diretti, ossia i costi direttamente riconducibili al consumo degli antimicrobici, e indiretti, ossia i costi che vengono indirettamente generati dalla morbosità e mortalità correlata all'inappropriata gestione degli antibiotici e alle infezioni ospedaliere (esperienze della ASL di Asti e dell'ASST di Brescia).
- **Strategia e approccio adottato (come?):** al fine di ottimizzare l'utilizzo degli antibiotici, nelle buone pratiche selezionate sono stati adottati diversi approcci e attivati specifici progetti spesso caratterizzati dal coinvolgimento di più professionisti (multidisciplinarietà) come nel caso dell'esperienza della ASL di Cuneo 1, dell'Azienda USL di Reggio Emilia e dell'Ospedale Mauriziano di Torino. Il confronto tra i professionisti di più aree, nonché lo studio della letteratura scientifica e l'aggiornamento delle competenze cliniche hanno permesso di elaborare o aggiornare linee guida e protocolli aziendali, come nel caso dell'AOU di Modena che ha elaborato linee guida specifiche sugli isolamenti, dell'Azienda USL di Reggio Emilia che ha definito e diffuso tra i reparti specifici protocolli per l'utilizzo dei carbapenemi, dell'Ospedale Mauriziano di Torino che ha aggiornato le linee guida per la terapia empirica e dell'ASST

di Brescia presso cui sono state elaborate linee di indirizzo per la gestione delle infezioni più frequenti tramite anche la definizione di un prontuario antimicrobico aziendale. In alcuni casi le strategie si sono focalizzate su specifici reparti a maggior impatto prescrittivo (es. terapie intensive), come nel caso dell'Ospedale Mauriziano di Torino, o hanno previsto una procedura specifica per la prescrizione di alcune categorie di antimicrobici, come la prescrizione a richiesta motivata, attivata dall'ASL di Asti, da sottoporre alla diretta valutazione dell'infettivologo che valida la richiesta a fronte di un'analisi dei possibili errori prescrittivi. Si sottolinea, infine, come in queste esperienze l'adozione di sistemi di informatizzazione e la messa a disposizione dei dati abbia favorito la diffusione e la corretta implementazione delle buone pratiche all'interno dell'organizzazione.

- **Misure di valutazione utilizzate e Risultati raggiunti (dove si è arrivati?):** le strategie adottate nell'ambito delle buone pratiche selezionate prevedevano anche diversi parametri e sistemi di misurazione dei risultati raggiunti, la cui puntuale definizione risulta fondamentale per testare la buona riuscita del progetto e valutarne la replicabilità in altri contesti. Si evidenziano in particolare: la previsione di sistemi di monitoraggio periodico del consumo di antimicrobici e delle prescrizioni con la contestuale definizione di risultati da raggiungere secondo un cronoprogramma (es. percentuale di riduzione da raggiungere in un anno/triennio), audit sistematici da introdurre nella pratica clinica, il monitoraggio del livello di adesione degli operatori, l'osservazione nel tempo degli *outcome* di salute dei pazienti nonché la misurazione dell'impatto sui costi diretti e indiretti delle iniziative intraprese, mediante l'analisi dei costi sostenuti in periodi confrontabili.

Conclusioni

Nelle pubblicazioni scientifiche di ricerca, comportamenti e risultati avvengono in un contesto standardizzato, mentre nelle esperienze di buona pratica le attività e i risultati si svolgono in un contesto reale. Pertanto, la condivisione di questo tipo di esperienze permette agli operatori sul campo da un lato di confermare i propri comportamenti e dall'altro attivare meccanismi di confronto e di emulazione orientati al cambiamento delle proprie pratiche e quindi alla sicurezza dei pazienti.

Poiché le buone pratiche creano un ponte tra il mondo sperimentale e quello reale, tra l'efficacia teorica e quella pratica, appare evidente la necessità di incrementarne la numerosità e la qualità nell'ambito della corretta gestione degli antibiotici e non solo, di facilitarne la condivisione, di elevare la qualità dei dati presenti e di favorirne la diffusione a un sempre più vasto pubblico di operatori.

Parte 9

Uso degli
antibiotici
durante
la pandemia
da SARS-CoV-2

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

La pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto un impatto senza precedenti sul funzionamento dei servizi sanitari; una parte rilevante delle risorse disponibili è infatti stata riallocata per far fronte alle attività di controllo della nuova infezione e di gestione delle sue conseguenze sulla salute (*Driggin, 2020*). La mancanza di specifiche terapie per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 ha inoltre indotto, soprattutto nella prima fase della pandemia, un frequente utilizzo di antibiotici nei pazienti più gravi, considerati a maggior rischio di sviluppare infezioni batteriche secondarie, potenzialmente fatali (*Zhou, 2020*). Una meta-analisi ha però evidenziato come tale ricorso agli antibiotici sia stato spesso eccessivo: infatti, nonostante solo il 7% dei pazienti affetti da COVID-19 presentasse una infezione batterica, nel 70% dei casi è stato prescritto un trattamento antibiotico (*Langford, 2020*). Questi risultati evidenziano un rischio particolarmente elevato di inappropriata prescrizione in corso di pandemia e di aumento delle resistenze.

Nella presente sezione, al fine di descrivere l'impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sull'uso complessivo di antibiotici, sono stati confrontati i consumi registrati nei primi semestri del 2019, del 2020 e del 2021, considerando sia i dati relativi all'assistenza farmaceutica convenzionata sia gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche; il primo ambito riguarda l'uso territoriale mentre il secondo principalmente l'uso ospedaliero. Analogo confronto è stato fatto tra i consumi del secondo semestre per il 2019 e il 2020. È stato poi analizzato l'andamento mensile dei consumi nel periodo gennaio 2019-agosto 2021.

ASSISTENZA CONVENZIONATA

Relativamente all'assistenza convenzionata, nel primo semestre del 2021 è stato registrato un consumo pari a 10,5 DDD/1000 ab *die*, in riduzione del 21,2% rispetto al primo semestre del 2020 (Tabella 9.1). Tale decremento si aggiunge alla riduzione del 26,4% già osservata nel primo semestre del 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Nel primo semestre del 2021 la contrazione dell'uso di antibiotici è stata registrata in tutte le regioni, con la maggiore variazione osservabile al Nord (-26,1%), seguito da Centro (-22,1%) e Sud e isole (-16,3%). La Campania registra la minore riduzione dei consumi (-9,9%) rispetto al primo semestre 2020 nonostante sia la regione che usa più antibiotici. Confrontando il secondo semestre 2020 con lo stesso periodo del 2019, si osserva una riduzione dei consumi pari al 20,2%. Dalla valutazione dell'andamento mensile nel periodo da gennaio 2019 ad agosto 2021, si rilevano in tutti i mesi del 2020 consumi minori rispetto al 2019, con differenze più accentuate nel periodo aprile-giugno (caratterizzato nel 2020 da *lockdown*) e a dicembre (mese in cui sono state potenziate le misure per ridurre degli spostamenti tra regioni). Il primo trimestre del 2021 è stato caratterizzato da consumi significativamente inferiori rispetto a quelli dei mesi corrispondenti del 2020 mentre nel secondo trimestre del 2021 i consumi hanno superato lievemente quelli del 2020 sebbene siano risultati ancora nettamente inferiori rispetto al 2019 (Figura 9.1). I consumi dei primi 8 mesi del 2021 appaiono molto simili a quelli di fine anno 2020 con una media mensile di 10,2 DDD, un livello minimo di 9,6 DDD nei mesi di maggio e agosto e un massimo di 12,1 DDD registrato a marzo.

I dati mensili per area geografica nel periodo che va da gennaio 2019 ad agosto 2021 mostrano consumi sistematicamente più elevati al Sud con un andamento parallelo a quello di Nord e Centro. Si nota inoltre come la stagionalità dell'uso degli antibiotici, molto evidente fino ai primi mesi del 2020, si sia molto attenuata dopo l'inizio della pandemia (Figura 9.2).

Analizzando l'andamento dei consumi per età, relativi all'assistenza convenzionata, si registrano importanti riduzioni tra il 2020 e il 2019 in tutte le fasce considerate, in particolare nei mesi di aprile, maggio e giugno. In ambito pediatrico (età 0-14 anni) si sono osservate riduzioni più evidenti rispetto al resto della popolazione, che hanno raggiunto un -80% nella fascia compresa tra 5 e 14 anni nel mese di maggio. Sempre nella popolazione pediatrica, i consumi di dicembre 2020 hanno mostrato una netta flessione rispetto a quelli dello stesso mese del 2019 (Figura 9.3).

La riduzione dell'uso di antibiotici in ambito territoriale osservata nel 2020 e nel primo semestre 2021 può in buona parte essere attribuita alle misure messe in campo per contenere la trasmissione di SARS-CoV-2 che hanno avuto effetto anche sugli altri agenti infettivi. In particolare, la prevalenza dell'influenza si è ridotta di oltre il 50% nel 2020 rispetto al 2019 (per approfondimenti si rimanda alla Parte 6). Tra le principali misure implementate è opportuno menzionare i *lockdown*, il distanziamento fisico, le misure igienico sanitarie e l'uso di dispositivi di protezione individuale. Può inoltre aver contribuito a questo risultato la modifica dei modelli organizzativi di accesso agli ambulatori dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta. In analogia a quanto accaduto in Italia, riduzioni dei consumi di antibiotici in ambito territoriale sono state osservate in quasi tutti i Paesi europei (Hogberg, 2021).

In concomitanza con la riduzione dei consumi complessivi si è osservato, a partire dal marzo 2020, un incremento del rapporto tra molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto (Figura 9.4), determinato da una maggior contrazione dell'uso delle molecole a spettro ristretto rispetto a quelle ad ampio spettro. Tra le prime sono incluse alcune penicilline, ad esempio l'amoxicillina, frequentemente prescritte per le comuni infezioni delle vie respiratorie (la cui incidenza si è ridotta a livello territoriale in fase di pandemia) mentre le seconde includono antibiotici spesso indicati per altri tipi di infezione. Il gruppo ad ampio spettro comprende inoltre l'azitromicina che è stata frequentemente preferita ad altri antibiotici in corso di pandemia.

L'azitromicina è l'unico principio attivo insieme alla fosfomicina per il quale i consumi complessivi del 2020 (1,3 DDD/1000 abitanti *die*) non sono diminuiti rispetto al 2019. Questo antibiotico è in generale molto utilizzato; rappresenta infatti il 46% dei consumi relativi alla classe dei macrolidi che a loro volta costituiscono il 23% del consumo totale di antibiotici (Vedi Parte 2). Nel primo semestre del 2020 i consumi di azitromicina si sono ridotti rispetto a quelli registrati nello stesso periodo del 2019 (-15,0%) (Tabella 9.3), sebbene in maniera più contenuta rispetto al totale degli antibiotici (-26,4%) (Tabella 9.1). Si è quindi osservato un aumento della percentuale di dosi di azitromicina sul totale delle DDD erogate nel primo semestre del 2020 rispetto allo stesso periodo del 2019, determinato dalla tendenza a preferire questo principio attivo rispetto ad altri in una fase di riduzione complessiva dei consumi. Nel secondo semestre 2020 si è invece osservato un

incremento anche in termini assoluti del consumo di azitromicina rispetto al secondo semestre del 2019 (+27,0%), pur con notevoli differenze tra le aree geografiche; le regioni del Sud (+54,4%), in particolar modo la Campania (+125,5%), hanno infatti avuto variazioni molto più marcate rispetto al Centro (+18,1%) e al Nord (+8,4%). Nel primo semestre 2021 i consumi si sono lievemente ridotti a livello nazionale rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, mostrando però variazioni di segno opposto al Sud rispetto alle altre aree geografiche: Nord (-26,9%), Centro (-5,8%) e Sud (+37,1%). Se si analizza l'andamento mensile, si osserva come i consumi del 2020 fino a settembre siano sempre inferiori rispetto a quelli del 2019 con la sola eccezione del mese di marzo; invece, nei mesi di ottobre e novembre i consumi risultano sensibilmente più elevati rispetto agli stessi mesi del 2019, per poi tornare ai livelli del 2019 nel mese di dicembre (Figura 9.5). I primi sei mesi del 2021 sono stati caratterizzati da consumi di gennaio e febbraio notevolmente inferiori rispetto agli stessi mesi del 2019 e del 2020, da un picco nel mese di marzo e da livelli compresi tra quelli del 2019 e del 2020 nel periodo aprile-giugno. Tali andamenti sono stati registrati nonostante la pubblicazione della scheda informativa AIFA ad aprile 2020, poi aggiornata a maggio, che ha stabilito che l'uso di azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate deve essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati. 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). L'aumento dei consumi di azitromicina è stato osservato anche in altri paesi (Hogberg, 2021).

Per quanto riguarda le cefalosporine di terza generazione, si evidenzia una riduzione dei consumi in tutti i semestri considerati (Tabella 9.4): infatti, nel primo semestre 2021 è stato registrato un decremento del 31,2% rispetto al primo semestre 2020, che si aggiunge alla riduzione di circa il 30% osservata nei due semestri del 2020 rispetto a quelli del 2019. In tutte le aree geografiche si evidenziano andamenti simili.

Tabella 9.1 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata)

Regione	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	$\Delta\%$ 20-19	$\Delta\%$ 21-20	II sem 2019	II sem 2020	$\Delta\%$ 20-19
Piemonte	14,2	10,3	8,2	-27,7	-20,3	10,4	8,4	-19,5
Valle d'Aosta	14,0	10,4	7,4	-26,0	-28,3	10,4	8,4	-20,0
Lombardia	15,4	11,7	8,2	-23,6	-30,3	11,0	8,3	-24,7
PA Bolzano	9,4	7,0	4,7	-25,7	-31,9	7,5	5,1	-32,4
PA Trento	14,7	10,9	8,4	-25,7	-23,1	11,7	9,3	-20,9
Veneto	13,3	9,7	7,2	-27,2	-25,8	10,0	7,5	-24,8
Friuli VG	13,0	9,5	7,5	-26,6	-21,5	10,3	7,8	-24,9
Liguria	12,6	9,4	7,3	-25,1	-22,8	9,7	7,5	-23,2
Emilia R.	14,7	10,5	8,0	-29,0	-23,9	11,0	8,0	-26,7
Toscana	16,5	11,9	9,0	-28,2	-24,2	12,0	9,1	-23,6
Umbria	21,3	15,5	11,6	-27,1	-25,4	15,4	12,1	-21,7
Marche	20,1	14,5	11,2	-28,0	-22,2	15,1	11,5	-23,9
Lazio	21,3	15,3	12,2	-28,3	-20,5	15,6	12,3	-21,0
Abruzzo	23,2	16,8	12,7	-27,6	-24,5	17,3	13,4	-22,8
Molise	20,8	15,2	11,7	-26,8	-23,1	15,6	12,6	-19,6
Campania	24,9	19,0	17,1	-23,7	-9,9	19,3	17,2	-10,8
Puglia	23,7	17,2	14,2	-27,2	-17,7	17,4	14,4	-17,5
Basilicata	21,4	15,5	13,0	-27,5	-16,3	15,9	13,3	-16,2
Calabria	23,7	17,2	14,2	-27,1	-17,8	17,5	14,4	-17,8
Sicilia	21,9	16,1	13,3	-26,5	-17,1	16,0	13,5	-16,1
Sardegna	15,9	12,1	8,7	-24,0	-27,9	12,2	9,8	-20,1
Italia	18,2	13,4	10,5	-26,4	-21,2	13,5	10,7	-20,2
Nord	14,3	10,6	7,8	-26,0	-26,1	10,6	8,0	-24,1
Centro	19,6	14,1	11,0	-28,2	-22,1	14,4	11,2	-22,1
Sud e isole	22,8	16,9	14,1	-25,8	-16,3	17,1	14,4	-15,7

Figura 9.1 Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01) nel periodo 2019-2021 (convenzionata)

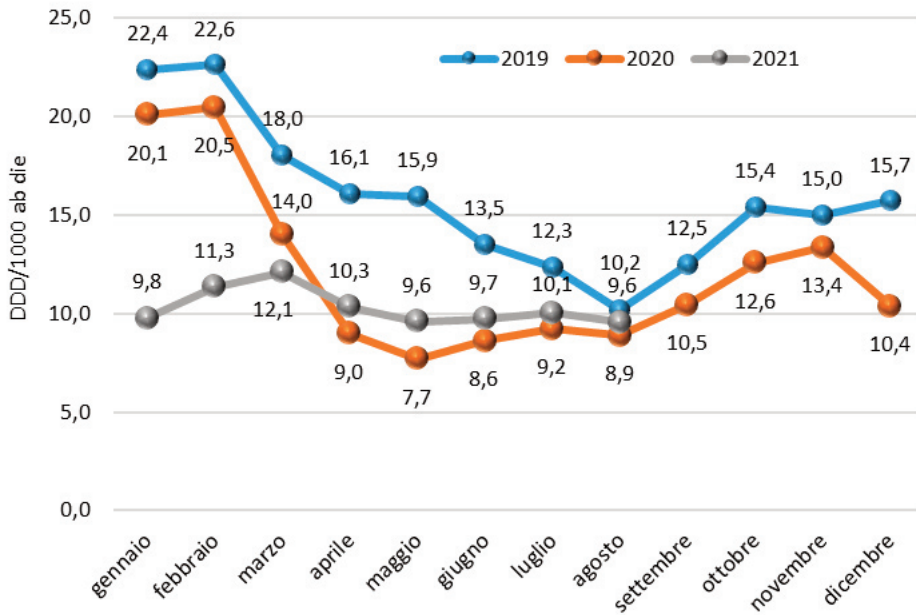


Figura 9.2 Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die* - media mobile a 3 mesi) per area geografica degli antibiotici per uso sistemico (J01) nel periodo 2019-2021 (convenzionata)

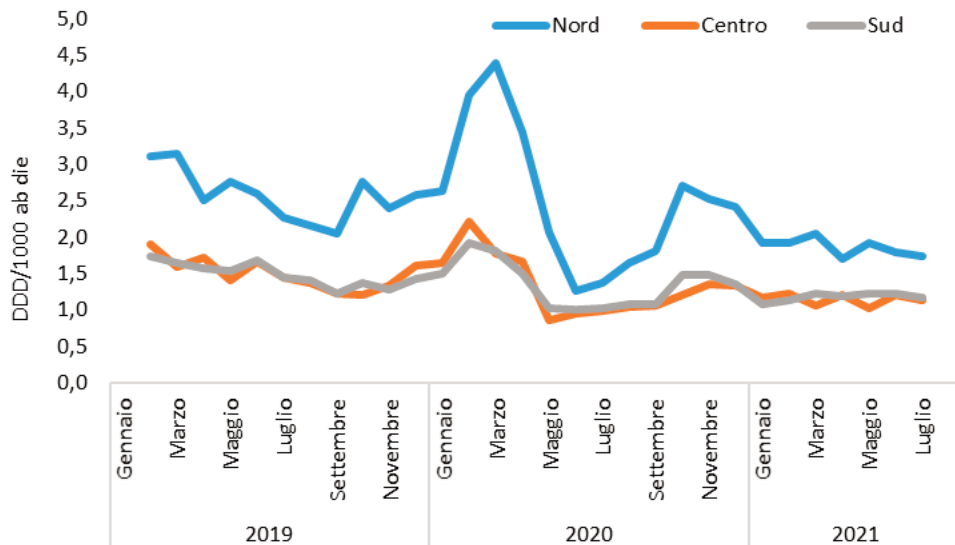


Figura 9.3 Valutazione dell'impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sul consumo di antibiotici sistemici (J01) (convenzionata) per fascia d'età nel periodo 2018-2020

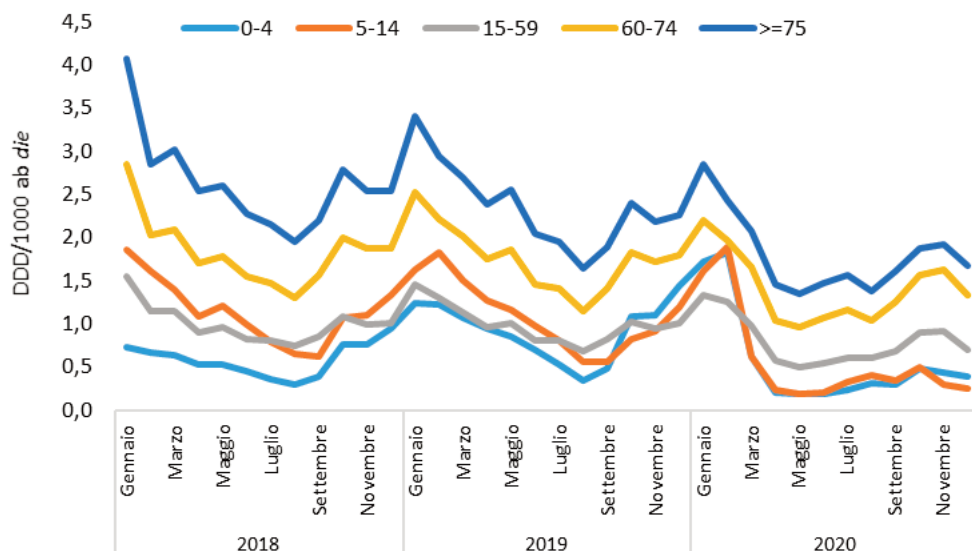


Figura 9.4 Valutazione dell'impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sul consumo di molecole ad ampio spettro su spettro ristretto (convenzionata) nel periodo 2018-2021

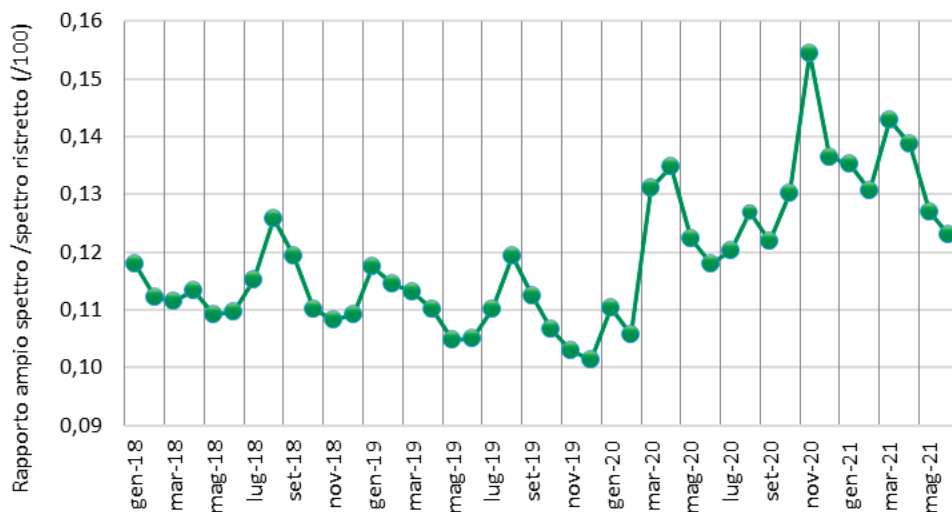


Tabella 9.2 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei macrolidi (J01FA): confronto 2019-2021 (convenzionata)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	3,1	2,4	1,7	-24,7	-27,1	2,1	1,9	-11,1
Valle d'Aosta	4,0	3,0	1,5	-25,9	-51,2	2,6	2,0	-21,5
Lombardia	3,5	3,0	1,7	-13,3	-42,3	2,3	1,9	-17,6
PA Bolzano	2,3	1,6	0,9	-27,7	-44,2	1,6	1,0	-40,3
PA Trento	3,4	2,5	1,6	-25,3	-37,6	2,4	1,9	-22,1
Veneto	3,2	2,3	1,5	-27,4	-35,1	2,2	1,7	-23,0
Friuli VG	2,7	2,0	1,3	-27,6	-33,5	1,9	1,3	-32,4
Liguria	3,1	2,4	1,5	-22,3	-38,8	2,2	1,6	-29,4
Emilia R.	3,3	2,4	1,6	-26,8	-33,1	2,3	1,6	-30,9
Toscana	3,9	2,9	1,9	-25,8	-34,1	2,5	2,0	-21,7
Umbria	5,0	3,5	2,1	-30,9	-38,8	3,2	2,4	-25,5
Marche	4,4	3,3	2,3	-26,0	-28,7	3,0	2,3	-22,7
Lazio	5,1	3,6	2,9	-28,7	-20,7	3,4	3,0	-13,2
Abruzzo	5,9	4,2	3,1	-28,2	-26,0	4,0	3,3	-18,2
Molise	4,9	3,4	2,6	-31,3	-22,6	3,3	2,8	-17,3
Campania	5,8	4,4	4,7	-24,6	8,0	4,1	5,0	19,9
Puglia	5,4	3,8	3,2	-29,4	-14,5	3,6	3,1	-15,1
Basilicata	5,0	3,6	2,8	-28,3	-21,7	3,4	2,8	-16,7
Calabria	5,7	3,9	3,2	-31,8	-18,4	3,8	3,1	-19,3
Sicilia	5,3	3,7	3,1	-29,7	-16,7	3,5	3,1	-13,3
Sardegna	3,9	3,0	1,9	-24,3	-34,6	2,8	2,5	-9,9
Italia	4,2	3,2	2,4	-25,5	-24,3	2,9	2,5	-13,5
Nord	3,3	2,6	1,6	-21,2	-37,0	2,2	1,7	-21,4
Centro	4,6	3,3	2,4	-27,8	-26,8	3,1	2,5	-17,6
Sud e isole	5,4	3,9	3,5	-27,9	-11,0	3,7	3,5	-4,5

Tabella 9.3 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10): confronto 2019-2021 (convenzionata)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	1,3	1,2	1,1	-12,1	-10,4	0,9	1,2	25,9
Valle d'Aosta	1,4	1,2	0,8	-13,8	-39,7	1,0	1,3	29,1
Lombardia	1,5	1,6	1,0	5,6	-34,5	1,0	1,2	19,2
PA Bolzano	1,2	0,9	0,6	-20,2	-39,2	0,8	0,6	-28,2
PA Trento	1,8	1,4	1,0	-20,1	-30,4	1,3	1,2	-5,1
Veneto	1,3	1,1	0,8	-20,3	-22,1	0,9	1,0	3,6
Friuli VG	1,0	0,9	0,6	-16,3	-27,1	0,7	0,6	-18,3
Liguria	1,0	0,9	0,7	-12,7	-20,6	0,8	0,8	2,8
Emilia R.	1,4	1,2	0,9	-14,9	-25,5	1,0	0,8	-15,0
Toscana	1,5	1,2	1,0	-18,7	-19,1	1,0	1,1	8,4
Umbria	1,8	1,4	1,1	-24,1	-20,2	1,3	1,3	2,2
Marche	1,8	1,5	1,0	-16,8	-29,8	1,3	1,2	-10,1
Lazio	1,7	1,4	1,5	-19,0	11,7	1,2	1,6	34,5
Abruzzo	1,9	1,5	1,4	-19,7	-10,7	1,4	1,5	12,0
Molise	1,9	1,4	1,3	-27,0	-2,3	1,3	1,4	6,5
Campania	1,8	1,5	2,8	-14,5	83,1	1,4	3,1	125,5
Puglia	1,5	1,1	1,5	-24,3	28,8	1,1	1,3	24,6
Basilicata	2,0	1,6	1,5	-22,3	-1,8	1,4	1,5	4,1
Calabria	1,9	1,4	1,6	-25,7	16,5	1,3	1,4	8,9
Sicilia	1,4	1,1	1,3	-25,7	24,3	1,0	1,2	26,0
Sardegna	1,2	0,9	0,8	-22,8	-11,5	0,8	1,3	48,2
Italia	1,5	1,3	1,3	-15,0	-1,6	1,1	1,3	27,0
Nord	1,4	1,3	0,9	-7,6	-26,9	1,0	1,0	8,4
Centro	1,6	1,3	1,3	-19,0	-5,8	1,2	1,4	18,1
Sud e isole	1,6	1,3	1,7	-21,4	37,1	1,2	1,8	54,4

Figura 9.5 Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10) nel periodo 2019-2021 (convenzionata)

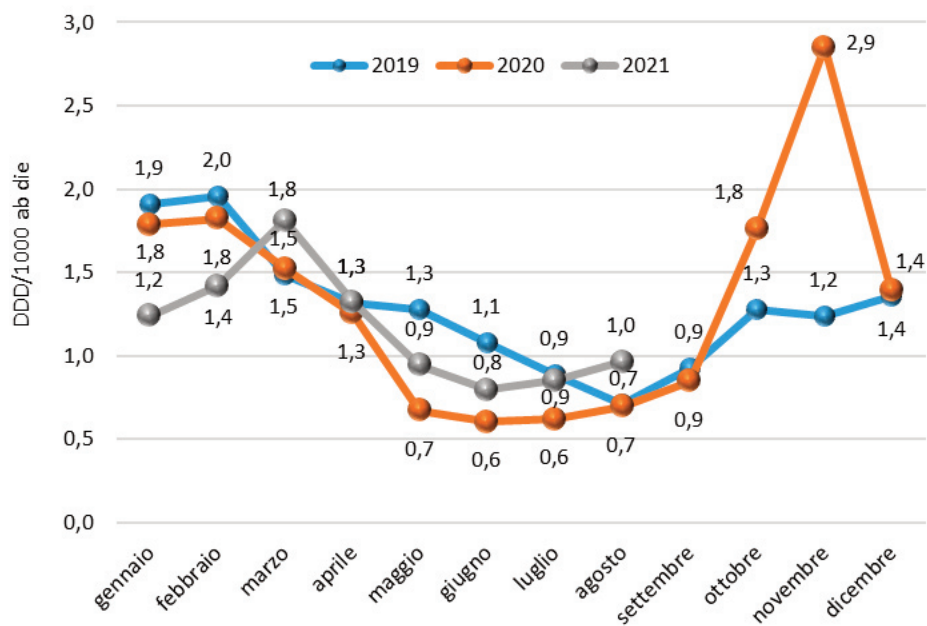


Tabella 9.4 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) delle cefalosporine di terza generazione (J01DD): confronto 2019-2021 (convenzionata)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	1,7	1,2	0,9	-28,8	-23,5	1,2	0,9	-27,0
Valle d'Aosta	1,3	1,0	0,8	-26,3	-17,0	1,0	0,8	-20,8
Lombardia	1,6	1,3	0,8	-22,2	-34,9	1,2	0,8	-30,5
PA Bolzano	0,9	0,6	0,3	-27,4	-50,5	0,7	0,4	-47,1
PA Trento	1,4	1,0	0,7	-29,6	-30,7	1,1	0,7	-30,5
Veneto	1,4	1,0	0,7	-27,8	-29,5	1,1	0,7	-30,6
Friuli VG	0,9	0,6	0,4	-28,1	-38,3	0,6	0,4	-37,9
Liguria	1,6	1,1	0,8	-30,4	-33,2	1,2	0,7	-40,1
Emilia R.	1,5	1,0	0,7	-32,5	-31,1	1,1	0,7	-33,1
Toscana	1,8	1,3	0,9	-31,2	-29,1	1,3	0,9	-31,6
Umbria	2,2	1,7	1,4	-25,6	-14,8	1,7	1,3	-24,0
Marche	3,0	2,1	1,6	-29,2	-25,6	2,2	1,6	-28,9
Lazio	3,1	2,0	1,4	-33,5	-33,2	2,1	1,4	-34,6
Abruzzo	3,3	2,3	1,6	-30,8	-30,8	2,4	1,7	-32,5
Molise	2,8	1,9	1,5	-32,2	-23,5	2,0	1,4	-26,7
Campania	3,5	2,5	1,8	-30,3	-28,0	2,6	1,8	-32,1
Puglia	3,3	2,3	1,6	-30,2	-30,4	2,4	1,7	-28,1
Basilicata	2,7	1,8	1,3	-33,3	-25,9	1,8	1,3	-27,0
Calabria	3,5	2,4	1,6	-33,0	-31,7	2,4	1,7	-31,2
Sicilia	2,9	2,0	1,3	-31,9	-34,6	2,0	1,4	-30,0
Sardegna	3,0	2,2	1,5	-25,2	-34,3	2,2	1,5	-31,0
Italia	2,3	1,6	1,1	-29,7	-30,4	1,6	1,1	-31,2
Nord	1,5	1,1	0,8	-26,8	-31,6	1,1	0,8	-31,3
Centro	2,6	1,8	1,2	-31,8	-29,6	1,8	1,2	-32,3
Sud e isole	3,3	2,3	1,6	-30,6	-30,7	2,3	1,6	-30,5

ANTIBIOTICI ACQUISTATI DALLE STRUTTURE SANITARIE PUBBLICHE

Per quanto riguarda le strutture sanitarie pubbliche, se si valutano gli acquisti a livello nazionale utilizzando come denominatore la popolazione residente, si rileva una significativa riduzione, pari al 31,4%, nel primo semestre del 2021 rispetto allo stesso periodo del 2020, con notevoli differenze per area geografica: -38,0% al Nord, -23,6% al Centro e -20,6% al Sud (Tabella 9.5). Il primo semestre del 2020 era stato invece caratterizzato, a livello nazionale, da una variazione dei consumi molto contenuta rispetto al corrispondente periodo del 2019 (-1,6%). Confrontando i primi semestri del 2020 e del 2019, nelle diverse aree geografiche si osservano però andamenti di segno opposto; infatti mentre al Nord si registra un incremento del 5,5% nel 2020, determinato prevalentemente dalle variazioni di Lombardia (+13,3%) ed Emilia-Romagna (+21,9%), al Centro e al Sud i consumi mostrano una riduzione pari rispettivamente a -10,5% e -9,7%. Le differenze geografiche dei trend dipendono verosimilmente dal maggior impatto della pandemia al Nord nel primo semestre del 2020 e suggeriscono un frequente ricorso all'uso di antibiotici nei casi di COVID-19 ricoverati in ospedale. Le curve dei consumi mensili per area geografica nel periodo compreso tra gennaio 2019 e agosto 2021 evidenziano in maniera chiara la tendenza degli ospedali ad accumulare scorte di antibiotici nei primi mesi della pandemia, soprattutto al Nord (Figura 9.7).

A differenza di quanto osservato per il primo semestre, i consumi relativi al secondo semestre del 2020 hanno mostrato una evidente contrazione a livello nazionale (-8,5%) rispetto allo stesso periodo del 2019, apprezzabile in misura simile in tutte le aree geografiche. Valutando infine i consumi delle strutture sanitarie pubbliche su base mensile, si registra un picco a marzo 2020, con un valore doppio rispetto allo stesso mese del 2019 (4,0 vs 2,0 DDD/1000 abitanti *die*, Figura 9.5). Questo andamento è spiegato dall'esigenza delle strutture ospedaliere di acquisire grandi scorte di antibiotici in tempi rapidi per affrontare l'inizio dell'emergenza sanitaria. I consumi si sono poi ridotti rapidamente nei mesi successivi con un picco negativo dei consumi nel mese di maggio 2020 rispetto allo stesso mese dell'anno precedente (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 affetti da COVID-19, tranne che per specifiche condizioni cliniche come ad esempio le co-infezioni batteriche. I consumi del 2020 si sono allineati a quelli dell'anno precedente a partire da agosto. Nel primo semestre del 2021 i consumi sono invece risultati sistematicamente inferiori a quelli del 2019 (Figura 9.6), con differenze che tendono a ridursi fino a raggiungere valori simili nel mese di giugno (1,5 vs 1,8 DDD/1000 abitanti *die*).

Le tendenze mostrate in questa sezione risentono in maniera importante dalla tipologia di assistenza ospedaliera erogata in corso di pandemia da SARS-CoV-2. La riduzione dei consumi può infatti essere spiegata dal fatto che il numero complessivo delle giornate di degenza si sia in media ridotto durante la pandemia rispetto al 2019, soprattutto nelle fasi di picco in cui l'assistenza è stata rivolta prioritariamente ai casi di COVID-19, mentre il denominatore utilizzato (popolazione residente) è rimasto pressoché invariato. Queste considerazioni appaiono supportate dai dati dei consumi ospedalieri calcolati sulle giornate di degenza, che nel 2020 hanno mostrato un incremento pari al 19,3% a livello nazionale rispetto al 2019 (Parte 5, Tabella 5.2). Anche in questo *setting* assistenziale si osserva un

incremento dei consumi di azitromicina spiegabile con quanto già detto per la convenzionata. Nel primo semestre 2020, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, sono stati registrati notevoli incrementi nell'uso di questo antibiotico, più elevati al Nord (+192,0%) e al Sud (+145,6%) rispetto al Centro (+69,1%) (Tabella 9.7). Nel secondo semestre 2020 i consumi di azitromicina hanno registrato un ulteriore incremento rispetto al 2019 (+71,5%), sebbene di entità inferiore rispetto a quello del primo semestre. Le variazioni sono state eterogenee nelle diverse aree geografiche: il Sud ha registrato i maggiori incrementi (+221,2%) rispetto al Centro (+57,4%) e al Nord (+30,2%). Nel primo semestre 2021 i consumi hanno invece registrato una tendenza in riduzione rispetto allo stesso periodo del 2020. Le riduzioni più marcate sono state registrate al Nord (-83,7%) rispetto al Centro (-67,7%) e al Sud (-63,7%). Analizzando l'andamento mensile dei consumi di azitromicina, si osserva nel 2020 un picco nei mesi di marzo e aprile per poi tornare ai livelli del 2019 nel periodo di maggio-settembre e, successivamente, avere una crescita con dei picchi nei mesi di ottobre e novembre (Figura 9.8). Nel periodo gennaio-agosto 2021 i consumi si mantengono stabilmente inferiori a quelli registrati nel 2019.

Analogamente a quanto osservato per l'insieme degli antibiotici, i consumi di cefalosporine di terza generazione relativi al primo semestre 2020 risultano stabili a livello nazionale (+0,5%) rispetto a quelli dello stesso periodo dell'anno precedente; anche in questo caso si osservano però importanti differenze nelle tre aree geografiche (Tabella 9.8); infatti, mentre al Nord si registra un incremento (+20,9%), in particolare in Lombardia (+29,5%) e in Emilia-Romagna (+75,3%), al Centro e al Sud si riscontra una riduzione dei consumi, rispettivamente del 13,3% e del 21,8%. Confrontando il secondo semestre del 2020 con lo stesso periodo del 2019, si rileva un andamento simile a quello osservato per il primo semestre, sebbene con variazioni più contenute. Il primo semestre del 2021 è invece caratterizzato da riduzioni in tutte le aree geografiche, anche se più evidenti al Nord, rispetto allo stesso periodo del 2020. Relativamente ai carbapenemi, nel primo semestre 2020 si registra un incremento dei consumi in tutte le aree geografiche, più evidente al Nord (+32,8%) e al Sud (+25,3%) rispetto al Centro (+19,0%) (Tabella 9.9). Nel secondo semestre 2020, i consumi registrano un ulteriore incremento al Nord (+33,5%) mentre restano stabili al Centro e si riducono al Sud (-25,5%). Il primo semestre 2021 è stato caratterizzato a livello nazionale da consumi in lieve crescita (+3,1%) rispetto allo stesso periodo del 2020, con un aumento al Centro (+31,2%) e al Sud (+6,1%), a fronte di una riduzione nelle regioni del Nord (-8,3%).

È stata infine valutata la correlazione tra il numero di ricoverati per COVID-19 (con sintomi e in terapia intensiva) e il numero di dosi di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nell'anno 2020 (Figure 9.9-9.13). I dati sul numero di ricoverati per COVID-19 sono stati estratti dal cruscotto interattivo reso disponibile dal Dipartimento della Protezione Civile. Questa analisi è stata effettuata considerando i consumi di tutti gli antibiotici e di quattro categorie specifiche: cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, macrolidi, e fluorochinoloni. È stata riscontrata una correlazione positiva significativa tra il numero di ricoverati (con sintomi e in terapia intensiva) e i consumi di antibiotici (complessivi e delle specifiche classi considerate, a eccezione dei carbapenemi). Nell'attuale contesto di emergenza sanitaria è particolarmente importante monitorare l'andamento dei consumi di antibiotici al fine di valutare l'impatto della pandemia sulle resistenze batteriche, oltre che in termini generali di salute pubblica. Secondo una ricerca

condotta dall'OMS, vi è infatti il rischio di una diffusione accelerata delle resistenze antimicrobiche dovuta all'uso eccessivo degli antibiotici in corso di pandemia da SARS-CoV-2 (WHO, 2020; Hsu, 2020; Monnet, 2020; Mehreen, 2020; Leis, 2020).

Tabella 9.5 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01): confronto 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	2,7	2,5	1,6	-5,8	-38,3	2,1	2,2	7,1
Valle d'Aosta	2,7	2,8	2,1	1,6	-23,2	2,2	1,8	-21,3
Lombardia	1,7	1,9	1,1	13,3	-39,0	1,3	1,2	-5,8
PA Bolzano	2,2	2,3	1,7	5,7	-27,5	2,2	1,7	-23,2
PA Trento	2,1	2,2	1,3	6,4	-41,6	1,6	1,5	-7,7
Veneto	3,0	2,9	1,9	-4,7	-35,4	2,1	2,2	4,6
Friuli VG	2,3	1,9	1,9	-19,2	3,2	2,4	2,2	-11,0
Liguria	2,5	2,6	1,7	3,3	-34,4	2,1	2,0	-5,0
Emilia R.	3,3	4,0	2,2	21,9	-46,1	3,0	2,0	-34,8
Toscana	2,6	2,3	1,7	-12,0	-25,0	2,0	1,6	-18,6
Umbria	2,8	2,5	2,4	-10,8	-3,9	2,0	1,8	-8,0
Marche	2,3	2,1	1,5	-7,0	-31,1	1,6	1,4	-12,1
Lazio	1,5	1,4	1,0	-10,0	-24,4	1,2	1,2	1,8
Abruzzo	2,1	2,0	1,5	-7,8	-23,8	1,8	1,7	-6,4
Molise	1,0	1,0	1,0	-7,3	3,9	1,2	1,1	-15,1
Campania	1,3	1,3	0,9	0,5	-29,5	1,1	1,2	2,6
Puglia	1,5	1,3	1,2	-10,9	-7,5	1,2	1,1	-6,5
Basilicata	2,4	1,9	1,4	-20,8	-24,7	1,6	1,3	-21,9
Calabria	1,4	1,2	1,1	-10,2	-12,7	1,2	1,0	-19,6
Sicilia	2,0	1,8	1,4	-12,1	-23,6	1,6	1,5	-4,0
Sardegna	1,8	1,5	1,2	-19,8	-18,7	1,4	1,3	-7,7
Italia	2,1	2,1	1,4	-1,6	-31,4	1,7	1,5	-8,5
Nord	2,4	2,6	1,6	5,5	-38,0	2,0	1,8	-9,6
Centro	2,1	1,9	1,4	-10,5	-23,6	1,6	1,4	-9,4
Sud e isole	1,6	1,5	1,2	-9,7	-20,6	1,3	1,3	-5,6

Figura 9.6 Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01) nel periodo 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

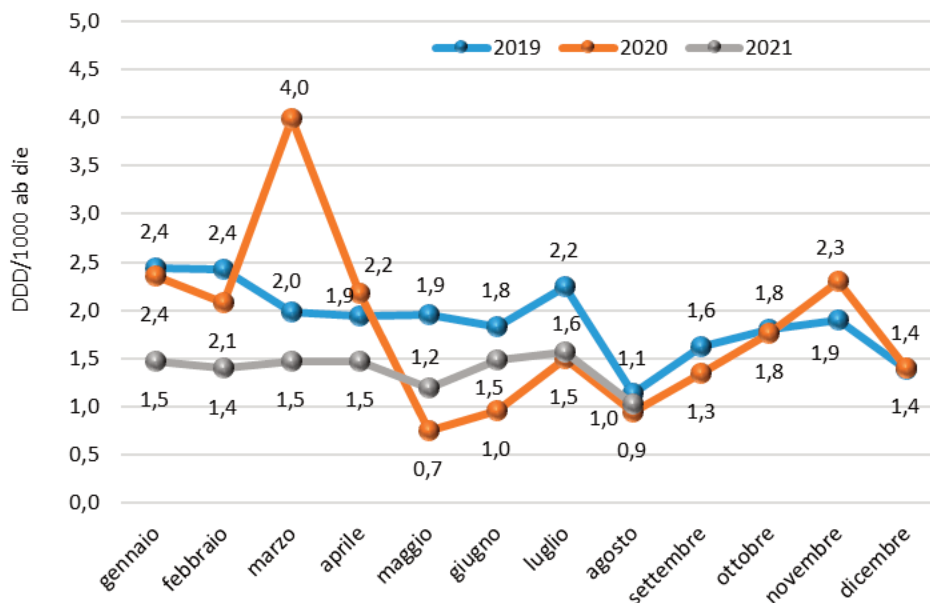


Figura 9.7 Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die* - media mobile a 3 mesi) per area geografica degli antibiotici per uso sistemico (J01) nel periodo 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

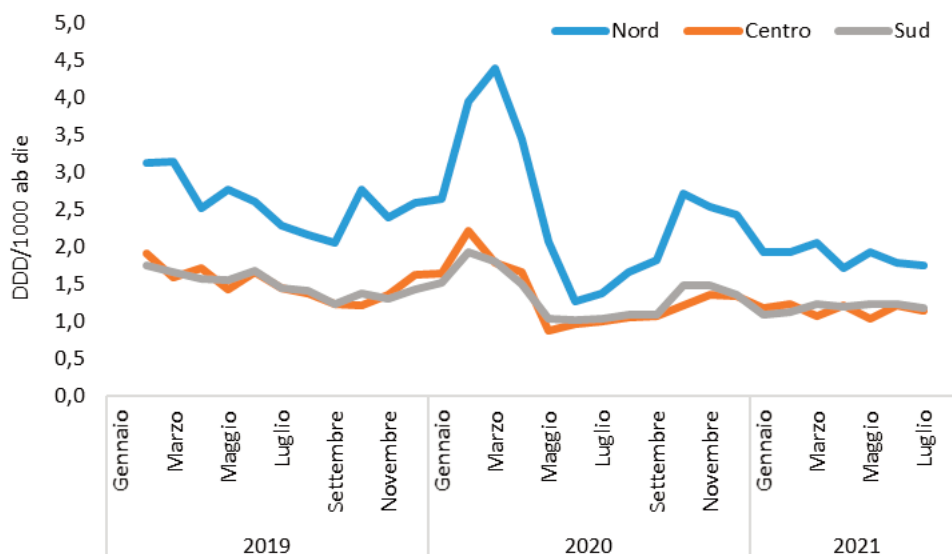


Tabella 9.6 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei macrolidi (J01FA): confronto 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	0,3	0,5	0,1	42,0	-71,3	0,2	0,3	52,9
Valle d'Aosta	0,2	0,6	0,1	196,9	-85,6	0,1	0,0	-65,1
Lombardia	0,2	0,4	0,1	104,9	-78,6	0,1	0,2	29,4
PA Bolzano	0,3	0,3	0,2	23,4	-44,3	0,2	0,1	-29,7
PA Trento	0,3	0,4	0,1	67,5	-80,2	0,2	0,2	16,1
Veneto	0,3	0,5	0,1	99,0	-73,1	0,2	0,2	31,7
Friuli VG	0,2	0,3	0,1	57,4	-65,8	0,2	0,2	-0,1
Liguria	0,3	0,5	0,1	79,6	-77,3	0,2	0,2	-2,8
Emilia R.	0,4	1,3	0,1	208,9	-92,8	0,3	0,0	-88,8
Toscana	0,4	0,5	0,2	7,3	-64,4	0,3	0,1	-46,0
Umbria	0,4	0,3	0,2	-15,3	-17,3	0,2	0,2	-5,7
Marche	0,2	0,4	0,1	103,2	-79,2	0,2	0,1	-45,8
Lazio	0,1	0,2	0,1	30,3	-58,2	0,1	0,3	128,1
Abruzzo	0,2	0,3	0,1	40,2	-67,1	0,2	0,3	61,1
Molise	0,1	0,2	0,1	46,2	-40,9	0,1	0,1	-21,0
Campania	0,1	0,2	0,1	91,3	-73,4	0,1	0,3	166,4
Puglia	0,2	0,2	0,1	31,4	-39,3	0,1	0,1	-1,9
Basilicata	0,3	0,3	0,1	4,8	-74,6	0,1	0,2	33,1
Calabria	0,1	0,2	0,1	85,4	-33,3	0,2	0,1	-32,0
Sicilia	0,2	0,3	0,1	33,4	-49,5	0,2	0,2	23,5
Sardegna	0,2	0,2	0,1	1,3	-41,0	0,1	0,2	74,3
Italia	0,2	0,4	0,1	76,5	-73,4	0,2	0,2	15,2
Nord	0,3	0,6	0,1	113,1	-81,3	0,2	0,2	-3,5
Centro	0,3	0,3	0,1	20,8	-61,8	0,2	0,2	12,9
Sud e isole	0,2	0,2	0,1	43,6	-55,0	0,1	0,2	50,7

Tabella 9.7 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10): confronto 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	0,2	0,3	0,1	73,6	-70,8	0,1	0,3	119,9
Valle d'Aosta	0,2	0,5	0,1	228,9	-90,4	0,1	0,0	-82,6
Lombardia	0,1	0,4	0,1	173,8	-80,1	0,1	0,1	60,2
PA Bolzano	0,1	0,2	0,1	24,8	-34,4	0,1	0,1	-19,7
PA Trento	0,2	0,4	0,1	67,8	-80,6	0,1	0,2	23,5
Veneto	0,2	0,4	0,1	152,9	-74,4	0,1	0,2	86,5
Friuli VG	0,1	0,2	0,0	116,1	-70,8	0,1	0,1	23,9
Liguria	0,1	0,2	0,1	134,6	-59,0	0,1	0,1	68,1
Emilia R.	0,2	1,2	0,0	379,8	-96,6	0,2	0,0	-93,3
Toscana	0,2	0,3	0,1	39,9	-68,0	0,1	0,1	-33,6
Umbria	0,1	0,2	0,1	56,6	-18,8	0,1	0,1	87,8
Marche	0,1	0,3	0,0	186,5	-86,4	0,1	0,1	-9,8
Lazio	0,1	0,1	0,0	92,0	-62,7	0,0	0,2	372,2
Abruzzo	0,1	0,2	0,1	124,9	-70,9	0,1	0,2	196,9
Molise	0,1	0,1	0,0	12,5	-25,7	0,0	0,1	36,5
Campania	0,0	0,1	0,0	244,1	-83,0	0,0	0,3	490,2
Puglia	0,1	0,1	0,1	116,6	-57,0	0,0	0,1	115,7
Basilicata	0,2	0,3	0,0	30,2	-84,3	0,1	0,1	98,5
Calabria	0,1	0,1	0,1	126,6	-27,4	0,1	0,1	-12,2
Sicilia	0,0	0,1	0,0	203,5	-61,7	0,0	0,1	192,3
Sardegna	0,1	0,1	0,1	54,6	-18,9	0,0	0,2	324,4
Italia	0,1	0,3	0,1	159,9	-78,7	0,1	0,1	71,5
Nord	0,2	0,5	0,1	192,0	-83,7	0,1	0,1	30,2
Centro	0,1	0,2	0,1	69,1	-67,7	0,1	0,1	57,4
Sud e isole	0,1	0,1	0,0	145,6	-63,7	0,0	0,2	221,2

Figura 9.8 Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10) nel periodo 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

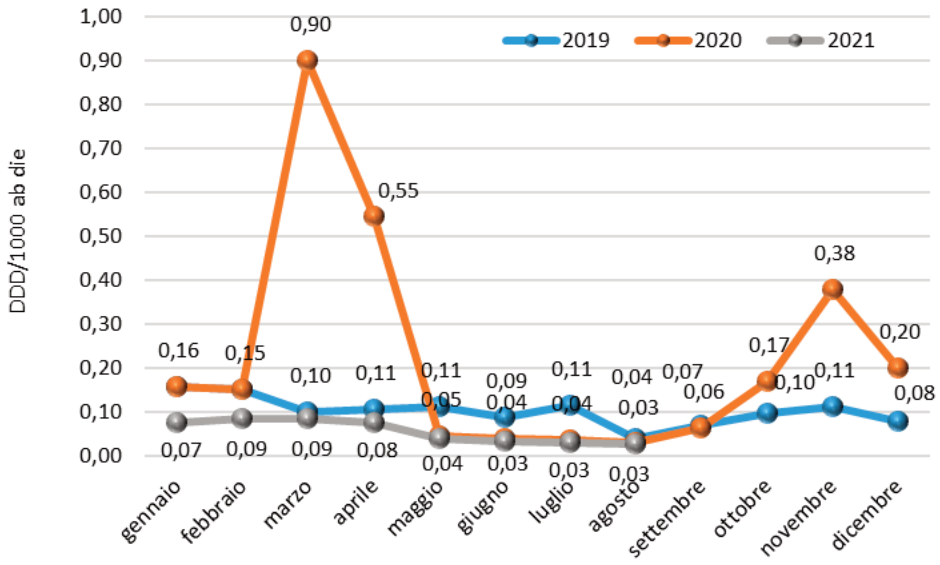


Tabella 9.8 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) delle cefalosporine di terza generazione (J01DD): confronto 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	0,4	0,4	0,3	-1,8	-28,6	0,3	0,5	50,1
Valle d'Aosta	0,4	0,5	0,5	14,4	20,5	0,4	0,5	27,1
Lombardia	0,3	0,3	0,2	29,5	-41,9	0,2	0,2	12,1
PA Bolzano	0,3	0,3	0,2	-15,6	-9,9	0,3	0,3	0,8
PA Trento	0,4	0,5	0,3	27,3	-51,0	0,4	0,4	7,4
Veneto	0,5	0,5	0,3	-3,0	-31,3	0,3	0,4	21,5
Friuli VG	0,2	0,2	0,2	-17,8	2,1	0,2	0,2	25,6
Liguria	0,4	0,4	0,3	0,7	-36,8	0,3	0,3	-9,3
Emilia R.	0,4	0,8	0,3	75,3	-64,6	0,4	0,2	-51,1
Toscana	0,4	0,4	0,3	-9,8	-24,6	0,3	0,3	-4,0
Umbria	0,5	0,4	0,5	-13,4	6,2	0,4	0,3	-12,2
Marche	0,4	0,4	0,3	-7,6	-24,1	0,3	0,2	-12,4
Lazio	0,3	0,2	0,2	-19,0	-18,0	0,2	0,2	0,4
Abruzzo	0,5	0,4	0,3	-24,2	-15,1	0,4	0,3	-18,5
Molise	0,3	0,2	0,4	-39,9	114,2	0,3	0,3	1,1
Campania	0,2	0,2	0,2	-7,3	-25,7	0,2	0,2	-12,1
Puglia	0,3	0,2	0,3	-26,8	9,4	0,2	0,3	19,3
Basilicata	0,6	0,3	0,3	-38,9	-26,9	0,3	0,3	6,2
Calabria	0,4	0,3	0,3	-23,4	-11,5	0,3	0,2	-7,8
Sicilia	0,4	0,3	0,3	-18,9	-15,8	0,3	0,3	-3,3
Sardegna	0,4	0,3	0,3	-31,1	2,4	0,3	0,2	-6,2
Italia	0,4	0,4	0,3	0,5	-31,0	0,3	0,3	0,6
Nord	0,4	0,4	0,3	20,9	-42,9	0,3	0,3	5,0
Centro	0,4	0,3	0,3	-13,3	-19,6	0,3	0,3	-4,2
Sud e isole	0,3	0,3	0,2	-21,8	-11,0	0,3	0,2	-3,1

Tabella 9.9 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) carbapenemi (J01DH): confronto 2019-2021 (strutture sanitarie pubbliche)

Regioni	I sem 2019	I sem 2020	I sem 2021	Δ% 20-19	Δ% 21-20	II sem 2019	II sem 2020	Δ% 20-19
Piemonte	0,09	0,08	0,09	-7,6	9,4	0,08	0,09	4,2
Valle d'Aosta	0,05	0,03	0,03	-31,6	-0,5	0,05	0,03	-45,0
Lombardia	0,01	0,06	0,06	596,3	7,1	0,03	0,06	78,1
PA Bolzano	0,01	0,04	0,04	310,0	-15,9	0,03	0,02	-20,3
PA Trento	0,07	0,06	0,06	-16,1	-3,2	0,05	0,07	36,8
Veneto	0,11	0,11	0,08	-7,6	-26,5	0,08	0,10	28,4
Friuli VG	0,00	0,00	0,00	-69,7	159,4	0,00	0,00	25,6
Liguria	0,01	0,03	0,08	132,2	165,6	0,02	0,07	183,5
Emilia R.	0,06	0,06	0,02	6,1	-60,5	0,05	0,05	2,6
Toscana	0,01	0,01	0,03	-14,4	138,5	0,01	0,01	-14,2
Umbria	0,07	0,09	0,20	21,6	123,8	0,09	0,11	23,4
Marche	0,01	0,06	0,09	289,2	52,7	0,05	0,05	19,5
Lazio	0,06	0,07	0,06	6,0	-5,9	0,06	0,05	-8,4
Abruzzo	0,04	0,07	0,07	91,3	3,3	0,06	0,04	-32,2
Molise	0,02	0,05	0,05	253,4	-1,6	0,05	0,05	-3,1
Campania	0,06	0,07	0,06	2,9	-10,7	0,06	0,06	-12,2
Puglia	0,02	0,04	0,07	149,5	75,4	0,05	0,04	-25,9
Basilicata	0,06	0,09	0,10	39,5	12,0	0,09	0,05	-46,1
Calabria	0,01	0,03	0,03	419,7	27,6	0,03	0,02	-37,5
Sicilia	0,09	0,09	0,08	2,7	-18,6	0,09	0,06	-31,3
Sardegna	0,03	0,05	0,08	45,8	71,4	0,05	0,04	-24,5
Italia	0,05	0,06	0,06	27,8	3,1	0,05	0,06	5,3
Nord	0,05	0,06	0,06	32,8	-8,3	0,05	0,07	33,5
Centro	0,04	0,05	0,06	19,0	31,2	0,04	0,04	0,0
Sud e isole	0,05	0,06	0,07	25,3	6,1	0,06	0,05	-25,5

Figura 9.9 Correlazione tra consumo (DDD) di antibiotici sistemici (J01) acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e numero di ricoverati con sintomi da COVID-19 e in terapia intensiva nel 2020 (r di Pearson ricoveri con sintomi: 0,82; r di Pearson terapie intensive: 0,87)

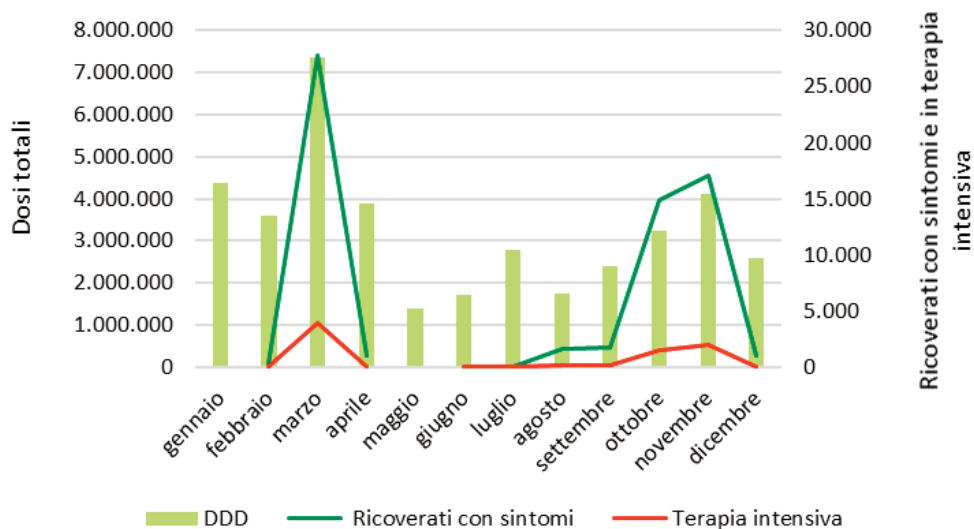


Figura 9.10 Correlazione tra consumo (DDD) di cefalosporine di terza generazione (J01DD) acquistate dalle strutture sanitarie numero di ricoverati con sintomi da COVID-19 e in terapia intensiva nel 2020 (r di Pearson ricoveri con sintomi: 0,88; r di Pearson terapie intensive: 0,91)

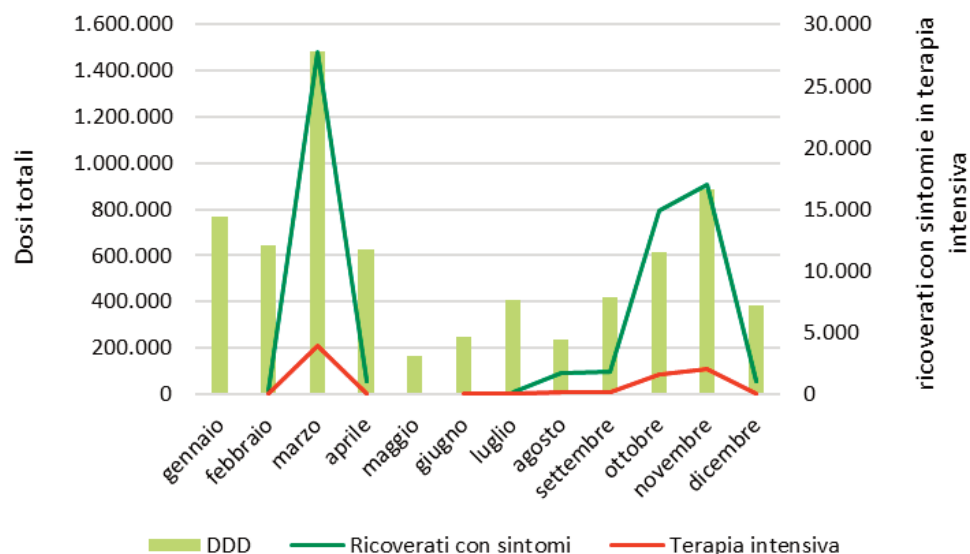


Figura 9.11 Correlazione tra consumo (DDD) di carbapenemi (J01DH) acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e numero di ricoverati con sintomi da COVID-19 e in terapia intensiva nel 2020 (*r di Pearson ricoveri con sintomi: 0,16; r di Pearson terapie intensive: 0,29*)

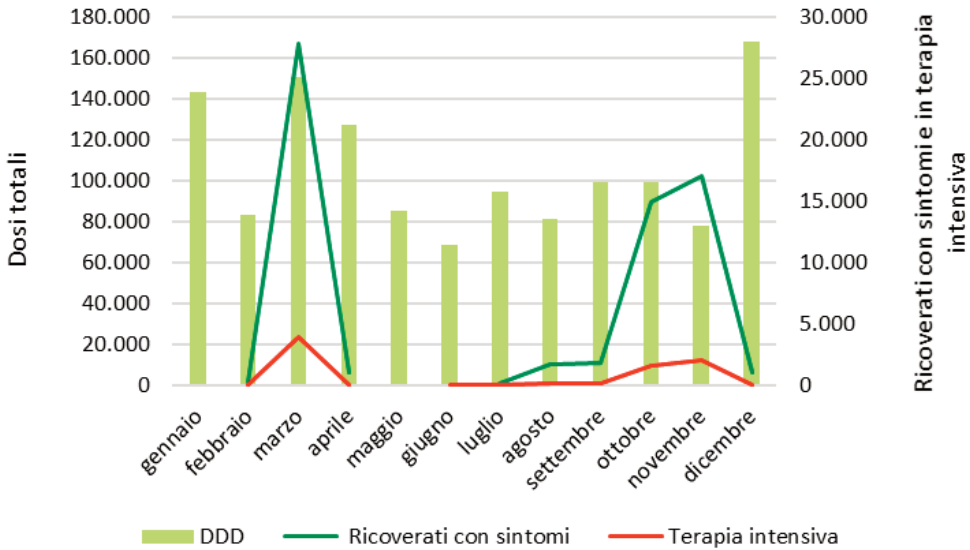


Figura 9.12 Correlazione tra consumo (DDD) di macrolidi (J01FA) acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e numero di ricoverati con sintomi da COVID-19 e in terapia intensiva nel 2020 (*r di Pearson ricoveri con sintomi: 0,73; r di Pearson terapie intensive: 0,79*)

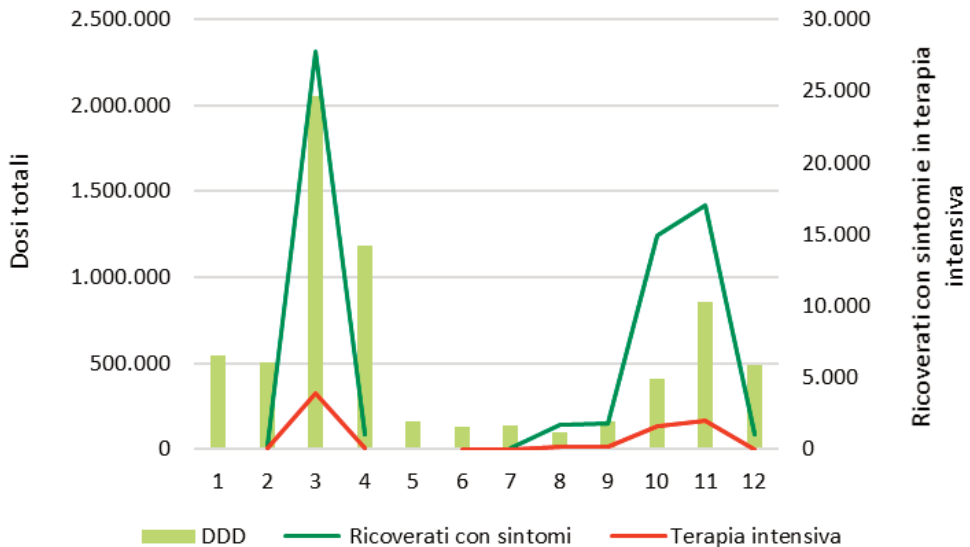
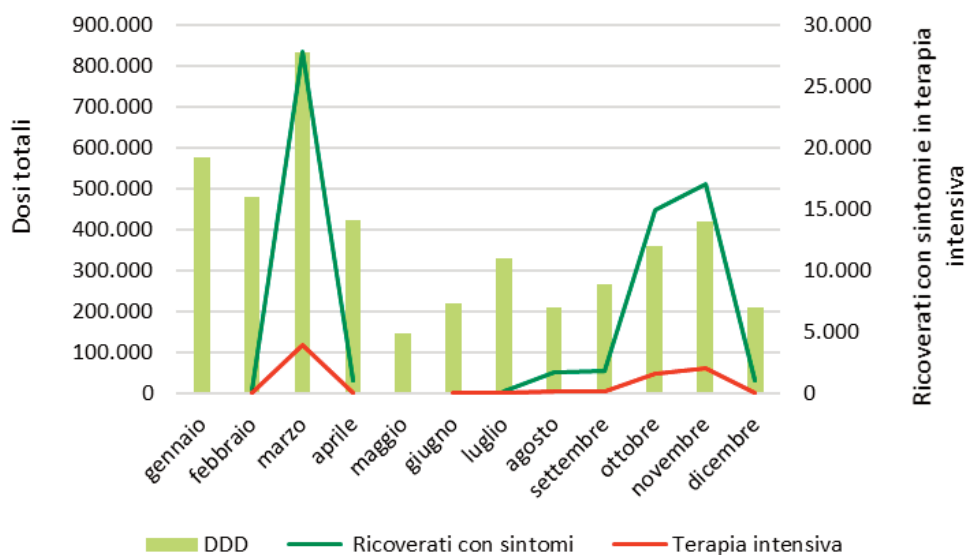


Figura 9.13 Correlazione tra consumo (DDD) di fluorochinoloni (J01MA) acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e numero di ricoverati con sintomi da COVID-19 e in terapia intensiva nel 2020 (r di Pearson ricoveri con sintomi: 0,73; r di Pearson terapie intensive: 0,79)



Key message

- Si osserva una **netta riduzione dei consumi di antibiotici in ambito territoriale** (assistenza convenzionata) nel 2020 e nel primo semestre del 2021 rispetto al 2019. Tale variazione è con ogni probabilità **riconciliabile alle misure implementate per contenere la trasmissione di SARS-CoV-2** e alla conseguente minor circolazione anche degli altri agenti infettivi.
- I consumi territoriali hanno registrato importanti **riduzioni in tutte le regioni e in tutte le fasce di età** con flessioni più evidenti al nord e in ambito pediatrico.
- Si è inoltre osservata una **maggior riduzione dell'uso delle molecole a spettro ristretto rispetto a quelle ad ampio spettro**. Gli antibiotici a spettro ristretto includono infatti alcune penicilline spesso prescritte per le comuni infezioni delle vie respiratorie acquisite in ambito territoriale, la cui incidenza si è ridotta durante la pandemia.
- Gli **acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche**, riferiti prevalentemente all'uso ospedaliero e misurati utilizzando la popolazione residente come denominatore, **mostrano una netta riduzione nel primo semestre del 2021** rispetto allo stesso periodo del 2020. Il 2020, pur registrando consumi mediamente inferiori al 2019, era invece stato caratterizzato da un **picco all'inizio della pandemia**, seguito da una netta riduzione nel periodo maggio-luglio e da un allineamento al 2019 nei mesi successivi. Parallelamente, confrontando il 2020 con il 2019, si osserva un **incremento rilevante dei consumi ospedalieri** calcolati come DDD su 100 giornate di degenza;

questo risultato indica la **peculiarità dell'assistenza** erogata in corso di pandemia da SARS-CoV-2, che è stata fornita a un **minor numero di pazienti ma con gravità clinica mediamente più elevata** rispetto al passato.

- L'**azitromicina è stata frequentemente utilizzata nel corso della pandemia**, pur con differenze nei vari ambiti assistenziali e nelle tre aree geografiche, sulla base dei risultati preliminari di uno studio, poi non confermati da valutazioni successive, che indicavano un suo potenziale ruolo nella terapia per il COVID-19.

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.
- Hogberg LD, Vlahović-Palčevski V, Pereira C, Weist K, Monnet DL, ESAC-Net study group. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(46):pii=2101020.
- Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ* 2020;369:m1983.
- 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.

Appendice 1

Fonte dei dati e metodi

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. 245/2004.¹ 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 2020 è stata generalmente pari al 96,2% 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

¹ 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 e 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 ufficiali"), 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 nella popolazione geriatrica, per l'analisi specifica sui fluorochinoloni e per valutare l'impatto della pandemia da COVID-19 nelle diverse fasce d'età.

- **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 InFluNet.** 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.

SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE

Sistema ATC/DDD

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.

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 nel punto 4 della presente appendice. 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 2020.

Classificazione AWaRe

La classificazione AWaRe dell'OMS, che raggruppa gli antibiotici nelle categorie *Access*, *Watch* e *Reserve*, ha come obiettivo primario quello di guidare la prescrizione per un migliore utilizzo degli antibiotici e di conseguenza ridurre la diffusione delle resistenze batteriche (WHO, 2021). Gli antibiotici del gruppo *Access* (penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofurantoinici, come la nitrofurantoina) dovrebbero essere utilizzati come trattamento di prima o seconda scelta per le infezioni più frequenti. 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 prima o seconda scelta, solo in un numero limitato di casi e per specifiche sindromi infettive. Il terzo gruppo *Reserve* comprende antibiotici (es. cefalosporine di quarta generazione) di ultima istanza che dovrebbero essere utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.

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 ognuna di esse 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 (59.641.488 abitanti nell'anno 2020).

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.3 si riporta la popolazione residente Istat e quella pesata per gli anni 2019 e 2020.

Tabella A.3 Popolazione residente Istat e popolazione pesata 2019 e 2020

Regione	Popolazione residente al 1.1.2019	Popolazione pesata 2019	Popolazione residente al 1.1.2020	Popolazione pesata 2020
Piemonte	4.356.406	4.582.727	4.311.217	4.526.583
Valle d'Aosta	125.666	128.939	125.034	128.252
Lombardia	10.060.574	10.024.134	10.027.602	9.973.090
PA Bolzano	531.178	497.490	532.644	497.505
PA Trento	541.098	532.711	545.425	536.117
Veneto	4.905.854	4.939.047	4.879.133	4.913.136
Friuli VG	1.215.220	1.294.259	1.206.216	1.283.315
Liguria	1.550.640	1.720.657	1.524.826	1.686.057
Emilia R.	4.459.477	4.558.718	4.464.119	4.549.392
Toscana	3.729.641	3.909.954	3.692.555	3.865.341
Umbria	882.015	923.787	870.165	910.263
Marche	1.525.271	1.577.546	1.512.672	1.563.830
Lazio	5.879.082	5.787.806	5.755.700	5.678.841
Abruzzo	1.311.580	1.335.576	1.293.941	1.318.465
Molise	305.617	315.223	300.516	311.012
Campania	5.801.692	5.334.689	5.712.143	5.260.415
Puglia	4.029.053	3.948.443	3.953.305	3.881.368
Basilicata	562.869	564.566	553.254	555.673
Calabria	1.947.131	1.888.306	1.894.110	1.842.325
Sicilia	4.999.891	4.809.687	4.875.290	4.696.516
Sardegna	1.639.591	1.685.282	1.611.621	1.663.991
Italia	60.359.546	60.359.546	59.641.488	59.641.488
Nord	27.746.113	28.278.682	27.616.216	28.093.447
Centro	12.016.009	12.199.093	11.831.092	12.018.275
Sud e isole	20.597.424	19.881.772	20.194.180	19.529.765

INDICATORI E MISURE DI UTILIZZAZIONE DEI FARMACI

Coefficiente di correlazione di Pearson: esprime un'eventuale relazione di linearità tra due variabili statistiche. Tale coefficiente può assumere valori che vanno da -1 (tra le due variabili vi è una correlazione perfetta negativa) e +1 (tra le due variabili vi è una correlazione perfetta positiva). Una correlazione uguale a 0 indica che tra le due variabili non vi è alcuna relazione.

Coefficiente di variazione % (CV): consente di valutare la dispersione dei valori attorno alla media indipendentemente dall'unità di misura ed è calcolato secondo la formula:

$$CV = \frac{DS}{media} \times 100$$

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:

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

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:

$$\text{N. totale di DDD consumate nel periodo} / \text{N. totale giornate di degenza} \times 100$$

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

$$I = (\text{n. casi} / \text{assistiti}) \times 1000$$

Mediana: relativamente a una distribuzione ordinata di valori in una popolazione (spesa, DDD, ...) la mediana rappresenta quel valore che divide la popolazione in due parti uguali.

Numero di confezioni per 1000 bambini: rappresenta il numero medio di confezioni di farmaci per 1000 bambini nel periodo. È calcolato come rapporto tra il totale delle confezioni e la popolazione residente:

$$T = (\text{totale confezioni} / \text{popolazione}) \times 1000$$

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:

$$P = (\text{n. utilizzatori} / \text{popolazione}) \times 100 \text{ (o } \times 1000, \text{ ecc.)}$$

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:

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

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.

Terzili: valori che ripartiscono la distribuzione ordinata (spesa, DDD, ...) in tre parti di uguale frequenza (terzile basso, medio, alto).

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 2020, per regione e per categoria terapeutica (convenzionata): per via parenterale (Tabella 2.11)

Indicatori ESAC:

- Incidenza sul totale degli antibiotici sistemici del consumo (DDD) per specifici gruppi di antibiotici (convenzionata) per regione (Tabella 2.18) 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 2020 (convenzionata) (Figura 2.10 e Tabella)
- Variabilità regionale del rapporto tra molecole ad ampio spettro su molecole a spettro ristretto e del consumo totale di antibiotici sistemici nel 2020 (convenzionata) (Figura 2.11 e Tabella e Figura 2.20 e Tabella)
- Variazione stagionale del consumo di antibiotici (J01) e chinoloni (J01M) (convenzionata) (Tabella 2.19)

Indicatori pediatrici (Tabella 2.25)

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

1. Incidenza del consumo di antibiotici sistemici (J01) per via parenterale sul totale del consumo per regione e categoria terapeutica nel 2020 (convenzionata) (Tabella 2.11)

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: Anni 2019-2020.

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 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.

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].

$$\text{Incidenza (\%)} = [\text{DDD J01}_{\text{CA}} / \text{DDD J01}] * 100$$

$$\text{Incidenza (\%)} = [\text{DDD J01}_{\text{CR}} / \text{DDD J01}] * 100$$

$$\text{Incidenza (\%)} = [\text{DDD J01}_{(\text{DB} + \text{DC} + \text{DD} + \text{DE})} / \text{DDD J01}] * 100$$

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 inappropriata prescrizione 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 2020 (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.

In ambito ospedaliero per la prima volta è stato applicato l'indicatore relativo alla percentuale di consumo antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea utilizzati in ambito ospedaliero. L'indicatore è influenzato sia dalla diffusione delle resistenze antimicrobiche sia dall'implementazione di programmi di *antimicrobial stewardship* nei contesti osservati.

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 al di fuori della farmaceutica convenzionata); necessità di valutazione combinata con i tassi di prescrizione complessivi.

Dati utilizzati e relative fonti: flusso OsMed Tracciabilità del Farmaco e Distribuzione Diretta. È stata utilizzato il Flusso della "Tessera Sanitaria" per il calcolo degli indicatori nell'ambito della popolazione geriatrica.

Anni di disponibilità dei dati: 2018-2019-2020.

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.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA BIOHAZ Panel (European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards) and CVMP (EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use), 2017. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA Journal* 2017;15(10):5017, 70 pp.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
- 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. Rapporto Nazionale 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 2.18)

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 2.18)

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 2.18)

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 2.10 e Tabella)

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

Antibiotici sistemici: $DDD_{J01 \text{ Regione}} / 1000$ 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 2.11 e Tabella)

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

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

Ratio: $[(DDD_{J01(CR+DC+DD+(FA-FA01)+MA)} / DDD_{J01(CA+CE+CF+DB+FA01)})]_{Regione}$ **[formula]**.

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

6. Variazione stagionale del consumo di antibiotici sistemici (Tabella 2.19)

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 2.19)

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]**.

8. Percentuale del consumo di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea utilizzati in ambito ospedaliero (Figura 5.3)

Criteri di inclusione: molecole ad ampio spettro: J01XA, J01DD, J01DE, J01DF, J01DH, J01MA, J01XB, J01CR05, J01XX08, J01XX11, J01XX09

Consumo di glicopeptidi, cefalosporine di terza e quarta generazione, monobactami, carbapenemi, fluorochinoloni, polimixine, piperacillina e inibitore delle beta-lattamasi, linezolid, tedizolid e daptomicina **[numeratore]** Consumo totale di antibiotici in ambito ospedaliero **[denominatore]**

Ratio: $[(DDD_{J01XA, J01DD, J01DE, J01DF, J01DH, J01MA, J01XB, J01CR05, J01XX08, J01XX11, J01XX09}) / DDD_{J01}] * 100$ **[formula]**.

Indicatori pediatrici (Tabella 2.25)

Razionale: Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici nella popolazione pediatrica. Gli indicatori di questa sezione condividono lo stesso rationale di quelli ESAC, tuttavia un discorso a parte va fatto per l'indicatore "Ratio confezioni 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; l'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 PBP (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 confezioni 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 al di fuori della 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: 2019- 2020.

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, et al. 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-councilreprudent.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, et al. 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. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019
- 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.

1. Percentuale di confezioni di penicilline

Criteri di inclusione: età ≤ 13 anni; confezioni ATC J01CA+CE+CF.

N. confezioni di penicilline (ATC J01CA+CE+CF) **[numeratore]** sul totale delle confezioni di antibiotici (J01) **[denominatore]**.

$[N. \text{confezioni}_{J01CA+CE+CF} / N. \text{confezioni totali}_{J01}] * 100$ **[formula]**.

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

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

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

$[N. \text{confezioni}_{J01CR} / N. \text{confezioni totali}_{J01}] * 100$ **[formula]**.

3. Percentuale di confezioni di cefalosporine

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

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

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

4. Percentuale di confezioni macrolidi

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

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

$[N. \text{confezioni}_{J01FA} / N. \text{confezioni totali}_{J01}] * 100$ **[formula]**.

5. Ratio confezioni amoxicillina/amoxicillina + acido clavulanico

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

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

$[N. \text{confezioni}_{J01CA04} / N. \text{confezioni}_{J01CR02}]$ **[formula]**.

6. 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 2.20 e Tabella)

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

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

Ratio: $[N. \text{ confezioni}_{J01(CR+DC+DD+(FA-FA01)+MA)} / N. \text{ confezioni}_{J01(CA+CE+CF+DB+FA01)}]_{\text{Regione}}$
[formula].

Antibiotici sistemici: $N. \text{ confezioni}_{J01\text{Regione}}$ per 1000 ab

Appendice 2

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

ATC IV livello	Gruppo	Principi attivi*
J01AA	Tetracicline	doxiciclina, limeciclina, metaciclina, minociclina (parenterale), minociclina (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, imipenem/cilastatina, meropenem
J01DI	Altre cefalosporine e penemi	ceftarolina, ceftobiprolo, ceftolozano/tazobactam
J01EC	Sulfonamidi da sole e in associazione	sulfadiazina
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

continua

segue

ATC IV livello	Gruppo	Principi attivi*
J01MA	Fluorochinoloni	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina
J01MB	Altri chinolonici	acido pipemidico
J01XA	Antibatterici glicopeptidici	dalbavancina, teicoplanina, vancomicina
J01XB	Polimixine	colistimetato
J01XD	Derivati imidazolici	metronidazolo
J01XE	Derivati nitrofuranici	nitrofurantoina
J01XX	Altri antibatterici	clofoctolo, daptomicina, fosfomicina (parenterale), fosfomicina (orale), linezolid, tedizolid

* I colori dei principi attivi si basano sulla classificazione AWaRe 2021 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/publications/i/item/2021-aware-classification>)

Antibiotici ad uso non sistemico

Gruppo	Principi attivi
Altre associazioni (dermatologici)	cloramfenicolo/collagenasi, clostebol/neomicina, gentamicina/catalasi
Altre associazioni (ginecologici)	clotrimazolo/metronidazolo
Antibiotici dermatologici	acido fusidico, amikacina, clortetraciclina, gentamicina, meclociclina, metronidazolo, mupirocina, neomicina/bacitracina/cisteina/treonina/glicina, neomicina/sulfatiazolo, ozenoxacina, retapamulina, sulfadiazina argentica, sulfadiazina argentica/acido ialuronico
Antibiotici e corticosteroidi (dermatologici)	alclonide/neomicina, beclometasone/gentamicina, beclometasone/neomicina, cloramfenicolo/idrocortisone, desametasone/neomicina, flumetasone/neomicina, fluocinolone/eritromicina, fluocinolone/meclociclina, fluocinolone/neomicina, gentamicina/betametasone, triamcinolone/clortetraciclina, triamcinolone/neomicina
Antibiotici e corticosteroidi (genito-urinari)	idrocortisone/malva/tetraciclina
Antibiotici e corticosteroidi (oftalmologici)	betametasone/cloramfenicolo, betametasone/sulfacetamide, clobetasone/bekanamicina, cloramfenicolo/idrocortisone, desametasone/cloramfenicolo, desametasone/levofloxacina, desametasone/netilmicina, desametasone/tobramicina, fluocinolone/neomicina, prednisolone/neomicina
Antibiotici e corticosteroidi (otologici)	betametasone/tetraciclina, ciprofloxacina/fluocinolone, ciprofloxacina/idrocortisone, desametasone/tobramicina, fluocinolone/neomicina, idrocortisone/polimixina b/neomicina/lidocaina
Antibiotici e decongestionanti (oftalmologici)	ammonio cloruro/zinco fenolsolfonato/sulfacetamide/nafazolina/lidocaina
Antibiotici ginecologici	clindamicina, cloramfenicolo, kanamicina, meclociclina, metronidazolo, tirotricina/nitrofurazone
Antibiotici intestinali	bacitracina/neomicina, fidaxomicina, paromomicina, rifaximina, vancomicina

continua

segue

Gruppo	Principi attivi
Antibiotici oftalmologici	acido fusidico, azitromicina, cefuroxima, cloramfenicolo, cloramfenicolo/colistimetato/tetraciclina, clortetraciclina, clortetraciclina/sulfacetamide, gentamicina, netilmicina, tetraciclina/sulfametiltiazolo, tobramicina
Antibiotici oftalmologici (fluorochinoloni)	ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina
Antibiotici otologici	ciprofloxacina, polimixina b/neomicina/lidocaina, tobramicina
Antibiotici, corticosteroidi e decongestionanti (oftalmologici)	beknamicina/tetrizolina/betametasona, betametasona/nafazolina/tetraciclina, sulfacetamide/betametasona/tetrizolina
Preparati anti-acne per uso topico	clindamicina, clindamicina/benzoilperossido, clindamicina/tretinoina, eritromicina, eritromicina/isotretinoina, eritromicina/zinco acetato, meclociclina, nadifloxacina
Preparazioni nasali per uso topico	mupirocina, tirotricina

