



**VIA MAIL
SITO si
IFO si**

**Ai Presidenti degli Ordini
dei farmacisti**

**Ai Componenti
il Comitato Centrale**

Loro Sedi

Si informa che, in data 30 dicembre u.s., l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha presentato e pubblicato sul proprio sito istituzionale il Rapporto relativo a "L'uso degli antibiotici in Italia -2019" (all. 1) dedicato agli antibiotici a uso umano che consente di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e, al contempo, di identificare le aree di potenziale inappropriata d'uso.

Come è noto, l'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale e nel nostro Paese la situazione è critica sia per la diffusione di tale fenomeno sia per il consumo degli antibiotici, rendendo pertanto urgenti le azioni di prevenzione e controllo.

In particolare, si evidenzia che nel 2019 il consumo di questa classe di medicinali in Italia risulta invariato rispetto al 2018 e si conferma superiore alla media europea. Si registra una notevole variabilità d'uso regionale con valori più elevati al Sud rispetto al Centro e al Nord Italia, la cui ampia oscillazione stagionale dei consumi suggerisce un uso non sempre appropriato, inoltre, le differenze d'uso riguardano il numero delle prescrizioni e la tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole, spettro ampio vs ristretto).

In relazione ai principi attivi utilizzati, il consumo di fluorochinoloni si riduce, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico risulta essere l'antibiotico più utilizzato ed è probabile un sovra-utilizzo rispetto alla sola amoxicillina, particolarmente evidente in ambito pediatrico.

Nell'ambito dei consumi in assistenza convenzionata (antibiotici erogati dalle farmacie pubbliche e private), si evidenzia che nel triennio 2016-2019 si sono ridotti del 5,8%, al di sotto dell'obiettivo auspicato dal Piano Nazionale Antibiotico-resistenza (PNCAR) per il 2020 (riduzione >10%) e nello stesso triennio il consumo ospedaliero è risultato in crescita, nonostante la lieve riduzione osservata nell'ultimo anno, mentre l'obiettivo PNCAR per il 2020 era una riduzione >5%.

Inoltre, l'AIFA, in data 17 dicembre u.s., ha pubblicato sul portale istituzionale il Rapporto Vaccini 2019 (all. 2), nel quale sono dettagliate le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia dalla stessa Agenzia in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza.

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it - e-mail: posta@fofi.it - sito: www.fofi.it

Tali attività consistono nel monitoraggio e nella valutazione delle segnalazioni - provenienti dalle figure professionali del settore sanitario e dai cittadini - inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) attinenti le sospette reazioni avverse ai vaccini sia spontanee (farmacovigilanza passiva) che stimulate da studi indipendenti (farmacovigilanza attiva), condotti dalle Regioni in collaborazione con AIFA.

Nel Rapporto Vaccini, si evidenzia che su un totale di oltre 23 milioni di dosi somministrate in Italia per tutte le tipologie di vaccini, sono state riscontrate solo 22 segnalazioni di reazioni avverse ogni 100.000 dosi, tendenzialmente in linea con il tasso osservato nel 2017 e nel 2018.

Dall'analisi dei dati nazionali è emerso che il tasso delle segnalazioni considerabili gravi e correlabili alla vaccinazione è di 2,9 casi ogni 100.000 dosi, che corrisponde prevalentemente ad eventi già conosciuti (iperpiressia, reazioni allergiche etc.) e, pertanto, già riportati nelle informazioni sul prodotto dei vaccini autorizzati in Italia: non sono emerse informazioni che possano modificare il rapporto fra benefici e rischi per le varie tipologie di vaccini correntemente utilizzate, confermando quindi la loro sicurezza in linea con quanto osservato anche a livello europeo.

Nel citato Rapporto è, inoltre, presente un focus dedicato ai vaccini anti-influenzali e vi sono alcuni approfondimenti che, in questa edizione, riguardano la stagione influenzale 2019/2020 in Italia, le vaccinazioni negli adulti e l'impatto del COVID-19 sulle vaccinazioni di routine.

Per ogni ulteriore informazione è possibile consultare il sito ai seguenti link:
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-pubblica-il-rapporto-antibiotici-2019>;
<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-rapporto-vaccini-2019>.

Cordiali saluti.

Roma, 5 gennaio 2021

L'uso degli antibiotici in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2019



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Citare il presente Rapporto come segue:

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

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

ISBN 979-12-80335-02-9

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

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Generale: *Nicola Magrini*

Gruppo di lavoro del presente rapporto:

Coordinamento:

*Agnese Cangini, Filomena Fortinguerra, Andrea Pierantozzi,
Giuseppe Traversa, Francesco Trotta* – Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
Roberto Da Cas – Istituto Superiore di Sanità (ISS)

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), ROMA

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

*Silvia Miriam Cammarata, Agnese Cangini, Aurora Di Filippo, Filomena Fortinguerra, Ramon Frulio,
Maria Alessandra Guerrizio, Roberto Marini, Federica Milozzi, Andrea Pierantozzi, Linda Pierattini, Emanuela Pieroni,
Cristina Rosiello, Matteo Sacconi, Daniela Settesoldi, Francesco Trotta, Simona Zito*

- Settore HTA ed Economia del Farmaco:

Maria Paola Trotta

- Settore Innovazione e Strategia del Farmaco:

Adriana Ammassari

- Settore Information Communication Technology (ICT):

Andrea Fabrizi, Marco Fontanella, Serena Perna, Giuliano Pistolesi, Maurizio Trapanese

- Area Pre-autorizzazione:

Claudia Santini

- Ufficio Stampa e della Comunicazione:

LAYOUT E GRAPHIC DESIGN

Ivano Comessatti

EDITING:

*Cinzia D'Ambrosio, Filippo Pomponi
Saverio Vasta*

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS), ROMA

- Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci:

Roberto Da Cas, Ilaria Ippoliti, Paola Ruggeri

AGENZIA SANITARIA E SOCIALE REGIONALE EMILIA ROMAGNA

Carlo Gagliotti, Maria Luisa Moro

MINISTERO ECONOMIA E FINANZE

- Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato-IGESPES:

Luciana Patrizi, Antonietta Cavallo, Sara Guerrini

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

Silvio Andreoli, Stefania Chiapparino, Gianni Di Biase, Cinzia Friguglietti, Antonio Incitti

Per l'analisi sull'appropriatezza prescrittiva:

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

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

Contributi

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUZIONE	7
SINTESI	13
PARTE 1 - Uso di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale	23
PARTE 2 - Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata	33
Prescrizione nella popolazione generale	35
Prescrizione nella popolazione pediatrica	65
Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione	74
PARTE 3 - Acquisto privato di antibiotici di fascia A	79
PARTE 4 - Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera	87
PARTE 5 - Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici	115
PARTE 6 - Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici	125
PARTE 7 - Le politiche regionali per l'uso appropriato degli antibiotici	135
PARTE 8 - Uso degli antibiotici durante l'epidemia COVID-19	139
APPENDICE 1 - Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici	149
APPENDICE 2 - Fonti dei dati e metodi	163
APPENDICE 3 - Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto	183

Introduzione

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2019

L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale. In ogni regione del mondo si stanno sperimentando nella pratica clinica gli effetti della resistenza, ovvero l'incapacità di un antibiotico, somministrato alle dosi terapeutiche, di ridurre la sopravvivenza o inibire la replicazione di un batterio patogeno. Negli ultimi anni il fenomeno è notevolmente aumentato a causa di un aumentato uso di questi farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato). La perdita di efficacia degli antibiotici attualmente disponibili rischia di mettere in crisi i sistemi sanitari, causando sia l'aumento della mortalità per infezioni che maggiori costi sanitari e sociali.

Per questi motivi, tra la fine degli anni Novanta e il Duemila, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha convocato una serie di gruppi consultivi, seminari di esperti e riunioni di consenso per valutare la crescente minaccia della resistenza antimicrobica per la salute pubblica. Il culmine di questo lavoro è stata la pubblicazione nel 2001 della Strategia Globale dell'OMS per il contenimento della resistenza antimicrobica (*WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*).

L'antibiotico-resistenza è un fenomeno multifattoriale e multisettoriale, su cui interventi singoli e isolati hanno un impatto limitato. Per tale ragione l'OMS, in collaborazione con l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations-FAO*) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (*World Organization for Animal Health – OIE*), riconoscendo che la complessità del fenomeno fosse da affrontare esclusivamente con interventi coordinati e globali, ha elaborato nel 2015 un Piano d'Azione Globale (*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*), sviluppato con un approccio "One Health" e mirato a promuovere in modo integrato l'uso appropriato degli antibiotici in ambito umano, veterinario e ambientale. A supporto del piano d'azione l'OMS ha lanciato il sistema globale di sorveglianza della resistenza antimicrobica (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS*), con l'obiettivo di promuovere l'istituzione di sistemi di sorveglianza nazionali e supportare un approccio standardizzato alla raccolta, analisi e condivisione dei dati relativi al monitoraggio delle resistenze e al consumo degli antimicrobici.

Nel 2017 la Commissione Europea, riconoscendo l'antibiotico-resistenza una priorità in ambito sanitario, ha adottato il Piano d'Azione Europeo *One Health* contro la resistenza antimicrobica (*A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance*), con il duplice obiettivo di ridurre il divario tra gli Stati Membri per quanto riguarda l'uso degli antibiotici e incoraggiare l'adozione e l'attuazione di piani nazionali di contrasto.

In linea con tali iniziative, anche la *European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections* (EU-JAMRAI), coordinata dal *French National Institute of Health and Medical Research Inserm*, ha intrapreso a partire dal 2017 diverse azioni volte a coordinare e rafforzare le iniziative nazionali dei vari Stati Membri dell'Unione Europea (UE) con l'obiettivo di ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici e fronteggiare la resistenza antimicrobica (*Antimicrobial Resistance - AMR*) e le infezioni correlate all'assistenza (*Healthcare Associated Infections - HAIs*) con approccio "One Health". Il carattere distintivo della EU-JAMRAI è quello di riunire tutti gli attori chiave in Europa nella lotta all'AMR e alle HCAI (27 Stati Membri dell'UE e più di 40 stakeholder, inclusi rappresentanti di

organizzazioni internazionali, industria, società scientifiche e associazioni di pazienti). L'Italia partecipa con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Università di Udine e l'Università di Foggia.

Nel 2019 il rapporto *"No Time to Wait. Securing the future from drug-resistant infections"*, pubblicato dal Gruppo di Coordinamento inter-agenzie sulla Resistenza Antimicrobica (IACG), ribadisce l'urgenza di un'azione immediata e coordinata per scongiurare una potenziale crisi sanitaria determinata dallo sviluppo di resistenze ai farmaci antimicrobici.

Nelle dichiarazioni della riunione dei Ministri della Salute del G20, tenutasi a Osaka il 19 e 20 ottobre 2019, nel riaffermare l'impegno a intraprendere azioni urgenti per affrontare la minaccia globale della resistenza antimicrobica, è stata ribadita la necessità della raccolta di dati affidabili per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e per il monitoraggio del consumo degli antibiotici.

In tale ambito, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Control European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*), attraverso un sistema di sorveglianza europeo (TESSy), fornisce annualmente una panoramica completa sul consumo di antibiotici per uso umano e sull'andamento dell'antimicrobico-resistenza, ed elabora linee guida e materiale informativo, con l'obiettivo di sostenere gli Stati membri nelle iniziative nazionali per la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici.

In ambito animale, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), attraverso il Sistema di sorveglianza europea per il consumo di antimicrobici in ambito veterinario (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC*), fornisce un monitoraggio a livello europeo dei dati di vendita di medicinali veterinari contenenti antimicrobici, contribuendo a sviluppare un approccio armonizzato per la raccolta e la rendicontazione dei dati sull'uso di agenti antimicrobici in ambito veterinario negli Stati membri dell'UE.

Coerentemente con gli obiettivi previsti dal Piano d'Azione Globale *"One Health"* dell'OMS, nel 2017 in Italia è stato approvato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR 2017-2020) e istituito un Gruppo Tecnico di Coordinamento con il compito di vigilare sull'attuazione degli obiettivi previsti dal piano. Tra gli ambiti di intervento il PNCAR prevede la sorveglianza dei consumi di antibiotici sia per uso umano che veterinario, con l'obiettivo comune di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici.

La situazione italiana è critica sia per la diffusione dell'antibiotico-resistenza sia per il consumo degli antibiotici, rendendo pertanto urgenti le azioni di prevenzione e controllo. Nonostante il trend in riduzione, infatti, il consumo continua a essere superiore alla media europea, sia nel settore umano che veterinario, con una grande variabilità tra le regioni. Nelle mappe europee relative alla distribuzione dei batteri resistenti in Europa, l'Italia detiene insieme alla Grecia il primato per diffusione di germi resistenti. Una delle ragioni per cui si sta assistendo in Italia e nel mondo a un aumento delle resistenze batteriche è l'uso non sempre appropriato degli antibiotici. Utilizzare gli antibiotici con attenzione deve essere un impegno e un dovere per tutti, dai professionisti sanitari alla popolazione generale.

Il Rapporto *"L'uso degli antibiotici in Italia-2019"*, dedicato agli antibiotici a uso umano, consente di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriatezza d'uso.

Le analisi presentate riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con *focus* sui consumi nella popolazione pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. In aggiunta, sono state incluse le analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, quelle relative all'acquisto privato di antibiotici di fascia A e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva. Sono riportati dati di confronto dei consumi con altri Paesi europei e un'analisi delle iniziative intraprese a livello regionale per promuovere l'uso appropriato di antibiotici.

Infine, per valutare l'impatto dell'epidemia da COVID-19, è stato analizzato il consumo di antibiotici registrato nel primo semestre 2020 e confrontato con quello dello stesso periodo del 2019, sia nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata sia in quello degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Bibliografia

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

Sintesi

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2019

Nel 2019 il consumo complessivo, pubblico e privato, di antibiotici in Italia è stato pari a 21,4 DDD/1000 abitanti *die*.

Questa categoria di farmaci è quella a più elevato utilizzo nella popolazione, infatti circa 4 cittadini su 10 hanno ricevuto nel corso del 2019 almeno una prescrizione di antibiotici nel regime convenzionale¹. Nel 2019 gli antibiotici hanno rappresentato il 3,6% della spesa e l'1,5% dei consumi totali a carico del SSN (*Rapporto OsMed 2019*).

Oltre l'80% delle dosi, pari a 17,5 DDD/1000 abitanti *die*, è stato erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con una riduzione del 2,9% rispetto al 2018. Questo dato comprende sia gli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata (dalle farmacie pubbliche e private) sia quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche². La quota di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, rapportata alla popolazione residente, ha rappresentato una parte minoritaria del consumo a carico del SSN (1,9 DDD/1000 ab *die*), sebbene il suo monitoraggio sia di grande importanza per il controllo dell'antibiotico-resistenza in ospedale. Complessivamente i consumi si mantengono superiori a quelli di molti Paesi europei. La spesa pro capite nazionale (13,9 euro) è in diminuzione rispetto all'anno precedente (**Tabella 1.1**).

Gli acquisti privati di antibiotici rimborsabili dal SSN (classe A nel 2019) sono stati pari a 3,9 dosi ogni 1000 abitanti, che corrisponde al 20% del consumo territoriale totale di antibiotici, e a una spesa pro capite di 2,03 euro (**Tabella 3.1**).

Uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata: di gran lunga l'uso prevalente per quantità e spesa

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

Variabilità stagionale

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

¹ Farmaci erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale dalle farmacie aperte al pubblico, sia pubbliche che private.

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

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

Analisi per area geografica

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

Consumi per fasce di età e genere

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

Prescrizione nella popolazione pediatrica

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

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

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

Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione

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

Distribuzione del consumo SSN in base alla classificazione AWaRe

Dall'analisi della distribuzione del consumo a carico del SSN di antibiotici sistemici in base alla classificazione AWaRe³ proposta dall'OMS, emerge che oltre il 50% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta (comprendente penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofuranici, come la nitrofurantoina). L'incidenza del consumo di antibiotici di ultima istanza, da utilizzare solo nei casi più gravi (es. cefalosporine di quarta generazione), è minima, perché nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci di uso esclusivamente ospedaliero (**Figura 1.2**).

Appropriatezza prescrittiva nella Medicina Generale

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

³ L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, "Access", "Watch" e "Reserve", allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche (*The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*).

Gli antibiotici del gruppo "Access" dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo "Watch" comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo "Reserve" comprende antibiotici di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.

Uso degli antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

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

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

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

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

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

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

Drug Resistance Index

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

Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici

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

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

Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

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

Uso degli antibiotici durante l'epidemia COVID-19

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

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

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

Messaggi chiave

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

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

NOTA METODOLOGICA

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

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

Parte 1

Uso di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2019

In questa sezione vengono presentati i consumi di antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata e quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.

Nel 2019 il consumo di antibiotici è stato pari a 17,5 DDD/1000 ab *die*, con una riduzione del 2,9% rispetto al 2018. L'analisi per area geografica ha confermato un maggior consumo al Sud (21,1 DDD/1000 ab *die*) e al Centro (18,6 DDD/1000 ab *die*), rispetto al Nord (14,5 DDD/1000 ab *die*). Le regioni del Sud sono quelle con la maggiore riduzione dei consumi (-3,8% rispetto a -2,8% e -1,1% al Nord e al Centro).

La spesa pro capite nazionale è stata pari a 13,9 euro, in diminuzione del 3,0% rispetto all'anno precedente. Analizzando i dati per area geografica, si evidenzia una spesa pro capite di 10,7 euro al Nord, di 15,4 euro al Centro e di 17,5 euro al Sud, dove si registra la più elevata riduzione di spesa (-3,4% rispetto a -2,6% al Centro e al Nord) (Tabella 1.1).

Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia, emerge che la Campania ha presentato consumi e costo medio per DDD più elevati rispetto alla media nazionale; all'opposto la PA di Bolzano e l'Emilia Romagna hanno registrato, rispettivamente, i consumi e il costo medio per DDD più bassi rispetto alla media nazionale (Figura 1.1).

In quasi tutte le Regioni, ad eccezione di Umbria e Lazio, i consumi si sono ridotti rispetto al 2018, con Campania (-6,9%) e Sardegna (-6,1%) che fanno rilevare le maggiori variazioni (Tabella 1.2).

Per quanto concerne la spesa, la PA di Bolzano (-7,8%), la Campania (-6,8%) e la Toscana (-6,2%) presentano la riduzione maggiore rispetto all'anno precedente, mentre gli incrementi più elevati sono stati registrati in Basilicata (+3,8%), Molise (+3,6%) e Abruzzo (+1,6%) (Tabella 1.3).

Le categorie terapeutiche più prescritte nel 2019 sono state le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (6,3 DDD/1000 ab *die*), i macrolidi (3,7 DDD/1000 ab *die*) e le cefalosporine di terza generazione (2,3 DDD/1000 ab *die*), che insieme costituiscono oltre il 70% del totale dei consumi a carico del SSN (Tabella 1.4). Le tre categorie a maggior spesa sono state: penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (3,64 euro pro capite), cefalosporine di terza generazione (3,59 euro) e fluorochinoloni (1,56 euro) (Tabella 1.5).

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

Dall'analisi della distribuzione del consumo di antibiotici sistemici in base alla classificazione OMS emerge che oltre il 50% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta (Figura 1.2). L'incidenza del consumo di antibiotici classificati nel gruppo "Reserve" è minima anche perché sono molecole di uso esclusivamente ospedaliero. Considerando la

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

Bibliografia

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

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

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

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

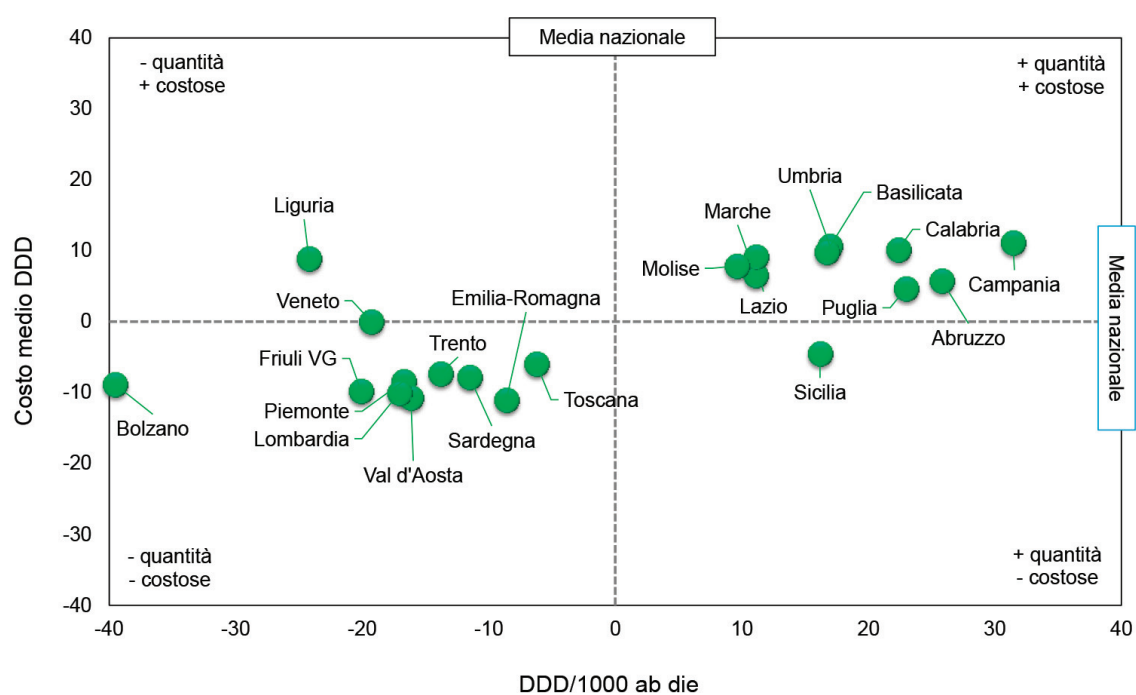


Tabella 1.2 Andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)

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

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

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

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

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

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

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

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

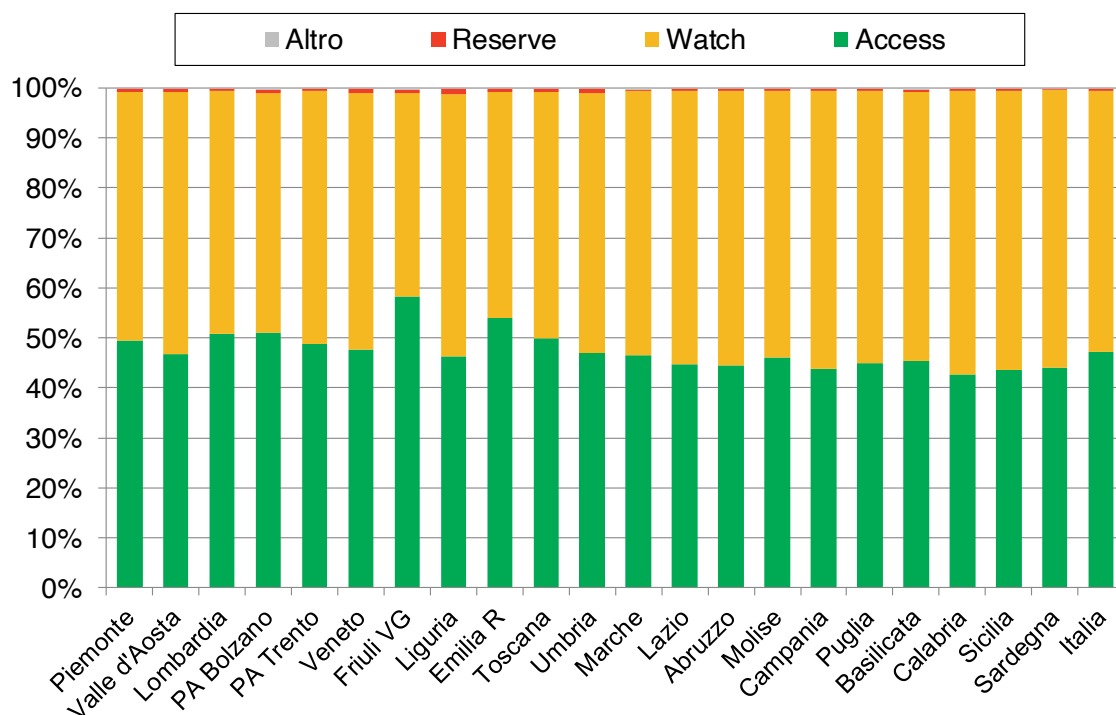
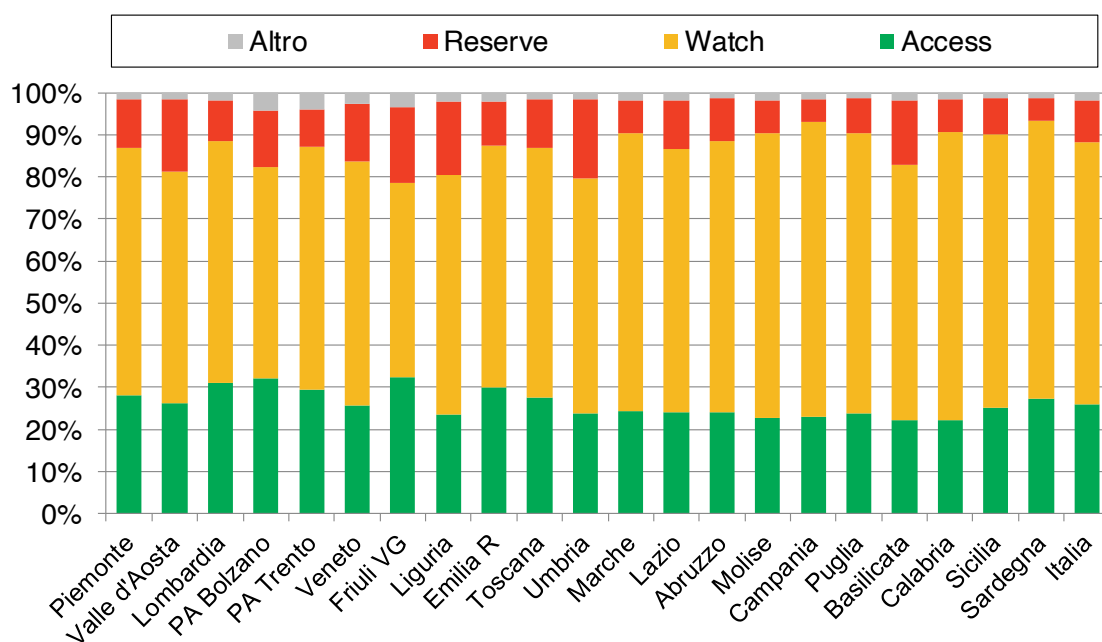


Figura 1.3 Variabilità regionale della spesa degli antibiotici sistemici per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2019 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)



Parte 2

Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata

Prescrizione nella popolazione generale

In questa sezione vengono presentati i dati di prescrizione relativi agli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata, relativa prevalentemente alle prescrizioni dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta. A questi professionisti, che risultano fondamentali per l'implementazione di azioni di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in ambito territoriale, potrebbero essere dirette specifiche iniziative formative sulla terapia antibiotica.

Nell'anno 2019 il consumo di antibiotici in regime di assistenza convenzionata è stato pari a 15,6 DDD/1000 ab *die*, con una riduzione del 3,0% rispetto all'anno precedente e una spesa pro capite di 10,43 euro, corrispondente a una diminuzione del 3,4% rispetto al 2018 (Tabella 2.1). Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi costituiscono la classe più utilizzata con 5,8 DDD/1000 ab *die*, seguita dai macrolidi con 3,5 DDD/1000 ab *die* (Tabella 2.12).

Nel corso del 2019 circa 4 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici. L'analisi del profilo di farmaco-utilizzazione per fascia d'età e genere conferma un maggior consumo nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 54,2% nei maschi e 51,6% nelle femmine) e nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni (prevalenza di 62,8% negli uomini e 57,0% nelle donne). Si riscontra anche un più frequente utilizzo di antibiotici per le donne nelle fasce d'età intermedie (verosimilmente per il trattamento di infezioni delle vie urinarie), mentre per gli uomini in quelle estreme (Figura 2.1).

Valutando l'andamento temporale dei consumi, si osserva una riduzione del 5,8% rispetto al 2016, valore che si discosta di molto dall'obiettivo previsto dal PNCAR, ovvero una riduzione maggiore del 10% del consumo di antibiotici nel 2020 rispetto al 2016. Permane, inoltre, una marcata stagionalità dei consumi (Figura 2.5), con un valore minimo di 10,1 DDD/1000 ab *die* nel mese di agosto e uno massimo di 22,4 DDD nel mese di febbraio.

Analizzando i dati su base regionale, si osserva che sia i consumi sia la spesa sono più elevati al Sud rispetto alle altre aree. In particolare, la Campania, la Puglia, la Calabria e l'Abruzzo mostrano i consumi più elevati (rispettivamente 21,8, 20,2, 20,1 e 20,1 DDD/1000 ab *die*) e la spesa pro capite più alta (rispettivamente 17,5 euro, 15,8 euro, 14,4 euro e 13,9 euro in Campania, Calabria, Puglia e Abruzzo). Le regioni del Nord si distinguono invece per avere consumi e spesa pro capite inferiori alla media nazionale; in particolare, la PA di Bolzano, la Liguria, il Veneto e il Friuli Venezia Giulia mostrano i consumi più bassi (rispettivamente 8,4, 11,0 e 11,6 DDD/1000 ab *die*), mentre la spesa pro capite più bassa si riscontra nella PA di Bolzano, in Friuli Venezia Giulia e in Veneto (rispettivamente 4,7, 6,1 e 6,7 euro pro capite) (Tabelle 2.2 e 2.3). Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia emerge, inoltre, che la Campania è la regione con i maggiori consumi (+39,5% rispetto alla media nazionale) e costo medio per DDD (+20,0% rispetto alla media), mentre il Friuli Venezia Giulia presenta un costo medio per DDD inferiore alla media nazionale (-21,5%) e la PA di Bolzano il consumo più basso (-46,3%) (Figura 2.3).

Nonostante le differenze descritte finora, si rileva una tendenza generalizzata a un uso più prudente degli antibiotici con riduzioni dei consumi e della spesa molto significative, soprattutto nelle aree a elevato utilizzo come la Campania (Tabelle 2.2 e 2.3). Si osserva in particolare una marcata contrazione dei consumi in Campania e Sardegna (rispettivamente

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

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

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

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

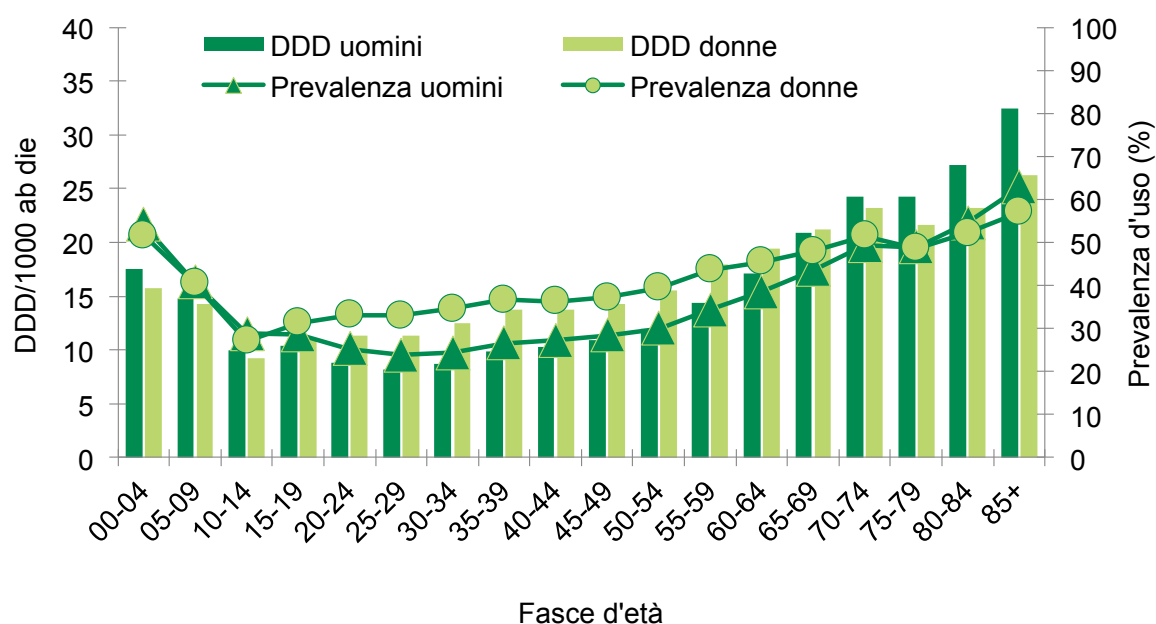


Figura 2.2 Intensità d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2019 (convenzionata)

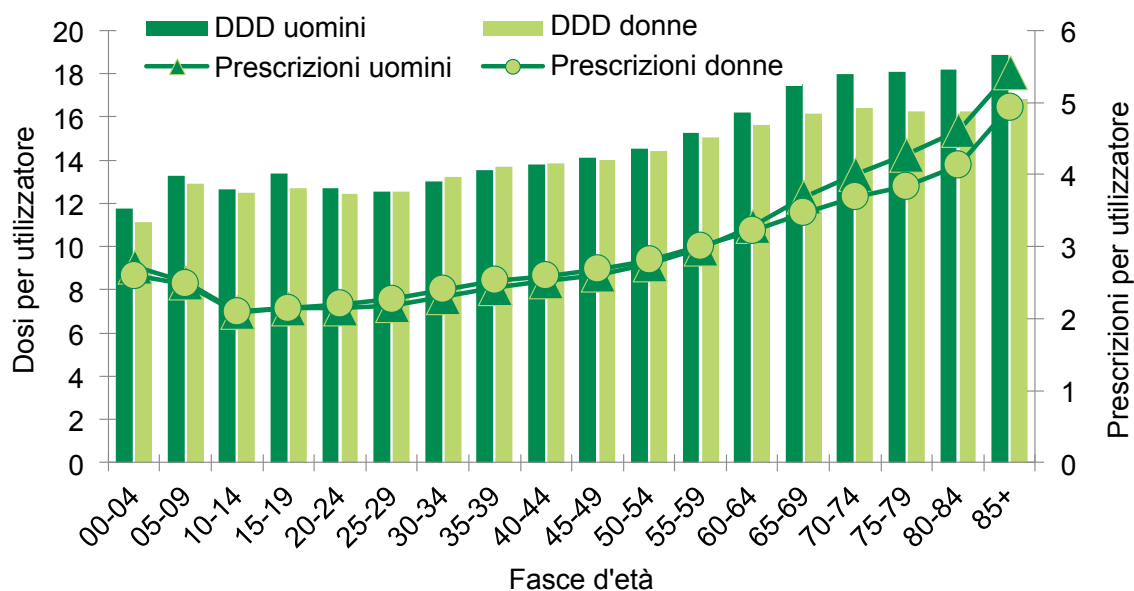


Figura 2.3 Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2019 (convenzionata)

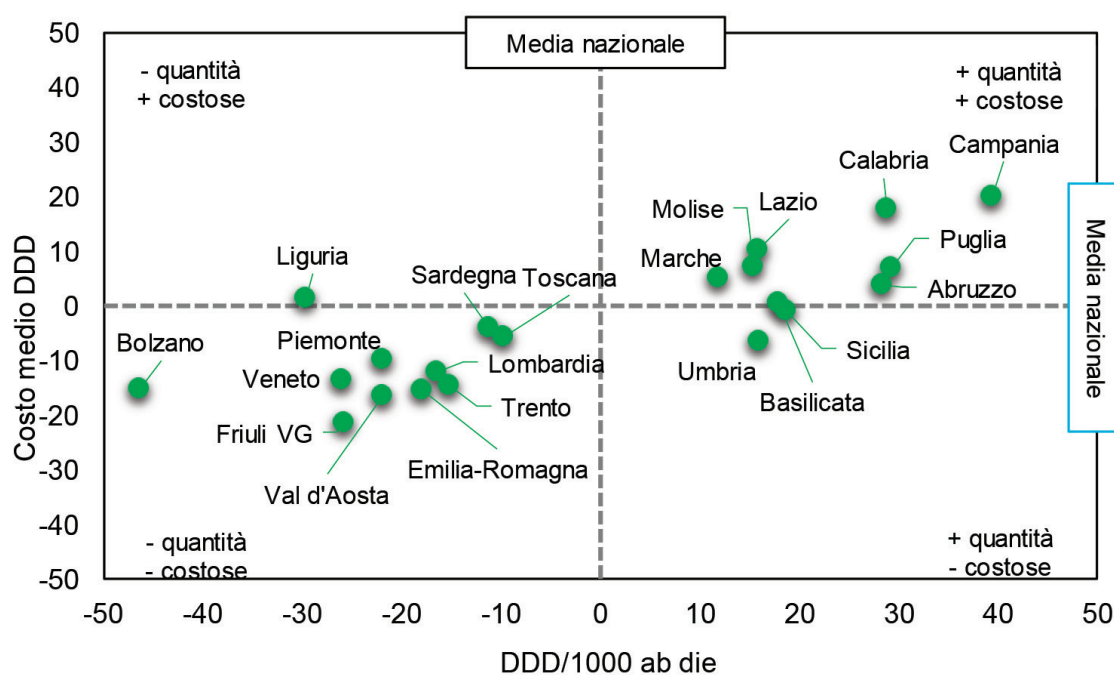


Figura 2.4 Andamento temporale su base annuale del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

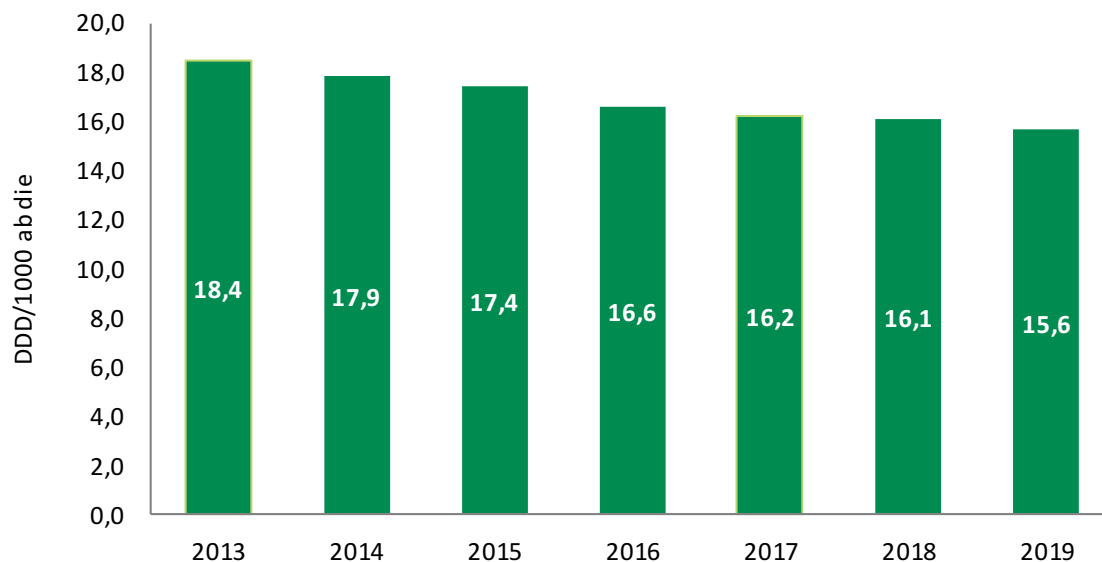


Figura 2.5 Andamento temporale su base mensile del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2019 (convenzionata)

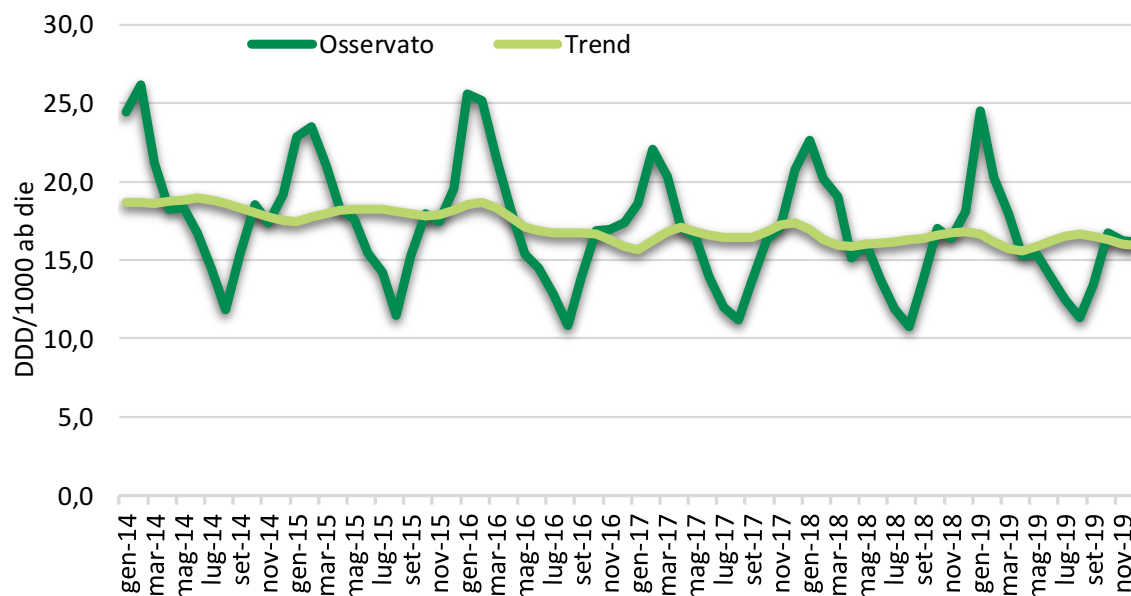


Tabella 2.2 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

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

Obiettivo PNCAR

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

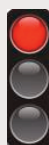


Tabella 2.3 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale della spesa pro capite nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

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

La Figura 2.6 mostra che i fluorochinoloni e le cefalosporine orali sono le categorie di antibiotici con le variazioni dei consumi più significative nel 2019 rispetto all'anno precedente.

I fluorochinoloni hanno registrato una flessione dei consumi a livello nazionale pari al 27,1% (-29,9 al Nord, -27,6% Centro e -24,6% al Sud). Le regioni con le riduzioni più evidenti sono state la Toscana, il Piemonte e la Valle d'Aosta (rispettivamente -34,8%, -33,7% e -33,3%). Tali riduzioni consentono di raggiungere l'obiettivo fissato dal PNCAR ovvero una riduzione maggiore del 10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016. Anche nel consumo di fluorochinoloni le regioni del Nord e del Centro mostrano nel 2019 un consumo inferiore rispetto a quelle del Sud (rispettivamente 1,3 e 2,0 DDD/1000 *ab die* rispetto a 2,6 DDD/1000 *ab die*) (Tabella 2.9).

È stata condotta una valutazione dell'impatto sui consumi a seguito delle restrizioni d'uso sugli antibiotici fluorochinolonici e chinolonici stabilite dall'EMA nel 2018. Attraverso un modello SARIMA, che riesce a interpolare il trend dei consumi (serie storica) con un tasso di errore trascurabile, sono stati stimati i consumi in regime di assistenza convenzionata relativi al periodo dicembre 2018-aprile 2020 dei fluorochinoloni.

I consumi effettivamente registrati nello stesso periodo sono stati confrontati con la previsione derivante dal modello. L'analisi ha evidenziato una riduzione del 27% statisticamente significativa tra i consumi attesi qualora non fosse intervenuta la decisione EMA e quelli realmente osservati (Figura 2.7).

Le cefalosporine orali hanno registrato un notevole incremento dei consumi (+9,1%), soprattutto al Centro (+13,0%) ma anche al Nord (+8,4%) e al Sud (+7,8%). Le regioni che hanno registrato i maggiori incrementi sono state Umbria (+18,3%), Basilicata (+15,7%) e Marche (+14,4%), mentre l'unica Regione in cui si è verificata una riduzione è stata la PA Bolzano (-6,5%) (Tabella 2.7).

Al contrario delle cefalosporine orali, i consumi (DDD/1000 *ab die*) delle cefalosporine parenterali registrano nel 2019 una riduzione nell'utilizzo rispetto al 2018 (-2,0%), determinata soprattutto dalla tendenza osservata al Nord (-4,2%) e, a livello regionale, nella PA Bolzano (-19,4%) e in Valle d'Aosta (-11,6%); le Regioni che presentano, invece, un marcato aumento dei consumi sono Sicilia (+5,1%), Umbria (+5,0%) e Basilicata (+3,2%; Tabella 2.6).

Nonostante la flessione del consumo, le cefalosporine restano la classe di antibiotici per via parenterale più utilizzata. La percentuale media dei consumi di cefalosporine sul totale dei consumi è stata pari al 15,5% con i valori più alti osservati in Calabria, Campania e Molise (rispettivamente 27,6%, 26,7% e 24,1%), e quelli più bassi nella PA di Bolzano, nella PA di Trento e in Friuli Venezia Giulia (rispettivamente 0,6%, 2,9% e 3,0%) (Tabella 2.18).

Una flessione, seppur lieve, dei consumi, nel 2019 rispetto al 2018, è stata registrata a livello nazionale anche per le penicilline ad ampio spettro (-1,1%), con un'ampia variabilità regionale (-11,1% in Campania e +32,8% in Toscana) (Tabella 2.4).

I consumi delle associazioni di penicilline restano invece stabili a livello nazionale nel 2019 rispetto all'anno precedente (-0,1%), mostrando un lieve incremento al Nord (+1,1%), bilanciato da una riduzione al Sud (-1,4%). Le Regioni che fanno registrare le maggiori riduzioni per questa categoria di antibiotici sono state: Campania (-4,9%), Toscana (-4,4%) e Sardegna (-3,3%; Tabella 2.5).

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

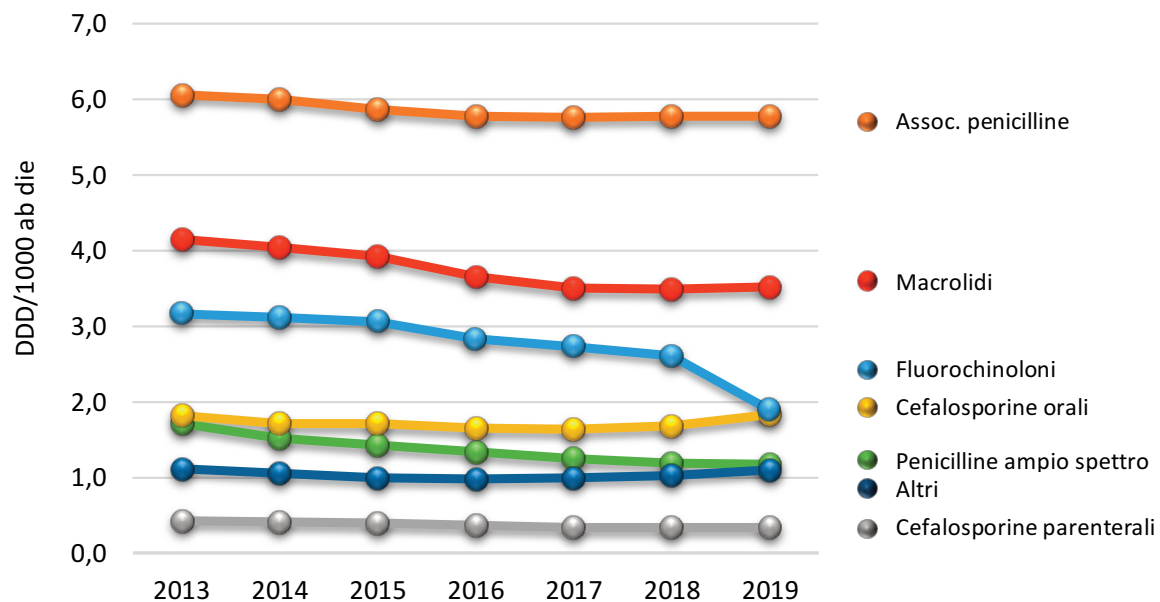


Tabella 2.4 Penicilline ad ampio spettro (J01CA): andamento regionale dei consumi (DDD/1000 ab *die*) nel periodo 2013-2019 (convenzionata)

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

% calcolata sul totale del consumo delle penicilline ad ampio spettro

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

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

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

% calcolata sul totale del consumo delle associazioni di penicilline

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

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

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

% calcolata sul totale del consumo delle cefalosporine parenterali

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

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

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

% calcolata sul totale del consumo delle cefalosporine orali

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

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

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

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

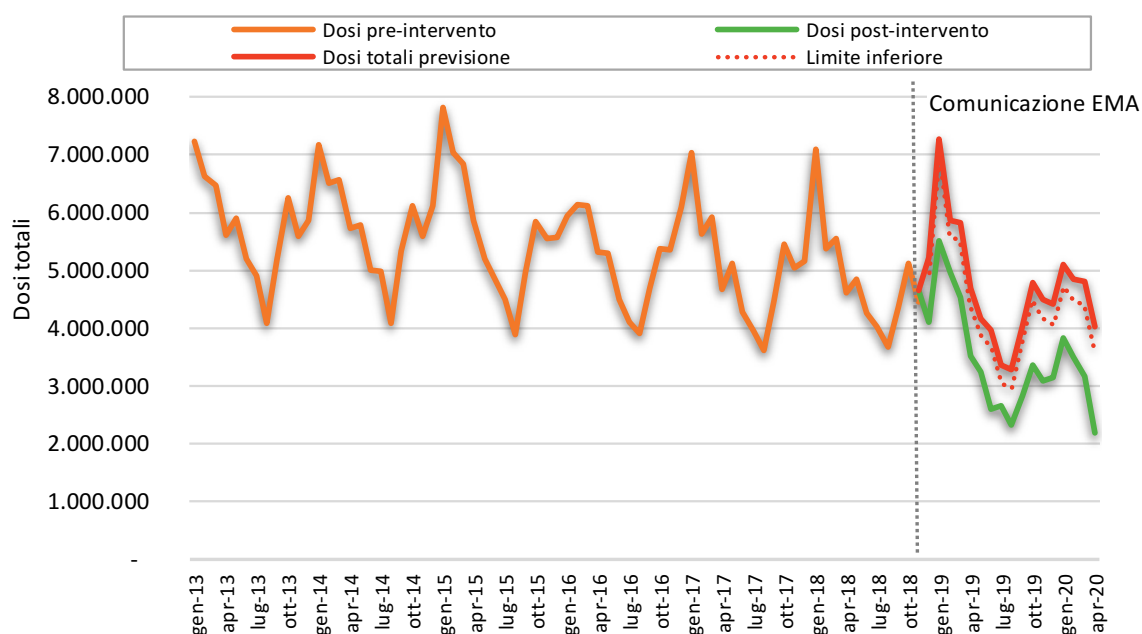
Access	Watch							Reserve	
-	ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin							-	
Regioni	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18	Δ % 19-16
Piemonte	2,7	2,6	2,5	2,3	2,2	2,1	1,4	-33,7	-38,9
Valle d'Aosta	2,5	2,5	2,4	2,2	2,1	2,1	1,4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

Obiettivo PNCAR

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



Figura 2.7 Valutazione dell'impatto della decisione EMA* di novembre 2018 sul consumo degli antibiotici fluorochinolonic



* Decisione EMA su antibiotici fluorochinolonic e chinolonic del 16/11/2018

(www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone)

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

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

% calcolata sul totale del consumo degli altri antibiotici sistemici

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

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

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

* Selezionate tra le sostanze con almeno 1 milione di spesa

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

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

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

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

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

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

L'indicatore ESAC sul rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto (diviso per 100) mostra una stabilità negli ultimi tre anni seppur con un'ampia variabilità regionale. Le regioni che ricorrono maggiormente agli antibiotici ad ampio spettro sono Sardegna, Piemonte ed Emilia-Romagna (rispettivamente 12,3, 8,2 e 8,1), mentre in Friuli Venezia Giulia, Umbria e Veneto si osserva un maggior ricorso agli antibiotici a spettro ristretto (rispettivamente 1,9, 2,2 e 2,4; Figura 2.9 e Tabella). Il rapporto, che è calcolato considerando solo alcuni principi attivi appartenenti a tre classi (penicilline, cefalosporine e macrolidi), mostra risultati non sempre in linea con gli altri indicatori. Si osserva, ad esempio, che alcune regioni mostrano un alto rapporto di antibiotici ad ampio spettro *versus* spettro ristretto pur avendo bassi consumi, e viceversa. Uno dei limiti di questo indicatore è che non prende in considerazione l'uso dell'amoxicillina, antibiotico di prima linea in molte situazioni. Alcuni Paesi europei, quali ad esempio la Francia, hanno per questo motivo introdotto indicatori diversi per valutare lo spettro delle molecole utilizzate, che considerano anche l'amoxicillina (*Thilly N et al, 2020*). Una marcata variazione stagionale dei consumi degli antibiotici e, in particolare dei chinoloni, con un incremento nei mesi invernali, potrebbe indicare un uso inappropriato di questi farmaci per il trattamento di infezioni respiratorie a eziologia virale (*Coenen S et al, 2007*). Si conferma la marcata stagionalità nel consumo (Figura 2.10), che è abbastanza costante nel periodo 2013-2019. Incrociando i dati con le segnalazioni di sindromi influenzali derivate dalla rete Influnet, appare evidente una correlazione tra i picchi di incidenza di queste ultime e l'aumento del consumo di antibiotici. Viceversa, negli anni con un picco meno evidente di sindromi influenzali (Figura 2.11), la variazione stagionale dei consumi di antibiotici è risultata meno accentuata (Tabella 2.20). Tali dati devono essere ulteriormente analizzati per valutare nel dettaglio l'eventuale utilizzo improprio di antibiotici e per poter disporre di elementi di conoscenza utili al fine di definire eventuali interventi correttivi efficaci.

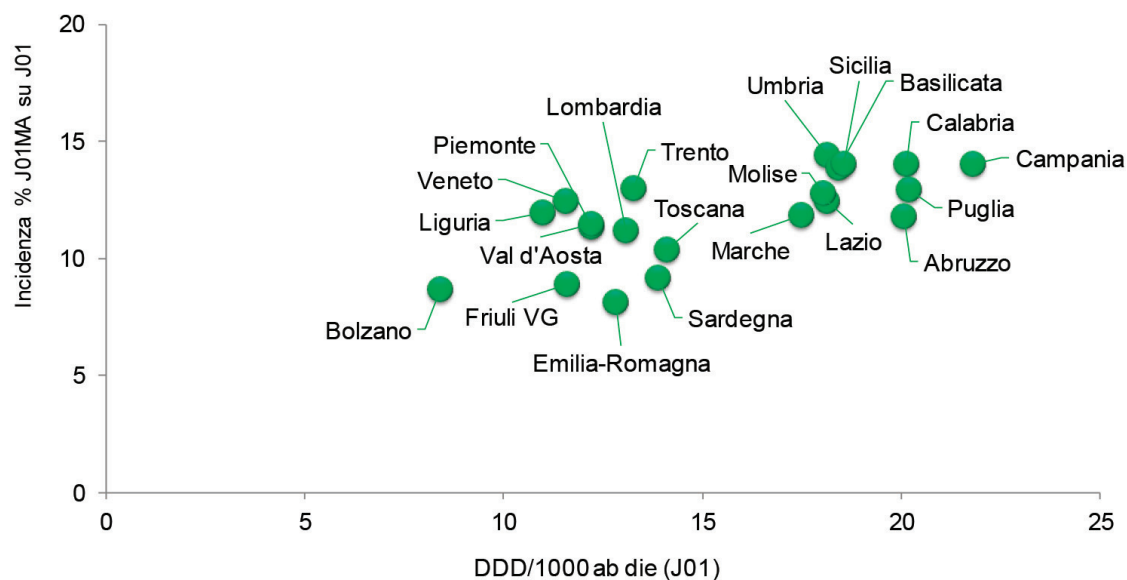
Tabella 2.18 Incidenza del consumo di antibiotici sistemici (J01) per via parenterale sul totale del consumo per regione e categoria terapeutica nel 2019 (convenzionata)

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

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

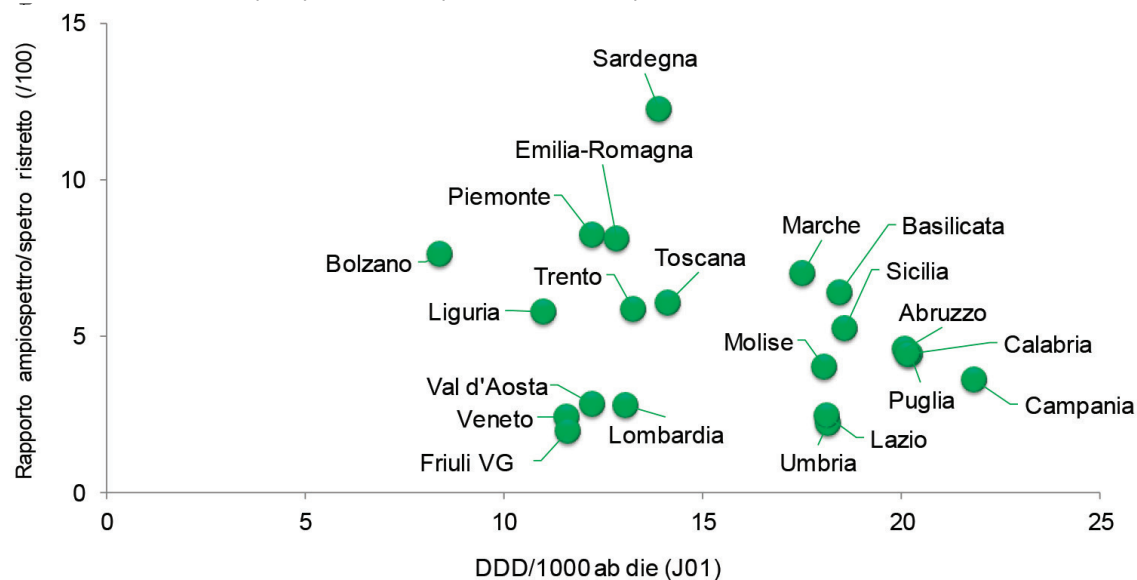
Regioni	Associazioni di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi %		Cefalosporine di terza e quarta generazione %		Fluorochinoloni %	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Piemonte	37,4	39,1	10,3	11,7	16,5	11,4
Valle d'Aosta	30,8	32,6	8,7	9,7	16,4	11,5
Lombardia	37,6	38,9	9,3	10,5	15,3	11,2
PA Bolzano	37,4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

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



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

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



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

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

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

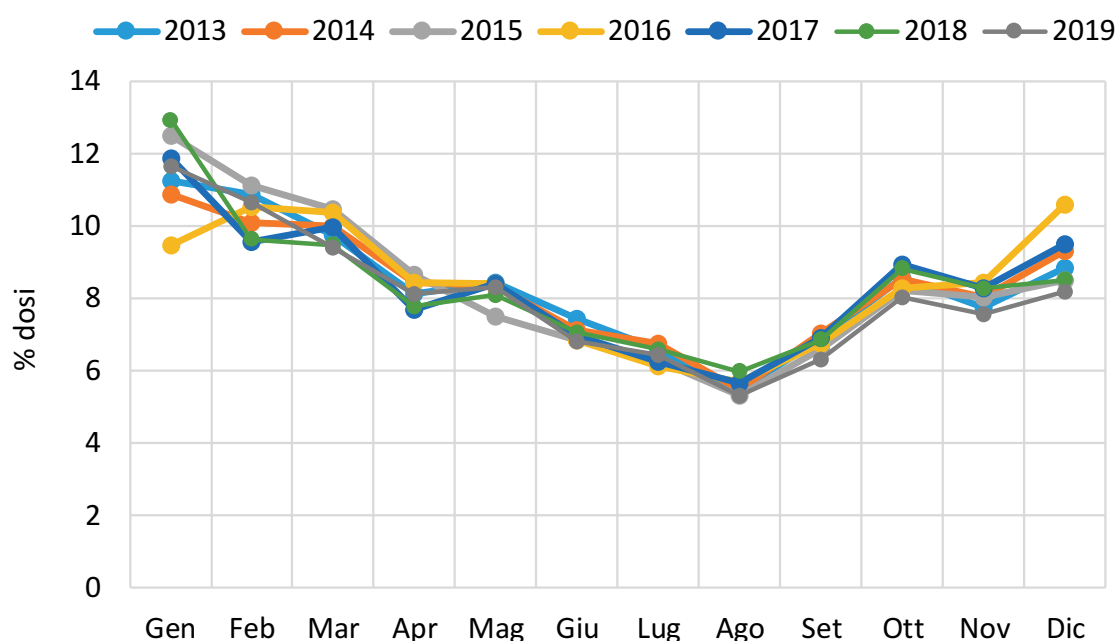
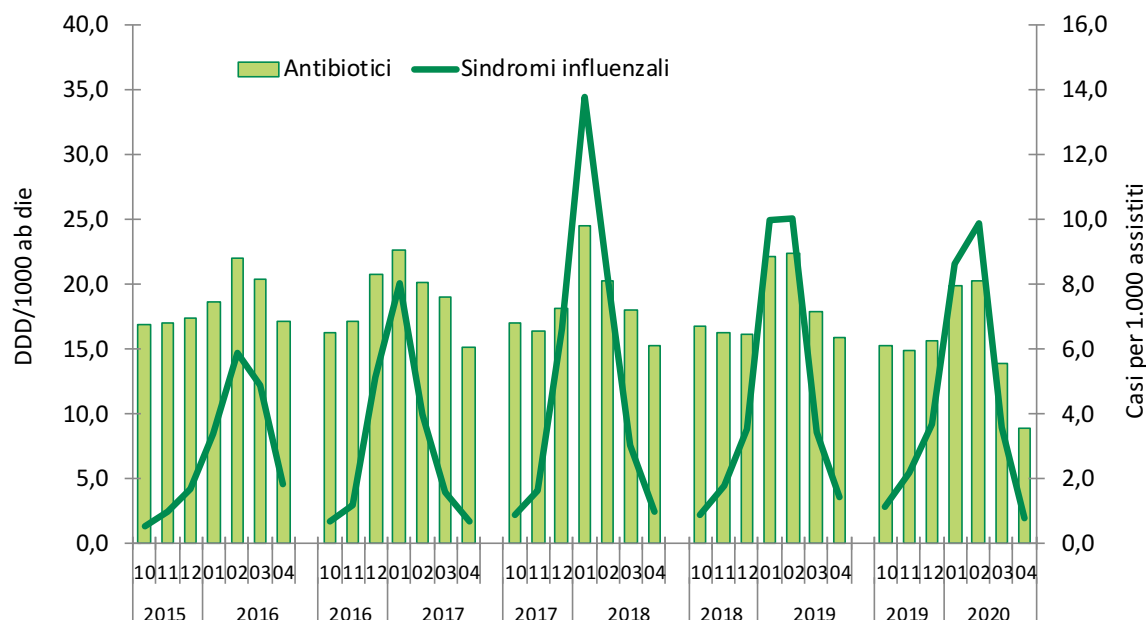


Tabella 2.20 Indicatori ESAC: variazione stagionale* del consumo di antibiotici sistemici (J01) e di chinoloni (J01M) (convenzionata)

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

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

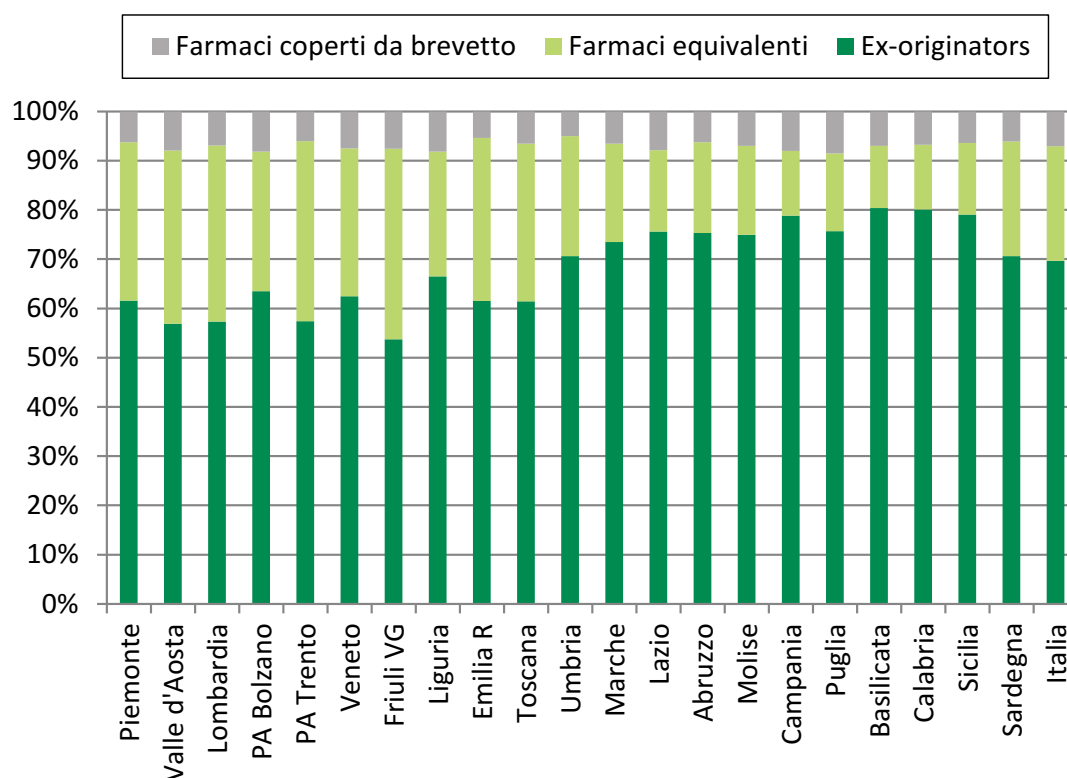
Figura 2.11 Correlazione tra consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali (casi per 1000 assistiti) nel periodo 2015-2019



Un ultimo focus è relativo all'utilizzo dei farmaci equivalenti. Nel 2019 gli antibiotici a brevetto scaduto (compresi gli ex-originator e i farmaci equivalenti) hanno costituito, in termini di incidenza, il 92,9% dei consumi in regime di assistenza farmaceutica convenzionata. Gli antibiotici equivalenti, ossia quelli a base di principi attivi con brevetto scaduto, a esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, hanno rappresentato il 23,3% dei consumi, mentre per gli antibiotici ancora coperti da brevetto l'incidenza si attesta al 7,1%.

I dati confermano che l'utilizzo dei farmaci equivalenti è maggiormente concentrato al Nord, con valori che raggiungono quasi il 40%, rispetto al Centro e al Sud, con il valore minimo in Basilicata (12,7%), Campania e Calabria (13,2%) (Figura 2.12).

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



Bibliografia

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

Prescrizione nella popolazione pediatrica

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

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

Tabella 2.21 Prescrizione di antibiotici sistemici[^] (J01) nella popolazione pediatrica nel 2019 (convenzionata)

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

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

Nel corso del 2019 si riscontra una maggiore prevalenza d'uso di antibiotici nella regione Abruzzo (52,3%), seguita dal Molise (50,2%) e dalle Marche (48,8%); al contrario, la PA di Bolzano, la Valle d'Aosta e il Veneto registrano la prevalenza più bassa (rispettivamente 25,7%, 27,2% e 31%). Nel complesso, tra le regioni del Sud e quelle del Nord vi è una differenza di otto punti percentuali (45% vs 37%).

Per quanto riguarda le penicilline ad ampio spettro, al Nord vi è una maggiore prevalenza d'uso, in particolare in Emilia Romagna (22%) e in Friuli Venezia Giulia (19,4%), mentre al Sud l'utilizzo di questi farmaci è più limitato, in particolare in Calabria e in Campania (4,4% e 5,0% rispettivamente). Differenze marcate tra aree geografiche si riscontrano anche per le associazioni di penicilline, con l'Abruzzo che evidenzia una prevalenza d'uso del 30,9%, ovvero tre volte superiore a quella del Friuli Venezia Giulia (11,0%).

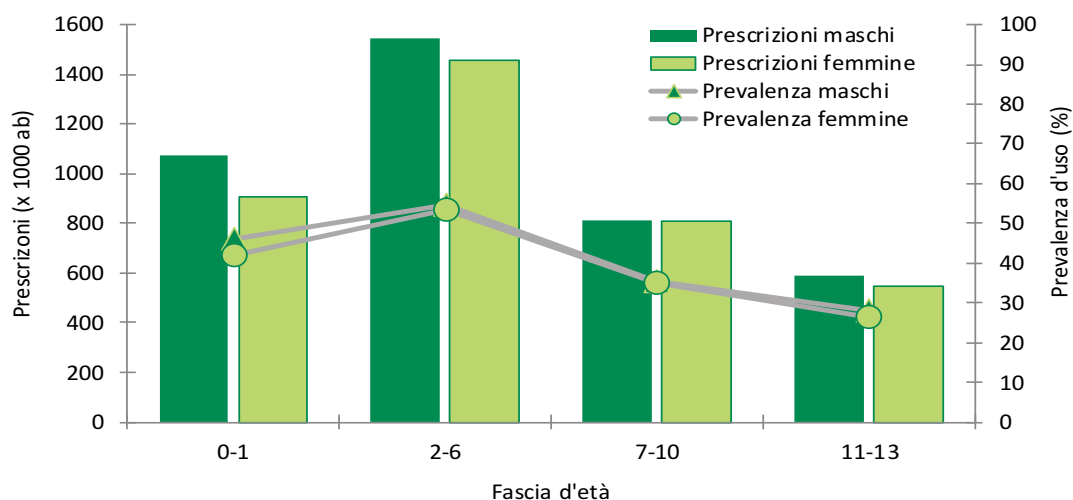
Nelle regioni del Sud vi è un maggior ricorso sia alle cefalosporine che ai macrolidi, con valori rispettivamente del 15,3% e 16,3%, rispetto a una media nazionale di 11,5% e 12,1%. Per le cefalosporine la prevalenza d'uso passa da un minimo del 2,9% in Friuli Venezia Giulia a un massimo del 17,3% in Sicilia, mentre per quanto riguarda i macrolidi la variabilità è compresa tra il 6% nella PA di Bolzano e il 21% in Abruzzo (Tabella 2.22).

L'approfondimento per fascia di età evidenzia il maggior livello di esposizione nella fascia compresa tra 2 e 6 anni, in cui un bambino su due riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza sostanziali differenze tra maschi e femmine, per poi ridursi marcatamente nella fascia di età successiva (7-10 anni) e ancora nella fascia 11-13 anni, età in cui si osserva una prevalenza d'uso del 26,4%. Questo andamento sottolinea pertanto la necessità di porre una particolare attenzione all'uso degli antibiotici nei bambini in età prescolare. Il tasso di prescrizione è lievemente superiore nei maschi rispetto alle femmine, a eccezione della fascia di età compresa tra i 7-10 anni (Figura 2.13).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prendendo in considerazione alcuni indicatori relativi a specifici gruppi di antibiotici, emerge che le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) sono la classe di antibiotici con la più alta percentuale di prescrizione (38,9%, in lieve riduzione rispetto al 39,5% osservato nel 2018), seguite dalle cefalosporine (21,8%, in lieve riduzione rispetto al 22,6% dell'anno precedente) e dai macrolidi (18,3%, valore pressoché stabile rispetto all'anno precedente). Le penicilline ad ampio spettro registrano una percentuale in leggero aumento rispetto all'anno precedente (19,1% vs 17,4%). Va sottolineato come nelle regioni del Nord venga utilizzata in media più amoxicillina rispetto alle altre aree geografiche (rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico pari a 0,8 al Nord; 0,3 al Centro e al Sud) (Tabella 2.26), valori simili a quelli osservati nell'anno precedente.

È utile ricordare che nelle due condizioni cliniche più frequenti nella popolazione pediatrica, faringotonsillite e otite, viene raccomandata l'amoxicillina come farmaco di prima scelta rispetto all'associazione amoxicillina+acido clavulanico. Nell'otite l'aggiunta di acido clavulanico è prevista nei casi severi/complicati e recidivanti, mentre nella forma non complicata e non recidivante il farmaco di scelta dovrebbe essere l'amoxicillina. Le altre classi di antibiotici, per le quali si osservano valori di prescrizione più elevati rispetto alle penicilline, sono invece considerate di seconda scelta.

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

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

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

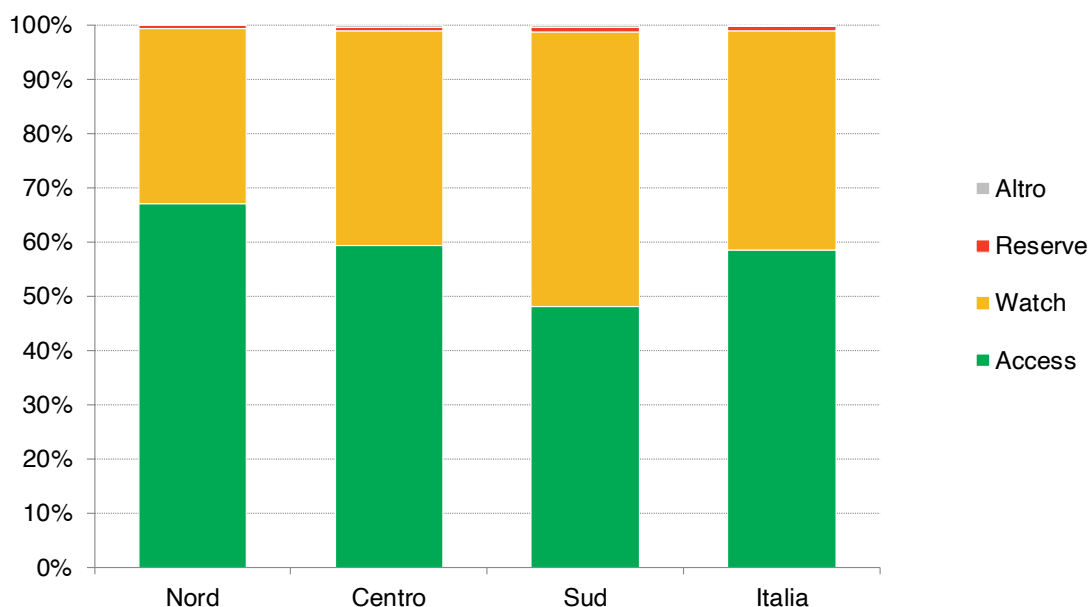
antibiotici che richiedono 2 o 3 somministrazioni giornaliere e infine le pressioni da parte dei genitori, che inducono spesso il pediatra a una scarsa aderenza alle raccomandazioni delle linee guida esistenti (Moro ML et al, 2009; Clavenna A et al, 2019; Klatte JM, 2020).

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

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

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

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



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

Bibliografia

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

Prescrizione di fluorochinoloni in sottogruppi di popolazione

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

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

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

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

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

Bibliografia

- Alves C, Mendes D, Marques F.B. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(10):1431-1443.
- European Medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018), 16 November 2018. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>).
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Anno 2017. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf).
- Nota Informativa Importante Concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Antibiotici chinolonici e 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).

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

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

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

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

Parte 3

Acquisto privato di antibiotici di fascia A

Nel 2019 il consumo medio giornaliero di antibiotici di classe A acquistati privatamente dai cittadini è stato pari a 3,9 dosi ogni 1000 abitanti, corrispondenti a una spesa pro capite di 2,03 euro. Le regioni del Nord hanno i consumi e la spesa più elevati (4,6 DDD/1000 ab *die* e 2,37 euro pro capite), mentre il Sud registra i livelli più bassi (3,3 DDD/1000 ab *die* e 1,61 euro pro capite) (Tabella 3.1).

Confrontando il 2019 con il 2018, si osserva un incremento dell'acquisto privato sia in termini di consumi (+17,2%) sia di spesa (+19,6%), con un aumento più accentuato al Centro (+24,6%) rispetto al Sud (+18,5%) e al Nord (+17,2%) (Tabella 3.1).

A livello nazionale l'acquisto privato rappresenta il 20% del consumo territoriale di antibiotici (ottenuto sommando il regime di assistenza convenzionata e l'acquisto privato), con ampia variabilità tra aree geografiche: l'acquisto privato incide per il 27,1% nelle regioni del Nord, per il 16,9% al Centro e per il 14,4% al Sud.

Le penicilline sono la categoria che ha registrato i maggiori consumi e spesa (2,5 DDD/1000 ab *die* e 1,02 euro pro capite), con valori più elevati al Nord (2,9 DDD/1000 ab *die* e 1,2 euro pro capite) rispetto al Centro (2,1 DDD/1000 ab *die* e 0,96 euro pro capite) e al Sud (2,0 DDD/1000 ab *die* e 0,79 euro pro capite). All'interno di questa categoria, le associazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi, che comprendono amoxicillina/acido clavulanico, sono le molecole più utilizzate (Tabelle 3.2 e 3.3). Seguono i macrolidi, al secondo posto sia per consumi (0,6 DDD/1000 ab *die*) sia per spesa (0,30 euro pro capite) (Tabelle 3.2 e 3.3).

Considerando i consumi dei singoli antibiotici acquistati privatamente, amoxicillina/acido clavulanico risulta il farmaco più utilizzato con 1,6 DDD/1000 ab *die* (Tabella 3.4). La quota di acquisto privato di questo antibiotico rappresenta il 21,9% del suo consumo totale. Amoxicillina/acido clavulanico è al primo posto nell'ambito dell'acquisto privato anche in termini di spesa (0,82 euro pro capite), seguita a distanza da fosfomicina (0,23 euro pro capite) (Tabella 3.5). Tra i primi 10 principi attivi per consumo, oltre ai due già citati, compaiono: due macrolidi (azitromicina e claritromicina), due fluorochinoloni (ciprofloxacina e levofloxacina), una penicillina ad ampio spettro (amoxicillina), una tetraciclina (doxiciclina), una cefalosporina (cefixima) e trimetoprim/sulfametoxazolo (Tabella 3.4).

Gli antibiotici che presentano una maggiore percentuale di consumi riferibili ad acquisto privato sono: doxiciclina (47,8% sul totale dei consumi in ambito territoriale), amoxicillina (41,9%) e trimetoprim/sulfametoxazolo (26,5%) (Tabella 3.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

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

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

Parte 4

Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

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

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

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

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

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

risultati non sono coerenti con l'obiettivo stabilito dal PNCAR in ambito ospedaliero, ovvero una riduzione maggiore del 5% del consumo di antibiotici (DDD/100 giornate di degenza) nel 2020 rispetto a 2016.

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

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

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

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

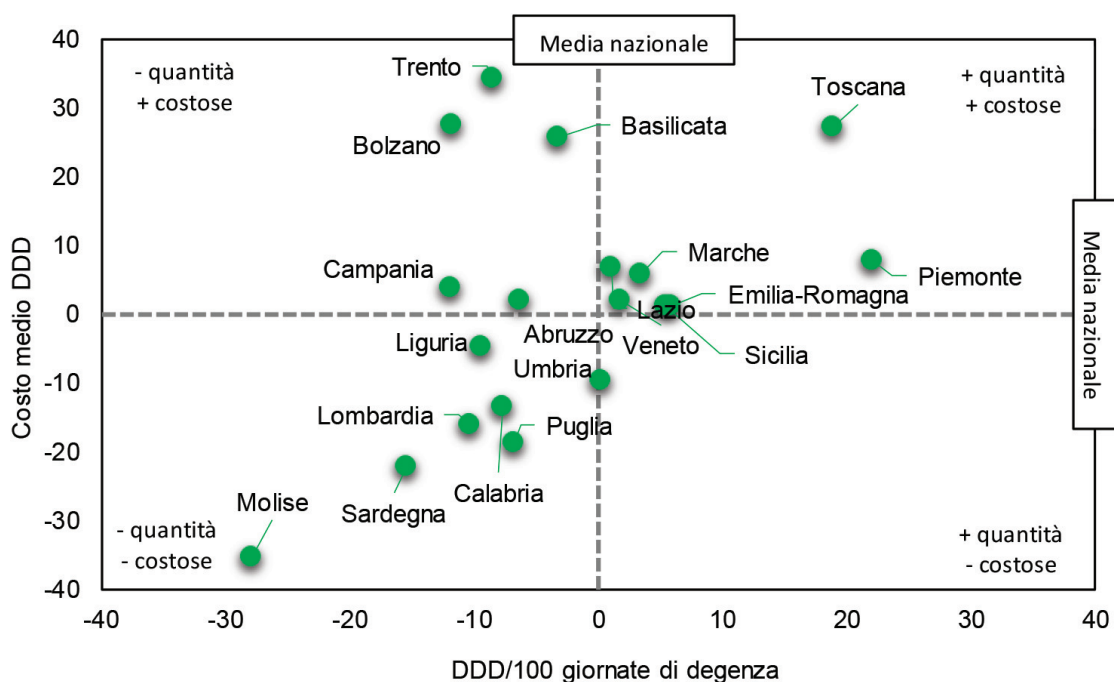


Tabella 4.2 Antibiotici sistemici (J01): andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera)

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

Obiettivo PNCR

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

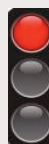


Figura 4.2 Andamento del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per gruppo di antibiotici sistemici nel periodo 2016-2019 (assistenza ospedaliera)

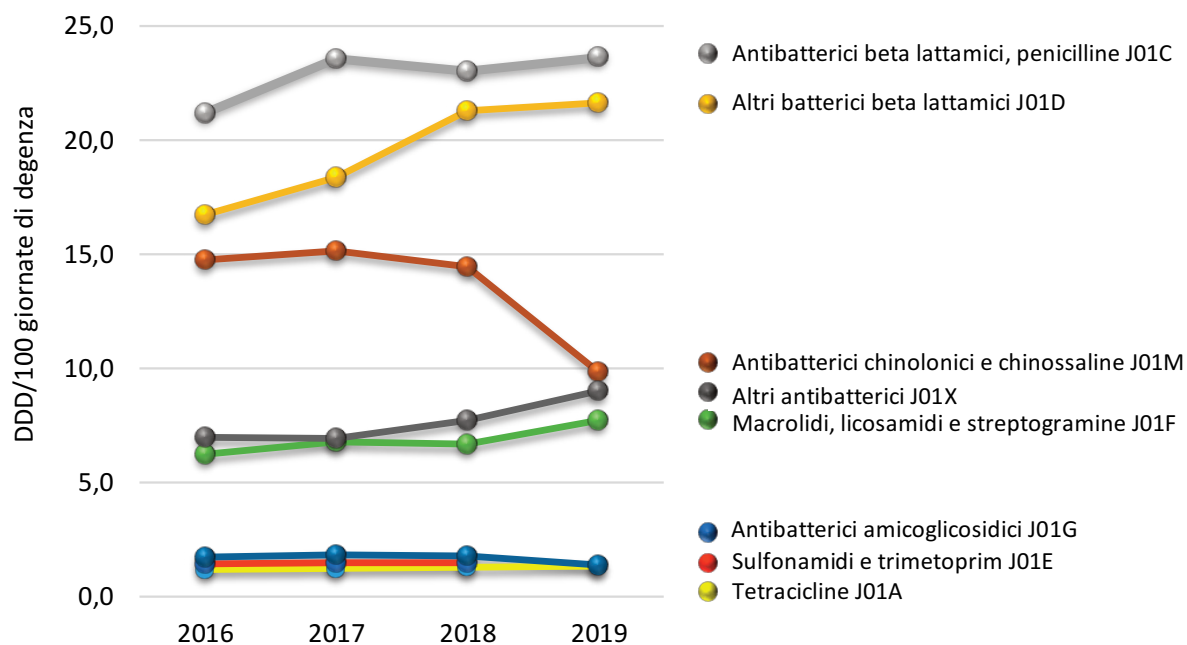


Tabella 4.3 Andamento regionale della spesa per giornata di degenza degli antibiotici sistemici (J01) (assistenza ospedaliera) nel periodo 2016-2019

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

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

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

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

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

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

Obiettivo PNCAR

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

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

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

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

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

Principio attivo	Descrizione IV livello	Italia	Nord	Centro	Sud
piperacillina/ tazobactam	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	10,70	11,10	9,38	10,90
daptomicina	altri antibatterici	38,39	36,76	38,41	44,12
ceftazidima/ avibactam	cefalosporine di terza generazione	244,2 2	244,22	244,22	244,22
teicoplanina	antibatterici glicopeptidi	19,73	19,17	17,75	21,28
ceftolozano/ tazobactam	altre cefalosporine e penemi	231,4 9	229,98	232,09	233,39
tigeciclina	tetraciline	36,10	27,71	38,57	41,02
amoxicillina/acido clavulanico	ass. di penicilline compresi inibitori beta-lattamasi	1,18	1,26	0,98	1,11
meropenem	carbapenemi	8,59	8,23	8,18	9,19
cefazolina	cefalosporine di prima generazione	3,47	3,69	3,46	3,17
fosfomicina	altri antibatterici	21,07	15,01	19,59	41,71

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

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

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

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

segue

continua Tabella 4.13

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

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

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

Classificazione AWaRe

Access

Watch

Reserve

Bibliografia

- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. (www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html)
- CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. (<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>)
- ECDC. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. 2017. (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf>)
- McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5;10033-48.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Anno 2017. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf).
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

Drug Resistance Index

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

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

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

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

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 opportunistico e una delle principali cause di infezione nei pazienti ospedalizzati immunocompromessi e per *Acinetobacter species*. In Italia questi patogeni sono caratterizzati da alte percentuali di resistenze agli antibiotici. Le classi di antimicrobici considerate sono state: aminopenicilline, cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi, penicilline e fluorochinoloni. Per quanto riguarda i patogeni gram-positivi sono stati considerati *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*

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

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

Tabella 4.15 Antibiotici considerati per batteri gram-negativi

Categoria/Sostanza	ATC	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. species</i>
<i>Aminopenicilline</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 4.16 Antibiotici considerati per batteri gram-positivi

Categoria/Sostanza	ATC	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. 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 sensibili alle beta-lattamasi</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

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

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

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

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

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

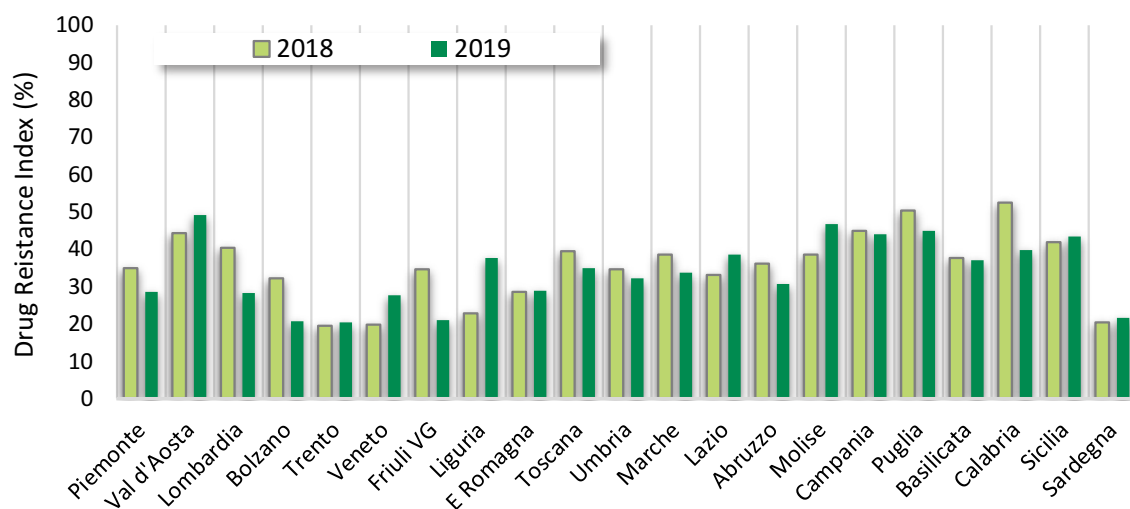


Figura 4.4 Distribuzione del DRI di *Klebsiella pneumoniae* per regione nel 2018-2019

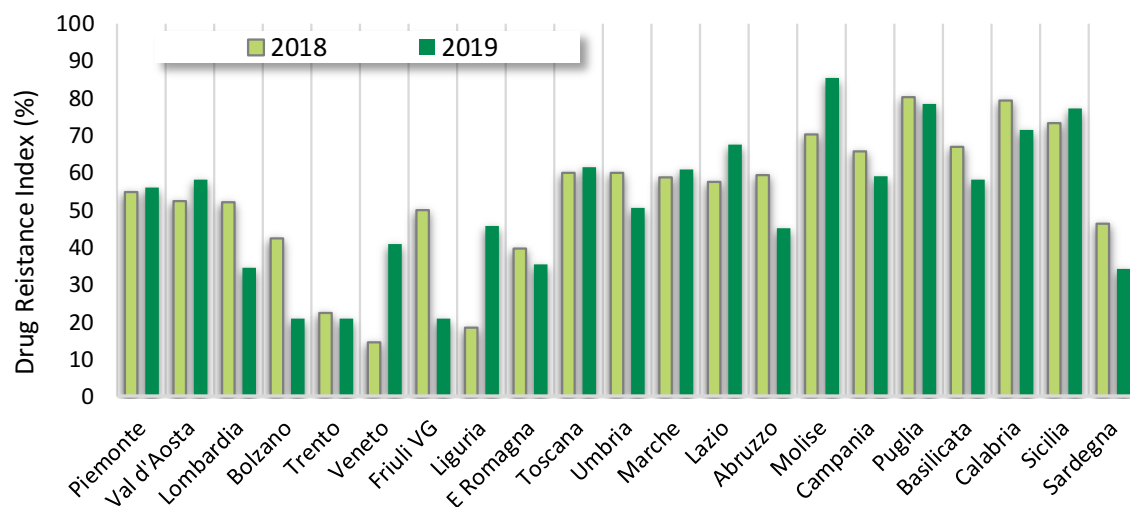


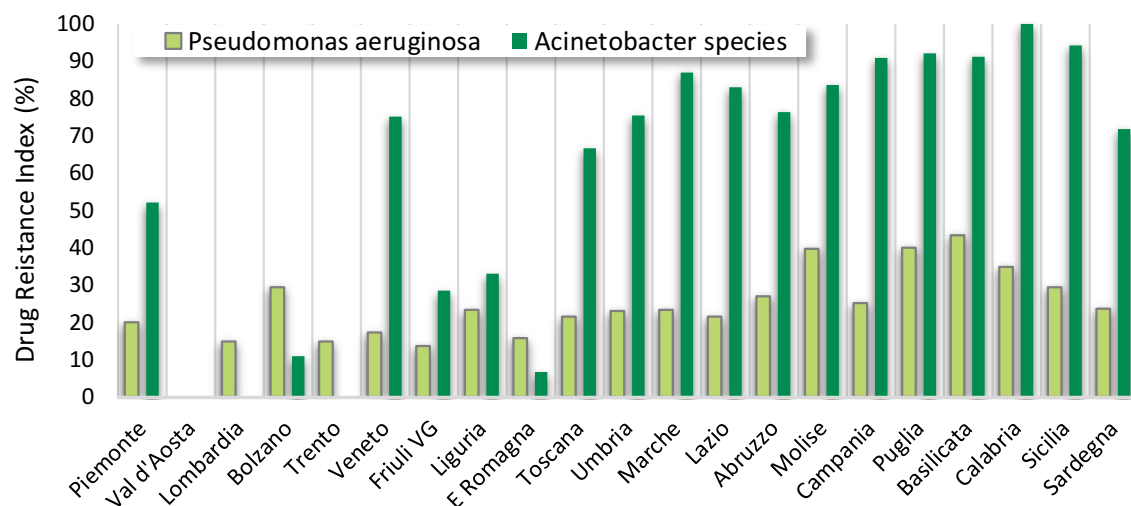
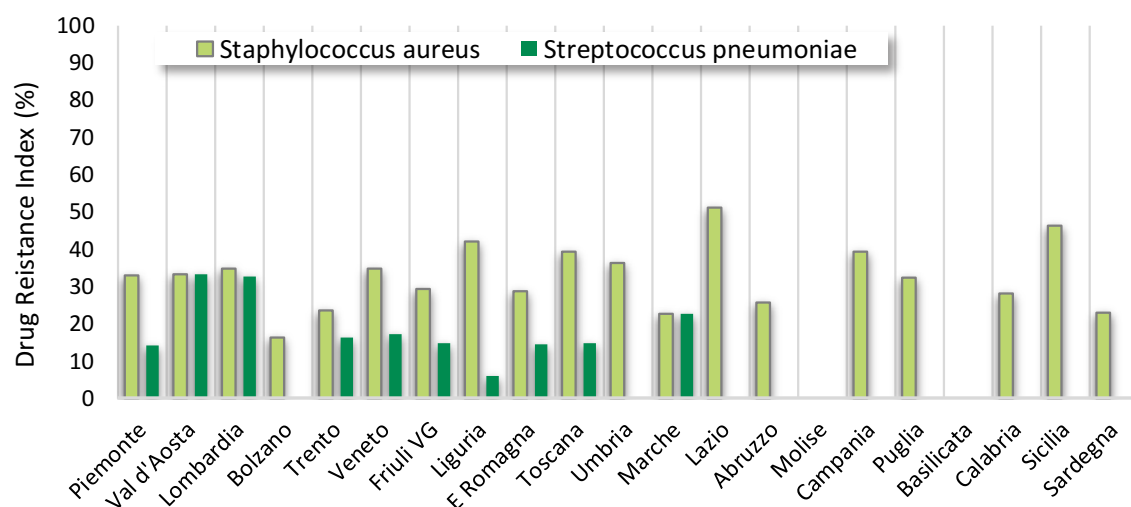
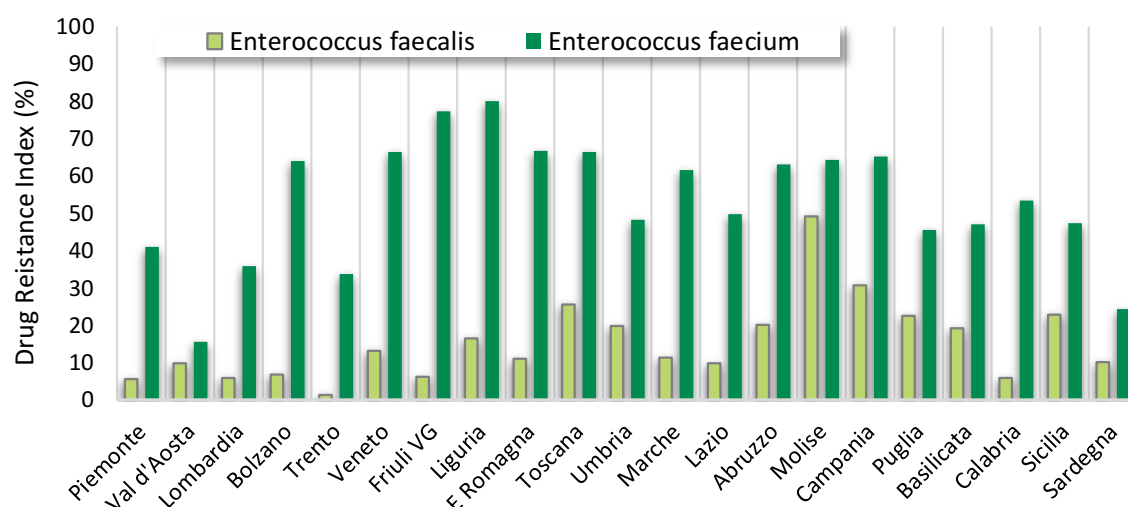
Figura 4.5 Distribuzione del DRI di *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species* nel 2019**Figura 4.6** Distribuzione del DRI di *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* nel 2019

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

Bibliografia

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

Parte 5

Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici

L'uso degli
antibiotici
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2019

“Health Search” nasce nel 1998 come unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Uno dei principali obiettivi di Health Search è tracciare i percorsi assistenziali dei Medici di Medicina Generale (MMG) italiani attraverso la raccolta sistematica di tutte le informazioni cliniche relative ai loro pazienti. In quest’ottica, una rete di MMG distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale fa confluire verso Health Search/IQVIA Longitudinal Patient Database (Health Search/IQVIA LPD) tutte le informazioni relative a informazioni demografiche, diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica, prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità. Queste informazioni, adeguatamente analizzate, consentono di fotografare lo stato di salute di una popolazione e di individuare gli indicatori di appropriatezza d’uso dei farmaci. Health Search/IQVIA LPD, pertanto, rappresenta una fonte di dati clinici utile per diversi attori della scena sanitaria nazionale e internazionale, quali MMG, epidemiologi, amministratori sanitari, operatori della salute, ricercatori e autorità sanitarie (AIFA, AGENAS, Ministero della Salute, OCSE, FDA, EMA). Infatti, Health Search/IQVIA LPD è impiegato da tempo per sviluppare indicatori di appropriatezza prescrittiva, intesi come “elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche e utilizzati come unità di misurazione della qualità dell’assistenza”. Essi hanno un ruolo centrale nei programmi di miglioramento della performance in sanità e sono frequentemente utilizzati a livello aziendale per il monitoraggio di interventi atti al miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.

Sulla base della rispondenza a una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati, per il presente Rapporto sono stati selezionati 800 MMG “validati” e attivi al 2019. I dati presentati si riferiscono, pertanto, a una popolazione complessiva di 1.000.365 pazienti di età maggiore di 14 anni che sono risultati vivi e registrati nelle liste dei MMG al 31 dicembre 2019.

È importante ricordare che Health Search/IQVIA LPD è un database dinamico sottoposto a un aggiornamento annuale della popolazione di riferimento sulla base di criteri qualitativi di imputazione dei dati. Tale aggiornamento può comportare lievi variazioni nei valori, anche rispetto ai dati riportati nei rapporti e nelle pubblicazioni degli anni precedenti.

Per quanto concerne l’utilizzo di antibiotici in Italia, una quota rilevante, pari a circa l’80-90%, viene prescritta dai MMG. La Medicina Generale rappresenta, pertanto, il fulcro per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il setting su cui è importante agire per migliorare l’appropriatezza prescrittiva. Tutto ciò è di fondamentale importanza sia per il controllo della spesa sanitaria, sia per ridurre i rischi connessi alla salute pubblica. Difatti, l’uso non appropriato di antibiotici, oltre a esporre i soggetti a inutili rischi derivanti dai loro effetti collaterali, comporta rilevanti problematiche cliniche derivanti dal possibile sviluppo di resistenze.

Nell’ottica di migliorare l’appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, diverse strategie sono state testate, e, attualmente, quelle basate sulla prescrizione elettronica con invio di una giustificazione scritta della prescrizione, oppure quelle basate sul confronto fra colleghi, si sono mostrate efficaci nel ridurre le prescrizioni inappropriate (*O’Sullivan JW et al, 2016; Meeker D et al, 2016*).

Le principali ragioni clinico-patologiche per le quali più frequentemente si riscontra un uso inappropriato di antibiotici nella popolazione adulta sono le infezioni acute delle vie respiratorie (IAR) e le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie. Ogni anno circa la metà della popolazione è colpita da almeno un episodio di IAR, rappresentando circa il 75% degli interventi medici nella stagione invernale, oltre a essere una delle principali cause di morbidità e di mortalità a livello globale. Nel 2017, circa 2,5 milioni di persone sono decedute a causa di polmonite, per un tasso di mortalità a livello italiano di 7,1 per 100.000 abitanti. Inoltre, le polmoniti e bronchiti rappresentano, rispettivamente, il 20% e il 13% delle cause di morte dei soggetti sopra i 55 anni a “rischio elevato” (*GBD 2017*).

Considerando che oltre l’80% delle IAR ha un’eziologia virale e che, pertanto, gli antibiotici non sono solitamente indicati per il loro trattamento, emerge la possibilità di individuare macro indicatori di un uso non corretto degli antibiotici nella popolazione adulta in carico alla Medicina Generale.

Innanzitutto, si può considerare inappropriato l’uso di qualunque antibiotico a seguito di una diagnosi di influenza, raffreddore comune o laringotracheite acuta, così come l’impiego di fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta. Anche l’impiego di macrolidi, seppure indicati nel trattamento di faringiti di natura batterica, è potenzialmente inappropriato come prima linea di trattamento della faringite e tonsillite acuta a causa dell’elevato rischio di sviluppare resistenze. Pertanto, il grado di inappropriatazza per questa classe non è da considerarsi analogo a quello dei fluorochinoloni e cefalosporine (*NICE Guideline [NG120], [NG139] 2019*).

Inoltre, nel caso delle cefalosporine iniettive e, soprattutto, dei fluorochinoloni, il ricorso a tali antibiotici è da considerarsi generalmente inappropriato nei pazienti con bronchite acuta, in assenza di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), vista l’eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive. Tuttavia, se la bronchite acuta riguarda soggetti anziani e/o con alto grado di severità di BPCO, l’impiego di beta-lattamici orali e/o macrolidi può essere indicato al fine di prevenire sovra-infezioni batteriche che potrebbero portare all’insorgenza di polmoniti. In questo specifico contesto clinico, nonché in soggetti ad alto rischio di fallimento terapeutico, può essere indicato il trattamento con fluorochinoloni (levofloxacin) previa valutazione specialista anche relativamente alle possibili problematiche di sicurezza nell’uso di tale classe (*NICE guideline [NG115] 2019*).

Per quanto riguarda le infezioni delle vie urinarie (IVU), queste costituiscono l’infezione batterica più frequente nella popolazione femminile: circa il 60% delle donne ne soffre almeno una volta nella propria vita, e di queste un quarto mostra episodi ricorrenti di tale infezione. In generale, le IVU si possono distinguere in “infezioni acute non complicate” e “infezioni complicate”. In particolare, per quanto riguarda le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie, queste sono rappresentate da episodi di cistite che si verificano in donne in età premenopausa prive di anomalie strutturali o funzionali del tratto urinario e senza comorbidità rilevanti. La causa principale in circa il 75-95% dei casi è l’*Escherichia coli*. Per quanto riguarda gli uomini, tali infezioni si verificano solitamente in età pediatrica o nei soggetti anziani (*Flores-Mireles AL et al, 2015*).

Difatti, se le IVU complicate necessitano di una terapia eziologica basata su un esame colturale e condotta per un periodo prolungato, le IVU non complicate richiedono un trattamento empirico per la durata massima di tre giorni (7 giorni in caso di gravidanza). Pertanto, nel trattamento della cistite semplice è da considerarsi inappropriato l’uso in

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

Bibliografia

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

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

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

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

Nel 2019 la prevalenza di patologie infettive delle alte vie respiratorie nella popolazione assistibile dei MMG è risultata pari al 2,3% per l'influenza, al 2,3% per la faringite/tonsillite, all'1,4% per la laringotracheite, all'1,1% per la bronchite acuta senza diagnosi di asma o BPCO e allo 0,7% per i raffreddori comuni (Tabella 5.1). Tali prevalenze non possono essere considerate esaustive delle singole patologie, in quanto questi disturbi non sempre richiedono il ricorso al proprio MMG; a ciò si aggiunge che frequentemente questi disturbi sono riscontrati dal MMG durante la visita domiciliare, con mancata registrazione nel database. Nonostante tali limiti, osservando la distribuzione delle prevalenze delle infezioni delle alte vie respiratorie, si nota come queste interessino maggiormente le donne e le fasce d'età più giovani, con la sola eccezione della bronchite acuta che, invece, interessa maggiormente le fasce d'età più avanzate.

Per quanto riguarda il versante urologico, la prevalenza di cistite non complicata è risultata pari al 2,1% della popolazione femminile di età inferiore ai 65 anni e senza diabete mellito di tipo 2, con una prevalenza di malattia maggiore nelle regioni del Sud Italia (2,7%), rispetto a quelle del Centro (1,8%) e del Nord (1,7%) (Tabella 5.1). Inoltre, prendendo in considerazione le donne di età inferiore ai 50 anni e senza diabete mellito di tipo 2, la prevalenza di cistite non complicata è stata pari al 2,0% (Nord: 1,6%; Centro: 1,7%; Sud: 2,5%).

L'impiego inappropriato di antibiotici supera il 25% in tutte le condizioni cliniche studiate, a eccezione della bronchite acuta. In particolare, nel 2019 il 31,3% dei soggetti con diagnosi di affezioni virali delle prime vie respiratorie (influenza, raffreddore, laringotracheite acuta) ha ricevuto una prescrizione di antibiotico. L'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine e macrolidi per il trattamento della faringite o tonsillite acuta è avvenuto nel 29,9% dei soggetti con queste diagnosi. È opportuno tenere in considerazione che per alcuni di questi soggetti, in particolare quelli trattati con macrolidi, non è possibile affermare con certezza che il trattamento ricevuto fosse inappropriato, in quanto nell'indicatore misurato non è stata valutata la linea di trattamento (prima o seconda scelta). L'impiego inappropriato di cefalosporine iniettive o fluorochinoloni per il trattamento di bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO è stato pari al 22,8%. Da un confronto con i dati del 2018 è possibile osservare come tutti i tassi d'inappropriatezza d'uso degli antibiotici siano in calo; ad esempio, l'impiego inappropriato degli antibiotici per la bronchite acuta si è ridotto del 23,5%. Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile (ad eccezione che per la bronchite acuta) e negli individui di età avanzata. Infine, la quota d'impiego inappropriato di fluorochinoloni in terapia di prima linea per la cistite non complicata è stata pari al 25,5% delle donne con età inferiore ai 65 anni e senza diabete mellito di tipo 2, con stime maggiori al Sud (28,2%), seguito dal Centro (26,5%) e dal Nord (20,9%) e con una forte diminuzione della quota di inappropriatezza del 25,4% rispetto al 2018. La prevalenza d'uso inappropriato di fluorochinoloni per tale patologia nelle donne di età <50 anni e senza diabete mellito di tipo 2 è risultata del 23,9% (Nord: 19,7%, Centro: 26,2%, Sud e Isole: 25,8%) (Tabella 5.2).

Tabella 5.1 Prevalenza di pazienti con patologie infettive nella popolazione assistibile

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

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

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

La prevalenza di Cistite non complicata per pazienti donne età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 2,0% (Nord: 1,6%, Centro: 1,7%, Sud e Isole: 2,5%)

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

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

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

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

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

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

Parte 6

Confronto europeo dei dati di consumo degli antibiotici

In Europa il consumo degli antibiotici è monitorato dalla Rete Europea di Sorveglianza del Consumo degli Antimicrobici (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*, ESAC-Net) coordinata dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC).

Ogni anno l'ESAC-Net raccoglie in un database centrale europeo denominato "TESSy", gestito dall'ECDC, i dati di consumo di antimicrobici per uso sistemico (ATC J01) a livello territoriale e ospedaliero trasmessi dai Paesi dell'Unione Europea (UE), dello Spazio Economico Europeo (SEE) e dal Regno Unito. I dati che provengono dai sistemi di sorveglianza nazionali sono espressi come numero di DDD per 1.000 abitanti *die*, utilizzando come riferimento la popolazione Eurostat, sia per quanto riguarda l'ambito territoriale che quello ospedaliero. Le informazioni raccolte vengono utilizzate per calcolare degli indicatori di consumo che possano essere di supporto ai singoli Paesi nel monitoraggio dei progressi raggiunti nell'ambito della promozione di un uso appropriato degli antibiotici.

Per il 2019 un totale di trenta Paesi, ventisette Stati membri dell'UE, due Paesi SEE (Islanda e Norvegia) e il Regno Unito, hanno fornito i dati nazionali di consumo di antibiotici per uso sistemico tramite il sistema TESSy. Per tutti i Paesi i consumi in ambito territoriale sono stati riportati separatamente da quelli ospedalieri, a eccezione di Cipro e Repubblica Ceca, per i quali sono riportati senza distinzione i consumi totali (territoriale e ospedaliero). Per Austria, Germania e Islanda sono disponibili solo i dati di consumo in ambito territoriale ma non quelli ospedalieri. Il Liechtenstein non ha trasmesso i dati di consumo per il 2019 (dati disponibili in TESSy alla data del 5 novembre 2020).

In ambito territoriale il consumo medio di antibiotici nei Paesi UE/SEE è stato di 18 DDD per 1.000 abitanti *die*; il valore più basso è stato osservato per l'Olanda (8,7 DDD), mentre quello più alto per la Grecia (32,4 DDD). L'Italia si pone al di sopra della media UE/EEA (al nono posto) con un consumo pari a 19,8 DDD per 1.000 abitanti *die* (Tabella e Figura 6.1). Prendendo in considerazione i consumi delle diverse classi di antibiotici (ATC III livello), l'Italia registra consumi superiori alla media europea principalmente per macrolidi e lincosamidi (4,06 DDD/1000 ab *die* dell'Italia vs 2,84 DDD della media UE/SEE) e per gli antibatterici beta-lattamici, penicilline (9,2 DDD Italia vs 8,0 DDD media UE/SEE); differenze inferiori si osservano per i chinoloni (1,99 DDD Italia vs 1,27 DDD media UE/SEE), per le sulfonamidi e trimetoprim (0,88 DDD Italia vs 0,58 DDD media UE/SEE) e per gli altri antibatterici beta-lattamici (2,27 DDD Italia vs 2 DDD media UE/SEE).

Nel settore ospedaliero il consumo medio di antibiotici per uso sistemico nei Paesi UE/SEE è stato di 1,8 DDD per 1.000 abitanti *die*, andando da un valore minimo di 0,8 DDD dell'Olanda a un massimo di 2,5 DDD della Gran Bretagna. L'Italia si pone lievemente al di sopra della media UE/EEA (al sesto posto) con un consumo pari a 1,9 DDD per 1.000 abitanti *die* (Tabella e Figura 6.2). Prendendo in considerazione i consumi delle diverse classi di antibiotici (ATC III livello), l'Italia registra consumi superiori alla media europea principalmente per i chinoloni (0,256 DDD/1000 ab *die* dell'Italia vs 0,174 DDD della media UE/SEE), sulfonamidi e trimetoprim (0,137 DDD Italia vs 0,063 DDD media UE/SEE) e macrolidi e lincosamidi (0,205 DDD/1000 ab *die* dell'Italia vs 0,155 DDD della media UE/SEE); differenze inferiori si osservano, ad esempio, per gli altri antibatterici beta-lattamici (0,460 DDD Italia vs 0,396 DDD media UE/SEE).

In conclusione, nel 2019 il consumo territoriale in Italia si è mantenuto superiore rispetto alla media europea, mentre quello ospedaliero è allineato alla media, sebbene si registri un

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

Bibliografia

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

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

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

segue

continua Tabella 6.1

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

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

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

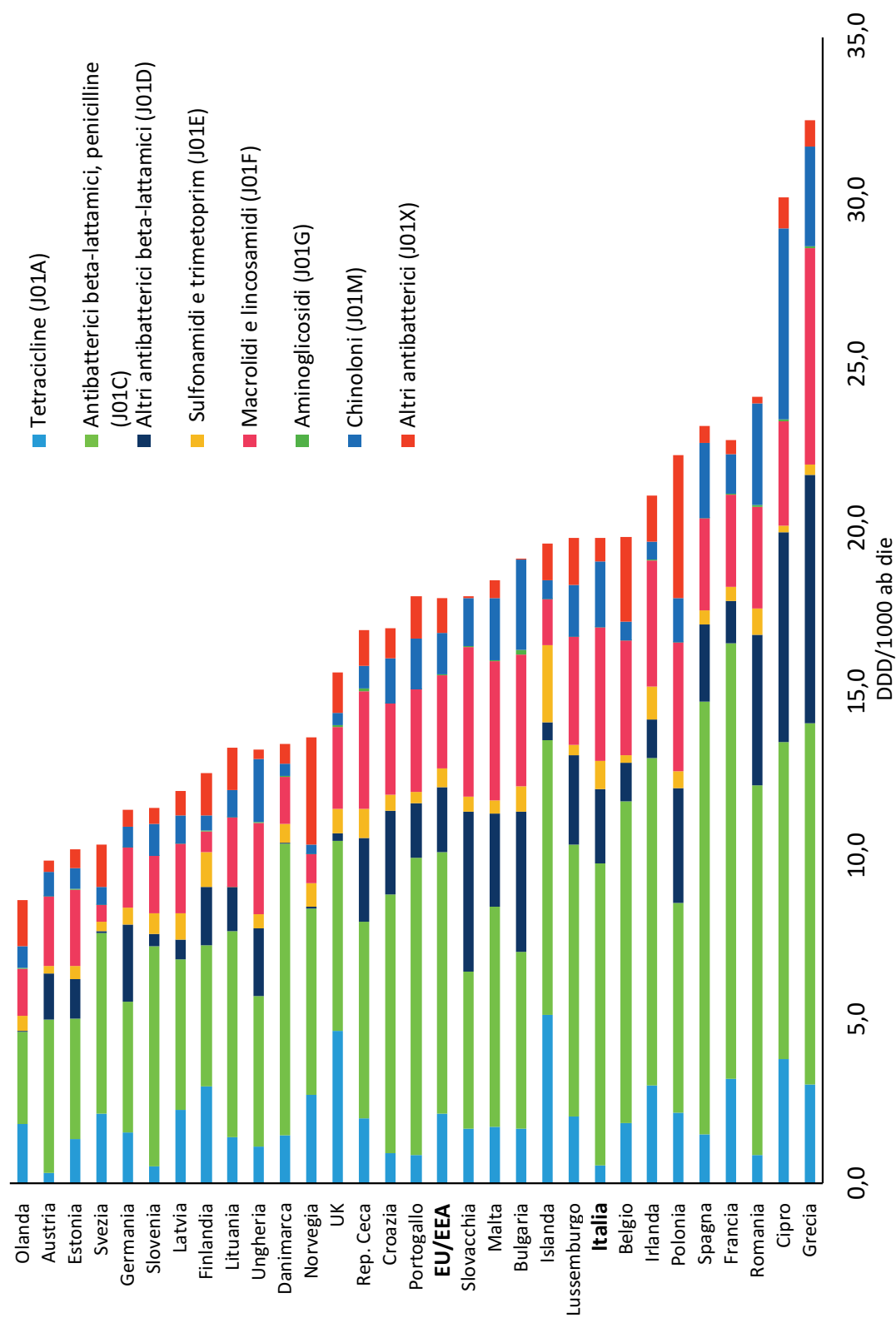
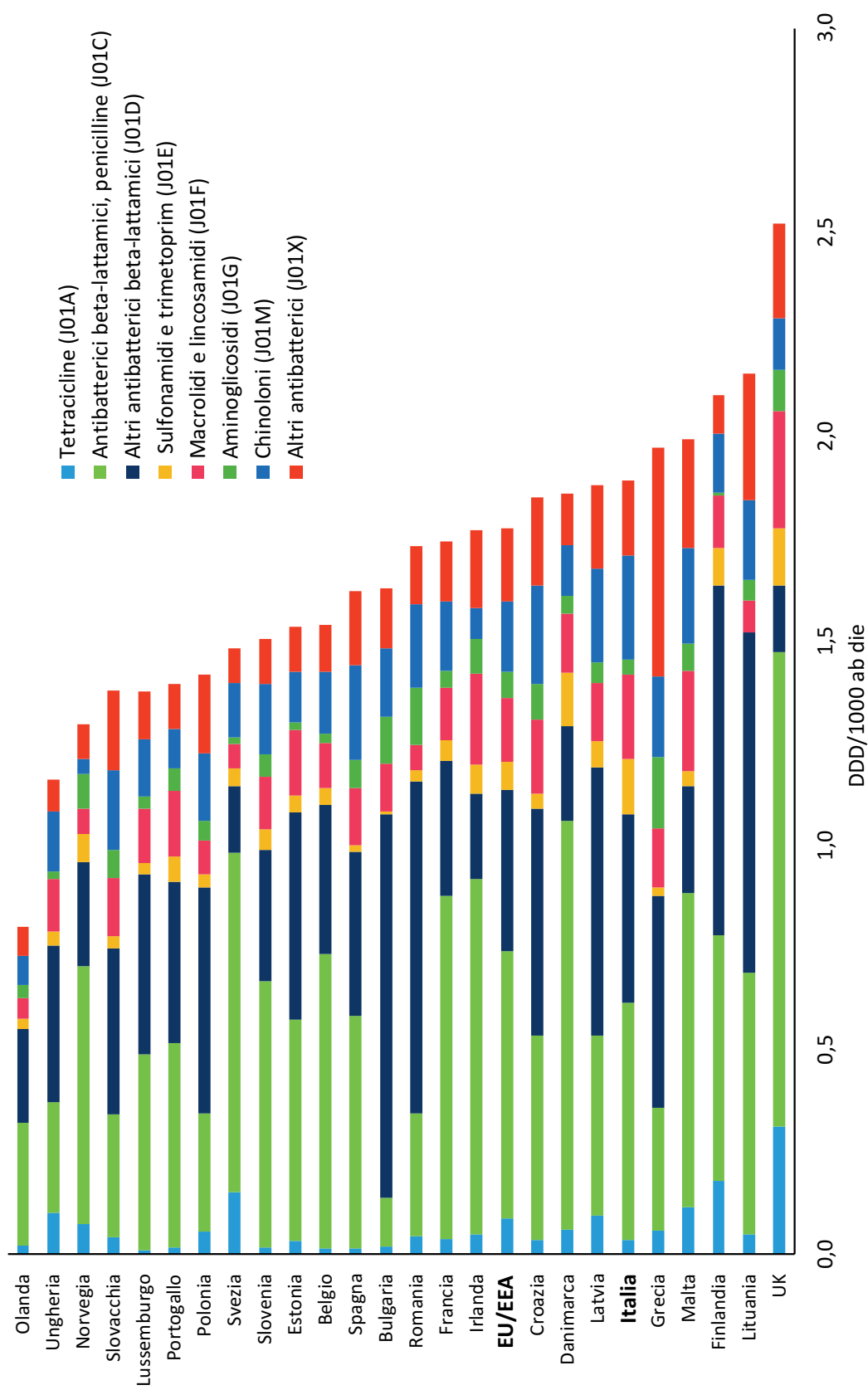


Tabella 6.2 Consumo (DDD/1000 ab *die*) ospedaliero di antibiotici (J01) per Paese e ATC III livello nel 2019^a

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

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

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



Parte 7

Le politiche regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

Nel Piano d'azione globale dell'OMS (2015), la promozione dell'uso appropriato degli antibiotici rappresenta una delle cinque aree prioritarie di intervento, al fine di contrastare l'antibiotico-resistenza.

In base alle prove disponibili, le politiche da adottare dovrebbero essere basate su un approccio multilivello che comprende interventi rivolti sia al lato della domanda sia a quello dell'offerta. Sul lato della domanda, tra i possibili interventi, si menzionano le campagne di comunicazione volte a informare e sensibilizzare la popolazione generale sull'uso eccessivo di antibiotici e della resistenza batterica. Per quanto riguarda l'offerta, le azioni possono riguardare la formazione degli operatori sanitari, l'elaborazione e la divulgazione di raccomandazioni prescrittive, il monitoraggio dell'uso appropriato attraverso l'adozione di indicatori di qualità, la restituzione dei risultati del monitoraggio ai medici prescrittori, l'implementazione di audit e feedback in medicina generale e l'utilizzo di sistemi elettronici di prescrizione preferibilmente in grado di collegare l'indicazione clinica, i dati microbiologici e quelli di consumo (*European Commission 2017, Public Health England 2015, Cangini A et al 2020, Arnold SR e Straus SE, 2005, Satterfield J et al 2020*).

Negli anni, le Regioni hanno adottato diverse politiche per promuovere l'uso appropriato degli antibiotici, in considerazione delle specificità legate all'organizzazione dei sistemi sanitari regionali e all'andamento dei consumi regionali.

Al fine di agevolare l'interpretazione dei risultati e favorire lo scambio delle informazioni in tutto il territorio nazionale, nel presente Rapporto sono state raccolte le azioni adottate dalle Regioni, preferibilmente successive all'adozione del PNCAR.

È stato pertanto predisposto un questionario, inviato ai referenti regionali per l'assistenza farmaceutica, che suddivide le politiche in 5 macro-aree di intervento:

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

Nella Tabella A.1 in Appendice 1 sono presentate le informazioni relative alle 16 Regioni e alle 2 Province Autonome che hanno compilato il questionario. Per ciascuna macro-area, sono state riportate le azioni messe in campo da ogni Regione, nonché l'ambito di applicazione (ambito territoriale ed ospedaliero) e i destinatari.

Dall'analisi dei questionari ricevuti è emerso che la quasi totalità delle Regioni ha adottato linee-guida/raccomandazioni per la prescrizione sia in ambito territoriale che ospedaliero. In ambito ospedaliero, nella PA di Trento, in Emilia Romagna, Umbria, Lazio e Puglia le linee-guida hanno riguardato la profilassi antibiotica in chirurgia. Alcune linee guida in ambito territoriale sono relative al trattamento delle infezioni delle vie urinarie.

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

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

regionale e la definizione di obiettivi/target di consumo, prevedendo talvolta il loro inserimento tra gli obiettivi dei Direttori Generali. È stato previsto anche il monitoraggio di specifiche categorie di antibiotici (ad esempio i fluorochinoloni). Sono stati introdotti dei sistemi di reportistica per i singoli medici (MMG e PLS), con l'indicazione di valori di riferimento (ad esempio media dei consumi e della spesa a livello distrettuale, aziendale e regionale) al fine di incentivare azioni di *self-audit*. In ambito ospedaliero è stata prevista l'introduzione o la digitalizzazione del modulo di richiesta motivata di antibiotici e la revisione campionaria delle cartelle cliniche.

Nell'ambito della macro-area della diffusione delle conoscenze e di informazioni corrette, oltre alla condivisione di note informative con gli operatori sanitari, in alcune regioni sono state promosse campagne di comunicazione rivolte ai cittadini, in particolare in Emilia Romagna, Campania e Sicilia. Infine, quasi tutte le regioni hanno adottato sistemi di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza.

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

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

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

Bibliografia

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

Parte 8

Uso degli antibiotici durante l'epidemia COVID-19

L'epidemia da coronavirus (COVID-19) ha avuto nel corso del primo semestre del 2020 una rapida diffusione, assorbendo importanti risorse della sanità pubblica, con un impatto sui servizi sanitari e conseguenze dirette e indirette sulla salute dei cittadini (*Driggin E et al, 2020*). La mancanza di specifiche terapie per il trattamento dei pazienti con COVID-19, in particolare nei casi gravi per i quali le terapie di supporto non sono sufficienti, ha spinto a utilizzare diversi farmaci tra cui gli antibiotici, anche per il fatto che, come avviene in molte infezioni virali, i pazienti più gravi sono a maggior rischio di sviluppare infezioni secondarie con conseguenze anche fatali (*Zhou F et al, 2020*). Una meta-analisi pubblicata recentemente ha però stimato che nonostante solamente il 7% dei pazienti con COVID-19 presentava una infezione batterica, con un livello massimo dell'8,1% nei casi più critici, il 70% dei pazienti con COVID-19 veniva trattato con antibiotici (*Langford BJ et al, 2020*).

Al fine di valutare l'impatto dell'epidemia da COVID-19, nella presente sezione il consumo di antibiotici registrato nel primo semestre 2020 è stato confrontato con quello dello stesso periodo del 2019, sia nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata sia in quello degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Relativamente all'assistenza convenzionata, nel primo semestre 2020 è stato registrato un consumo di antibiotici pari a 13,2 DDD/1000 ab *die*, in riduzione del 26,3% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. In tutte le regioni si è riscontrato una contrazione dell'uso, con le maggiori variazioni in Emilia Romagna (-28,9%), Toscana (-28,2%) e Lazio (-28,1%) (Tabella 8.1). Tale andamento è in parte attribuibile al *lockdown* nazionale tra marzo e maggio 2020, che ha ridotto al minimo gli spostamenti della popolazione, alla modifica dei modelli organizzativi (accesso agli ambulatori dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta, adozione della ricetta elettronica) e alla diffusione dei dispositivi di protezione individuale che può aver ridotto la trasmissione delle infezioni batteriche.

Per quanto riguarda gli acquisti diretti, si rileva una lieve riduzione pari all'1,3%, in questo caso con marcate differenze regionali; infatti le variazioni oscillano, coerentemente con l'andamento dell'epidemia nei primi mesi del 2020, tra il -20,9% e il -19,7% rispettivamente della Basilicata e del Friuli Venezia Giulia e il +22,2% e il +13,8% dell'Emilia Romagna e della Lombardia. La Campania è l'unica regione, tra quelle del Centro e del Sud, a registrare un leggero aumento negli acquisiti diretti di antibiotici (+0,8%) (Tabella 8.1).

Confrontando l'andamento mensile dei consumi nel primo semestre 2019 e 2020, nell'ambito dell'assistenza convenzionata si osserva una differenza tra i due periodi che è di circa il 10% nei mesi di gennaio e febbraio per poi aumentare nei mesi successivi (periodo di *lockdown* nazionale), fino a raggiungere il 50% nel mese di maggio (7,6 DDD/1000 abitanti *die* nel 2020 vs 15,8 DDD/1000 abitanti *die* nel 2019, Figura 8.1). Per quanto riguarda le strutture sanitarie pubbliche, l'incremento degli acquisti registra un picco nel mese di marzo 2020, con un valore raddoppiato rispetto al 2019 (3,9 vs 2,0 DDD/1000 ab *die*, Figura 8.2). Questo andamento evidenzia chiaramente la necessità per le strutture ospedaliere, nell'affrontare una situazione di emergenza sanitaria, di dover disporre di farmaci, compresi gli antibiotici, in tempi rapidi e in grande quantitativo. Gli acquisti decrescono rapidamente nei mesi successivi fino a dimezzarsi rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, registrando il valore più basso nel mese di maggio (0,7 vs 1,9 DDD/1000 abitanti *die*), anche in virtù del fatto che le evidenze scientifiche e le disposizioni AIFA non raccomandavano l'utilizzo di antibiotici nel trattamento di pazienti COVID-19 se non per determinati casi clinici come ad esempio co-infezioni batteriche.

Se si approfondisce l'analisi sull'andamento dei consumi dei macrolidi, si osserva un incremento del 77% rispetto al 2019 (Tabella 8.2), con l'azitromicina che fa registrare un aumento del 160% (Tabella 8.3). In tale contesto si nota che i consumi dell'azitromicina a livello ospedaliero rappresentano nel 2020 circa il 75% dell'intera classe dei macrolidi. Anche per questa molecola è presente un'ampia variabilità regionale, con variazioni massime che oscillano tra il +381,9% e +245,5% rispettivamente dell'Emilia Romagna e della Campania e quelle minime che variano dal +12,4% in Molise e il +25,7% nella Provincia Autonoma di Bolzano (Tabella 8.3). La diversa entità delle variazioni registrate nelle aree geografiche dipende verosimilmente, oltre che dal diverso impatto dell'epidemia, dall'applicazione di differenti protocolli terapeutici e dall'impatto delle sperimentazioni in atto nelle diverse regioni. L'incremento degli acquisti dell'azitromicina registra un picco nel mese di marzo 2020, con un valore di nove volte superiore a quello del 2019 (0,89 vs 0,10 DDD/1000 ab *die*, Figura 8.4). Al contrario, analizzando l'andamento mensile dei consumi della molecola in regime di assistenza convenzionata, si riscontra una riduzione dei consumi, soprattutto nei mesi di maggio e giugno 2020, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (Figura 8.3).

L'aumento dei consumi di macrolidi, e in particolare di azitromicina, può essere spiegato dal fatto che nelle prime fasi dell'epidemia alcune evidenze riportavano l'azione dell'azitromicina nel modulare la risposta infiammatoria nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie, ipotizzando, di conseguenza, la sua utilità nella terapia in pazienti adulti con COVID-19. Inoltre, sono state diffuse alcune notizie in favore dell'uso dell'azitromicina anche in associazione con l'idrossiclorochina sulla base di uno studio osservazionale (Gautret P *et al*, 2020).

A partire dal 9 aprile 2020, l'AIFA ha reso pubblica la scheda informativa, poi aggiornata a maggio, relativa ad azitromicina e, dopo aver valutato le evidenze disponibili, ha stabilito che l'uso di tale antibiotico per indicazioni diverse da quelle registrate doveva essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati e in caso di eventuali sovrapposizioni batteriche. È stato inoltre sottolineato un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT causato da interazioni farmacodinamiche con altri farmaci, quali idrossiclorochina, antiaritmici (amiodarone), antibatterici fluorochinoloni (levofloxacina), antidepressivi (citalopram), e dalla presenza di fattori di rischio (AIFA, 2020). È necessario monitorare l'andamento dei consumi di antibiotici in particolar modo in un contesto di emergenza sanitaria come quello attuale; questo permetterà di porre le basi per valutare l'impatto dell'epidemia in termini di salute pubblica nazionale e internazionale anche in un contesto più ampio di resistenze microbiche. Infatti, secondo una ricerca condotta dall'OMS, l'Europa rischia una diffusione accelerata della resistenza antimicrobica, per un aumento dell'uso inappropriato degli antibiotici a causa dell'epidemia da COVID-19 (WHO, 2020; Hsu J, 2020; Monnet DL e Harbarth S., 2020; Mehreen A *et al*, 2020; Leis JA *et al*, 2020).

Bibliografia

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

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

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

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

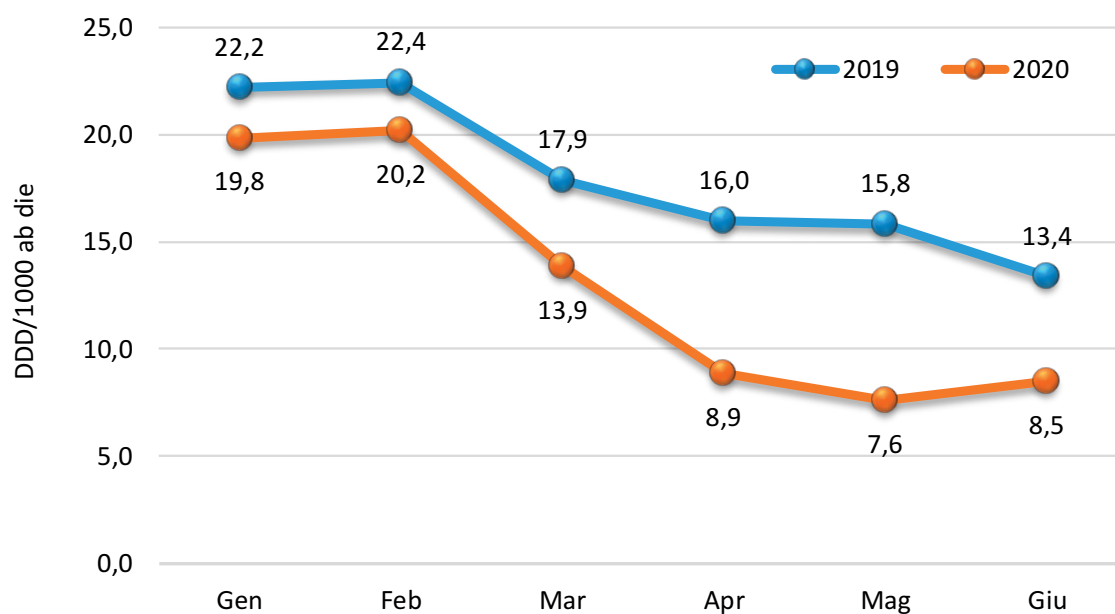


Figura 8.2. Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) degli antibiotici per uso sistemico (J01): confronto I semestre 2019-2020 (strutture sanitarie pubbliche)

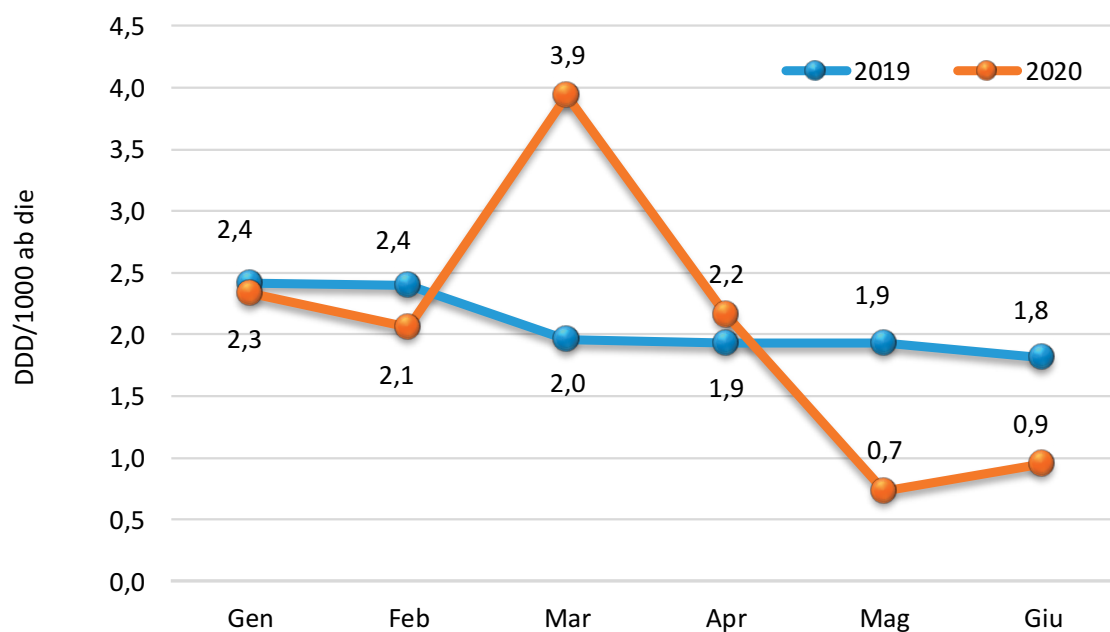


Tabella 8.2. Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei macrolidi (J01FA): confronto I semestre 2019-2020 (convenzionata e strutture sanitarie pubbliche)

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

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

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

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

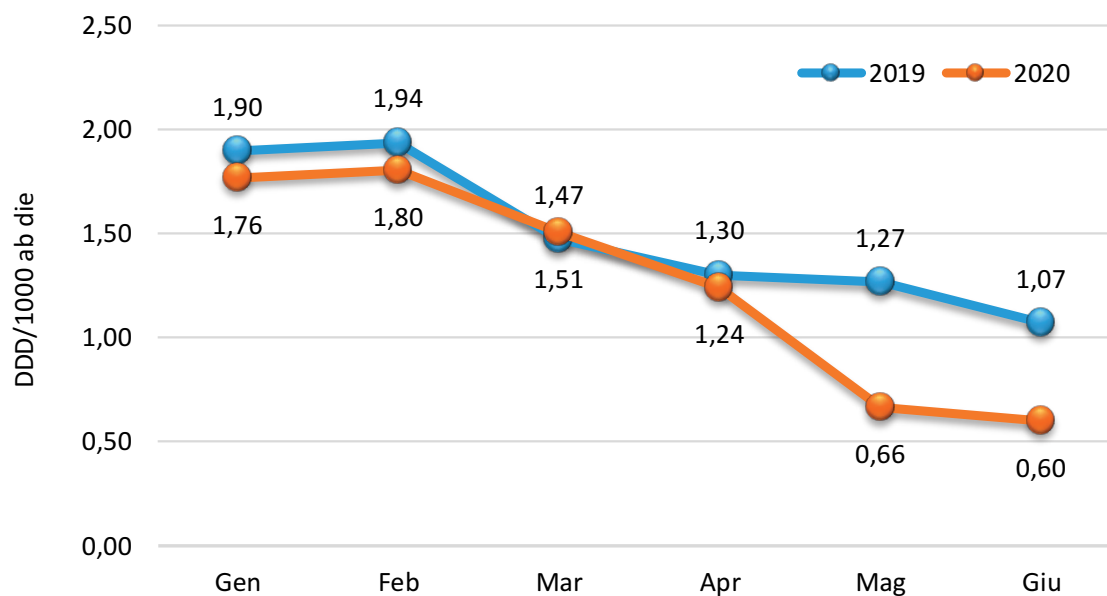
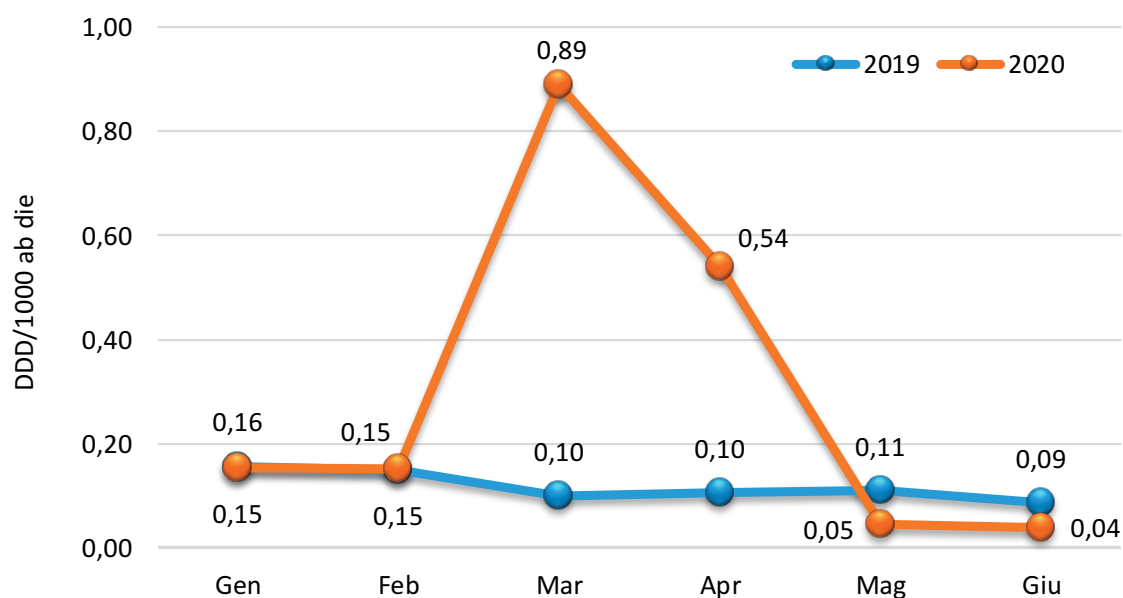


Figura 8.4. Andamento mensile del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) di azitromicina (J01FA10): confronto I semestre 2019-2020 (strutture sanitarie pubbliche)



Appendice 1

Azioni regionali per l'uso appropriato degli antibiotici

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sorveglianza epidemiologica dell'antimicrobicoresistenza (AMR)		
Piemonte	Territorio e ospedale	Operatori sanitari, ASL della regione, aziende e presidi ospedalieri del SSR
Valle d'Aosta	Territorio e ospedale	Medici; infermieri, altri operatori sanitari
Lombardia	Territorio e ospedale	Farmacisti, MMG, operatori sanitari, cittadini, veterinari

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

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

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

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

Appendice 2

Fonte dei dati e metodi

1. Dati di spesa e consumo dei farmaci

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

- **Flusso OsMed.** Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche erogate attraverso le farmacie, pubbliche e private, convenzionate con il SSN è stato istituito ai sensi della L. 448/1998 e ss.mm.ii., cui è stata data attuazione con il D.M. n. 245/2004.⁴ Tale flusso rileva i dati delle ricette raccolte da Federfarma (Federazione nazionale delle farmacie private convenzionate con il SSN) e da Assofarm (Associazione Farmacie Pubbliche), che ricevono i dati dalle proprie sedi provinciali e successivamente li aggregano a livello regionale. Il flusso OsMed presenta un grado di completezza variabile per area geografica e per mese; la copertura nazionale dei dati nel 2019 è stata generalmente pari al 97,5% della spesa. La quota di spesa e consumi mancanti è stata ottenuta attraverso una procedura di espansione, che utilizza come valore di riferimento della spesa farmaceutica il dato proveniente dalle Distinte Contabili Riepilogative (DCR), aggiornato periodicamente dall'AIFA. Al fine di garantire confronti omogenei tra le Regioni, la procedura di espansione riporta al 100% la spesa regionale, nell'ipotesi che la distribuzione dei dati mancanti per specialità non sia significativamente differente da quella dei dati osservati e sia garantita l'invarianza del prezzo al pubblico della singola confezione medicinale.
- **Acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.** Il Decreto del Ministro della Salute 15 luglio 2004 ha previsto l'istituzione, nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), del flusso della "Tracciabilità del Farmaco", finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) sul territorio nazionale e/o verso l'estero. Tale flusso è alimentato dalle aziende farmaceutiche e dalla distribuzione intermedia e rileva le confezioni movimentate lungo la filiera distributiva, fino ai punti di erogazione finale: farmacie, ospedali, ambulatori, esercizi commerciali, ecc. I dati analizzati nel presente Rapporto si riferiscono all'acquisto di medicinali (sia in termini di quantità che di valore economico) da parte delle strutture sanitarie pubbliche (i.e. l'assistenza farmaceutica non convenzionata). Pertanto, essi sono relativi alla fornitura di medicinali da parte delle aziende farmaceutiche alle strutture sanitarie pubbliche (*sell-in*) che, successivamente, vengono utilizzati all'interno delle strutture stesse (i.e. *sell-out* dei consumi ospedalieri) o dispensati direttamente al paziente per una loro utilizzazione anche al di fuori delle strutture sanitarie (i.e. *sell-out* della distribuzione diretta e per conto). Le regole della trasmissione dei dati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco prevedono la trasmissione giornaliera dei dati relativi al numero delle confezioni movimentate verso la singola struttura sanitaria. Tuttavia, poiché l'invio del

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

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

- **Distribuzione diretta e per conto.** Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta e per conto è stato istituito dal D.M. Salute 31 luglio 2007 disciplinante il NSIS. Tale flusso, alimentato dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, rileva l'erogazione di medicinali a carico del SSN all'assistito, per il consumo presso il proprio domicilio, alternativa alla tradizionale erogazione degli stessi presso le farmacie, nonché quelli erogati direttamente dalle strutture sanitarie ai sensi della L. 405/2001 e ss.mm.ii. Rientrano nell'ambito di rilevazione di questo flusso le prestazioni farmaceutiche erogate: alla dimissione da ricovero o dopo visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, ai pazienti cronici soggetti a piani terapeutici o presi in carico dalle strutture, in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale (i.e. distribuzione diretta), da parte delle farmacie convenzionate, pubbliche o private, per conto delle Aziende Sanitarie Locali (i.e. distribuzione per conto). La rilevazione è estesa alle prescrizioni di tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia e identificati dal codice di AIC, indipendentemente dalla classe di erogazione a carico del SSN e dal regime di fornitura. Per disporre, comunque, di un quadro completo e organico dei consumi e della spesa dei medicinali direttamente a carico delle strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale, la rilevazione comprende anche i farmaci esteri non registrati in Italia, i medicinali preparati in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente ("formule magistrali") e i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea ("formule officinali"), destinati a essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. Ai fini del presente Rapporto, le analisi sulle prestazioni farmaceutiche in distribuzione diretta o per conto sono state condotte con esclusivo riferimento ai medicinali dotati di AIC.
- **Prescrizioni farmaceutiche.** Il flusso informativo per la trasmissione delle prescrizioni farmaceutiche è previsto dal comma 5 dell'art. 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326 e ss.mm.ii. (Tessera Sanitaria, TS). Le strutture di erogazione dei servizi sanitari (aziende sanitarie locali, aziende ospedaliere, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, policlinici universitari, farmacie pubbliche e private, presidi di specialistica ambulatoriale e altri presidi e strutture accreditate) hanno l'obbligo della trasmissione telematica al Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) delle ricette a carico del SSN. Al fine del monitoraggio della spesa sanitaria, ai sensi della norma suddetta, è richiesta la trasmissione telematica dei dati delle ricette (e delle prescrizioni) conformi al comma 2, art 50, comunemente denominate "ricette rosse", indipendentemente dal contenuto della prescrizione e dalla modalità di erogazione del farmaco. Vale a dire che, nel caso di prescrizione di farmaci in modalità "distribuzione per conto" ovvero di prodotti relativi all'assistenza integrativa, effettuata su una "ricetta rossa", i relativi dati sono sottoposti all'obbligo di trasmissione e la mancata, incompleta o tardiva

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

Ai fini del presente Rapporto, i dati di tale flusso sono stati utilizzati per le analisi sull'uso dei farmaci per classi d'età e genere, per l'approfondimento nella popolazione pediatrica e per l'analisi specifica sui fluorochinoloni. I dati utilizzati sono relativi a tutte le Regioni italiane.

- **Acquisto privato a carico del cittadino.** Oltre ai farmaci rimborsati dal SSN, le farmacie territoriali dispensano anche medicinali di classe A e C acquistati privatamente dai cittadini (con o senza ricetta medica). L'analisi dei consumi farmaceutici a carico del cittadino è effettuata utilizzando per i medicinali di classe C i dati rilevati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco, istituito ai sensi del D.M. Salute 15 luglio 2004, inviati dai grossisti alla banca dati centrale del Ministero della Salute, relativamente ai farmaci consegnati presso le farmacie territoriali. L'acquisto privato dei medicinali di classe C è derivato per differenza tra ciò che viene acquistato dalle farmacie (sell-in), rispetto a ciò che viene erogato a carico del SSN (sell-out, i.e. il flusso OsMed) e vede come destinatario il cittadino. È opportuno precisare che quando si analizzano i consumi relativi a un ampio intervallo temporale si minimizza l'eventuale disallineamento tra sell-in e sell-out, conseguente alla ricomposizione delle scorte di magazzino della farmacia, il quale, al contrario, sul singolo mese potrebbe incidere in modo significativo.
- **Il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (flusso SDO).** È lo strumento di raccolta delle informazioni relative a tutti gli episodi di ricovero erogati nelle strutture ospedaliere pubbliche e private presenti in tutto il territorio nazionale. Il flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera è stato istituito con il Decreto del Ministero della Sanità 28 dicembre 1991, come strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative a ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale. Le informazioni raccolte comprendono caratteristiche anagrafiche del paziente (fra cui età, sesso, residenza, livello di istruzione), caratteristiche del ricovero (ad esempio istituto e disciplina dimissione, regime di ricovero, modalità di dimissione, data

prenotazione, classe priorità del ricovero) e caratteristiche cliniche (ad esempio diagnosi principale, diagnosi concomitanti, procedure diagnostiche o terapeutiche). Dalla scheda di dimissione sono escluse informazioni relative ai farmaci somministrati durante il ricovero o le reazioni avverse a essi (oggetto di altri specifici flussi informativi).

Al fine di stimare gli indicatori di spesa e consumo in regime di assistenza ospedaliera, sono state considerate le giornate di degenza relative agli ospedali pubblici.

- **La Sorveglianza 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.

2. Sistemi di classificazione

Il sistema di classificazione dei farmaci utilizzato nel Rapporto è quello sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo (<http://www.whocc.no/>) dell'OMS, basato sul sistema ATC/DDD (rispettivamente: categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica e *Defined-Daily Dose*). L'ATC individua un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà chimiche e farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato a un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.

La dose definita giornaliera (DDD) rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta, quindi, di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). La DDD è generalmente assegnata a un principio attivo già classificato con uno specifico codice ATC. Il numero di DDD prescritte viene rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (settimana, mese, anno, ecc.). La DDD consente di aggregare le prescrizioni indipendentemente dalla sostanza prescritta, dalla via di somministrazione, dal numero di unità posologiche e dal dosaggio della singola confezione. L'OMS provvede annualmente a una revisione della classificazione ATC e delle DDD; di conseguenza, è possibile una variazione nel tempo dei consumi e della spesa per categoria, dipendente almeno in parte da questi processi di aggiornamento. A gennaio 2019 l'OMS ha modificato il valore della DDD dei seguenti principi attivi: ampicillina, amoxicillina, temocillina, amoxicillina in associazione con acido clavulanico, cefepime, meropenem, ciprofloxacina e colistina.

In definitiva, nelle analisi del consumo dei farmaci è stata utilizzata la DDD per parametrare il numero di confezioni erogate ai pazienti, secondo la formula riportata nella sezione 4. In alcune specifiche analisi è stato applicato un raggruppamento di diverse categorie ATC e/o principi attivi, al fine di analizzare i pattern di consumo in funzione dell'ambito terapeutico. Per i farmaci equivalenti sono state utilizzate le "liste di trasparenza" mensilmente pubblicate dall'AIFA relative all'anno 2019.

3. Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione regionale

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

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

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

Il procedimento seguito per il calcolo della popolazione pesata è stato il seguente: è stata individuata la numerosità della composizione per fascia di età e genere di ciascuna regione (fonte dei dati: <http://demo.istat.it/>); la numerosità in ciascuna classe è stata poi moltiplicata per il corrispondente peso; la sommatoria dei valori così ottenuti a livello regionale è stata, quindi, riproporzionata alla popolazione italiana dell'anno di riferimento (60.359.546 abitanti nell'anno 2019).

L'applicazione di questo procedimento di standardizzazione della popolazione implica che una regione con una popolazione più anziana della media nazionale avrà una popolazione pesata superiore a quella residente e viceversa. Nella Tabella A.2 si riporta la popolazione residente Istat e quella pesata per gli anni 2018 e 2019.

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

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

4. Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci

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

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

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

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.

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

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:

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

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

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

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

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

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.

5. Indicatori di appropriatezza

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

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

Indicatori ESAC:

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

Indicatori pediatria (Tabella 2.26)

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

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

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

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

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

Dati utilizzati e relative fonti: Flusso OsMed.

Anni di disponibilità dei dati: Anno 2019.

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

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

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

Incidenza di antibiotici a uso sistemico per via parenterale (im, ev):

consumo (DDD) di antibiotici per via parenterale [numeratore], sul totale di consumo di antibiotici sistemici (J01) [denominatore].

Incidenza (%) = $\frac{DDD J01_{CA}}{DDD J01} * 100$

Incidenza (%) = $\frac{DDD J01_{CR}}{DDD J01} * 100$

Incidenza (%) = $\frac{DDD J01_{(DB+DC+DD+DE)}}{DDD J01} * 100$

Indicatori ESAC

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

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

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

Dati utilizzati e relative fonti: flusso OsMed.

Anni di disponibilità dei dati: 2018-2019.

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

Bibliografia

- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi71-77.
- Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(6):440-5.
- Indicatori ESAC: Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) in Europe 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.
- Kurotschka PK, Serafini A, Massari M, Da Cas R, Figueiras A, Forte V, Moro MF, Massidda M, Contu F, Minerba L, Marcia, M, Nardelli M, Perra A, Carta MG, Spila Alegiani S. Broad Spectrum project: factors determining the quality of antibiotic use in primary care: an observational study protocol from Italy. *BMJ open.* 2020;10(7): e038843.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. 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 2.19)

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

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

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

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

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

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

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

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

Criteri di inclusione: fluorochinoloni (ATC J01MA).

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

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

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

Criteri di inclusione: fluorochinoloni ATC J01MA; antibiotici sistemici J01

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

Fluorochinoloni: Incidenza (%) = $[(DDD)_{J01MA} / (DDD)_{J01} \text{ Regione}] * 100$ **[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 2.9 e Tabella)

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

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

Ratio: $[(DDD_{J01 (CR+DC+DD+ (F-FA01))} / DDD_{J01 (CE+DB+FA01)}) / 100]_{Regione}$ **[formula]**.

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

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

Criteri di inclusione: ATC J01; periodo invernale (ottobre-marzo); periodo estivo (luglio-settembre e aprile-giugno).

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

$[(DDD_{J01(invernale)} / DDD_{J01(estivo)}) - 1] * 100$ **[formula]**.

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

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

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

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

Indicatori pediatria (Tabella 2.26)

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

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

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

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

Anno disponibilità dati: 2018- 2019.

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Percentuale di prescrizioni di cefalosporine

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

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

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

4. Percentuale di prescrizioni macrolidi

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

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

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

5. Ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina + acido clavulanico

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

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

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

Appendice 3

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

ATC IV livello	Gruppo	Principi attivi*
J01AA	Tetracicline	doxiciclina, limeciclina, metaciclina, minociclina (parenterale), 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, cilastatina/imipenem, meropenem
J01DI	Altre cefalosporine e penemi	ceftarolina, ceftobiprolo, ceftolozano/tazobactam
J01EE	Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim, inclusi i derivati	trimetoprim/sulfametoxazolo
J01FA	Macrolidi	azitromicina, claritromicina, eritromicina, josamicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina
J01FF	Lincosamidi	clindamicina, lincomicina
J01GB	Altri aminoglicosidi	amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina
J01MA	Fluorochinoloni	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina
J01MB	Altri chinolonici	acido pipemidico
J01XA	Antibatterici glicopeptidici	dalbavancina, teicoplanina, vancomicina
J01XD	Derivati imidazolici	metronidazolo

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

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

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Rapporto Vaccini 2019

la sorveglianza postmarketing in Italia



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rapporto Vaccini 2019

la sorveglianza postmarketing in Italia

A cura di:

Pasquale Marchione
Patrizia Felicetti
Fiorella Petronzelli
Marialia Guarducci
Valeria Saccomandi
Giuseppe Pimpinella
Anna Rosa Marra
(AIFA - Area Vigilanza Post-marketing)

Francesca Menniti-Ippolito
Stefania Spila Alegiani
Roberto Da Cas
(ISS - Centro Nazionale Ricerca e Valutazione
preclinica e clinica dei Farmaci)

Editing testi:

Emanuela Iorio
Filippo Pomponi
Saverio Vasta
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

Grafica:

Ivano Comessatti
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

INTRODUZIONE	4
Prefazione	5
Messaggi chiave	7
Nota introduttiva alla lettura dei dati	8
1. I DATI 2019: ANALISI DESCRITTIVA DELLE SOSPETTE SEGNALAZIONI AVVERSE	12
1.1 La sicurezza dei vaccini	13
1.2 L'andamento delle segnalazioni	20
2. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER TIPOLOGIA DI VACCINO	26
2.1 Vaccini esavalenti	30
2.2 Vaccini tri, tetra e pentavalenti	34
2.3 Vaccini anti-pneumococcici	42
2.4 Vaccini anti-meningococcici	48
2.5 Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	57
2.6 Vaccini anti-HPV	67
2.7 Vaccini contro epatite A e contro epatite B	72
2.8 Vaccini contro il rotavirus	77
2.9 Altri vaccini	81
2.10 Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione anti-influenzale - stagione 2019/2020	86
3. FOCUS	90
3.1 L'impatto della stagione influenzale 2019/2020 in Italia	91
3.2 Le vaccinazioni nell'adulto	94
3.3 COVID19 e impatto sulle vaccinazioni di routine	102
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2019	110
APPENDICE 1 - Aggiornamento dati relativi al 2018	118
APPENDICE 2 - Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini	124

Introduzione

Rapporto
Vaccini
2019

Prefazione

Le vaccinazioni rappresentano una delle più efficaci e convenienti strategie di salute pubblica e salvano milioni di vite in tutto il mondo. Decenni di studi epidemiologici e clinici supportano queste affermazioni e sottolineano la rilevanza per la popolazione mondiale di questi interventi.

Nonostante ciò, il loro vantaggio non è immediatamente percepito dal grande pubblico e troppo spesso ci si trova ad affrontare false controversie sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini che rischiano di minare la fiducia delle persone.

In tal senso, il monitoraggio post-marketing della sicurezza dei vaccini è di fondamentale importanza non solo per la valutazione continua del profilo beneficio/rischio dei vaccini e la programmazione delle campagne vaccinali per la prevenzione delle malattie infettive ma anche per fornire informazioni trasparenti ed aggiornate sulla loro sicurezza e sulle attività di controllo che vengono condotte a livello nazionale e globale. Proprio in questo contesto di massima trasparenza e corretta informazione si colloca il Rapporto Vaccini che, sin dalla sua prima pubblicazione nel 2011, si propone di descrivere con cadenza annuale o biennale le attività di farmacovigilanza dei vaccini condotte in Italia.

Nel nostro Paese, la vaccinovigilanza si avvale di un solido network che prevede la collaborazione di diverse istituzioni nazionali e regionali, coordinate da AIFA e che dedica una particolare attenzione alla raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini e alla loro gestione nel contesto reale. L'insieme di queste attività relative all'anno 2019 è sintetizzata in questo Rapporto Vaccini che fornisce, una serie di informazioni sul funzionamento del sistema italiano di vaccinovigilanza e sulle attività di farmacovigilanza passiva e attiva condotte sul nostro territorio. Il costante numero di segnalazioni ricevute nell'anno è indicativo della continua attenzione alla sorveglianza dell'uso sicuro dei vaccini nel contesto reale e dell'efficacia dei programmi di promozione e di monitoraggio aumentato delle segnalazioni. Anche quest'anno, è stato possibile stimare la frequenza delle sospette reazioni avverse nel contesto reale di utilizzo dei vaccini, grazie alla disponibilità del dato nazionale delle dosi somministrate e alla forte collaborazione con Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Regioni.

I dati del 2019 confermano l'ottimo profilo di sicurezza dei vaccini che, nonostante l'alto numero di dosi somministrate, presentano un numero limitato di reazioni avverse, soprattutto non gravi e con risoluzione spontanea e completa. Si tratta per lo più di eventi noti che si presentano con una frequenza sovrapponibile a quella osservata negli studi e che non destano particolare allarme. Queste informazioni assumono una rilevanza particolare nell'attuale contesto di incertezza, legato alla pandemia di Covid-19.

A 40 anni dall'eradicazione del vaiolo (dichiarata il 9 dicembre 1979) e ad un passo dalla scomparsa della poliomielite a livello globale, infatti, ci troviamo di fronte all'emergenza di un nuovo virus, il SARS-Cov-2, che si è rapidamente diffuso in tutto il mondo, cambiando le nostre abitudini quotidiane e ponendo il mondo della scienza e delle istituzioni sanitarie di fronte a nuove sfide. Fra queste, lo sviluppo di un vaccino è una tappa fondamentale che richiede un'attenta valutazione del profilo beneficio/rischio sia prima sia dopo l'eventuale immissione in commercio. In tal senso, è fondamentale avere a disposizione un solido sistema di vaccinovigilanza, come quello che emerge da questo Rapporto Vaccini, per un attento e rapido monitoraggio della sicurezza dei nuovi vaccini.

Nicola Magrini
(Direttore Generale AIFA)



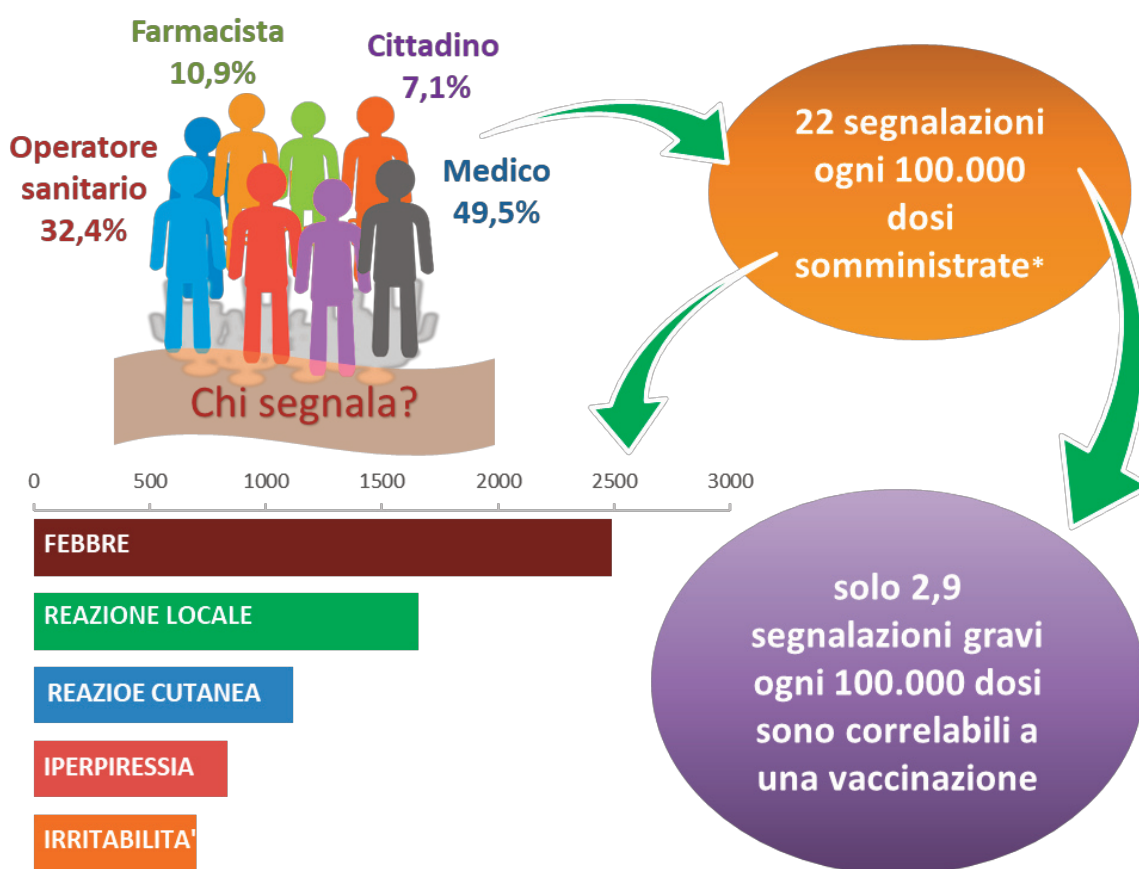
Messaggi chiave

Più di 23 milioni di dosi somministrate



6.757 segnalazioni inserite
segnalazioni spontanee e farmacovigilanza attiva

5.270 casi relativi al 2019



** i tassi sono calcolati rapportando i casi insorti nel 2019 con le dosi somministrate nell'anno*



NESSUNA NUOVA PROBLEMATICHE DI SICUREZZA PER I VACCINI

Nota introduttiva metodologica

Il Rapporto Vaccini 2019 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza. Tali attività consistono nel monitoraggio e nella valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini, sia spontanee (farmacovigilanza passiva) che stimulate da studi indipendenti (farmacovigilanza attiva), condotti dalle Regioni in collaborazione con AIFA. Ogni segnalazione, proveniente sia dalle figure professionali del settore sanitario che dai cittadini, viene inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Un **evento avverso dopo immunizzazione** è un qualsiasi evento sfavorevole di natura medica che viene osservato dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con essa, ma che richiede ulteriori approfondimenti (sospetto evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale con la/le vaccinazione/i). In base a questa definizione, pertanto, un maggior numero di segnalazioni non è indicativo di un maggior rischio correlato alla vaccinazione, ma di una maggiore attenzione al monitoraggio del loro uso. La prima fase del processo di sorveglianza è la verifica quotidiana della qualità delle singole schede condotta dai responsabili locali di farmacovigilanza, al momento della validazione della scheda, dai Centri regionali e da AIFA dopo l'inserimento della segnalazione (presenza di requisiti minimi, richiesta di ulteriori dati ai segnalatori, follow up dei casi). Un maggior numero di informazioni permette una valutazione più accurata di ogni singolo caso. In questa fase è importante capire se si tratti di una sospetta reazione avversa nota o non nota e stabilire se l'evento sia grave o non grave. I **criteri di gravità** si basano sulle definizioni stabilite dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione e recepite dalla normativa europea e nazionale¹. Un sospetto evento avverso si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso (con permanenza dopo visita medica di oltre 4 ore o terapia somministrata per via parenterale), pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati sempre gravi, in base a una lista che viene pubblicata e

¹ Direttiva europea 2001/83/EC recepita dal D. Lgs. 219/2006

periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea per i Medicinali, sotto il nome di IME e DME list (dove gli acronimi IME e DME stanno rispettivamente per Important Medical Events e Designated Medical Events)². Pertanto, questa definizione può non sempre coincidere con la gravità "clinica" dell'evento. Infatti, reazioni avverse già note, clinicamente non gravi e/o a risoluzione spontanea (per esempio, iperpiressia, ovvero febbre uguale o superiore a 39,5° o cefalea) possono essere percepite come rilevanti e richiedere comunque un consulto medico o un accesso al pronto soccorso che non sono sempre necessari. L'**esito** delle sospette reazioni avverse riportato nel Rapporto si riferisce all'informazione disponibile al momento della segnalazione. Anche l'esito è codificato a livello internazionale e prevede le seguenti possibilità: "risoluzione completa", "miglioramento", "non ancora guarito" e "risoluzione con postumi". Gli esiti descritti sono quelli riportati al momento della segnalazione e disponibili in fase di analisi. In alcuni casi, infatti, questa codifica non corrisponde al reale esito dell'evento, che può modificarsi con le informazioni di follow up (per esempio, un esito "miglioramento" può essere seguito dalla "risoluzione completa" della reazione nel follow up, oppure "risoluzione con postumi" può essere attribuito a soggetti sottoposti a indagini di approfondimento).

Sulla base delle informazioni ottenute, i Centri Regionali di Farmacovigilanza valutano il **nesso di causalità** delle sospette reazioni avverse gravi. Questa valutazione consiste in una stima della probabilità che l'evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione e si effettua con metodica standardizzata e condivisa a livello globale³. Questo strumento prende in considerazione vari fattori: l'intervallo tra la somministrazione del vaccino e la sospetta reazione rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell'evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica. Il nesso di causalità è considerato *correlabile* quando l'associazione tra evento e vaccino è plausibile e *non correlabile* quando le evidenze disponibili sono contrarie (intervallo temporale troppo

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eudravigilance-inclusion/exclusion-criteria-important-medical-events-list_en.pdf

³ Algoritmo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS
https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/

ampio o troppo breve, altra causa nota, ecc.). In presenza di più fattori concomitanti che non permettano di stabilire se il vaccino abbia avuto un ruolo causale o meno, il nesso di causalità è *indeterminato*. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali non ci sono informazioni sufficienti alla valutazione vengono categorizzate come *non classificabili*. Contestualmente a questa attività di verifica delle singole schede, gli esperti del Gruppo di lavoro approfondiscono le eventuali associazioni fra i vari eventi segnalati per le singole tipologie di vaccino, sia a livello nazionale, sia in contesti più ampi, attraverso i database di farmacovigilanza Eudravigilance⁴ dell'EMA e Vigibase⁵ del Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Le segnalazioni raccolte nella RNF vengono trasferite quotidianamente anche nel database Eudravigilance e, tramite quest'ultimo, in quello Vigibase. Questo sistema permette di aumentare la numerosità delle segnalazioni e di conseguenza la probabilità di evidenziare rapidamente problematiche specifiche non note ed eventi avversi molto rari che altrimenti non potrebbero essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

Per questo Rapporto sono state prese in considerazione tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (classe ATC J07), inserite nella RNF nel periodo compreso tra il 01/01/2019 e il 31/12/2019, per nome commerciale del vaccino sospetto o per principio attivo, indipendentemente dalla data di insorgenza della reazione e dal nesso di causalità, in maniera coerente con tutti gli altri dati resi disponibili da AIFA e con i Rapporti precedenti. Sono stati esclusi i casi di letteratura e le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) riferite ai lisati batterici. La descrizione delle sospette reazioni avverse ha tenuto conto dei termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, utilizzati per descrivere le sospette reazioni avverse durante l'inserimento delle segnalazioni nella RNF. Poiché tale dizionario prevede più termini preferiti per descrivere un singolo evento (per esempio febbre, piressia, aumento della temperatura), le sospette reazioni avverse segnalate vengono raggruppate per PT correlati fra loro sotto un unico termine.

⁴ Eudravigilance raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini autorizzati nello Spazio Economico Europeo. <http://www.adrreports.eu/it/search.html>

⁵ Vigibase raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini da tutto il mondo. <http://www.vigiaccess.org/>

Le segnalazioni inserite sono state utilizzate per il calcolo del **tasso di segnalazione** per 100.000 abitanti, parametro ampiamente utilizzato a livello internazionale per classificare l'efficienza di un sistema di farmacovigilanza. Una successiva analisi ha riguardato le varie tipologie di segnalatore (medico, farmacista, altro operatore sanitario, cittadino) secondo l'attuale classificazione della RNF, in accordo con il database Eudravigilance. Anche quest'anno grazie ai dati relativi al numero di dosi di vaccino somministrate nel 2019, forniti dalla Direzione Generale Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute in collaborazione con le Regioni, è stato possibile calcolare i tassi di segnalazione per dosi somministrate. Il tasso generale di segnalazione per dose somministrata è il numero di segnalazioni inserite in Rete ogni 100.000 dosi somministrate. Questo tasso è stato calcolato a partire dalle segnalazioni inserite che si riferiscono a eventi avversi insorti nell'anno, rispetto al totale delle dosi totali somministrate in Italia nel 2019. Anche questo indicatore si riferisce alla performance del sistema e non al rischio correlato alla vaccinazione. In base alla valutazione del nesso di causalità, invece, sono stati calcolati: il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili e il tasso di segnalazione dei singoli eventi avversi, sempre per 100.000 dosi somministrate.

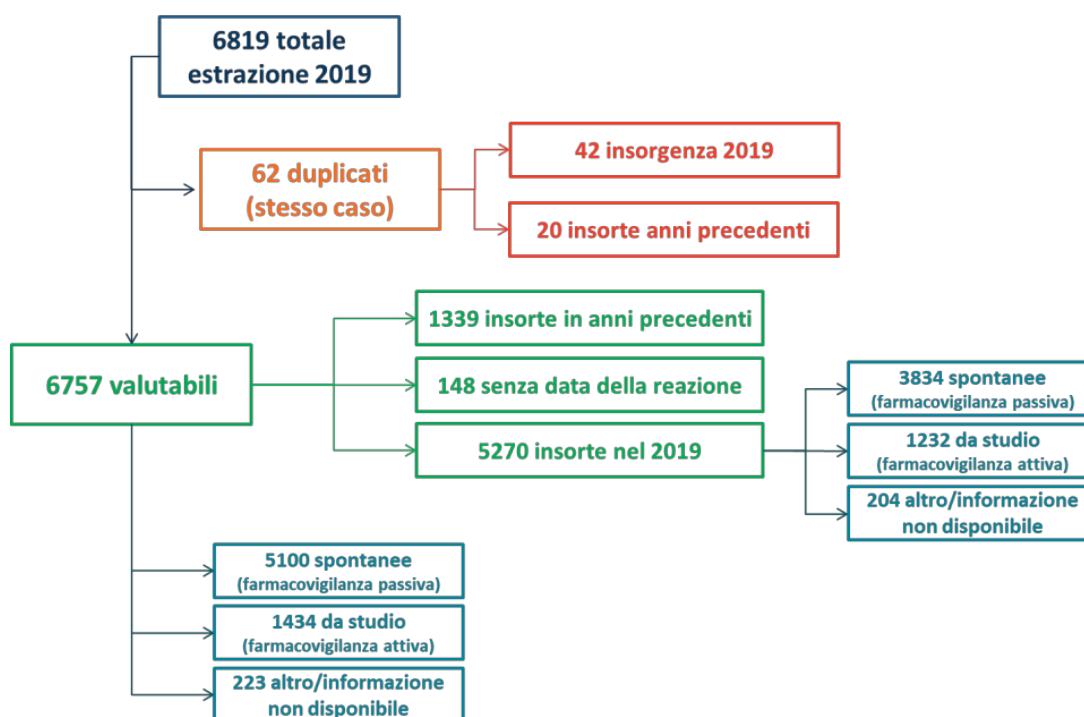
Capitolo 1

I dati 2019:
analisi
descrittiva
delle sospette
reazioni avverse

1.1 La sicurezza dei vaccini

Nel 2019, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza complessivamente 6.819 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini (di cui 62 duplicati, ovvero segnalazioni riferite allo stesso caso) (Figura 1).

Figura 1. Flow chart relativa alla selezione delle schede inserite nel 2019



Il totale delle segnalazioni inserite nel 2019 e valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale è pertanto di **6.757** (10,4% delle segnalazioni totali relative sia a farmaci che a vaccini).

Il 78% delle segnalazioni (n. 5.270) si riferisce a sospetti eventi avversi che si sono verificati nel 2019 (inserite e insorte nel 2019), mentre il 20% circa (n. 1.339) a casi che si sono verificati negli anni precedenti. Il 2,2% (n. 148) delle segnalazioni non riporta la data di insorgenza dell'evento. I 3/4 delle segnalazioni di eventi inseriti nel 2019 sono di tipo spontaneo (n. 5.100, 75,5%), mentre meno di 1/4 proviene da studi di farmacovigilanza attiva promossi dalle Regioni in collaborazione con AIFA (n. 1.434, 21,2%). La provenienza

delle restanti segnalazioni non è stata definita dal segnalatore. Un'analoga distribuzione si osserva anche nelle schede relative a eventi inseriti e insorti nel 2019.

Indipendentemente dal nesso di causalità, la maggior parte delle sospette reazioni avverse inserite nel 2019 è segnalata come non grave (80,5%, n. 5.439), mentre il 19,3% (n. 1.302) riporta eventi definiti gravi (secondo le definizioni internazionali) e per lo 0,2% dei casi la gravità non è definita.

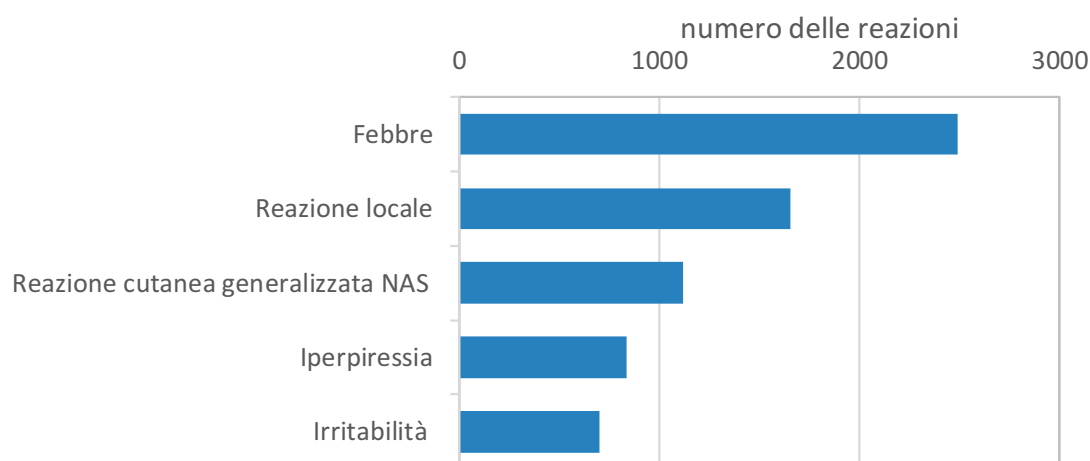
Indipendentemente dalla classe di età, dalla gravità e dal nesso di causalità, nel 2019 sono state effettuate **22,3 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate** per tutti i vaccini (reazioni insorte 2019/dosi somministrate). Le segnalazioni che riportano reazioni **gravi correlabili al vaccino sono state 2,9 per 100.000 dosi**.

Tutte le sospette reazioni avverse osservate nel 2019 non hanno evidenziato eventi che possano modificare la valutazione del rapporto fra benefici e rischi dei vaccini utilizzati.

Non sono state osservate concentrazioni temporali o geografiche di segnalazioni per specifici lotti che facciano ipotizzare possibili difetti di qualità.

Le sospette reazioni avverse segnalate più di frequente, indipendentemente dalla gravità e dall'effettivo ruolo causale della vaccinazione, sono riportate nella figura 2. La terminologia utilizzata per descrivere i singoli eventi si basa sul dizionario medico di termini standard MedDRA. Poiché una singola scheda contiene più eventi, la somma delle sospette reazioni avverse non corrisponde al totale dei casi segnalati.

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 6.757) per termine preferito (>500 reazioni) e relativo word cloud, dove tutte le sospette reazioni avverse sono rappresentate in base alla frequenza con la quale sono segnalate (IRaMuTeQ vers. 0.7 alpha 2)



Le reazioni avverse più frequenti (>1.000 eventi) sono attese e corrispondono a febbre (temperatura corporea $\geq 38^\circ$), reazioni locali nel sito di inoculazione e reazioni cutanee

generalizzate (comprese le reazioni del tipo rash cutaneo). Per la maggior parte dei vaccini, queste reazioni avverse sono descritte nei riassunti delle caratteristiche del prodotto come molto comuni e comuni.

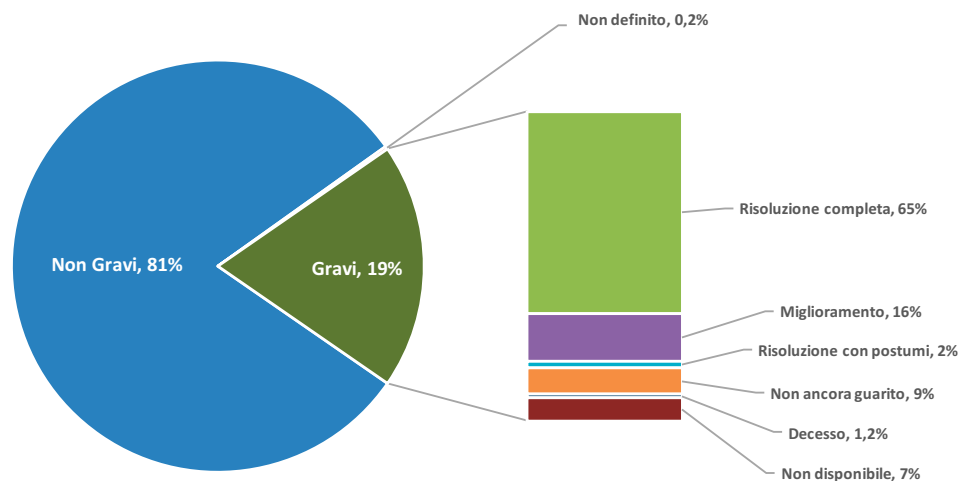
Meno comuni (>500 e <1.000 eventi) sono risultate le reazioni avverse irritabilità e iperpiressia (temperatura corporea $\geq 39,5^{\circ}$). Anche queste reazioni avverse sono note e riportate nei riassunti delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa tra comune e non comune.

Più raramente (sotto i 500 eventi complessivi) sono state osservate altre reazioni avverse note come nausea, vomito, orticaria, pianto, dolore, diarrea, iporeattività, cefalea, disturbi del sistema nervoso autonomo (reazioni vegetative come ipotensione, lipotimia, sudorazione, ecc.), edema, astenia e inappetenza.

Le altre reazioni avverse si collocano sotto il valore dei 200 eventi e rientrano fra gli eventi rari ma attesi, come per esempio le convulsioni febbrili. Alcune reazioni avverse sono state riportate con una frequenza rarissima (meno di 20 eventi) e, essendo caratteristiche di specifici vaccini, sono descritte negli allegati del Rapporto.

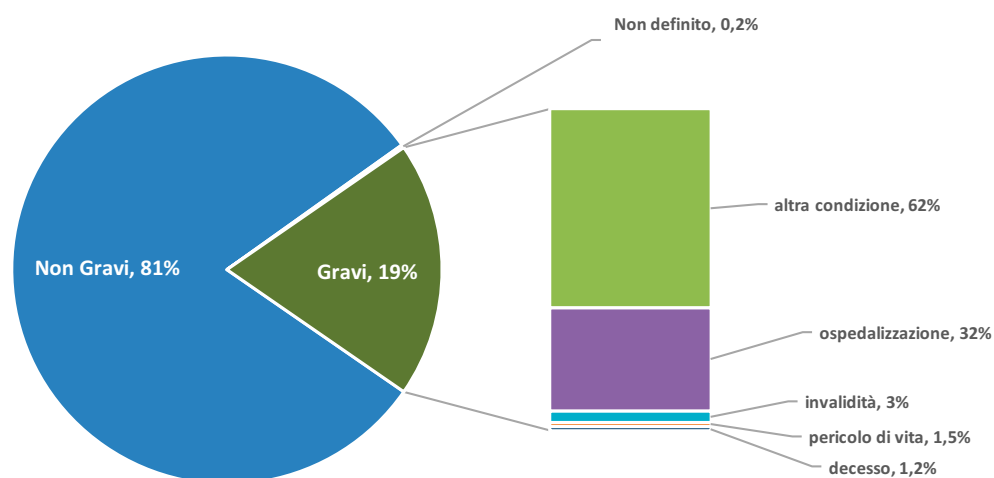
Dall'analisi delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2019 non sono emerse nuove informazioni che potessero avere un impatto sul profilo beneficio/rischio dei vaccini.

Nel 92% dei casi non gravi di cui è noto l'esito, la reazione avversa era già risolta o in miglioramento al momento della segnalazione. Nella figura 3 è riportata la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nel 2019. La gravità e l'esito si riferiscono a quanto noto al momento della segnalazione e all'eventuale follow up pervenuto entro la data di estrazione dei dati (27/02/2020).

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni gravi per criterio di gravità ed esito, 2019

Il 65% delle segnalazioni di eventi “gravi” è risultato a carattere transitorio con risoluzione completa dell’evento segnalato mentre il 16% riportava un miglioramento al momento della segnalazione. L’esito non è stato riportato nel 7% delle schede. Una risoluzione con postumi è stata riportata nel 2% delle segnalazioni, sebbene l’attribuzione di tale esito sia risultata frequentemente erranea. Nell’1,2% delle segnalazioni l’esito riportato è stato il decesso, ma nessuna di queste segnalazioni è risultata correlabile con la vaccinazione.

Per quanto riguarda la gravità delle reazioni (Figura 4) si osserva che 804 segnalazioni (62% di tutte quelle definite gravi) sono state classificate come “grave - altra condizione clinicamente rilevante” e 420 segnalazioni (32,2%) sono state invece definite come “grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”. La maggior parte di queste segnalazioni si riferisce a eventi avversi noti. In 19 segnalazioni (1,5%) è riportata la descrizione “grave - pericolo di vita” ma solo 3 si riferiscono a eventi realmente pericolosi per la vita del paziente, ovvero shock anafilattico e intossicazione.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni gravi per criterio di gravità, 2019

Nella tabella 1 sono riportati il tasso di segnalazione indipendente dal nesso di causalità e il tasso delle segnalazioni di reazioni avverse gravi correlabili per dosi somministrate relative alle principali tipologie di vaccino. La valutazione di ogni singola tipologia di vaccino non ha evidenziato a livello nazionale eventi che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini attualmente autorizzati. Non sono emersi, inoltre, raggruppamenti temporali o geografici per lotto, attribuibili a potenziali difetti di qualità delle singole tipologie di vaccino.

Tabella 1. Tassi di segnalazioni 2019 per dosi somministrate

Tipologia di vaccino	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate*	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per 100.000 dosi somministrate
Tutti i vaccini	22,3	2,9
Esavalenti	32,1	4,1
Tetraivalente (DTaP, IPV)	19,0	1,9
Trivalente (DTaP/TDaP)	29,3	2,1
Anti-pneumococchi coniugati	44,6	5,6
Anti-rotavirus (RV)	79,3	9,0
Anti-meningococco B	101,4	11,7
Anti-meningococco C	46,5	7,5
Anti-meningococco ACWY	19,3	2,3
MPR-MPRV-V	76,2	18,1
Anti-papillomavirus (HPV)	21,9	2,2

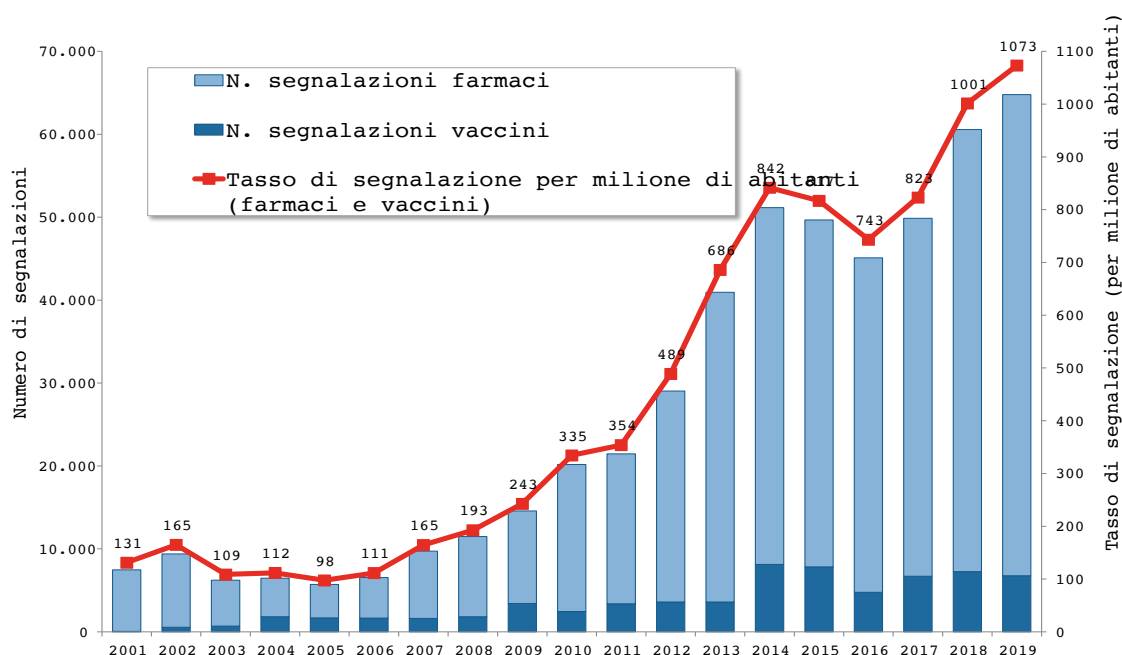
* indipendente dal nesso di causalità

Rispetto al 2018, si osserva per tutti i vaccini una lieve flessione del tasso di segnalazione per dosi somministrate indipendente dal nesso di causalità, verosimilmente attribuibile sia alla chiusura di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva, sia all'aumento del numero di dosi somministrate nell'anno. Tale flessione non si osserva, invece, in maniera uniforme per i tassi di segnalazione delle reazioni gravi correlabili, dove si registrano delle riduzioni significative per esavalenti, tetravalente e trivalente, nonostante l'aumento delle coperture vaccinali e il recupero degli inadempienti, e un incremento per i vaccini anti-pneumococco, anti-rotavirus, anti-meningococco B e anti-morbillosi. Nella maggior parte dei casi, si tratta di segnalazioni relative all'iperpiressia e alle reazioni cutanee, con esito prevalentemente in risoluzione completa.

1.2 Andamento delle segnalazioni di sospetti AEFI nel 2019

Le segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale (n. 6.757) costituiscono il 10,4% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini inserite nella RNF, con un tasso di segnalazione di 11,2 ogni 100.000 abitanti, tendenzialmente in linea con il tasso osservato nel 2017 e nel 2018 (Figura 5).

Figura 5. Segnalazioni a farmaci e vaccini per anno di inserimento (2001-2019)



È utile ricordare che un elevato tasso di segnalazione non è indicativo di un maggior rischio legato alle vaccinazioni ma di una maggiore attenzione alla sorveglianza dell'uso sicuro dei vaccini nel contesto reale. A tal proposito, si evidenzia che **a livello nazionale e internazionale sono condotte periodicamente varie campagne di sensibilizzazione sull'importanza delle vaccinazioni e sulla necessità di segnalare eventuali sospette reazioni avverse. Queste iniziative contribuiscono a mantenere alto il trend di segnalazione da parte degli operatori sanitari e della popolazione^{6,7}.** Il tema della sicurezza

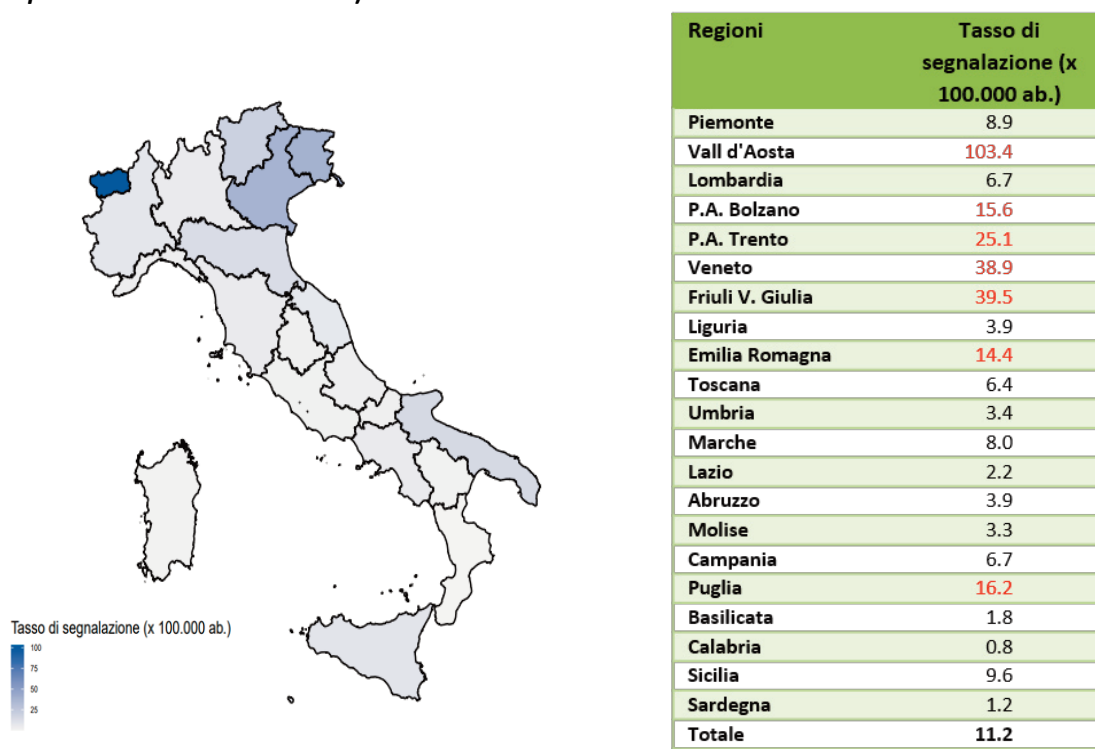
⁶ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/%E2%80%99Cprevenire-proteggere-immunizzare%E2%80%99D-settimana-europea-dell%E2%80%9999immunizzazione-2019>

⁷ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/al-terza-la-campagna-social-internazionale-sulla-segnalazione-di-sospette-reazione-avverse-a>

dei vaccini, e dei farmaci in genere, è inoltre parte centrale dei **progetti di farmacovigilanza attiva**, finanziati periodicamente da AIFA. Questa particolare attenzione alla vaccinovigilanza comporta che l'Italia sia tra i primi paesi a livello europeo e mondiale a contribuire alle attività globali di farmacovigilanza e vaccinovigilanza, per il numero di segnalazioni e per la completezza della documentazione clinica^{8,9}.

Il successo di tali iniziative è evidenziabile analizzando la distribuzione del tasso regionale di segnalazioni per 100.000 abitanti (fonte ISTAT 2019, Figura 6), riportato anche per tipologia di segnalatore (Tabella 2). A titolo di esempio, l'elevato tasso di segnalazione osservato in Val d'Aosta, Puglia e Friuli Venezia Giulia è riconducibile a progetti di farmacovigilanza attiva, sebbene la variabilità regionale esistente metta in luce la necessità di aumentare gli sforzi di sensibilizzazione alla segnalazione soprattutto nei territori meno ricettivi, tramite attività capillari sul territorio.

Figura 6. Tassi regionali di segnalazione per 100.000 abitanti (in rosso sono riportate i tassi regionali superiori alla media nazionale)



⁸ Rapporto annuale 2017-2018 Vigibase, Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala - UMC dell'Organizzazione Mondiale della Sanità <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/annual-report-2018-web/page/1>

⁹ Bervall T et al. vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. Drug Saf (2014) 37:65-77

Tabella 2. Tassi regionali di segnalazione 2019 per tipologia di segnalatore

Regioni	Medico	Farmacista	Altro op san	Cittadino	Totali
Piemonte	5,4	2,3	0,5	0,6	8,8
Valle d'Aosta	2,4	40,4	1,6	58,6	103,0
Lombardia	5,2	0,5	0,5	0,5	6,7
P.A. Bolzano	13,5	0,0	2,1	0,2	15,7
P.A. Trento	7,0	0,0	15,6	2,6	25,2
Veneto	12,7	0,1	25,3	0,8	38,9
Friuli V. Giulia	9,4	0,2	28,0	2,0	39,5
Liguria	3,0	0,1	0,2	0,6	3,9
Emilia Romagna	11,9	0,1	1,2	1,2	14,4
Toscana	5,0	0,0	0,8	0,6	6,4
Umbria	2,8	0,1	0,0	0,5	3,4
Marche	7,2	0,1	0,1	0,6	8,0
Lazio	1,4	0,0	0,1	0,7	2,2
Abruzzo	1,5	1,8	0,2	0,4	3,9
Molise	1,9	0,3	0,0	1,0	3,2
Campania	1,9	0,1	4,5	0,2	6,7
Puglia	3,2	11,9	0,5	0,5	16,2
Basilicata	1,2	0,0	0,2	0,4	1,8
Calabria	0,7	0,0	0,0	0,1	0,8
Sicilia	8,1	0,2	1,1	0,2	9,5
Sardegna	0,6	0,1	0,1	0,4	1,2
Totale*	5,5	1,2	3,6	0,8	11,2
Nord	7,9	0,8	6,5	1,1	16,2
Centro	3,4	0,0	0,3	0,6	4,3
Sud e Isole	3,4	2,5	1,7	0,3	7,9

*107 schede non riportano la Regione di provenienza e sono state inserite solo nel calcolo del tasso totale

Si ricorda che, dopo l'adeguamento della RNF al database europeo Eudravigilance (novembre 2017), le categorie "specialista", "medico ospedaliero", "medico di medicina generale" e "pediatra di libera scelta" sono indicate come "medico" e le categorie "infermiere", "assistente sanitario" e "altre figure professionali di area medica" come "altro operatore sanitario". In termini percentuali, complessivamente le segnalazioni provengono da medici (49,5%), personale sanitario non medico (32,4%), farmacisti (10,9%) e cittadini/pazienti (7,1%).

In termini generali, il trend dell'andamento delle segnalazioni per fonte nel 2019 è in linea con quanto osservato nel 2018, confermando il ruolo prevalente degli operatori sanitari nella segnalazione di sospetta reazione avversa.

Come illustrato in tabella 3, circa il 73% delle segnalazioni (n. 4.856) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, fascia d'età nella quale ricade la maggior parte delle vaccinazioni primarie e i successivi richiami (59% nella fascia di età 1 mese - 1 anno), il 6% gli adolescenti (n. 401), il 13% gli adulti (n. 844) e l'8% gli ultrasessantacinquenni (n. 510). In 150 segnalazioni circa, le informazioni relative a sesso e/o età non erano presenti.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia di età e sesso

Fascia di età	Totale [^]		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	3.871	58,6	1.999	62,5	1.872	54,8
2 - 11 anni	985	14,9	545	17,0	440	12,9
12 - 17 anni	401	6,1	210	6,6	191	5,6
18 - 64 anni	844	12,8	287	9,0	557	16,3
≥65 anni	510	7,7	157	4,9	353	10,3
Totale	6.611	100	3.198	100	3.413	100

[^] 146 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Negli adulti, la percentuale di segnalazioni per soggetti femminili è circa il doppio di quella per il sesso maschile. Questo dato, in linea con quanto osservato anche in altri paesi e con i dati raccolti negli anni passati, è in parte attribuibile alle vaccinazioni HPV e anti-influenzale, in maggior misura somministrate rispettivamente ad adolescenti e donne anziane e in parte alla maggiore attenzione delle donne al proprio stato di salute, che comporta anche una maggiore attitudine alla segnalazione (osservata anche per le reazioni avverse ai farmaci). Nella tabella 4 è riportato l'andamento delle segnalazioni inserite nel 2019 per anno di insorgenza della reazione e per gravità (per la definizione di gravità ed esito vedere nota metodologica introduttiva).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per anno di insorgenza e gravità

Anno	Non gravi	Gravi (%)	Non definite	Totale
≤2005	2	3 (60,0%)	0	5
2006	2	-	0	2
2007	1	3 (75,0%)	0	4
2008	1	1 (50,0%)	0	2
2009	1	2 (50,0%)	1	4
2010	2	-	0	2
2011	1	6 (85,7%)	0	7
2012	2	2 (50,0%)	0	4
2013	2	5 (71,4%)	0	7
2014	5	11 (68,8%)	0	16
2015	9	4 (30,8%)	0	13
2016	62	16 (20,5%)	0	78
2017	145	33 (18,5%)	0	178
2018	801	213 (20,9%)	3	1.017
2019	4.290	969 (18,4%)	11	5.270
ND	113	34 (23,0%)	1	148
Totale	5.439	1302 (19,3%)	16	6.757

Nel complesso, indipendentemente dal nesso di causalità, l'80,5% delle segnalazioni inserite per tutti i vaccini è stato classificato come "non grave" e il 19,3% come "grave", in linea con gli anni precedenti. La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa insorte prima del 2019 si è verificata nel 2018 (n. 1.017 su 1.339, 76%).

Circa il 23% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa grave inserite in RNF (n. 299 segnalazioni) si riferisce a eventi verificatisi prima del 2019. Di queste, circa il 30% riguarda sospette reazioni avverse insorte negli anni precedenti al 2018. Nonostante le richieste di precisazioni e ulteriori informazioni da parte di AIFA e dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza, la maggior parte di queste segnalazioni è molto povera di informazioni e quindi spesso non valutabile (inclassificabile in base all'algoritmo OMS).

A tal proposito è importante ricordare che le informazioni sulla scheda devono essere quanto più complete possibile, sia al momento della segnalazione che durante il follow up.

È fondamentale, inoltre, la disponibilità dei segnalatori a fornire ulteriori informazioni su richiesta dei responsabili di farmacovigilanza. L'ulteriore documentazione clinica, opportunamente anonimizzata, i dati relativi a eventuali accertamenti diagnostici effettuati dopo la segnalazione e le informazioni successive sull'esito delle sospette reazioni avverse sono molto importanti ai fini di una corretta interpretazione del caso e della valutazione del nesso di causalità.

Capitolo 2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino

Nella tabella 5 si può osservare la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino e gravità. Per ogni vaccino è riportato il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nel 2019 e il numero di segnalazioni insorte nel 2019.

Nei paragrafi successivi è approfondita l'analisi per ogni singola tipologia di vaccino.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2019 per tipo di vaccino e gravità

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Esavalenti (DTP, Hib, IPV, HBV)					
Inserite 2019	873	207	2	3	1.085
Insorte 2019	643	132	2	2	779
Pentavalenti (DTaP, Hib, IPV)					
Inserite 2019	3	-	-	1	4
Insorte 2019	2	-	-	-	2
Pentavalenti (DTaP, Hib, HBV)					
Inserite 2019	-	2	-	-	2
Tettravalenti (DTaP, IPV)					
Inserite 2019	295	51	-	3	349
Insorte 2019	252	42	-	2	296
Trivalenti (DTaP)					
Inserite 2019	210	28	-	-	238
Insorte 2019	189	24	-	-	213
Trivalenti (DT-IPV)					
Inserite 2019	4	-	-	-	4
Insorte 2019	3	-	-	-	3
Bivalenti (DT)					
Inserite 2019	48	6	-	-	54
Insorte 2019	41	6	-	-	47
Monovalenti tetanici					
Inserite 2019	50	7	-	-	57
Insorte 2019	35	6	-	-	41
Monovalenti Haemophilus influenzae B					
Inserite 2019	16	3	-	-	19
Insorte 2019	15	3	-	-	18
Monovalenti epatite B					
Inserite 2019	44	8	-	1	53
Insorte 2019	36	7	-	1	44
Monovalenti epatite A					
Inserite 2019	45	14	-	-	59
Insorte 2019	32	14	-	-	46
Monovalenti IPV					

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Inserite 2019	6	1	-	-	7
Insorte 2019	5	1	-	-	6
Monovalenti OPV					
Inserite 2019	-	2	-	-	2
Insorte 2019	-	-	-	-	-
MPR					
Inserite 2019	334	107	-	1	442
Insorte 2019	273	65	-	-	338
MPRV					
Inserite 2019	520	282	-	-	802
Insorte 2019	398	222	-	-	620
Monovalenti Varicella					
Inserite 2019	92	23	-	-	115
Insorte 2019	78	19	-	-	97
Monovalenti Morbillo					
Inserite 2019	3	-	-	-	3
Insorte 2019	3	-	-	-	3
Bivalenti Morbillo-Parotite					
Inserite 2019	1	-	-	-	1
Insorte 2019	1	-	-	-	1
Anti-pneumococcici					
Inserite 2019	899	183	4	4	1.090
Insorte 2019	712	135	4	3	854
Anti-meningococcici					
Inserite 2019	2.151	407	1	4	2.563
Insorte 2019	1.699	316	1	2	2.018
HPV					
Inserite 2019	232	50	2	2	286
Insorte 2019	175	34	-	2	211
Rotavirus					
Inserite 2019	508	115	1	2	626
Insorte 2019	439	96	1	1	537
Tifo					
Inserite 2019	27	8	-	-	35
Insorte 2019	23	8	-	-	31
Febbre gialla					
Inserite 2019	20	6	-	-	26
Insorte 2019	17	6	-	-	23
Rabbia					
Inserite 2019	7	1	-	-	8
Insorte 2019	6	1	-	-	7

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Encefalite					
Inserite 2019	44	3	-	-	47
Insorte 2019	35	3	-	-	38
Colera					
Inserite 2019	4	-	-	1	5
Insorte 2019	4	-	-	1	5
Herpes zoster					
Inserite 2019	80	7	-	-	87
Insorte 2019	72	5	-	-	77
Influenza					
Inserite 2019	316	100	9	1	426
Insorte 2019	223	67	7	1	298

2.1 VACCINI ESAVALENTI

Nel 2019 sono state inserite 1.085 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, in diminuzione dell'11% rispetto all'anno precedente. Le segnalazioni si riferiscono principalmente a tre vaccini: Infanrix Hexa (n. 497, 46% del totale), Hexyon (n. 385, 35%) e Vaxelis (n. 136, 13%) (Tabella 6). Il nome commerciale del prodotto non è riportato in 67 segnalazioni (6%). Le differenze osservate fra i tre vaccini dipendono principalmente dalla diversa esposizione, cioè da differenze nel numero di dosi somministrate dei diversi prodotti, in linea con quanto già osservato nel 2018.

Tabella 6. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

	N.	% gravi
Infanrix Hexa	497	17,9
Hexyon	385	23,4
Vaxelis	136	12,5
senza nome commerciale	67	19,4
Totale	1.085	19,3

Come atteso in base al calendario vaccinale, la quasi totalità delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (90%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (75%, n. 810), in particolare il vaccino anti-pneumococco polisaccaridico coniugato (678 segnalazioni).

In 275 segnalazioni (25%) viene riportato l'esavalente come unico vaccino utilizzato. In 12 segnalazioni (1,1%) non è riportata l'età o il sesso del paziente. L'80,5% (n. 873) delle sospette reazioni avverse inserite riporta reazioni avverse non gravi e il 19,3% (n. 209) gravi. La gravità non è indicata in 3 segnalazioni (0,2%).

Le sospette reazioni avverse più segnalate sono riportate in figura 7.

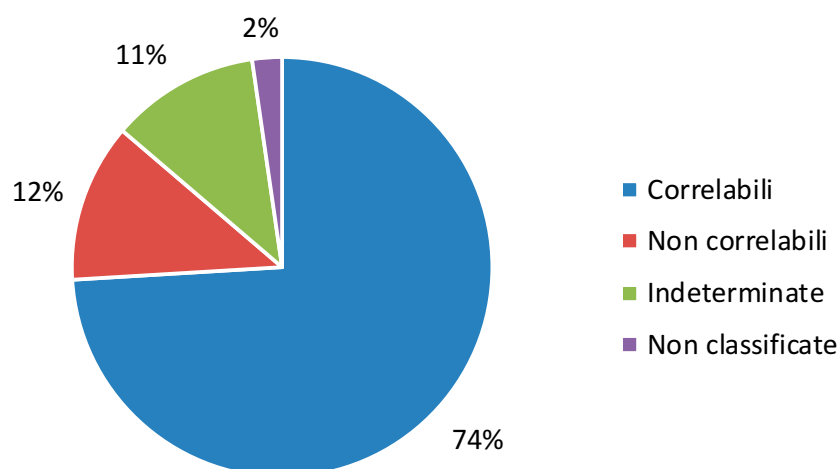
Figura 7. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 1.085) per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 779 (71,8%), di cui 643 (83%) definite come non gravi e 134 (123%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 32,1 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). 280 casi (25,8%) si sono verificati negli anni precedenti e 26 (2,4%) non riportano la data della reazione avversa.

La distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi insorte nel 2019 è riportata in figura 8. Sul totale di 134 reazioni gravi, 100 sono risultate correlabili alla vaccinazione (74%), 16 non correlabili (12%), 15 indeterminate (11%) e 3 non classificabili (2%). Il tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili è stato di 4,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Di queste, il 78% riporta come esito la “risoluzione completa” dell’evento, il 16% “miglioramento”, il 3% “non ancora guarito” e il 3% “non disponibile”.

Figura 8. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 134)



Due segnalazioni di reazione avversa grave a vaccino esavalente riportano come esito il decesso; tuttavia, sulla base delle informazioni fornite e al momento disponibili, è risultato non correlato alla vaccinazione. Nel dettaglio, il primo caso (segnalazione spontanea) è relativo a un paziente di 2 mesi e di sesso maschile, vaccinato con esavalente, anti-pneumococcico e anti-rotavirus, rinvenuto nella notte in arresto cardiocircolatorio con liquido bianco in bocca che farebbe ipotizzare una morte da soffocamento *ab ingestiis*. L'esito dell'autopsia eseguita nell'ambito delle indagini giudiziarie ha determinato invece un quadro di polmonite interstiziale linfocitaria. La diagnosi dell'autopsia è stata di SUID (Sudden Unexpected Infant Death), associata sia alla posizione su un fianco del neonato che al processo infiammatorio in atto. Il nesso di causalità con le vaccinazioni è risultato non correlabile. Il secondo caso (segnalazione spontanea) è relativo a un paziente di 5 mesi, vaccinato con esavalente e anti-pneumococcico assieme alla sua gemella. La mattina successiva alla vaccinazione il paziente era stato ritrovato esanime in culla per arresto cardiocircolatorio in sospetta sepsi. L'esito dell'autopsia non è ancora stato reso noto a causa del segreto istruttorio. Dalle informazioni di follow up, risulta che la gemella del paziente a cui si riferisce la segnalazione è risultata affetta da infezione antecedente alla vaccinazione. Sulla base degli elementi disponibili il nesso di causalità è risultato non correlabile. Nella figura 9, è riportata la distribuzione per termine preferito delle 100 segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2019 per i vaccini esavalenti.

Figura 9. Vaccini esavalenti: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 (n. 100); (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Nella tabella 7 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino esavalente.

Tabella 7. Vaccini esavalenti: tasso di segnalazione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019, per 100.000 dosi somministrate

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	2,1
febbre	0,6
diarrea	0,5
reazione cutanea generalizzata	0,5
nausea e vomito	0,5
convulsioni febbrili	0,4
iporeattività	0,3
reazione locale	0,3
reazione cutanea vasomotoria	0,3
pianto	0,2

2.2 VACCINI TRI, TETRA, PENTAVALENTI

Le segnalazioni di reazioni avverse a seguito della somministrazione di vaccini tri, tetra e pentavalenti contro DTaP, IPV, HBV e Hib inserite nel 2019 sono state 595 (Tabella 8). I vaccini tetravalente (DTaP-IPV) e trivalente (DTaP¹⁰) sono stati quelli con maggior numero di segnalazioni (349 e 238 rispettivamente), in linea con un loro maggiore utilizzo per i richiami a 5-6 anni e a 14-15 anni o per il recupero vaccinale nei soggetti che hanno ritardato la vaccinazione.

Tabella 8. Vaccini tri, tetra e pentavalenti con DTP e IPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

	N.	% gravi
Pentavalente (DTaP, Hib, IPV)	4	0,0
Tetravalente (DTaP, IPV)	349	14,6
Trivalente (DTaP)	238	11,8
Trivalente (DT, IPV)	4	0,0

Complessivamente, sono state inserite 4 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini pentavalenti DTaP-Hib-IPV (2 casi insorti nel 2018), tutte non gravi. Inoltre sono state inserite 4 segnalazioni per i vaccini trivalenti DT-IPV (1 insorta nel 2018), tutte non gravi.

Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV)

Le segnalazioni per vaccino tetravalente DTaP-IPV inserite nel 2019 sono state 349, di cui 205 (58,7%) relative ai vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 126 (36,1%) al vaccino Tetravac e 18 (5,2%) non riportano il nome commerciale. Tali differenze fra i tre vaccini dipendono dall'esposizione, significativamente più alta per Polioboostrix e Polioinfanrix.

¹⁰ La sigla DTaP riferita ai trivalenti non tiene conto del contenuto antigenico, quindi comprende sia le formulazioni pediatriche (DTaP propriamente dette) che le formulazioni dell'adulto (comunemente indicate con la sigla TdaP).

La quasi totalità delle segnalazioni (335, pari al 97,4%) si riferisce alla popolazione pediatrica, in particolare alla fascia di età tra 2 e 11 anni (Tabella 9). In 5 segnalazioni non sono riportati l'età o il sesso del paziente.

Tabella 9. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso.

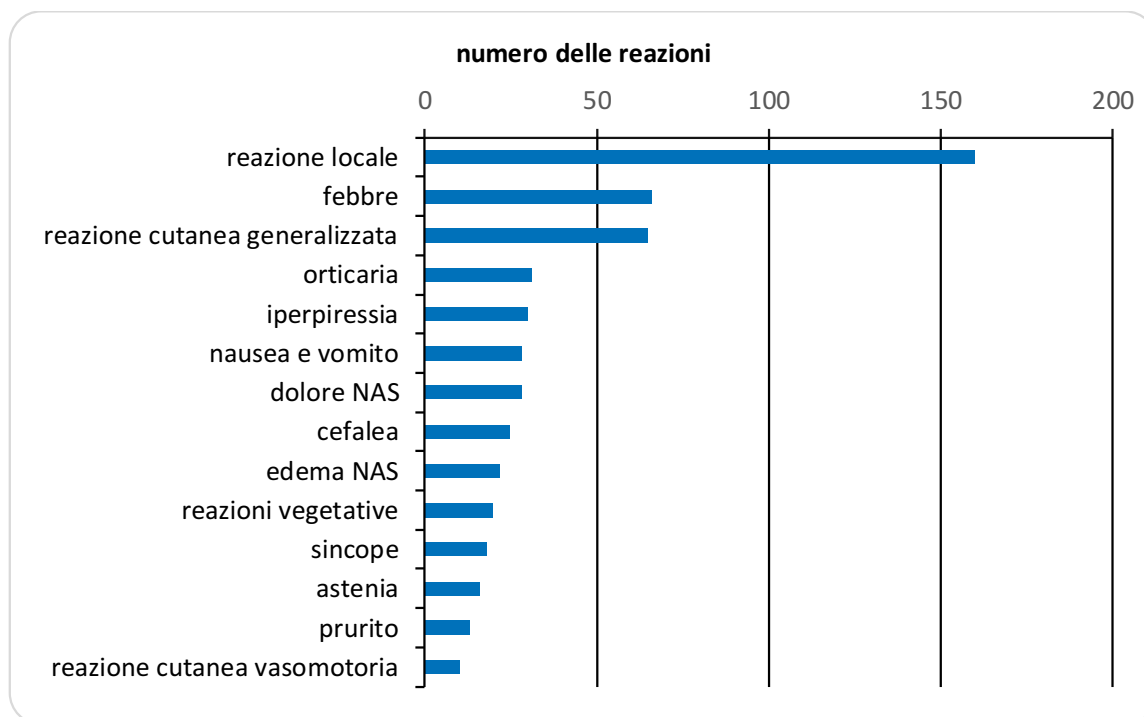
Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	3 (2,1)	5 (2,5)	8
2-11	100 (68,5)	139 (70,2)	239
12-17	38 (26,0)	50 (25,3)	88
≥18	5 (3,4)	4 (2,0)	9
Totale	146 (100)	198 (100)	344

[^] 5 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 51 (14,6%), di cui 33 (16,1%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 14 (11,1%) dopo vaccinazione con Tetravac e 4 dopo somministrazione di altri vaccini tetravalenti o segnalate per principio attivo. L'84,5% delle schede (n. 295) riporta reazioni avverse non gravi. Gli eventi insorti nel 2019 sono 296 (84,8%), di cui 252 (85,1%) definiti come non gravi e 42 (14,2%) come gravi (in 2 schede la gravità non è stata definita), con un tasso di segnalazione di 19 ogni 100.000 dosi somministrate. Le rimanenti 53 schede si riferiscono a casi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa.

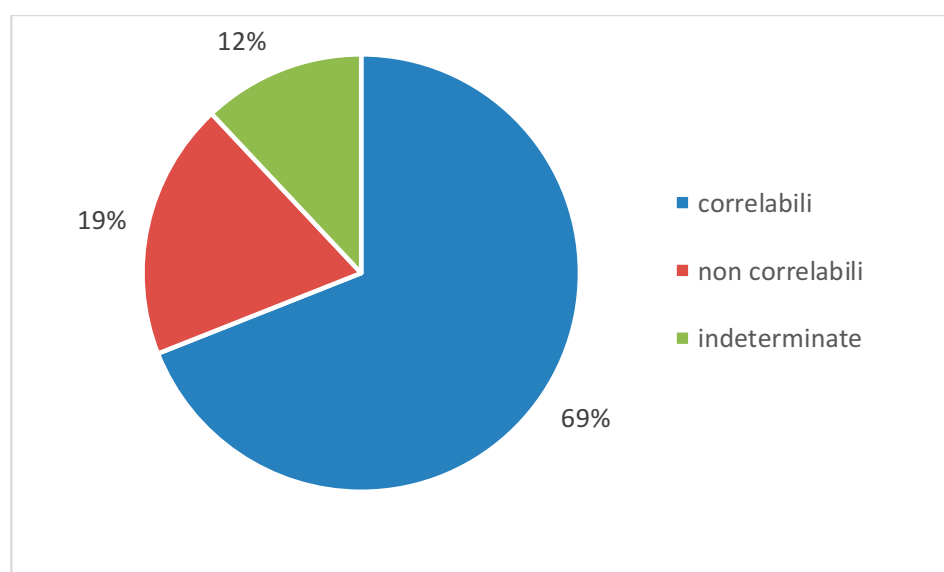
Nella figura 10 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini tetravalenti DTaP-IPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 10. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 349) per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 11 è riportata la distribuzione delle 42 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi insorti nell'anno 2019 per i vaccini tetravalenti, in base al nesso di causalità.

Figura 11. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019 per nesso di causalità (n. 42)



Le segnalazioni risultate correlabili alla vaccinazione sono 29 (69%), con un tasso di segnalazione di 1,9 ogni 100.000 dosi somministrate, mentre 8 segnalazioni (19%) sono non correlabili e 5 (12%) indeterminate. L'esito delle 29 reazioni gravi correlabili ai vaccini DTaP-IPV è "risoluzione completa" in 21 casi (72,4%), "miglioramento" in 3 casi (10,3%), "risoluzione con postumi" in un caso (3,4%) e "non ancora guarito" in un caso (3,4%). Nei rimanenti 3 casi l'esito non è disponibile (10,3%).

Nella figura 12 è riportata la distribuzione delle 29 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi e correlabili inserite e insorte nel 2019 per i vaccini tetravalenti in base al sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 12. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi e correlabili, inserite e insorte nel 2019, per tipo di reazione (n. 29)



Nella tabella 10 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con i vaccini tetravalenti DTaP, IPV.

Tabella 10. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini tetravalenti DTaP, IPV, inserite e insorte nel 2019 (n. 29)

Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	0,8
reazioni locale	0,4
nausea e vomito	0,4
sincope	0,2
cefalea	0,2
reazione cutanea generalizzata	0,2

Vaccini trivalenti (DTaP)

Le segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini trivalenti DTaP sono state 238, di cui 28 gravi (11,8%) e 210 non gravi (88,2%). Il 44% delle segnalazioni sono riferite al vaccino Boostrix [n. 107 in totale, di cui 8 gravi (7,5%)], maggiormente utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti. Un numero minore di schede si riferiscono al vaccino Infanrix [43 segnalazioni di cui 12 gravi (27,9%)], indicato fra i 15 mesi e i 6 anni, e ai vaccini Triaxis [38 segnalazioni di cui 2 gravi (5,3%)] e Tribaccine [19 segnalazioni di cui 1 grave (5,3%)] utilizzati nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti. Il nome commerciale non è stato riportato nelle rimanenti 31 schede.

Tabella 11. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia (anni)	d'età	N. segnalazioni (%)^		
		Femmine	Maschi	Totale
<2		14 (9,7)	17 (19,3)	31
2-11		11 (7,6)	15 (17,0)	26
12-17		3 (2,1)	2 (2,3)	5
≥18		117 (80,7)	54 (61,4)	171
Totale		145 (100)	88 (100)	233

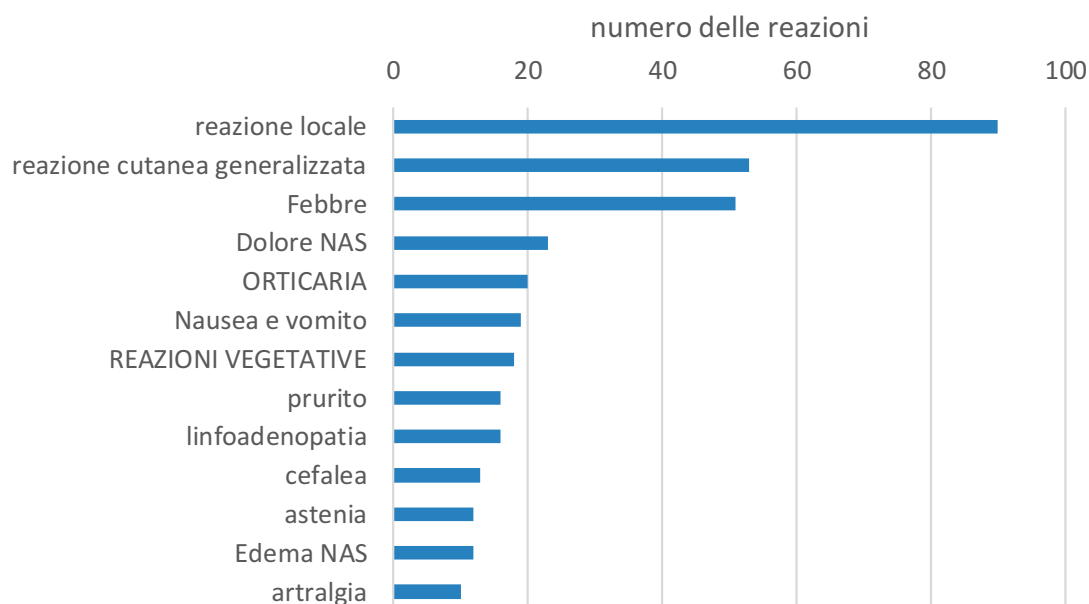
[^] 5 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nel 39% delle 28 segnalazioni gravi il vaccino trivalente è stato co-somministrato con altri vaccini: in 4 casi con i vaccini contro il rotavirus e anti-pneumococco, in 4 casi con un vaccino anti-pneumococco, in 2 casi con i vaccini per epatite A e tifo e in 1 caso con il vaccino anti-meningococco ACW135Y coniugato.

Complessivamente, 213 segnalazioni riportano eventi insorti nel 2019 (89,5%), con un tasso di segnalazione di 29,3 ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità. L'88,7% (n. 189) delle segnalazioni insorte nel 2019 sono state definite come non gravi e l'11,3% (n. 24) come gravi. Le segnalazioni che si riferiscono a eventi verificatisi negli anni precedenti sono 22 e 3 non riportano la data di insorgenza della reazione avversa.

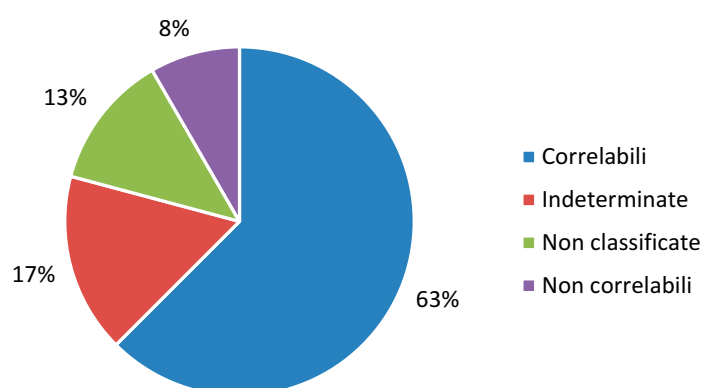
Nella figura 13 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle segnalazioni inserite e insorte nel 2019 per i vaccini trivalenti DTaP, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 13. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite n. 213 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 14 è riportata la distribuzione delle 24 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base alla valutazione del nesso di causalità.

Figura 14. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione per nesso di causalità delle sospette reazioni avverse gravi, inserite e insorte, nel 2019 (n. 24)



Sul totale di 24 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti DTaP insorte nel 2019, 15 sono risultate correlabili alla vaccinazione (63%), con un tasso di segnalazione di 2,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate, laddove 2 casi sono risultati non correlabili (8%), 4

indeterminati (17%) e 3 non classificabili (13%). L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era risoluzione completa in 9 casi (60%), miglioramento in 4 casi (26,7%), non ancora guarito in 2 casi (13,3%).

Nella tabella 12 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali segni e/o sintomi riportati più frequentemente come reazioni avverse gravi correlabili.

Tabella 12. tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini trivalenti (DTaP), inserite e insorte nel 2019 (n. 15)

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
reazione cutanea generalizzata	0,5
sincope	0,5
reazione locale	0,4
febbre	0,3

2.3 VACCINI ANTI-PNEUMOCOCCICI

In Italia sono disponibili due tipologie di vaccini anti-pneumococcici: i vaccini coniugati (10-valente e 13-valente) e i vaccini non coniugati (23-valente).

Nel 2019 sono state inserite 1.090 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini anti-pneumococcici, con una riduzione del 7,2% rispetto al 2018. Queste segnalazioni si riferiscono prevalentemente al vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente (n. 886) e in minor misura al vaccino anti-pneumococcico non coniugato 23-valente (n. 186) e coniugato 10-valente (n. 18), come atteso in base alla diversa esposizione (Tabella 13).

Tabella 13. Vaccini anti-pneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

		N.	% gravi
Vaccino anti-pneumococcico coniugato	13-valente	886	18,7
	10-valente	18	22,2
Vaccino anti-pneumococcico non coniugato	23-valente	186	9,1
	Totale	1.090	17,2

Il 71% di queste segnalazioni (in larga misura 13-valente) si riferisce a bambini sotto i due anni di età, con una maggiore frequenza nei maschi (Tabella 14). Le segnalazioni relative al vaccino 23-valente riguardano invece prevalentemente la popolazione adulta (84%) e di sesso femminile (65%): il 55% dei pazienti coinvolti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni. La distribuzione per età riflette la diversa raccomandazione delle due tipologie di vaccini anti-pneumococcici nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Tabella 14. Vaccini anti-pneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%) [^]		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	361 (62,3)	398 (81,2)	759
2-11	5 (0,9)	9 (1,8)	14
12-17	1 (0,2)	1 (0,2)	2
≥18	212 (36,6)	82 (16,7)	294
Totale	579 (100)	490 (100)	1.069

[^] 21 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Vaccini coniugati

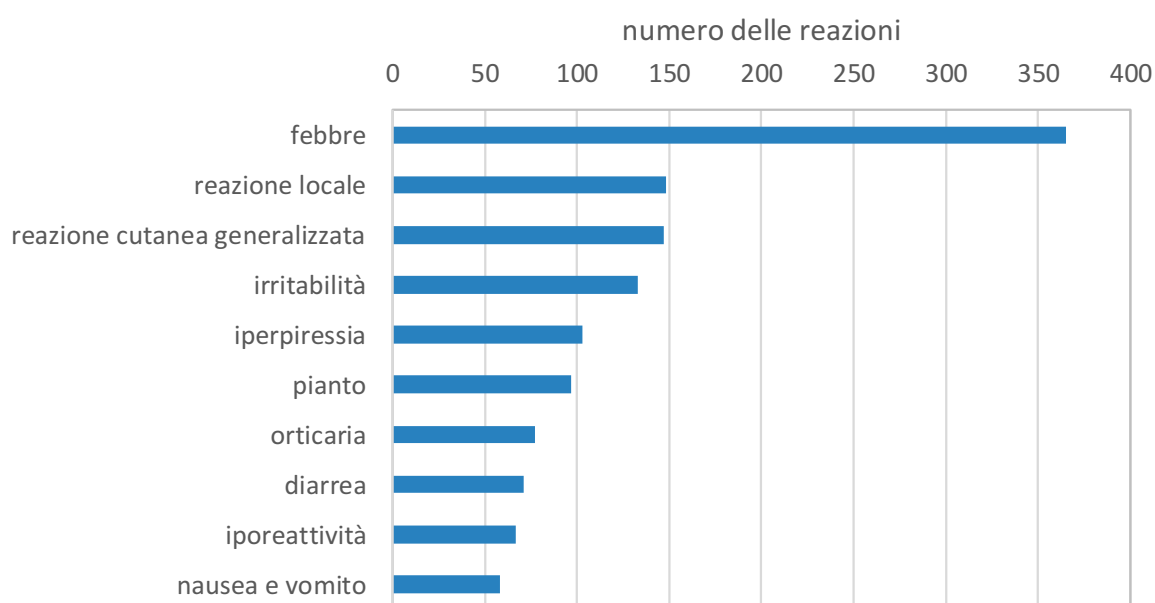
Il totale delle segnalazioni inserite nel 2019 relative ai vaccini pneumococcici coniugati è stato pari a 904; la maggior parte delle segnalazioni (85,7%) si riferisce alla somministrazione contemporanea attesa in base al calendario vaccinale di altri vaccini (soprattutto esavalente e anti-rotavirus).

L'81% (n. 732) delle segnalazioni riporta eventi avversi non gravi e il 18,8% (n. 170) gravi. La gravità non è indicata in 2 segnalazioni (0,2%).

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono 688 (76,1%), di cui 562 (81,7%) definite come non gravi, 124 (18%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 44,6 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino), e 2 non definite. Il 22% delle segnalazioni (n. 209) si riferisce a eventi insorti negli anni precedenti e 18 segnalazioni non riportano la data della reazione avversa.

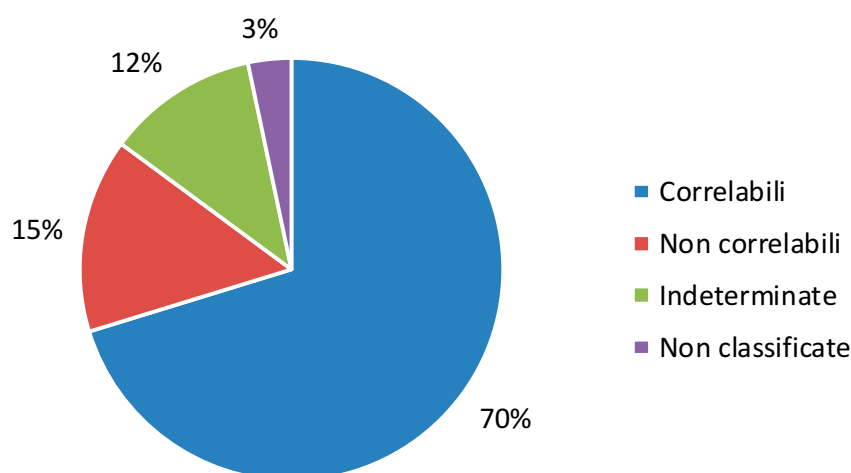
Nella figura 15 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2019 per i vaccini anti-pneumococcici coniugati, in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 15. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 904) nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Nella figura 16 è riportata la distribuzione in base al nesso di causalità delle 124 segnalazioni gravi ai vaccini anti-pneumococcici coniugati, insorte nel 2019.

Figura 16. Vaccini pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 124)



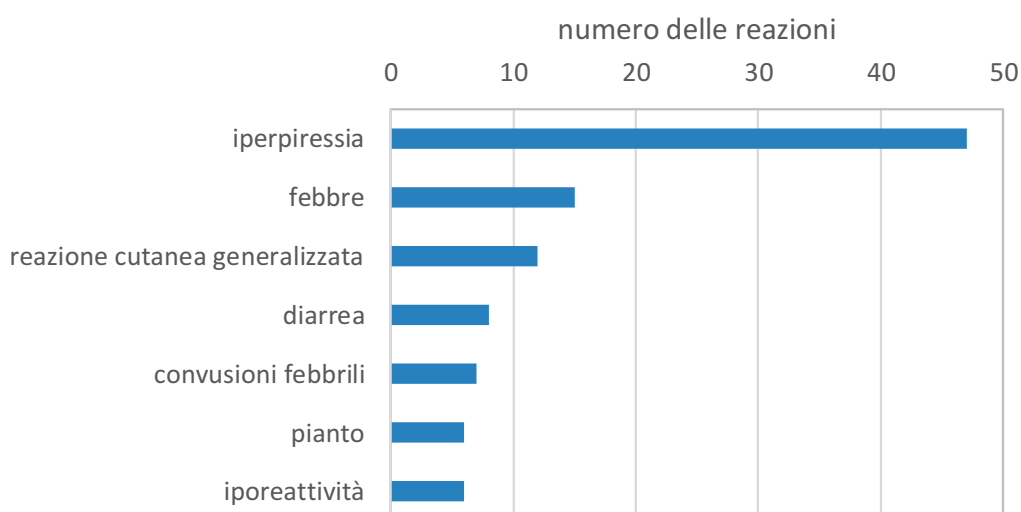
Sul totale di 124 reazioni gravi, 87 sono risultate correlabili alla vaccinazione (70%), 18 non correlabili (15%), 15 indeterminate (12%) e 4 non classificabili (3%) (Figura 16), con un tasso di segnalazione per le gravi correlabili di 5,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Delle 87 reazioni gravi correlabili, l'87,4% riporta come esito la risoluzione completa dell'evento, l'8% "miglioramento", il 3,4% "non ancora guarito" (3,5%) e l'1,1% "non disponibile".

Si sono verificati tre casi di reazione avversa grave con esito decesso, a seguito di somministrazione di vaccino anti-pneumococcico coniugato, nessuno dei quali correlato causalmente alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. I primi due casi coincidono con quelli che sono stati già descritti nella sezione relativa ai vaccini esavalenti in quanto si tratta delle stesse segnalazioni riferite a vaccini co-somministrati. Il terzo caso (segnalazione da studio non interventistico) riguarda un soggetto di sesso femminile di 77 anni affetto da pluripatologie (diabete mellito e ipertensione arteriosa con danno d'organo cardiaco, insufficienza renale e vasculopatia cerebrale ischemica). La vaccinazione anti-pneumococcica è stata concordata dagli specialisti cardiologo e nefrologo in relazione all'aumentato rischio di infezioni respiratorie da pneumococco e relative complicanze. Tre giorni dopo la vaccinazione, la paziente veniva ricoverata per lipotimia e peggioramento

della funzione renale e tre giorni dopo il ricovero si verificava il decesso. In base alle informazioni ottenute, la reazione avversa e l'esito sono risultati non correlabili alla vaccinazione.

Nella figura 17 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 87 segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con anti-pneumococco coniugato inserite e insorte nel 2019.

Figura 17. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni correlabili gravi, inserite e insorte nel 2019 (n. 87)



Nella tabella 15 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali PT delle reazioni avverse gravi correlabili riportate con maggiore frequenza.

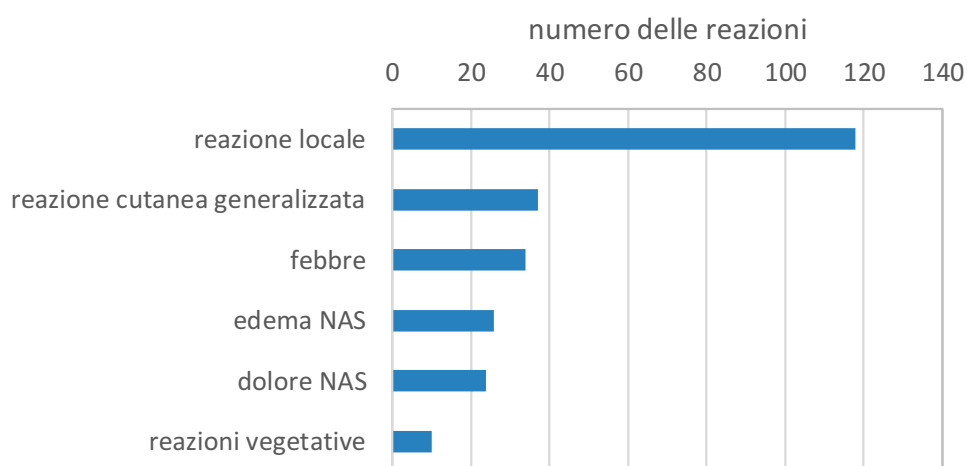
Tabella 15. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini anti-pneumococcici coniugati, inserite e insorte nel 2019 (n. 87)

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	3,0
febbre	1,0
reazione cutanea generalizzata	0,8
diarrea	0,5
convulsioni febbrili	0,5
pianto	0,4
iporeattività	0,4

Vaccini non coniugati

Complessivamente, sono state inserite in rete 186 segnalazioni a vaccino anti-pneumococcico non coniugato, di cui l'89,8% definite come non gravi (n. 167), il 9,1% gravi (n. 17) e 2 non definite. Nella figura 18 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2019 per i vaccini anti-pneumococcici non coniugati in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 18. Vaccini anti-pneumococcici non coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 186) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono 166 (89,2%), di cui 150 definite come non gravi (90,4%), 15 come gravi (9,0%) e 2 non definite. Il tasso di segnalazione è pari a 204,7 per 100.000 dosi somministrate. Diciassette casi si riferiscono a eventi insorti negli anni precedenti e 3 non riportano la data della reazione avversa.

Una segnalazione di reazione avversa grave a vaccino pneumococcico non coniugato riporta come esito decesso, che è risultato non correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. Nel dettaglio, la segnalazione spontanea è relativa a una paziente di 94 anni, affetta da BPCO con frequenti riacutizzazioni, cardiopatia in labile compenso, demenza scompensata. Dopo due giorni dalla vaccinazione con anti-pneumococcico non coniugato e anti-influenzale, la paziente è deceduta durante il sonno. Sulla base degli elementi clinici disponibili, il nesso di casualità con la vaccinazione è risultato non correlabile.

Su 15 segnalazioni gravi ai vaccini anti-pneumococcici non coniugati, insorte nel 2019, 10 si riferiscono a eventi correlabili alla vaccinazione (66,7%). Il tasso di segnalazione per le gravi correlabili è di 12,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Nessun evento è stato segnalato più di cinque volte in tali segnalazioni, che sono prevalentemente legate a reazioni locali, iperpiressia e reazioni correlate all'ansia da vaccinazione.

2.4 VACCINI ANTI-MENINGOCOCCICI

I vaccini anti-meningococcici (Men B, Men C, Men ACW₁₃₅Y) sono indicati per l'immunizzazione primaria contro l'infezione meningococcica invasiva causata dal sierotipo contenuto nel vaccino.

Nel 2019 sono state inserite 2.563 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-meningococcici, con un aumento del 2,4% rispetto al 2018 (Tabella 16). L'81,6% delle segnalazioni riguarda il tipo B, il 13,3% il tipo ACW₁₃₅Y e il 4,4% il tipo C. In 75 segnalazioni (2,9%) non era riportato il nome commerciale del prodotto.

Tabella 16. Vaccini anti-meningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccino	N.	% gravi
Anti-meningococco B	2.092	14,2
Bexsero	1.861	14,0
Trumenba	187	16,0
Senza nome commerciale	44	15,9
Anti-meningococco C	114	30,7
Menjugate	75	34,7
Neisvac-C	10	40,0
Senza nome commerciale	31	19,4
Anti-meningococco ACW₁₃₅Y	340	22,1
Nimenrix	216	25,9
Menveo	122	11,5
Mencevax	2	0,0
Anti-meningococcici cosomministrati	14	35,7
Anti-meningococco B + ACW ₁₃₅ Y	14	35,7
Totale	2.563	15,9

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 408 (15,9%). La percentuale di reazioni classificate come gravi varia tra le diverse tipologie di vaccino, passando dal 14,2% del Men B al 30,7% del Men C. Nell'84% dei casi il vaccino contro il meningococco era l'unico somministrato. In 14 segnalazioni (1%) sono indicati più vaccini anti-meningococcici.

L'87,2% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda bambini fino a 11 anni di età e solo il 4,7% adulti. L'età non è

riportata in 54 segnalazioni (2,1%). Non si osservano sostanziali differenze per genere, ad eccezione della fascia di età tra 12 e 17 anni, dove si osserva una maggiore prevalenza nei maschi, e della fascia d'età superiore ai 18 anni, dove prevale il sesso femminile (Tabella 17).

Tabella 17. Vaccini anti-meningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	923 (75,9)	979 (75,7)	1.902
2-11	134 (11,0)	153 (11,8)	287
12-17	92 (7,6)	111 (8,6)	203
≥18	67 (5,5)	50 (3,9)	117
Totale	1.216 (100)	1.293 (100)	2.509

^ 54 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite per i vaccini anti-meningococcici, 2.018 schede riportano eventi insorti nel 2019 (78,7%), 481 negli anni precedenti (18,7%) e 64 non riportano la data della reazione avversa (2,5%). Delle sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2019, 1.698 sono state definite come non gravi (84,1%), 317 come gravi (15,7%) e 2 non definite.

Vaccino anti-meningococco B ricombinante DNA componente, adsorbito.

Nel 2019 sono state inserite complessivamente 2.092 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 1.793 non gravi (85,7%), 297 gravi (14,2%) e 2 con gravità non definita (0,1%). Il 79,2% delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni, come atteso in base al calendario vaccinale.

Nella figura 19 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per il vaccino anti-meningococco B a DNA ricombinante.

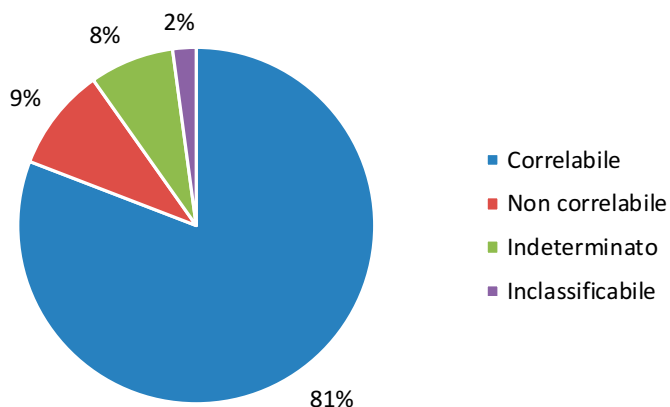
Figura 19. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 2092) per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 1.655 (79,1%), di cui 1.418 definite come non gravi (85,7%), 236 come gravi (14,3%), con un tasso di segnalazione di 101,4 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino) e una non definita. I casi verificatisi negli anni precedenti sono 392(18,7%), mentre 45 non riportano la data della reazione avversa (2,2%).

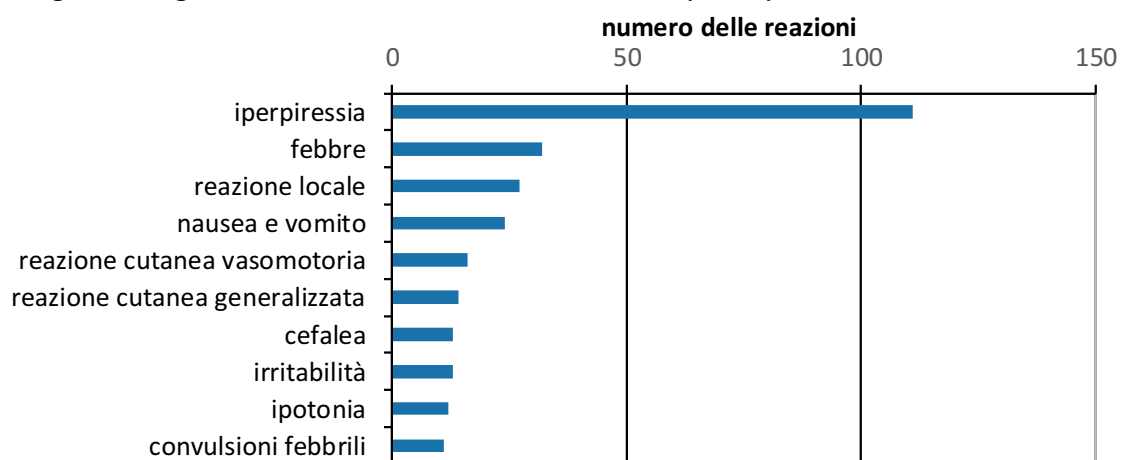
Sul totale di 236 reazioni gravi verificatesi nel 2019, 191 sono risultate correlabili alla vaccinazione (81%) con un tasso di segnalazione di 11,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi (Figura 20), 22 sono risultate non correlabili (9%), 18 indeterminate (8%) e 5 non classificabili (2%). Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2019 si distribuiscono in base all'esito come segue: risoluzione completa nell'80,1% dei casi, miglioramento nell'11,0%, non ancora guarito nel 3,7%, risoluzione con postumi nello 0,5% e non disponibile nel 4,7%.

Figura 20. Vaccini anti-meningococcici B coniugati: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 per nesso di causalità (n. 236)



Nella figura 21 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 191 segnalazioni gravi correlabili, insorte nel 2019 per i vaccini anti-meningococcici B.

Figura 21. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 (n. 191)



Nella tabella 18 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococco B.

Tabella 18. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019

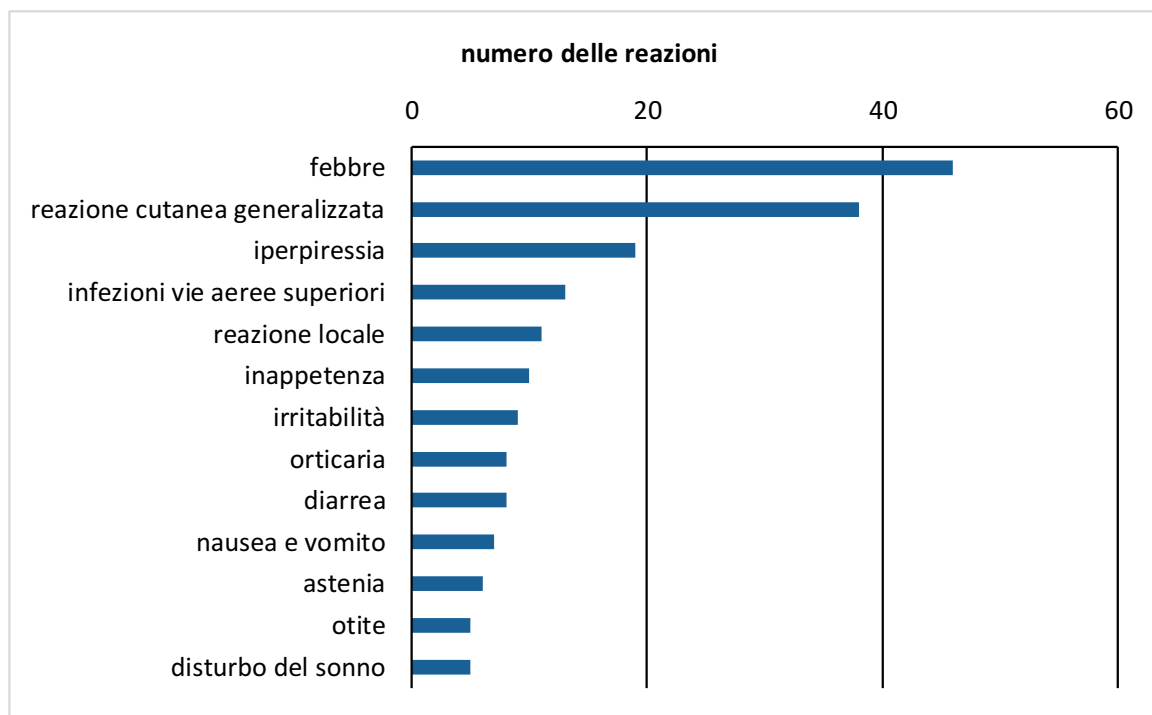
termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	6,8
febbre	2
reazione locale	1,6
nausea e vomito	1,5
reazione cutanea vasomotoria	1
reazione cutanea generalizzata	0,8
cefalea	0,8
irritabilità	0,8
ipotonia	0,7
convulsioni febbrili	0,7

Vaccino meningococcico C coniugato.

Nel 2019 sono state inserite complessivamente 114 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 78 non gravi (68,4%), 35 gravi (30,7%) e una non definita (0,9%). L'88,6% delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni, come atteso in base al calendario vaccinale.

Nella figura 22 è riportata la distribuzione delle segnalazioni gravi di sospetti eventi avversi inserite nel 2019 per i vaccini anti-meningococcici C, per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 22. Vaccini anti-meningococcici C coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (non riportati i termini con numero di segnalazioni inserite <5)



Le reazioni avverse non note sono state segnalate con una frequenza inferiore a 5 ed erano attribuibili ad altri vaccini concomitanti o ad altre cause note per la specifica reazione avversa nella storia clinica dei soggetti.

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 93 (81,6%), di cui 68 definite come non gravi (73,1%) e 25 come gravi (26,9%), con un tasso di segnalazione di 46,5 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino), mentre 16 casi si sono verificati negli anni precedenti (14,0%) e 5 non riportano la data della reazione avversa (4,4%). Sul totale di 25 segnalazioni gravi verificatesi nel 2019, 17 segnalazioni sono risultate correlabili, con un tasso di segnalazione di 8,5 per 100.000, 5 non correlabili e 3 indeterminate. Le 17 reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2019 riportano come esito “risoluzione completa” in 4 casi, “miglioramento” in 11 casi, “non ancora guarito” in un caso e “non disponibile” in un caso.

Le reazioni avverse osservate correlabili alla vaccinazione con anti-meningococco C sono l'iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$) e la febbre. Molto raramente sono state riportate inappetenza e reazioni cutanee generalizzate.

Nella tabella 19 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococco C.

Tabella 19. Vaccini anti-meningococcici C coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019

Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	3,5
febbre	3
inappetenza	1,5
reazioni cutanee generalizzate	1

Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato.

Nel 2019, sono state inserite complessivamente 340 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 269 non gravi (79,1%), 70 gravi (20,6%) e 1 di gravità non definita (0,3%).

Si è verificato un caso di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato, risultato "non correlabile" sulla base delle informazioni disponibili. Si tratta di una segnalazione spontanea, relativa a una paziente di 66 anni affetta da insufficienza renale cronica, diabete e artrite psoriasica, che presentava febbre a circa due ore dalla vaccinazione, seguita da diarrea profusa per la quale veniva ricoverata con diagnosi di enterite acuta. Il giorno successivo al ricovero la paziente entrava in stato comatoso e a distanza di altri due giorni ne veniva riscontrato il decesso. A seguito dell'esame del liquor cerebrospinale, la paziente era risultata positiva a stafilococco aureus. Il decesso sarebbe pertanto da ricondurre allo shock settico che ha portato la paziente ad arresto cardiocircolatorio e morte. Il nesso di causalità con la vaccinazione risulta pertanto non correlabile.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono riportate in figura 23.

Figura 23. Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 340) per segno e/sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <15)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 258 (75,9%), 73 casi si sono verificati negli anni precedenti (21,5%) e 9 non riportano la data della reazione avversa (2,6%). Delle 258 reazioni insorte nel 2019, 207 sono definite come non gravi (80,2%), 50 come gravi (19,4%) e 1 con gravità non definita (0,4). Il tasso di segnalazione è di 19,3 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino).

Sul totale di 50 reazioni gravi verificatesi nel 2019, 31 sono risultate correlabili alla vaccinazione (62%) con un tasso di segnalazione di 2,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi, 10 sono risultate non correlabili (20%) e 9 indeterminate (18%). Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2019 si distribuiscono in base all'esito come segue: "risoluzione completa" nel 90,3% dei casi, "miglioramento" nel 3,2% dei casi e "non disponibile" nel 6,5% dei casi.

Le reazioni avverse osservate correlabili alla vaccinazione con anti-meningococco ACW₁₃₅Y sono l'iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$), le convulsioni febbrili, la febbre, le reazioni cutanee generalizzate e la cefalea.

Nella tabella 20 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococcico ACW₁₃₅Y.

Tabella 20. Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019

Termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	1,4
convulsioni febbrili	0,4
febbre	0,3
reazioni cutanee generalizzate	0,3
cefalea	0,3

2.5 VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

I vaccini per l'immunizzazione primaria contro morbillo (M), parotite (P), rosolia (R) e varicella (V) sono disponibili come formulazioni tetravalenti (MPRV), trivalenti (MPR) o monovalenti (V).

Nel 2019 sono state inserite 1.320 segnalazioni complessive relative a vaccini MPR, MPRV e V (di cui 402 gravi, 30,5%), con una riduzione del 35% rispetto al 2018. Questo andamento è stato determinato dalla conclusione di un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva, guidato dalla regione Puglia. Il 60,8% delle segnalazioni riguarda il vaccino tetravalente MPRV (n. 802), il 30,3% i trivalenti MPR da soli (n. 400) e il 3,2% i trivalenti MPR in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (n. 42), mentre il 5,5% riguarda i vaccini monovalenti contro la varicella (n. 73). Le rimanenti segnalazioni sono riferite a vaccini bivalenti anti-morbillo-parotite o monovalenti anti-morbillo, attualmente non più in commercio in Italia e quindi riferite a eventi insorti negli anni precedenti e/o all'utilizzo di vaccini importati dall'estero (Tabella 21).

Tabella 21. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni nel 2019

Tutti le segnalazioni		
	N.	% gravi
MMRVAXPRO (MPR)	286	25,5
Priorix (MPR)	62	27,4
MMR II	2	100,0
Altri MPR	92	16,3
Priorix Tetra (MPRV)	444	39,9
Proquad (MPRV)	338	30,5
MPRV (senza nome commerciale)	20	10,0
MMVAX (MP)	1	-
M (senza nome commerciale)	3	-
Varilrix (V)	27	14,8
Varivax (V)	82	20,7
V (senza nome commerciale)	6	33,3

La quasi totalità delle segnalazioni a seguito di vaccinazione MPRV o MPR+V si riferisce a bambini sotto i 12 anni, mentre circa il 25,5% delle segnalazioni MPR riguarda gli adolescenti

e gli adulti. Nei bambini e negli adolescenti non si osservano differenze di segnalazione tra maschi e femmine, mentre negli adulti vi è un maggiore tasso di segnalazione per dosi somministrate nel sesso femminile (Tabella 22).

Tabella 22. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	440 (36,2)	493 (38,1)	933
2-11	124 (10,2)	142 (11,0)	266
12-17	17 (1,4)	14 (1,1)	31
≥18	89 (7,3)	25 (1,9)	114
Totale	670 (100)	674 (100)	1.344

[^] 19 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF nel 2019, 1.022 schede riportano eventi insorti nel 2019 (77,4%), 476 eventi insorti negli anni precedenti (36,1%) e 22 non riportano la data della reazione avversa, con un tasso di segnalazione di 76,2 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate.

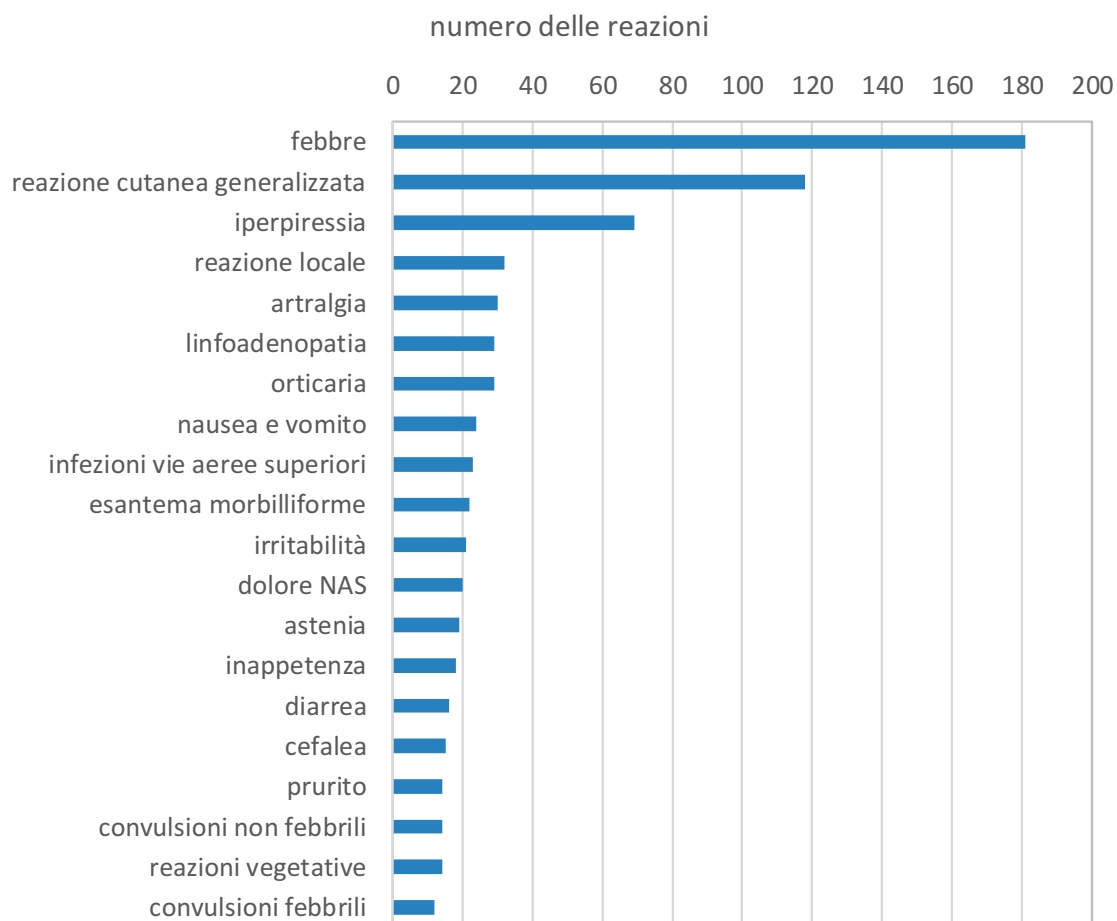
Tra le sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2019, 725 sono state definite come non gravi (70,9%) e 297 come gravi (29,1%). Il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili per tutti i vaccini a componente morbilloso/varicellosa è di 18,1 ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini MPR

Sul totale delle 442 reazioni segnalate per i vaccini anti-MPR come sospetti, 338 si riferiscono a eventi occorsi nel 2019 (76,5%), con un tasso di segnalazione di 73,9 schede inserite ogni 100.000 dosi somministrate. Otto schede non riportano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti 96 si riferiscono ad anni precedenti.

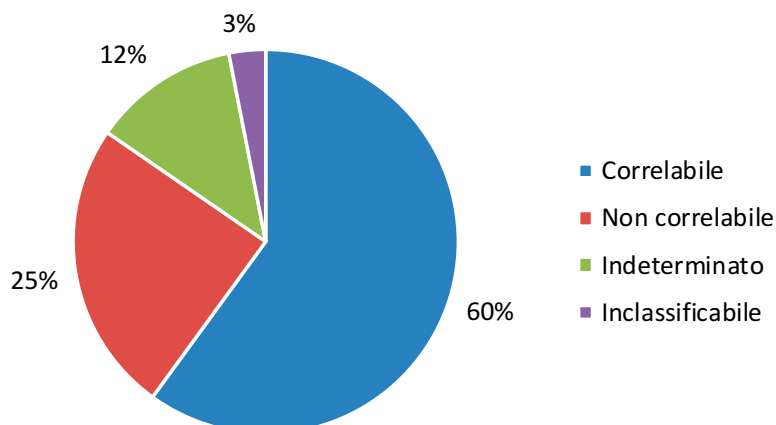
Nella figura 24 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti-MPR per sintomo e/o tipologia di evento e dal nesso di causalità.

Figura 24. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 442 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 25 è riportata la distribuzione delle 65 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base al nesso di causalità.

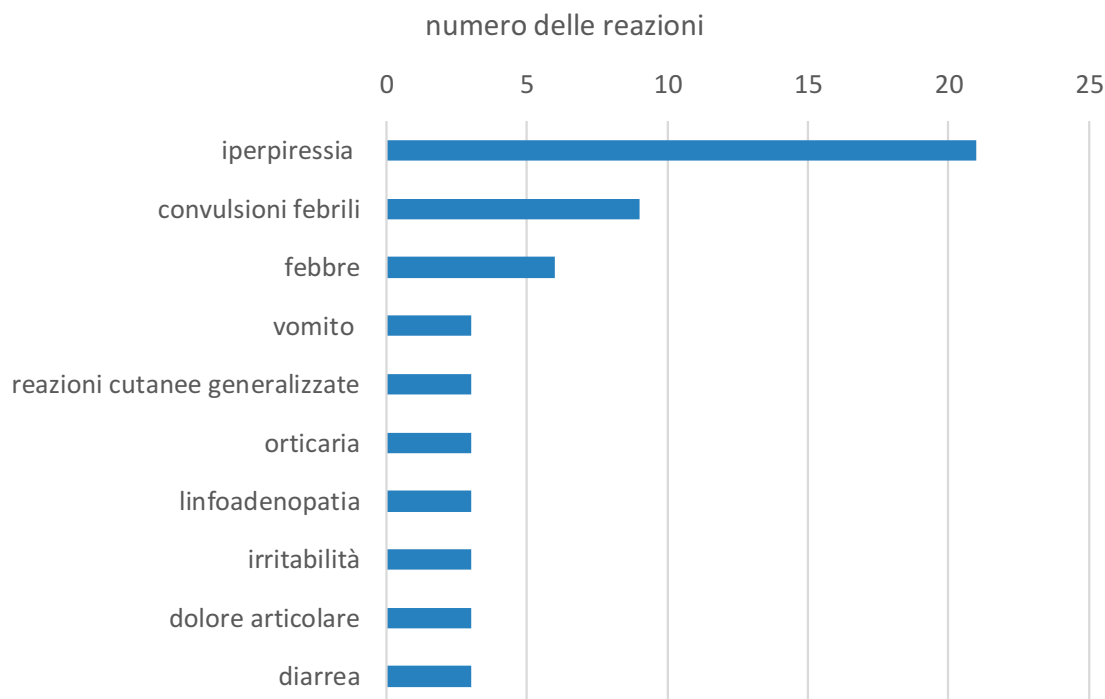
Figura 25. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 65)



Sul totale delle 65 reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti MPR, 39 risultano correlabili alla vaccinazione (60,0%) con un tasso di segnalazione di 8,5 ogni 100.000 dosi somministrate, 16 non correlabili (24,6%), 8 indeterminate (12,3%) e 2 inclassificabili (3,1%). L'esito delle sospette reazioni avverse gravi correlabili inserite e insorte nel 2019 per i vaccini MPR (n. 39) al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 27 casi, il miglioramento in 9 casi, non ancora guarito in 1 caso mentre nei rimanenti 2 casi tale informazione non era disponibile.

Nella figura 26 è riportata la distribuzione delle 39 segnalazioni correlabili, inserite e insorte nel 2019 a vaccini anti-MPR per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 26. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, n. 39, inserite e insorte nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento (>3)



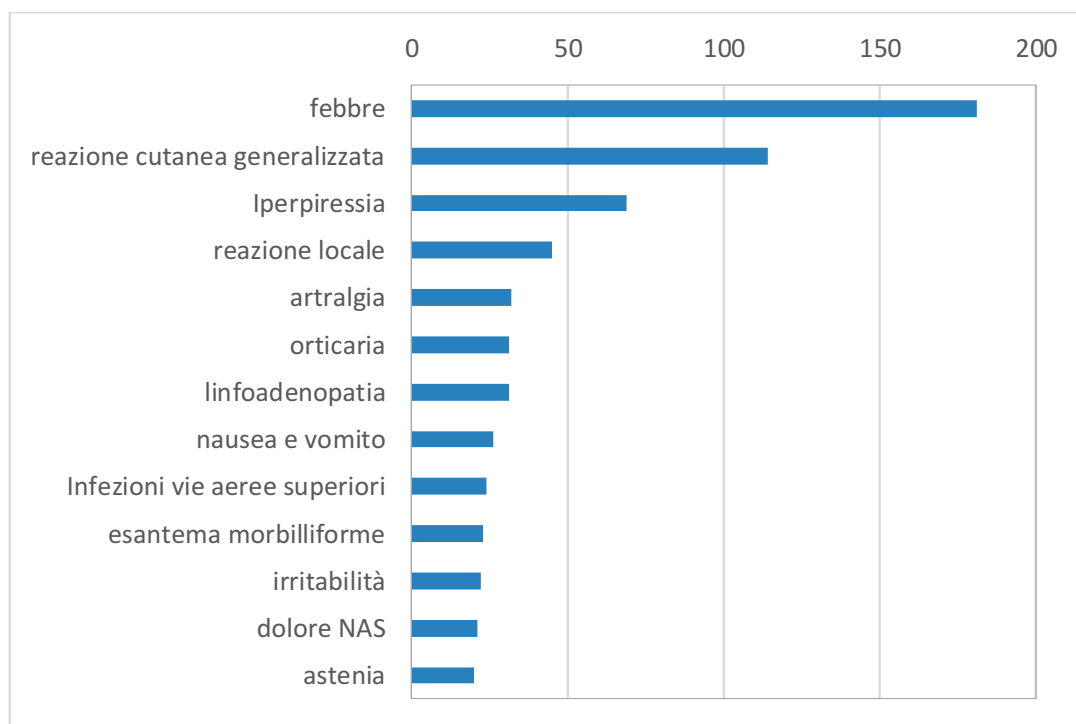
La principale reazione avversa grave correlabile è l'iperpiressia, osservata in 4,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Le convulsioni febbrili si sono verificate in 1,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate. La febbre (temperatura corporea $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$) è stata segnalata come grave correlabile in 1,6 casi ogni 100.000 dosi, in associazione ad altri sintomi come convulsioni febbrili e linfadenopatia. Più raramente sono stati osservati vomito, reazioni cutanee generalizzate, orticaria, linfadenopatia, irritabilità, dolore articolare e diarrea, tutte con un tasso di segnalazione di 0,65 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini MPRV

Sul totale delle 802 reazioni segnalate per vaccini tetravalenti MPRV, 620 si riferiscono a eventi occorsi nel 2019 (77,3%), con un tasso di segnalazione di 96,9 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. Undici schede non riportavano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti 171 si riferiscono ad anni precedenti.

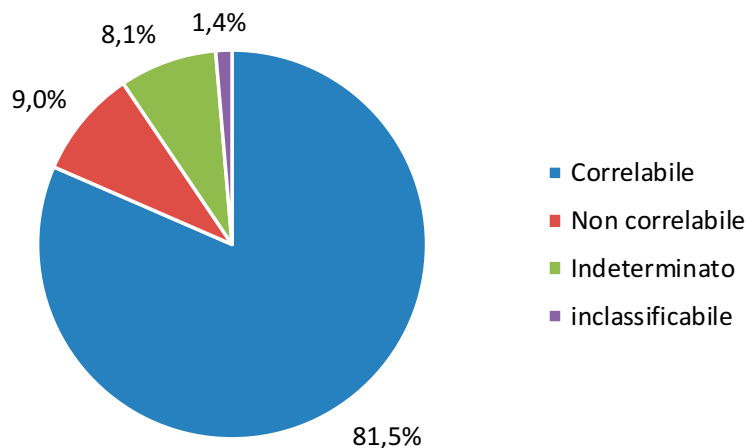
Nella figura 27 è riportata la distribuzione delle 802 segnalazioni inserite nel 2019, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti-MPRV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 27. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 802 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <20)



Nella figura 28 è riportata la distribuzione delle 222 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base al nesso di causalità.

Figura 28. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 222)

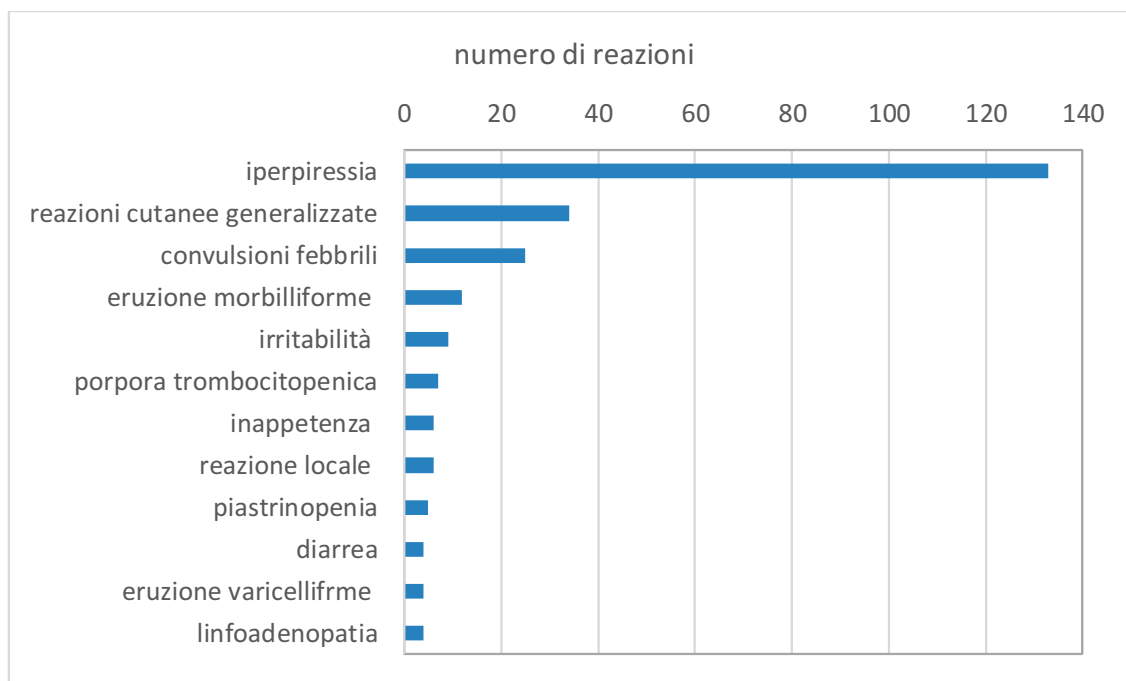


Sul totale delle 222 reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti MPRV, 181 risultano correlabili alla vaccinazione (81,5%) con un tasso di segnalazione di 28,3 ogni 100.000 dosi somministrate, 20 non correlabili (9,0%), mentre 18 sono indeterminate (8,1%) e 3 inclassificabili (1,4%).

L'esito delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini MPRV (n. 181) al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 159 casi, il miglioramento in 10 casi, non ancora guarito in 7 casi, mentre nei rimanenti 5 tale informazione non era disponibile.

Nella figura 29 è riportata la distribuzione delle 181 segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 a vaccini anti-MPRV per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 29. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte, correlabili, n.181 nel 2019 per segno e/o sintomo (>4)



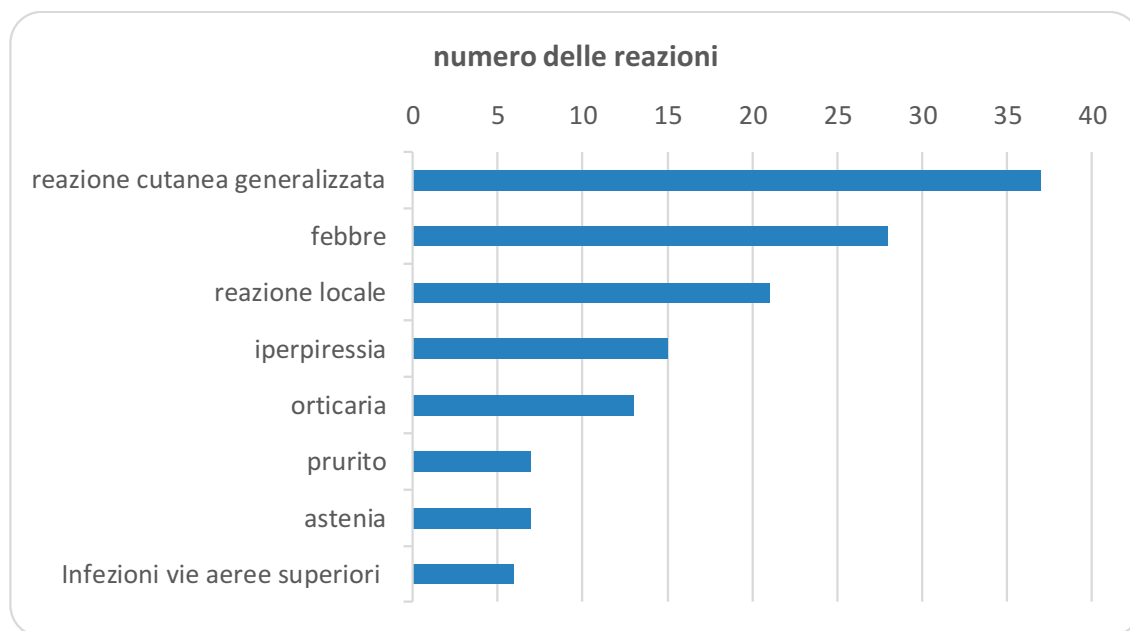
La sospetta reazione avversa grave correlabile riportata più frequentemente è l'iperpiressia, che si presenta in 21 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno comunemente si osservano reazioni cutanee generalizzate, in 5,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Più raramente sono state segnalate le convulsioni febbrili, in 3,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e le eruzioni morbilliformi, in 1,8 ogni 100.000 dosi somministrate. Fra le reazioni rare correlabili sono stati osservati 1,1 casi di porpora e 0,8 casi di piastrinopenia ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini monovalenti anti-varicella

Sul totale delle 115 reazioni segnalate con monovalente anti-varicella come vaccino sospetto, 97 sono le segnalazioni riferite a eventi occorsi nel 2019 (84,3%), con un tasso di segnalazione di 39,9 ogni 100.000 dosi somministrate. Tre schede non riportano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti 15 si riferiscono ad anni precedenti. Nella figura 30 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti-

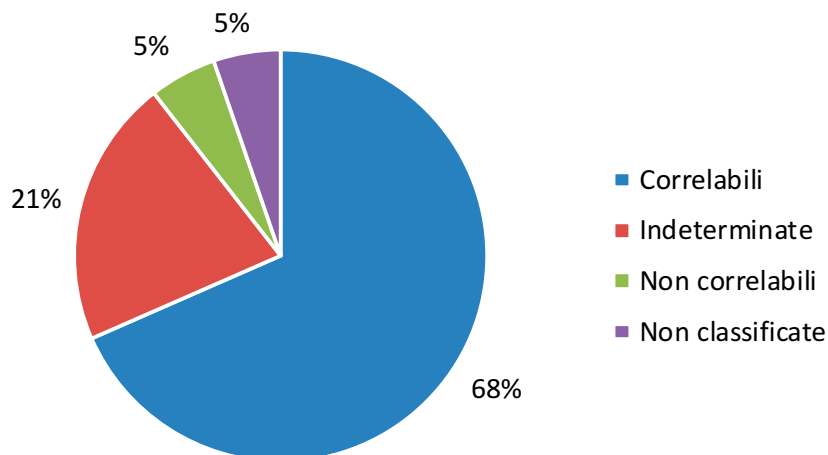
varicella (non in associazione a MPR), per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 30. Vaccini anti-varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 97 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <4)



Sul totale di 19 reazioni gravi inserite e insorte nel 2019 per il vaccino monovalente anti-varicella, 9 riportano in associazione il vaccino MPR, una il vaccino anti-meningococcico e 9 si riferiscono al solo vaccino anti-varicella, la cui distribuzione in base al nesso di causalità è riportata nella figura 31.

Figura 31. Vaccini anti-varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 19)



Sul totale delle 19 reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti anti-varicellosi, 13 risultano correlabili alla vaccinazione (68,4%), con un tasso di segnalazione di 5,3 ogni 100.000 dosi somministrate, una non correlabile (5,3%), 4 sono indeterminate (21,1%) e una inclassificabile (5,3%).

L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 9 casi, il miglioramento in 2 casi e non guarito in 2 casi. Le reazioni più frequentemente riportate sono state l'iperpiressia (3 casi ogni 100.000 dosi) e le reazioni cutanee generalizzate (1,2 casi ogni 100.000 dosi). Il tasso di segnalazione per dosi somministrate per le altre reazioni gravi correlabili non è valutabile per l'esiguo numero di casi (≤ 2).

2.6 VACCINI ANTI-HPV

I vaccini anti-HPV sono indicati per la prevenzione dell'infezione da papillomavirus umano (HPV) e raccomandati nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e nei nuovi LEA, con ciclo di due dosi nel corso del dodicesimo anno di età (anche per il sesso maschile) o di tre dosi per coloro che hanno un'età superiore, a seconda del tipo di vaccino.

Nel 2019 le segnalazioni riguardanti la vaccinazione anti-HPV sono state 286, di cui 50 reazioni gravi (18,2%), la cui distribuzione per singolo vaccino è riportata in tabella 22 ed è correlata ad una diversa esposizione.

Tabella 22. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccino	N.	Età media	% gravi
Gardasil 9	230	17,5	13,5
Gardasil	55	15,0	27,3
Cervarix	1	12,0	-
Totale	286	17,2	18,2

Sul totale delle segnalazioni, 211 schede riportano eventi insorti nel 2019 (73,8%) con un tasso di segnalazione di 21,9 per 100.000 dosi somministrate, 64 eventi insorti negli anni precedenti (22,4%) e 11 non riportano la data della reazione avversa (3,8%). Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata mentre il 23% si riferiva a giovani adulti; 114 segnalazioni (1 senza età) si riferiscono a soggetti di sesso maschile, di cui 103 riferite a bambini e ragazzi sotto i 18 anni (81 vaccinati con Gardasil 9, 21 con Gardasil e 1 con Cervarix) (Tabella 23).

Tabella 23. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

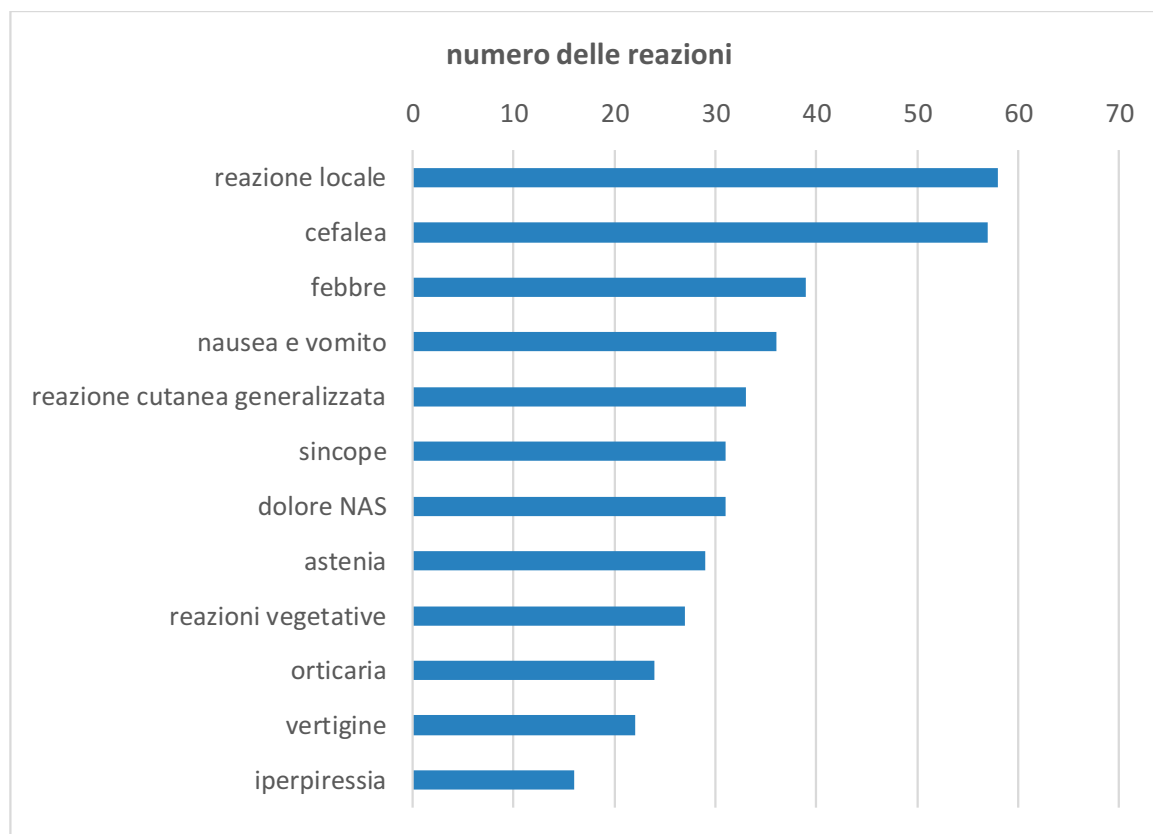
Fascia di età	N. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
10-17	106 (65.4)	103 (91.2)	209 (76.0)
≥18	56 (34.6)	10 (8.8)	66 (24.0)
Totale	162 (100)	113 (100)	275(100)

^ 11 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nel 2019 per i vaccini anti-HPV sono state inserite due segnalazioni di sospetta reazione avversa grave con esito fatale. La prima segnalazione si riferisce a una sospetta reazione avversa insorta nel 2017, caratterizzata da una singola crisi epilettica a fenomenologia imprecisata insorta circa 2 mesi dopo la seconda dose di vaccino anti-HPV in un soggetto di sesso maschile. Nella stessa segnalazione è descritta la comparsa di due nuovi episodi convulsivi a circa 2 anni dalla somministrazione del vaccino e una diagnosi di sarcoma di Ewing circa 3 anni dopo la vaccinazione, patologia che avrebbe determinato il decesso del paziente. Il nesso di causalità fra vaccinazione, reazioni avverse e decesso è non correlabile per la mancanza di elementi clinici e biologici a supporto della relazione causale. La seconda segnalazione è stata inserita dall'azienda e non riporta un singolo caso ma si riferisce a un articolo di provenienza ignota riportato dai mass media che descrive un numero imprecisato di decessi dopo vaccinazione anti-HPV in un'area geografica e in un periodo di tempo non definiti. Poiché l'articolo non specificava il numero di persone coinvolte, l'informazione è stata inserita come segnalazione unica. Il nesso di causalità è inclassificabile per mancanza dei requisiti minimi per la definizione del caso.

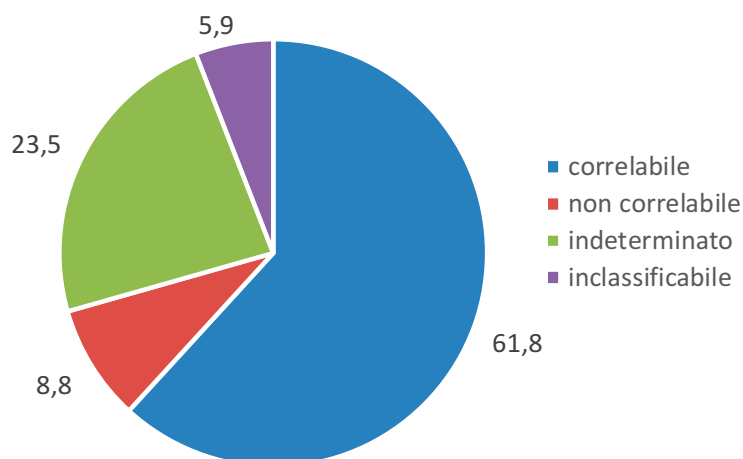
Nella figura 32 è riportata la distribuzione delle 286 segnalazioni inserite nel 2019 a vaccini anti-HPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa e dal nesso di causalità.

Figura 32. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 286) per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <15)



Nella figura 33 è riportata la distribuzione delle 34 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base al nesso di causalità valutato tramite algoritmo per i vaccini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Figura 33. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 3)



Sul totale delle 34 reazioni avverse gravi ai vaccini anti-HPV, 21 (61,8%) risultano correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 2,2 ogni 100.000 dosi somministrate. Il nesso di causalità delle rimanenti segnalazioni gravi è indeterminato in 8 casi (23,5%), non correlabile in 3 casi (8,8%), non classificabile in 2 casi (5,9%).

Le reazioni gravi correlabili segnalate più frequentemente nel 2019 (21 segnalazioni) sono:

- sincope in 1,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- lipotimia in 0,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- iperpiressia in 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Dodici segnalazioni gravi correlabili che riportano il termine preferito “sincope” si riferiscono a episodi di perdita di coscienza che si sono verificati entro pochi minuti dalla vaccinazione, con sintomi concomitanti come sudorazione, pallore cutaneo, ipotensione o iperventilazione. Il quadro sindromico e le informazioni di follow up sono compatibili con una reazione vegetativa e/o ansiosa alla vaccinazione, non sono state osservate specifiche associazioni fra i vari PT riferibili a quadri sindromici specifici.

L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 16 su 21 casi, il miglioramento in 3 casi, non ancora guarito 1 caso, mentre nel rimanente caso tale informazione non era disponibile.

2.7 VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2019 sono state inserite 112 segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini anti-epatite di cui 59 contro epatite A (23,7% gravi) e 53 dopo somministrazione di vaccini anti-epatite B (15,1% gravi) (Tabella 24).

Havrix (HAV) e Engerix B (HBV) sono stati i vaccini con più segnalazioni (rispettivamente n. 43 e n. 44) in relazione all'esposizione.

Tabella 24. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

	N.	Età media	% gravi
HAV	59	18 anni	23,7
HBV	53	24 anni	15,1
Totale	112	21 anni	19,6

Tra le segnalazioni relative ai vaccini contro l'epatite A o B si osserva una maggiore frequenza dei maschi nei bambini sotto gli 11 anni, mentre nei giovani adulti si riscontra una prevalenza del genere femminile (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	N. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	9 (18.4)	17 (27.9)	26
2-11	8 (16.3)	13 (21.3)	21
12-17	5 (10.2)	3 (4.9)	8
≥18	27 (55.1)	28 (45.9)	55
Totale	49 (100)	61 (100)	110

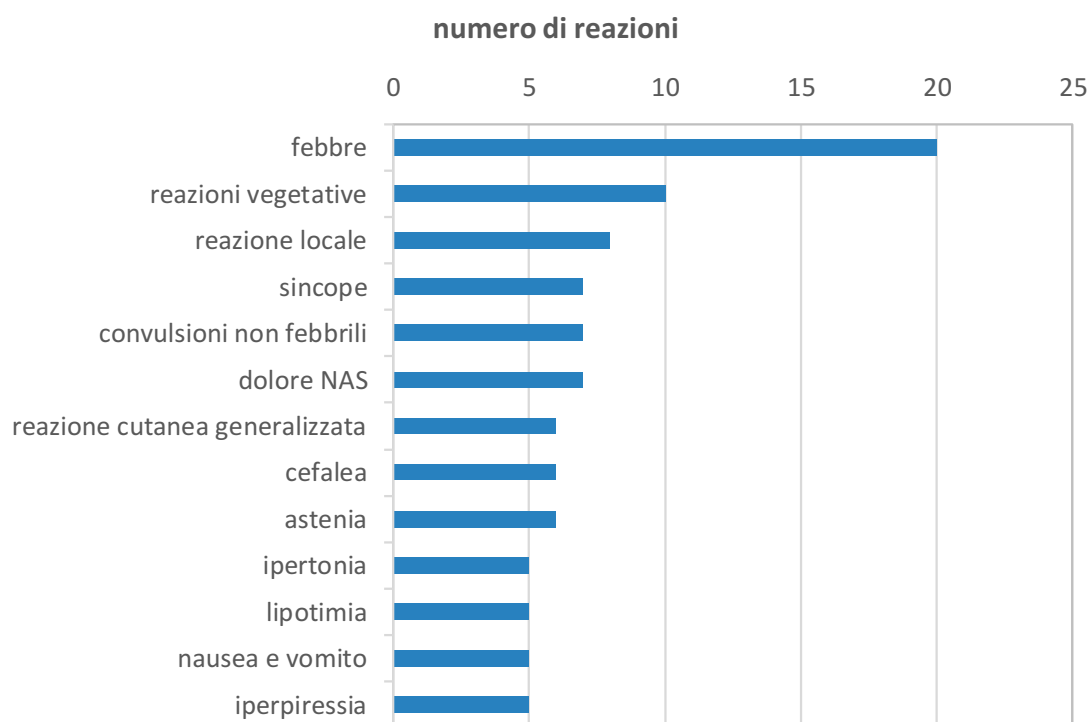
^ 2 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Monovalenti anti-epatite A (HAV)

Sul totale delle 59 segnalazioni inserite in RNF per i vaccini anti-epatite A, 46 schede riportano eventi insorti nel 2019 (78%) e 13 eventi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa. Tra le sospette reazioni avverse insorte nel 2019, 32 sono state definite come non gravi (69,6%), e 14 come gravi (30,4%).

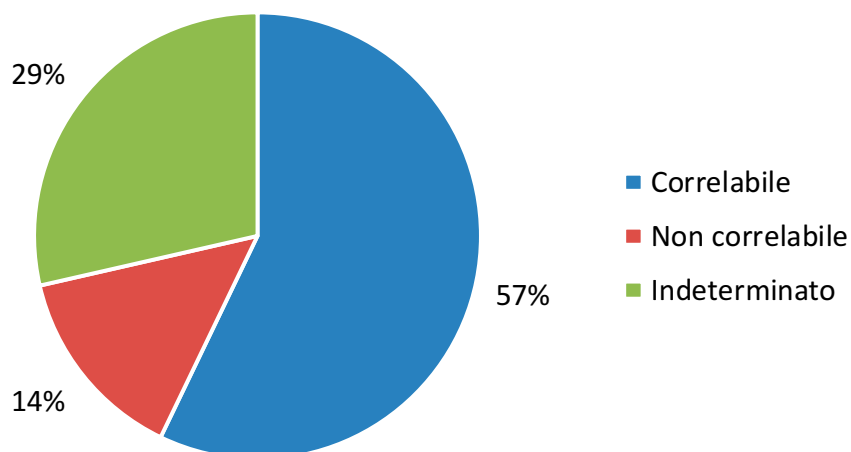
Nella figura 34 è descritta la distribuzione delle segnalazioni a vaccini anti-epatite A e inserite nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 34. Distribuzione delle segnalazioni per i vaccini contro epatite A (n. 59) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Nella figura 35 è riportata la distribuzione delle 14 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2019 per i vaccini anti-epatite A in base al nesso di causalità. Il 57% delle segnalazioni è risultato correlabile (n. 8), il 14% non correlabile (n. 2) e il 29% indeterminato (n. 4).

Figura 35. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 14)



Nella figura 36 è riportata la distribuzione, per termine preferito, delle 8 segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 per i vaccini anti-epatite A.

Figura 36. Vaccini anti-epatite A: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019, per segno e/o sintomo (n. 8)



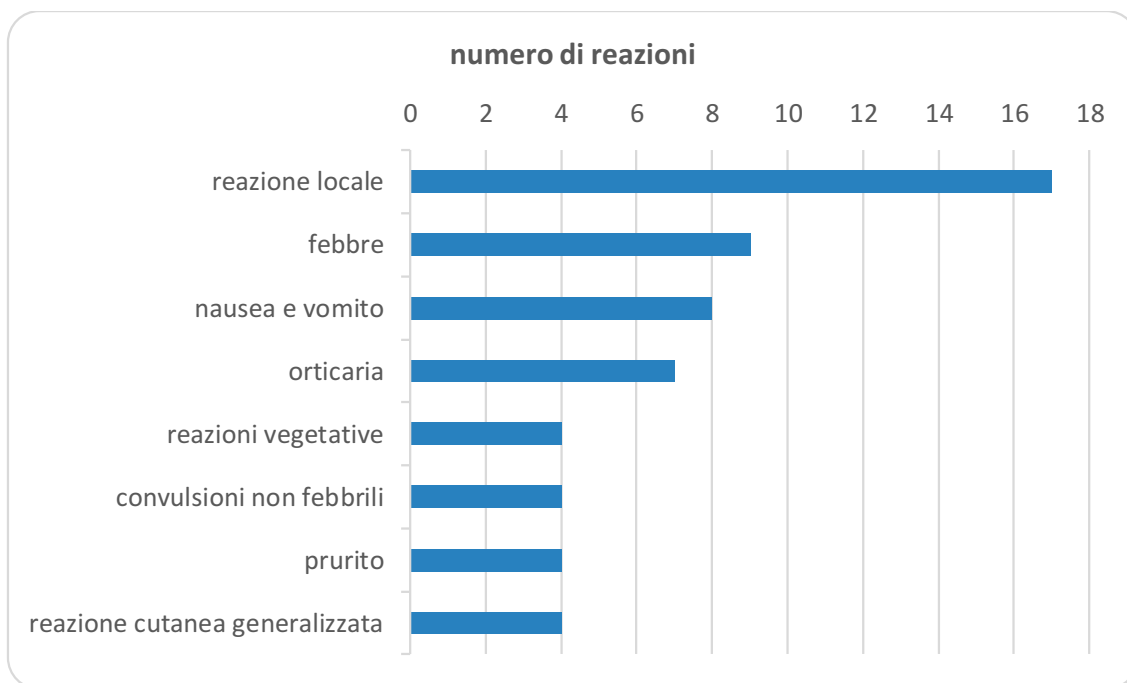
L'iperpiressia è la reazione avversa grave correlabile più frequentemente osservata, con un tasso di segnalazione di 1,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno frequentemente sono state riportate nausea e vomito e convulsioni non febbrili (0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Reazioni vegetative, sincope, cefalea, reazione cutanea vasomotoria, convulsioni febbrili, piastrinopenia, apnea hanno un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Il numero di segnalazioni con vaccino anti-epatite A come sospetto è diminuito notevolmente rispetto al 2018 (59 vs 603) per la conclusione di progetti di farmacovigilanza attiva.

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Nel 2019 sono state inserite complessivamente 53 segnalazioni a vaccino monovalente HBV (44 non gravi e 8 gravi, 1 non riporta la gravità), di cui 44 (74,6% del totale - 36 non gravi e 7 gravi, 1 non riporta la gravità) insorte nell'anno in esame. Di queste segnalazioni 23 sono relative a soggetti fino a 16 anni di età (adempimento agli obblighi di legge). In 38 delle 53 segnalazioni l'HBV era l'unico vaccino somministrato.

Nella figura 37 è riportata la distribuzione per termine preferito delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini contro epatite B per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 37. Vaccini contro epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 53) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni <4)



Il nesso di causalità delle 7 schede gravi inserite e insorte nel 2019 risulta correlabile in 4 casi, non determinato in 2 casi e non correlabile in 1 caso.

L'esiguo numero di casi non permette di calcolare tassi di segnalazione per dosi somministrate.

2.8 VACCINI CONTRO IL ROTAVIRUS

I vaccini anti-rotavirus (Rotarix e Rotateq) si utilizzano per la prevenzione della gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezioni da rotavirus e sono indicati nella popolazione pediatrica (<2 anni). Il vaccino anti-rotavirus rientra tra i vaccini raccomandati previsti dalla Legge 119/2017.

Complessivamente nel 2019 sono state inserite 626 segnalazioni (116 gravi, 18,5%), di cui 495 relative a Rotarix (17,7% gravi), 104 a Rotateq (24% gravi) e 27 inserite con il nome del principio attivo (11,1% gravi) (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccino	N.	% gravi
Rotarix	495	17,7
Rotateq	104	24,0
Non definito	26	11,1
Totale	626	18,5

Non sono riportate segnalazioni in bambini di età superiore all'anno, né specifiche differenze di genere: 303 casi segnalati nel sesso femminile e 313 nel sesso maschile (in 5 segnalazioni non è riportata l'informazione sull'età). Questa distribuzione è compatibile con l'indicazione di entrambi i vaccini (Tabella 26). Il vaccino contro il rotavirus risulta essere l'unico somministrato in 230 casi (36,7%), mentre in 335 segnalazioni (54,6%) è stato co-somministrato con il vaccino esavalente e/o con quello anti-pneumococco.

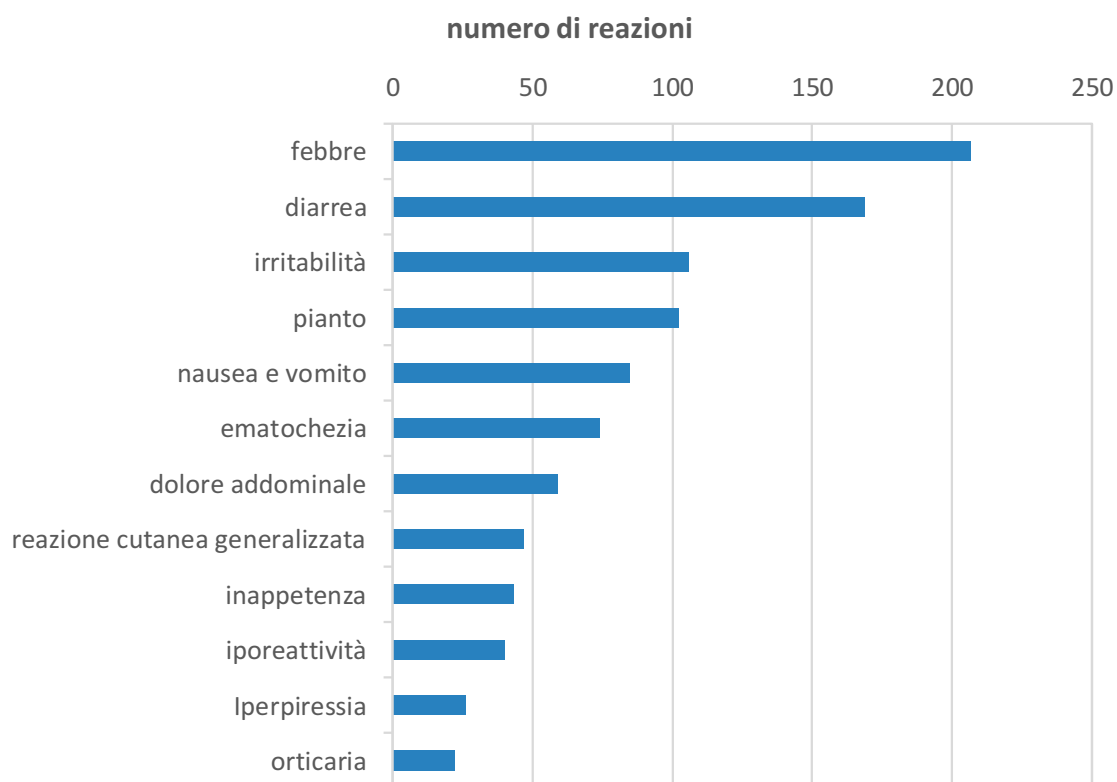
Tabella 26. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia di età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)			
	Femmine	Maschi	Non definito	Totale
≤8 mesi (32 settimane)	303	311	5	619
>8 mesi (32 settimane)	1	2	0	3
Non definito	1	3	0	4
Totale	305	316	5	626

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini anti-rotavirus, 537 schede riportano eventi insorti nel 2019 (85,8%) con un tasso di segnalazione di 79,3 ogni 100.000 dosi somministrate, 80 eventi insorti negli anni precedenti e 10 non riportano la data della reazione avversa.

Nella figura 38 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini anti-rotavirus per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

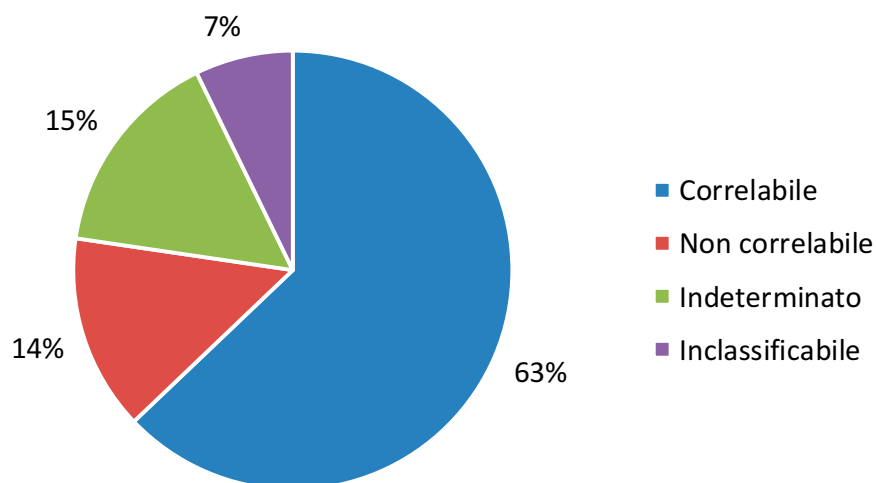
Figura 38. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 626) nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <20)



Sul totale di 97 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini anti-rotavirus inserite e insorte nel 2019 (Figura 39), 61 sono risultate correlabili alla vaccinazione (63%) con un tasso di segnalazione di 9,0 ogni 100.000 dosi somministrate, 14 sono risultate non correlabili (14%), 15 indeterminate (16%), 7 non classificabili (7%). Il 78,7% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini anti-rotavirus riporta come esito la risoluzione completa

dell'evento (48 casi), il 13,1% il miglioramento (8 casi), in 1 caso l'esito è non ancora guarito (1,6%) e in 4 casi non disponibile (6,6%).

Figura 39. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 97)



Nella figura 40 è riportata la distribuzione delle 61 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-rotavirus per termine preferito.

Figura 40. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni insorte nel 2019, gravi e correlabili (n. 61), per segno e/o sintomo



La diarrea è la reazione avversa grave più frequentemente osservata, con un tasso di segnalazione di 2,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno frequentemente sono state riportate: febbre in 1,9 casi, nausea/vomito e ematochezia in 1,8 e iperpiressia in 1,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Tra gli eventi segnalati più raramente, pianto e inappetenza (0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e iporeattività (0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Delle 13 segnalazioni inserite nel 2019, 9 sono insorte nel 2019, 4 delle quali considerate correlabili, corrispondenti a un tasso di 0,6 casi ogni 100.000 dosi.

È stato riportato un solo caso di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino Rotarix, Prevenar 13 e Hexyon, già descritto nella sezione relativa agli esavalenti e considerato non correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni fornite e al momento disponibili.

2.9 ALTRI VACCINI

Nella tabella 27 è riportato il numero delle segnalazioni inserite in RNF nel 2019 per gli altri vaccini autorizzati e commercializzati in Italia non presentati nei precedenti paragrafi.

Tabella 27. Altri vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccini	Totale	% Gravi
Herpes zoster	87	8,0
Tetanici	57	12,3
Diftotetanici	54	11,1
Encefalite*	47	6,4
Tifoideo*	35	22,9
Febbre Gialla*	26	23,1
HiB	19	15,8
Anti-polio	9	33,3
Anti-rabbici*	8	12,5
Colerici*	5	-

* descritti nel Focus "Medicina e viaggiatori"

Vaccini anti-Herpes zoster

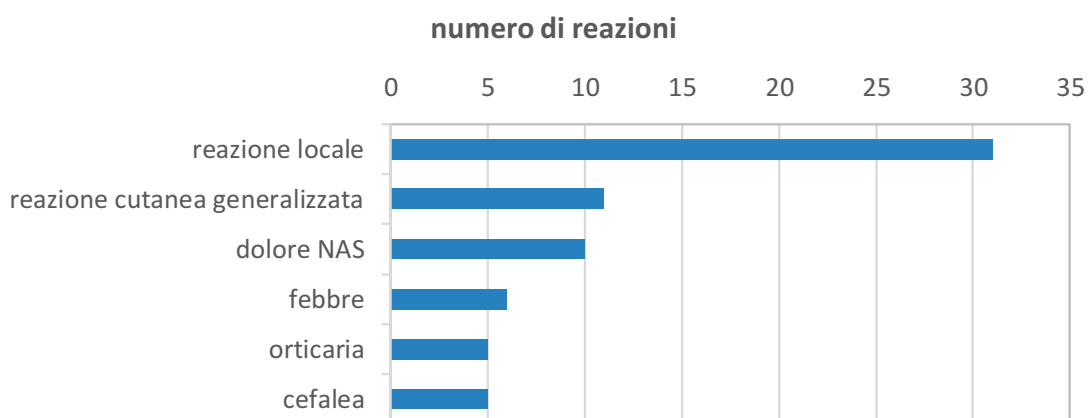
Nel 2019 sono state riportate 87 segnalazioni relative a vaccini contro l'Herpes zoster, di cui 7 gravi (8,0%), provenienti per la maggior parte da tre Regioni: Veneto (n. 34), Emilia Romagna (n. 21) e Friuli Venezia Giulia (n. 12). Tutte le segnalazioni si riferiscono a soggetti di età compresa fra i 60 e i 75 anni. Settantasette casi sono relativi a eventi verificatisi nel 2019. Le reazioni più frequentemente osservate sono quelle cutanee, prevalentemente del tipo ipersensibilità mentre molto rare sono le reazioni vescicolari. I 5 eventi avversi gravi verificatisi nel 2019 sono correlabili (n. 2), indeterminati (n. 2) e inclassificabile (n. 1). I due eventi avversi gravi correlabili si riferiscono a un caso di sincope (vaccino concomitante pneumococcico) e a un caso di artralgia, iperpiressia, dolore osseo e gonfiore agli arti inferiori (unico vaccino somministrato). Gli esiti sono nel primo caso risoluzione completa e nel secondo miglioramento.

Vaccini diftoteranici e tetanici

Sono state riportate 54 segnalazioni (11,1% gravi) dopo vaccinazione bivalente diftoteranica, 47 delle quali insorte nel 2019 (Tabella 27). Sono stati indicati come vaccini sospetti Diftetall in 50 casi (92,6%), mentre in 4 segnalazioni non era indicato il nome commerciale del vaccino. Nove schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini bivalenti per difterite e tetano (DT) verificatesi nell'anno in esame hanno riguardato soggetti in età pediatrica (<17 anni).

Nella figura 41 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 41. Vaccini diftoteranici: distribuzione delle segnalazioni inserite in RNF (n. 54) nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)

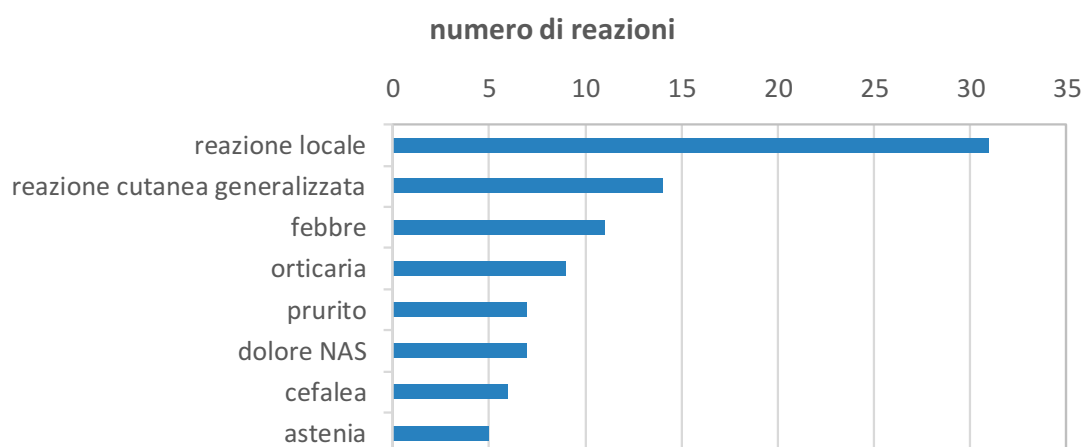


Le 6 segnalazioni riportate come gravi sono tutte insorte nel 2019, per 3 reazioni avverse gravi è stato riportato l'esito "risoluzione completa", per una "miglioramento", mentre per 2 segnalazioni l'esito non era disponibile. Di queste 6 segnalazioni, 5 sono risultate correlabili e 1 indeterminata. I termini preferiti associati alle segnalazioni correlabili sono stati: reazioni ansiose alla vaccinazione in 2,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate, iperpiressia in 1,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e raramente difficoltà nella respirazione; aritmie, artralgia, astenia, cefalea, disturbi respiratori, ipotonia, iperpiressia, dolore articolare, mal di gola, mialgia, palpitazioni, Sindrome di Guillan-Barré, vertigine, vomito, ciascuno con un tasso di segnalazione di 0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Nel 2019 sono stati riportati 57 casi di eventi indesiderati dopo vaccinazione contro il tetano di cui 12,3% classificati gravi e 41 insorti nell'anno. Il vaccino per il quale sono state inserite nella RNF più segnalazioni è stato l'Anatetall (n. 46) che è il vaccino monovalente anti-tetanico più utilizzato.

Nella figura 42 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019, per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 42. Vaccini tetanici: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 57) nel 2019 per segno e/o sintomo, indipendentemente dal nesso di causalità (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Dei 41 casi di sospetta reazione avversa a vaccini monovalenti anti-tetano (T) insorti nel 2019, 35 segnalazioni si riferiscono a reazioni avverse non gravi (85,4%) e 6 a reazioni avverse gravi (14,6%), per 32 reazioni avverse è stato riportato l'esito "miglioramento" e per tre "non ancora guarito".

Il nesso di causalità delle sei segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 è risultato probabile in un caso, non correlabile in un altro caso, indeterminato in tre casi e inclassificabile in un caso.

Vaccini contro l'encefalite da zecche

Sono state riportate 47 segnalazioni a vaccini contro l'encefalite da zecche, di cui 44 non gravi e 3 gravi (6,4%) (Tabella 27). Il 72,3 dei casi si è verificato in soggetti di età superiore a 17 anni (n. 34), con una maggiore prevalenza del genere femminile (n. 28). La quasi totalità

delle segnalazioni sono provenienti dal Veneto (n. 21), dal Friuli Venezia Giulia (n. 13) e dalle province autonome di Trento e Bolzano (n. 10). Trentotto segnalazioni facevano riferimento a eventi insorti nel 2019.

Vaccini contro la febbre tifoide

Nel 2019 sono state riportate 35 segnalazioni a vaccini tifoidei (31 delle quali insorte nel 2019), di cui 27 non gravi e 8 gravi (22,9%) (Tabella 27). La maggior parte delle segnalazioni si riferisce a una popolazione adulta (31 segnalazioni in soggetti con età 18-64 anni), 6 segnalazioni su 10 riguardano il genere maschile. Vivotif è stato indicato come vaccino sospetto in 27 casi. In 12 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo.

Tra le 8 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019, 3 riportano un nesso di causalità correlabile il cui esito è risoluzione completa in due casi e non disponibile nell'altro caso.

Vaccini contro la febbre gialla

Sono state riportate 26 segnalazioni (23,1% gravi) dopo vaccinazione contro la febbre gialla, 23 delle quali insorte nel 2019 (Tabella 27). Tutte le segnalazioni, tranne due, si sono verificate nella popolazione adulta di età 18-64 anni, prevalentemente nella popolazione maschile (73%). In 15 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo, mentre in 11 segnalazioni con vaccini contro la febbre tifoide e/o vaccini anti-epatite A. Tra le 6 segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, una è correlabile e si riferisce a un caso di iperpiressia in un uomo di 49 anni vaccinato con Stamaril (somministrato da solo), con esito di risoluzione completa.

Vaccini anti-poliomelitici

Nel 2019 sono state riportate 7 segnalazioni a vaccini anti-poliomelitici monovalenti IPV di cui solo una grave.

Le segnalazioni riferite a eventi verificatesi nel 2019 sono 6, mentre una è riferita ad anni precedenti. Una sola segnalazione relativa a eventi insorti nel 2019 è risultata grave con nesso di causalità correlabile: cefalea e orticaria i termini preferiti.

Vaccini anti-Haemophilus Influenzae di tipo B

Nel 2019 sono state riportate 19 segnalazioni a vaccini Hib, 8 delle quali (42%) in soggetti di età inferiore ai 18 anni. ActHib è stato indicato come vaccino sospetto in 8 casi e Hiberix in 5 casi. In 9 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo. Sono state riportate 16 segnalazioni come non gravi e 3 come gravi (15,8%).

Nella figura 43 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-Haemophilus Influenzae di tipo B inserite nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 43. Vaccini contro Haemophilus Influenzae di tipo B: distribuzione delle segnalazioni inserite (n.19) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportate le segnalazioni con numerosità pari ad 1)



La reazione più frequente è reazione locale, seguita da reazione cutanea generalizzata e cefalea. Solo un caso di sincope è stato considerato correlabile.

2.10 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE STAGIONALE 2019-2020

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre di ogni anno. Pertanto le segnalazioni che vengono considerate in questa sezione non sono relative all'anno solare 2019, ma si riferiscono alle segnalazioni insorte nel periodo ottobre 2019 - 31 marzo 2020 e inserite fino al 31/03/2020.

Per la stagione 2019/2020, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

- antigene analogo al ceppo A/Brisbane/02/2018 (H1N1) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria)
A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata) -
presente anche nel vaccino 2018/2019

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS ha raccomandato l'inserimento del virus B/Colorado/06/2017-like (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati. Il vaccino pertanto è stato costituito da due nuove varianti antigeniche di tipo A: una di sottotipo H1N1 (A/Brisbane/02/2018), che sostituisce il ceppo A/Michigan/45/2015, e una di sottotipo H3N2 (A/Kansas/14/2017), che sostituisce il ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016.

Sulla base del documento indicato, sono stati autorizzati in Italia, con determina dell'11 settembre 2019, 11 vaccini anti-influenzali con procedura di mutuo riconoscimento o decentrata e due con procedura centralizzata: il nome commerciale e la tipologia di vaccino sono riportati nella tabella 28.

Tabella 28: vaccini anti-influenzali autorizzati in Italia per la stagione 2019/2020.

Nome Vaccino	Tipologia Vaccino
Agrippal S1	subunità
Influvac	subunità
Influvac S Tetra	subunità
Influpozzi Subunità	subunità
Flucelvax	subunità
Vaxigrip Tetra	split
Fluarix Tetra	split
Innoflu	adiuvato
Fluad	adiuvato

Complessivamente, nel periodo considerato, sono state inserite 785 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 20 per 100.000 dosi somministrate, con un incremento rispetto all'anno precedente in parte dovuto a un aumento delle coperture vaccinali, in parte legato a un progetto di farmacovigilanza attiva condotto in Puglia, rivolto agli studenti afferenti alle scuole di specializzazione sanitaria.

Nella tabella 29 è riportata la distribuzione per età delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-influenzali.

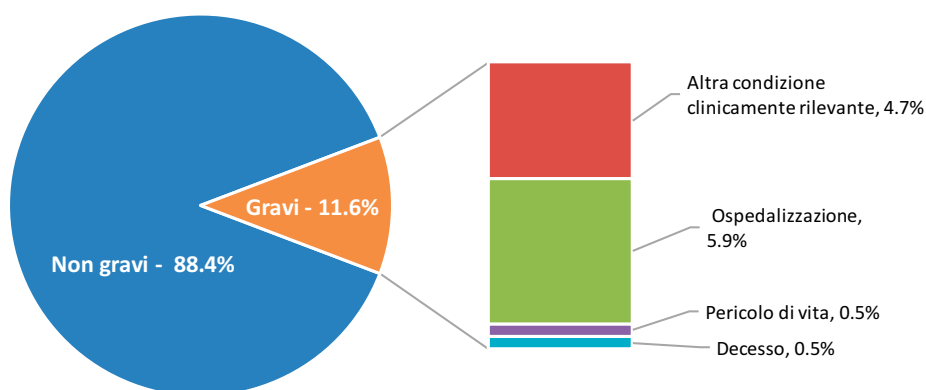
Tabella 29. Vaccini anti-influenzali stagionali: segnalazioni di sospette reazioni avverse per età e sesso, stagione influenzale 2019/20.

Fascia d'età (anni)	N. Femmine (%)	N. Maschi (%)	Sesso non indicato (%)	N. totale (%)	% gravi
<18	17(3,5)	17(5,8)	-	34(4,3)	29,4
18-59	348(71,3)	195(67,0)	3 (50,0)	546(69,6)	4,0
60-64	33(6,8)	24(8,2)	-	57(7,3)	14,0
≥65	85(17,4)	52(17,9)	3 (50,0)	140(17,8)	35,0
età non nota	5(1,0)	3(1,0)	-	8(1,0)	25,0
Totale	488 (100)	291 (100)	6 (100)	785 (100)	11,6

Circa il 70% delle segnalazioni ha riguardato la popolazione con età compresa fra i 18 e i 59 anni, seguita dalla classe di età degli over 65 (circa il 18%). Tale andamento in base all'età è fortemente influenzato dai dati provenienti dal suddetto studio di farmacovigilanza attiva condotto in Puglia.

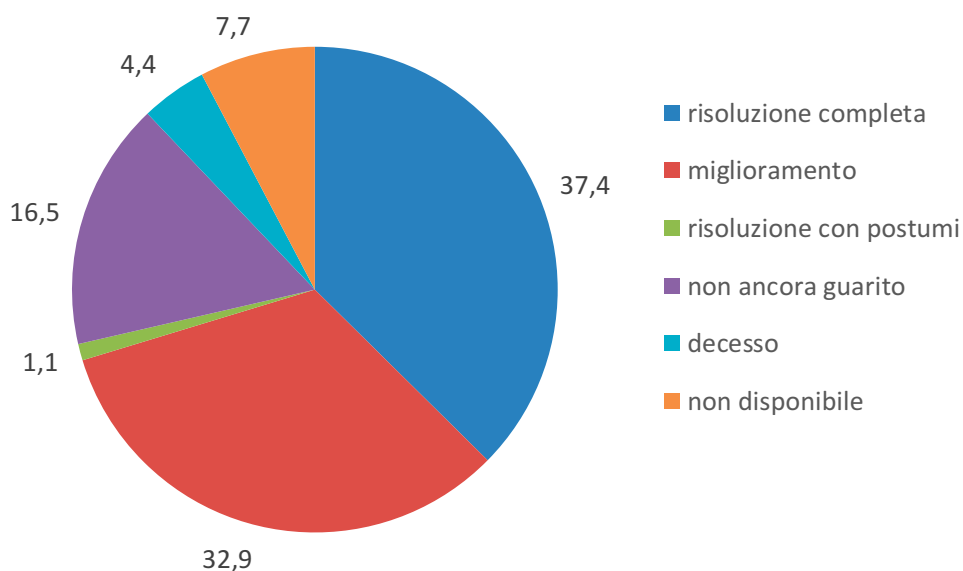
L'88,4% delle segnalazioni è stato classificato come non grave e l'11,6% come grave (Figura 44). Le segnalazioni che non riportavano la gravità della reazione avversa sono state riclassificate a seguito dell'attività di monitoraggio e di richiesta di follow up, in base alle informazioni presenti nelle relazioni cliniche.

Figura 44. Distribuzione delle segnalazioni in base al criterio di gravità



La suddivisione delle reazioni avverse gravi in base all'esito delle segnalazioni di sospetta reazione avversa grave è riportata nella figura 45.

Figura 45. Distribuzione delle segnalazioni gravi in base all'esito



Circa il 37,4% delle 91 segnalazioni gravi riporta come esito la risoluzione completa della sospetta reazione avversa, mentre nel 32,9% è stato riportato un miglioramento al momento della segnalazione.

Complessivamente sono state osservate 26 segnalazioni gravi correlabili, pari al 28,5% di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave e con un tasso di segnalazione di 0,65 casi ogni 100.000 dosi somministrate. L'iperpiressia è il termine preferito maggiormente segnalato (40% dei casi), seguito dalle reazioni cutanee generalizzate del tipo eritema o orticaria diffusa (20% dei casi). In entrambi i casi il tasso di segnalazione è risultato inferiore a 0,1 caso ogni 100.000 dosi somministrate. Sono stati osservati complessivamente 6 casi di sindrome di Guillain-Barré (GBS - tasso di segnalazione di 0,6 casi ogni milione di dosi somministrate), di cui 3 correlabili alla vaccinazione per finestra temporale plausibile e assenza di altre possibili cause o concause che potessero spiegare l'evento (0,3 casi ogni milione di dosi somministrate).

Si sono verificati 4 casi di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino anti-influenzale, tutti risultati non correlati alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili e riferiti a soggetti ultraottantenni affetti da pluripatologie, in cui le sospette reazioni avverse e il decesso risultano attribuibili ad altre cause note.

Capitolo 3

Focus

Rapporto
Vaccini
2019

3.1 L'impatto della stagione influenzale 2019/2020 in Italia

In Italia l'andamento stagionale dell'influenza viene monitorato attraverso un sistema di sorveglianza integrato dell'influenza, che ha come obiettivo la valutazione dell'impatto dell'influenza - in termini di diffusione, intensità e severità dei virus influenzali circolanti - e dell'efficacia delle misure di prevenzione messe in atto. Il sistema integrato, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero della Salute e il supporto delle Regioni e Province Autonome, è composto dalla sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza (InfluNet), dalla sorveglianza delle forme gravi e complicate di influenza confermata le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e, infine, dal monitoraggio dei dati sulle dosi di vaccino antinfluenzale somministrate in Italia.

La sorveglianza InfluNet nella stagione 2019-20 ha risentito della situazione emergenziale che dal mese di febbraio 2020 ha visto esplodere la pandemia da Covid-19. Le misure di contenimento intraprese dal nostro Paese, tra cui il lockdown, hanno avuto conseguenze anche sull'attività dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) partecipanti a InfluNet e sulla loro potenzialità di effettuare tamponi ai loro assistiti. Inoltre i laboratori di riferimento regionale della rete InfluNet sono stati coinvolti nella diagnosi molecolare di SARS-CoV-2 e questo ha comportato un rallentamento e, in alcuni casi, una interruzione delle attività routinarie della sorveglianza dell'influenza. Nel mese di marzo l'attività dei virus influenzali è andata scemando e quindi gli effetti dell'emergenza sono stati contenuti.

Nella stagione 2019-20, il periodo epidemico (incidenza superiore a 2,96 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 15 settimane. Il picco epidemico è stato raggiunto nella quinta settimana del 2020 con un livello di incidenza al picco pari a 12,6 casi per mille assistiti, un livello di incidenza "medio" più basso a quello osservato nella stagione 2018-19. Nell'intera stagione l'influenza ha colpito circa 7.594.000 di italiani con un'incidenza cumulativa pari a 13,1% dell'intera popolazione italiana. Come di consueto l'influenza ha colpito maggiormente le fasce di età pediatrica, con un livello di incidenza cumulativa pari a 33,7% nei bambini tra zero e quattro anni e 21% in quelli tra 5 e 14 anni. Nei giovani adulti

e negli anziani l'incidenza nell'intera stagione ha raggiunto rispettivamente i livelli di 12,3% e 5,7%.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica sono stati raccolti e analizzati dai laboratori di riferimento regionale circa 17.600 campioni clinici, di cui 4.121 raccolti dai medici sentinella e gli altri provenienti dalla rete degli ospedali. Dei 4.121 campioni, 1.825 (44%) sono risultati positivi ai virus influenzali. Durante tutta la stagione vi è stata una predominanza dei virus influenzali di tipo A (66,7%), appartenenti per il 35% al sottotipo A(H1N1)pdm09, per il 54% al sottotipo A(H3N2) e per il restante 11% ai virus influenzali di tipo A non sottotipizzati.

L'impatto della stagione influenzale in termini di numero di casi gravi di influenza confermata è stato moderato e inferiore a quello osservato l'anno precedente. In particolare nella stagione 2019-20 sono stati segnalati in Italia 187 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*, ovvero gravi infezioni respiratorie acute) e/o ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*, ovvero sindromi da distress respiratorio acuto) ricoverati in terapia intensiva, 44 dei quali sono deceduti. Il 64% dei casi gravi è di sesso maschile e l'età mediana è pari a 62 anni (range: 0-95 anni). Nell'80% dei casi gravi e nel 93% dei deceduti era presente almeno una condizione di rischio preesistente (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità, ecc.) e il 79% dei casi è risultato non vaccinato. Due casi gravi si sono verificati in donne in stato di gravidanza.

In 94 casi è stato isolato il virus A/H1N1pdm09 (50%), in 41 il virus A(H3N2) (22%) e in 35 il virus A/non sottotipizzato (19%). In 17 casi è stato isolato il virus di tipo B (9%). Tra tutti i casi, 16 pazienti hanno necessitato del supporto Ecmo (Ossigenazione extracorporea a membrana) e 143 sono stati intubati.

Conclusioni

La stagione 2019-20 è stata caratterizzata da una attività virale di media entità, con un'incidenza cumulativa minore rispetto a quella registrata nella stagione influenzale precedente. Il picco epidemico è stato raggiunto nella prima settimana del mese di febbraio 2020. I virus influenzali, come di consueto, hanno colpito maggiormente le fasce di età

pediatrica, anche senei bambini al di sotto dei cinque anni di età l'impatto è stato meno marcato rispetto alla precedente stagione (34% vs 39%).

Anche in termini di severità si è registrato un moderato numero di persone ricoverate in terapia intensiva per complicanze dell'influenza. Di queste circa un quarto è deceduta. Anche il sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera non ha evidenziato negli ultrasessantacinquenni livelli di mortalità per tutte le cause superiori rispetto all'atteso durante il picco epidemico mentre ha mostrato un forte superamento dell'atteso a partire dal mese di marzo 2020 a causa della pandemia da Covid-19.

Per quanto riguarda i virus circolanti durante tutta la stagione, vi è stata una predominanza dei virus di tipo A (67%) rispetto ai virus di tipo B. Tra i virus di tipo A, hanno circolato maggiormente quelli del sottotipo A(H3N2).

Tra i casi gravi con ricovero in terapia intensiva, invece, il 50% è stato causato dal virus A(H1N1)pdm09.

in Europa è stato osservato un impatto simile a quello osservato in Italia nella stagione 2019-20.

I dati forniti dal sistema di sorveglianza integrato hanno consentito di stimare l'impatto dell'influenza nella popolazione italiana permettendo di determinare l'inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale e di valutare le misure di controllo attuate. Attraverso la sorveglianza virologica è stato possibile, inoltre, valutare i virus circolanti e la loro "somiglianza" con quelli presenti nei vaccini stagionali e di stimarne l'efficacia di campo pari al 34,6% (IC 95 %: 9,4 - 52,7).

Bibliografia

1. FluNews Rapporto epidemiologico settimanale (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp>).
2. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=70621&parte=1%20&serie=null>).
3. Influnet. Sorveglianza Epidemiologica. (<https://www.iss.it/site/RMI/influnet>).
4. Influnet. Sorveglianza virologica. (old.iss.it/fluvi/).
5. Mortality monitoring in Europe. (www.euromomo.eu).

3.2 Le vaccinazioni nell'adulto

Le vaccinazioni non si esauriscono con l'età pediatrica e l'adolescenza, ma devono continuare anche negli altri periodi della vita^{11,12,13} per proteggere da malattie batteriche (come polmoniti, meningiti o sepsi da pneumococco) o virali (influenza, herpes zoster), che possono essere particolarmente pericolose per le popolazioni più fragili, come per esempio gli anziani. Inoltre, per alcune vaccinazioni effettuate in età pediatrica (per esempio, il vaccino anti-difterite, pertosse, tetano) è fondamentale che venga mantenuta la protezione attraverso richiami nel tempo, dal momento che sia i vaccini che le malattie che questi prevenivano non conferiscono immunità a tempo indeterminato. In alcune condizioni epidemiologiche, infine, è opportuno vaccinare adulti e anziani non immuni (vaccinazione morbillo, parotite e rosolia-MPR e varicella-V) o esposti a un aumentato rischio di malattie prevenibili con vaccinazione (meningococco, epatite A o epatite B). Non da ultime, vanno ricordate la vaccinazione per l'Herpes Zoster specifica per gli ultra 65enni e le vaccinazioni per le categorie a rischio per patologia o esposizione professionale, così come indicato dal PNPV 2017-2019.

Offerta attiva	Richiamo	Offerta per adulti/anziani a rischio
Vaccinazione anti-influenzale	Vaccinazione anti-difterite, pertosse, tetano	Vaccinazione anti-morbillo, rosolia, parotite, varicella
Vaccinazione anti-pneumococcica		Vaccinazione anti-meningococco quadrivalente ACYW135
Vaccinazione anti-Herpes Zoster		Vaccinazione anti-epatite A e B

¹¹ Weinberger Immunity & Ageing (2018) 15:3

¹² <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/anziani>

¹³ <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>

L'invecchiamento, infatti, è associato al declino delle difese immunitarie e quindi alla capacità dell'ospite di difendersi¹⁴. Le malattie infettive sono più difficili da gestire negli anziani, in particolare in quelli con comorbidità e sottoposti a più regimi terapeutici, in cui aumenta il rischio di reazioni avverse ai farmaci e di interazioni^{15,16}. Il rischio di infezione nel paziente anziano può essere inoltre aumentato da alcuni farmaci assunti per curare la patologia di base (ad es. farmaci anti-colinergici e altri sedativi aumentano il rischio di polmonite). Inoltre, gli anziani ospedalizzati o in residenze protette sono particolarmente suscettibili alle infezioni acquisite in comunità e nosocomiali, situazioni cliniche difficili da trattare a causa della senescenza del sistema immunitario del paziente, per la presenza di patologie concomitanti e anche per la possibile insorgenza di antibiotico-resistenze.

Vaccinazione Anti-influenzale

La vaccinazione anti-influenzale è raccomandata per ridurre complicanze, ospedalizzazioni e morti dovute a tale infezione. Il vaccino deve essere somministrato ogni anno (periodo ottobre-dicembre) in quanto al variare dei ceppi virali anche il vaccino viene modificato in modo mirato per assicurare la massima protezione possibile.

Annualmente viene emanata dal Ministero della Salute una circolare che fornisce informazioni epidemiologiche sull'influenza e individua la popolazione oggetto dell'offerta attiva. Nella stagione 2020-21, in considerazione dell'emergenza sanitaria COVID-19, è stato previsto l'ampliamento dell'offerta attiva alla popolazione tra i 60 e 64 anni¹⁷.

I vaccini anti-influenzali¹⁸ sono:

- Vaccini inattivati (VII)
- Vaccino inattivato adiuvato (VIIa)
- Vaccino vivo attenuato intranasale

¹⁴ Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:711–743, ix.

¹⁵ Esposito S et al. The public health value of vaccination for seniors in Europe. *Vaccine* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.053>

¹⁶ van Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing* 2006;35:132–7

¹⁷ http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4859

¹⁸ Per le singole stagioni vaccinali occorre riferirsi a quanto comunicato da AIFA annualmente sull'aggiornamento dei ceppi vaccinali.

- Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)
- Vaccino ad alto dosaggio (HD)

I vaccini stagionali adiuvati sono autorizzati in Italia per l'immunizzazione dei soggetti di età ≥ 64 anni, in quanto l'adiuvante permette di ottenere una risposta immunitaria potenziata da parte di un sistema immunitario senescente con ridotta risposta a stimoli antigenici. Anche il vaccino ad alto dosaggio split quadrivalente è indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, dal momento che contiene una maggiore quantità di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale, in grado di garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia, a fronte di una reattogenicità leggermente aumentata rispetto a quella del vaccino a dosaggio standard ^{19,20}.

Vaccinazione anti-pneumococcica

Con il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ²¹ viene introdotta la vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti di 65 anni di età con vaccino pneumococcico coniugato (PCV13), seguito da vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)²².

In precedenza, la vaccinazione veniva effettuata solo con vaccino PPV23 con successiva rivaccinazione a distanza di 5 anni dalla prima. Vari studi hanno dimostrato la validità della vaccinazione con PCV13. I dati dello studio CAPITA²³ condotto in Olanda hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo del vaccino PCV13 nei confronti delle malattie pneumococciche invasive (75%), con un'efficacia mantenuta per i 4 anni di follow up dello studio. Anche una recente metanalisi di vari studi ha confermato questi risultati²⁴.

È importante che la dose di PPV23 segua e non preceda quella di PCV13, essendo quest'ultimo un vaccino coniugato con capacità di *priming*, ovvero in grado di determinare una risposta immunitaria iniziale efficace. Viene suggerito inoltre di utilizzare le campagne

¹⁹ Chang et al, *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5825-5834.

²⁰ https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001634_048644_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

²¹ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf

²² <http://www.igienistonline.it/docs/2019/21cvplv.pdf>

²³ Bonten, M.J et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 1114–1125.

²⁴ Dag Berild J et al, A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population *Pathogens*. 2020 Apr; 9(4): 259.

di vaccinazione contro l'influenza come occasione di immunizzazione anche contro lo pneumococco, che va offerto prioritariamente - come indicato dal PNPV - alle categorie a rischio con patologie predisponenti che possono indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze, o per particolari condizioni (es: ospiti delle Residenze Sanitarie Assistenziali per prevenire le polmoniti acquisite in comunità).

Il vaccino contro lo pneumococco previene anche le meningiti e le malattie invasive indotte da questa famiglia di batteri, che sono caratteristiche delle età estreme della vita. Alcuni ceppi di pneumococco, inoltre, possono andare incontro a una mutazione nel gene *pbp1b* che conferisce loro resistenza agli antibiotici e rende ancora più necessaria la vaccinazione²⁵.

Vaccinazione anti Herpes Zoster

L'Herpes Zoster è un'infezione che deriva dalla riattivazione del virus varicella-Zoster (presente in oltre il 95% della popolazione) dal suo stato di latenza in un ganglio nervoso. I sintomi solitamente iniziano con dolore lungo il dermatomero interessato, seguito dopo 2-3 giorni da un'eruzione vescicolare che è in genere diagnostica. L'infezione da Herpes Zoster colpisce di più le persone anziane con conseguenze molto debilitanti, soprattutto in termini di complicanze a lungo termine come la nevralgia post-erpetica. Esistono due diversi vaccini anti-Herpes Zoster, entrambi indicati in adulti:

- Vivo attenuato
- Inattivato

L'incidenza dell'Herpes Zoster aumenta con l'età e colpisce prevalentemente soggetti di età superiore a 85 anni, che rappresentano fino al 50% di tutti i casi ^{26,27}. In una frazione dei pazienti affetti, gli episodi sono seguiti da nevralgia post-erpetica (PHN), caratterizzata da dolore intenso di lunga durata persistente dopo la risoluzione dell'eruzione cutanea tipica. L'incidenza di questa complicanza è maggiore nei pazienti più anziani, circa un terzo dei

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643125>

²⁶ Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis. 2001;32:1481–6.

²⁷ Pinchinat S et al, Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis. 13:2013, 170.

casi²⁸, e comporta spesso una sostanziale riduzione delle attività della vita quotidiana o addirittura la loro perdita. L'immunizzazione è in grado di ridurre del 66,5 % (IC 95 %: 47,5 – 79,2) i casi di nevralgia post-erpetica nei soggetti di età superiore ai 60 anni, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia (incidenza pari a 1,38 casi per 1.000 persone-anno nei non vaccinati versus 0,46 casi per 1.000 persone-anno nei vaccinati, con una differenza statisticamente significativa $P < 0,001$ ²⁹). La vaccinazione contro lo Zoster è offerta attivamente ai soggetti a partire dai 65 anni di età.

Richiamo vaccinazione anti-difterite, pertosse, tetano

Le concentrazioni di anticorpi specifici per il tetano e la difterite sono spesso inferiori ai livelli considerati protettivi per gli adulti e sono ancora più bassi per gli anziani^{30,31,32,33}.

In Europa, secondo lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), nel 2017, 2018 e 2019 sono stati segnalati - rispettivamente - 39, 29 e 11 casi di difterite accertati, che hanno colpito tutte le fasce di età, con una preponderanza tra le fasce più adulte (il 68% dei casi aveva un'età ≥ 45 anni).

Per quanto riguarda i casi di tetano, l'ECDC³⁴ segnala per lo stesso anno 82 casi, di cui 43 confermati. In Italia sono stati notificati 33 casi nel 2017, pari al 40% dei casi europei, e 36 nel 2018, pari al 39% dei casi europei. Tra questi le fasce di età più colpite sono quelle superiori ai 65 anni, che rappresentano il 70% dei casi nel 2017 e il 75% nel 2018. I casi si sono presentati più frequentemente nelle stagioni più calde, in cui è maggiore l'attività all'esterno. L'attuale epidemiologia del tetano nell'area europea può essere spiegata da una copertura vaccinale più bassa o dal fenomeno della immunosenescenza nelle popolazioni

²⁸ Mallick-Searle T et al. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. J Multidiscip Healthc. 2016;9:447–54.

²⁹ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. New England Journal of Medicine 2005; 352: 2271 – 2284.

³⁰ Bayas JM et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? Epidemiol Infect. 2001;127:451–60.

³¹ Steger MM, et al. Lancet. 1996; 348:762.

³² Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheriatetanus-acellular pertussis vaccine in adults. Vaccine. 2004;22:305–8.

³³ Kaml M, et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. Vaccine. 2006;24:6808–11.

³⁴ European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Reports (AERs) <https://www.ecdc.europa.eu/en/annual-epidemiological-reports>

più anziane. A causa della gravità del tetano è necessario mantenere alti tassi di vaccinazione in tutte le fasce d'età soprattutto per proteggere le popolazioni fragili, come gli anziani.

La vaccinazione contro la pertosse è ampiamente utilizzata e accettata in ambito pediatrico, ma i dati epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza della pertosse negli adulti e in particolare negli anziani, per i quali l'infezione può essere associata a sintomi gravi e aumento della mortalità^{35,36,37}. Questo fenomeno è legato al fenomeno della *waning immunity* che caratterizza sia l'immunità indotta dalla malattia che quella indotta dai vaccini, verosimilmente a seguito del tipo di interazione fra antigene e sistema immunitario. Peraltro, la vaccinazione contro la pertosse è importante per gli adulti che hanno stretto contatto con bambini di età inferiore a un anno (come i genitori, i nonni, gli operatori sanitari). La presentazione clinica della pertosse negli adolescenti e negli adulti può essere lieve e spesso non è riconosciuta^{38,39,40}. Ciò rappresenta un rischio di trasmissione per i bambini che sono troppo piccoli per aver completato la serie di vaccinazioni primarie contro la pertosse. Nel 2017 sono stati segnalati 42.242 casi di pertosse nei paesi dell'area europea, a fronte di 35.627 casi nel 2018. I neonati di età inferiore a un anno, troppo piccoli per essere vaccinati, rappresentano il 5,83% dei casi notificati e la fascia di età più colpita (54,09 per 100.000 abitanti e cinque decessi), seguiti dai bambini nella fascia di età di 10-14 anni²¹. Nella maggior parte dei casi, dosi di richiamo di vaccino combinato contro tetano/difterite/pertosse sono ben tollerati e immunogenici, ma le concentrazioni di

³⁵ Rendi-Wagner P, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel—estimate of incidence of infection. *Vaccine*. 2010;28:3285–90.

³⁶ Ridda I et al. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine*. 2012;30:6745–52.

³⁷ Gil A, Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998. *Vaccine*. 2001;19:4791–4.

³⁸ Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heining U, Hozbor D, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e222–32.

³⁹ Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015;136:635–41.

⁴⁰ Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31:618–25.

anticorpi 4 settimane dopo la vaccinazione sono inferiori negli anziani rispetto ad adulti non anziani⁴¹.

È necessario ribadire l'importanza delle vaccinazioni di richiamo nei tempi corretti. Nel corso dell'età adulta è opportuno somministrare ogni 10 anni il vaccino anti-difterite, pertosse, tetano- con dosaggio per adulto, che deve essere offerto in modo attivo.

Adulti/anziani a rischio

Negli adulti, e in particolare negli anziani a rischio⁴², è importante verificare lo stato di suscettibilità per morbillo, rosolia, parotite e varicella ed eventualmente offrire attivamente 2 dosi di vaccino MPR anche ai soggetti suscettibili a una sola delle tre malattie, e 2 dosi di vaccino contro la varicella nei soggetti con anamnesi negativa per la malattia che non siano già stati immunizzati attivamente in precedenza.

In soggetti a rischio per patologia come, ad esempio, pazienti affetti da diabete mellito, patologia cardiovascolare, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva, è indicata, a partire dai 50 anni di età, la vaccinazione contro l'Herpes Zoster. Altre vaccinazioni possono essere offerte in presenza di altre patologie, non solo per i pazienti, ma anche per i soggetti conviventi, ad esempio il vaccino MPR e varicella in pazienti affetti da alcolismo cronico, asplenia, epatopatie croniche, soggetti ricevitori fattori della coagulazione concentrati⁶.

Le vaccinazioni vengono offerte anche in situazioni epidemiologiche di rischio di infezione: una dose di vaccino quadrivalente meningococcico ACYW135, per esempio, deve essere somministrata, anche in età adulta, per rischio di infezione da meningococco C. Il vaccino contro il meningococco sierogruppo B va riservato agli adulti immunocompromessi⁴³.

L'offerta vaccinale raccomandata negli adulti interessa anche diverse categorie professionali che possono essere esposte ad agenti infettivi, per esempio i tatuatori, i lavoratori a stretto contatto con animali o materiale di origine animale, il personale

⁴¹ Brandon D et al. Antibody persistence and safety and immunogenicity of a second booster dose nine years after a first booster vaccination with a reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Tdap) in adults. *Vaccine* 2018; 36 (42): 6325-6333.

⁴² <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/adulti>

⁴³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32016359>

sanitario, di laboratorio, o che possono trasmettere patogeni ad altri soggetti, come bambini o pazienti. Tra queste vaccinazioni sono da ricordare la vaccinazione anti-epatite A, anti-epatite B, anti-meningoencefalite da zecca, anti-tubercolare, anti-rabbia, oltre alle già ricordate MPR, anti-pertosse anti-influenzale, anti-pneumococco e anti-varicella. Le vaccinazioni anti-influenzale, anti-difterite, pertosse e tetano, anti-epatite A e B, anti-HPV, anti-meningoencefalite da zecca sono suggerite anche per soggetti a rischio per situazioni di vita e comportamenti.

3.3 COVID-19 e impatto sulle vaccinazioni di routine

Contesto epidemiologico (aggiornato al 24/09/2020)

L'infezione da nuovo coronavirus, arrivata all'attenzione delle autorità sanitarie mondiali a fine 2019 e dichiarata dall'OMS un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale⁴⁴, ha assunto successivamente le caratteristiche di una pandemia⁴⁵.

Complessivamente **al 24 settembre 2020** sono stati notificati in Italia 304.323 casi confermati di infezione da SARS-CoV-2, di cui 35.781 deceduti. In Italia, l'epidemia di COVID-19 può essere suddivisa in una fase iniziale, in cui sono stati registrati solo casi importati, e in una fase di diffusione epidemica sul territorio nazionale conseguente alla circolazione locale dell'infezione. A seguito del controllo della fase epidemica, con la fine del periodo di lockdown si è passati a una fase di transizione che viene costantemente monitorata.

COVID-19 e vaccinazioni di routine

Secondo un'indagine condotta dal Ministero della Salute⁴⁶, soprattutto dopo la notifica dei primi casi autoctoni (18 febbraio 2020) e nella fase di picco dell'epidemia (21 marzo 2020), si è assistito a una globale diminuzione delle vaccinazioni sul territorio nazionale, che ha colpito principalmente i bambini di età superiore a 1 anno fino all'adolescenza e gli adulti, laddove è stata data priorità ai cicli primari, alle vaccinazioni della donna in gravidanza e delle persone a rischio e alle vaccinazioni in caso di urgenze. Questa riduzione è legata, fra le altre cause, alla sospensione delle attività dei centri vaccinali o al ricollocamento del personale sanitario per la gestione dell'emergenza. Di conseguenza, con la Circolare del Ministero della Salute n. 25631 del 30 luglio 2020, sono state emanate raccomandazioni per

⁴⁴ WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV), 30 January 2020 [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))

⁴⁵ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19 - 11 March 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

⁴⁶ Circolare del Ministero della Salute 30 luglio 2020 n. 25631. Impatto dell'emergenza Covid-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=75346&parte=1%20&serie=null>

ripristinare i servizi di vaccinazione, rafforzare la comunicazione, recuperare le lacune che si possono essere create durante l'emergenza COVID-19 ed espandere i servizi di vaccinazione di routine per raggiungere i non vaccinati.

L'effetto COVID-19 sulle vaccinazioni di routine è stato studiato anche in altri paesi, come il Regno Unito (UK)⁴⁷ e gli Stati Uniti (US)⁴⁸. In UK è stato osservato un calo del 20% per la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia durante le prime settimane di lockdown. Fra le principali cause riportate di questa riduzione, è stata registrata la preoccupazione dei genitori di sovraccaricare il sistema nazionale e di esporre se stessi e i bambini al rischio di infezione da SARS-Cov-2. Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio sull'effetto della pandemia sulle vaccinazioni di routine, considerando le dosi cumulative riferite a due periodi, pre(periodo 1) e post lockdown (periodo 2), attraverso il *Vaccines for Children Program (VFC)* e il *Vaccine Safety Datalink (VSD)*. Il sistema di tracciatura ha evidenziato una notevole diminuzione per tutti i vaccini raccomandati dall'Advisory Committee on Immunization Practices (ACI) (esclusi gli anti-influenzali) nel periodo 2 rispetto a 1.

Questo andamento ha determinato una rimodulazione delle raccomandazioni e della comunicazione sul tema vaccinale da parte dei principali sistemi sanitari nazionali a livello globale. Nel contesto Covid-19, infatti, è raccomandabile rafforzare il messaggio sull'importanza dei vaccini contro altre infezioni respiratorie che, sebbene non siano efficaci nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, permettono di proteggere la salute delle persone più vulnerabili e facilitare la diagnosi differenziale.

Particolare attenzione meritano la vaccinazione contro l'influenza stagionale, per la quale il ministero della salute, con circolare n. 19214 del 4 giugno 2020⁴⁹, ha diramato le nuove raccomandazioni relative alla stagione 2020-2021, che hanno anticipato la disponibilità del vaccino al mese di ottobre, ampliando le categorie per cui è raccomandata e offerta gratuitamente la vaccinazione anti-pneumococcica, che assume una particolare importanza in termine di prevenzione di una possibile patologia concomitante, la polmonite

⁴⁷ Saxena et al Routine vaccination during covid-19 pandemic response; | BMJ 2020;369:m2392

⁴⁸ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6919e2.htm>

⁴⁹ Circolare del Ministero della Salute 04 giugno 2020 n. 19214. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>

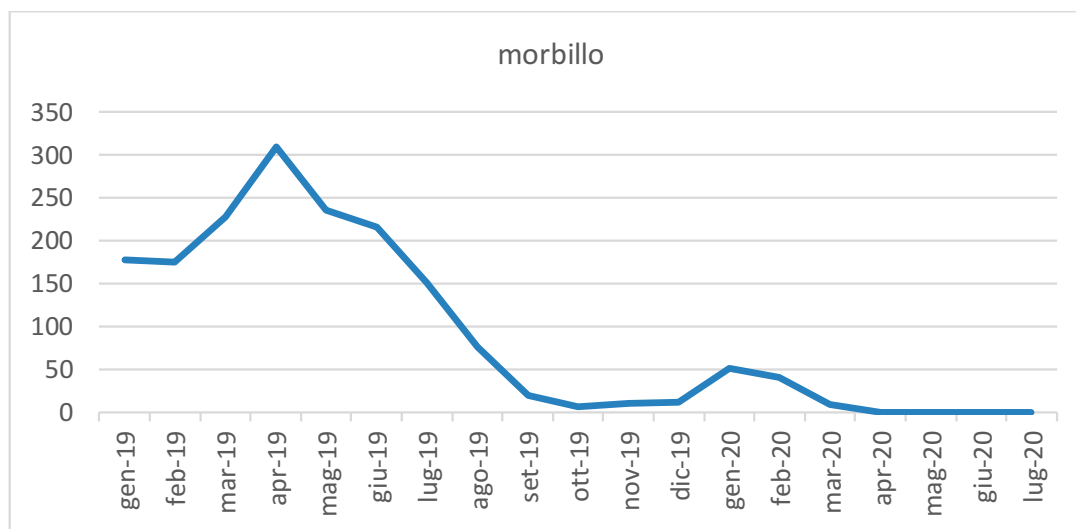
pneumococcica, caratterizzata da un alto tasso di ospedalizzazione e da un elevato rischio di antibiotico-resistenza. La vaccinazione anti-pneumococcica può essere offerta contestualmente alla vaccinazione anti-influenzale o essere somministrata indipendentemente da questa e in qualsiasi stagione dell'anno. Diversamente dalla vaccinazione anti-influenzale, infatti, che deve essere ripetuta ogni stagione, la vaccinazione anti-pneumococcica viene effettuata una sola volta nella vita, secondo le indicazioni dell'attuale calendario sequenziale, che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino coniugato 13-valente (PCV13), seguita dalla vaccinazione con vaccino non coniugato 23-valente (PPSV23) a distanza di un anno. A tale proposito è importante ricordare che ancora adesso non sono stati raggiunti gli obiettivi previsti dal PNPV 2017-2019 per la vaccinazione anti-pneumococcica nelle persone anziane⁵⁰.

Per quanto riguarda le altre malattie prevenibili con la vaccinazione, si riporta di seguito, a titolo di esempio, la situazione epidemiologica del morbillo, sorvegliato speciale degli ultimi anni a causa della recente recrudescenza epidemica.

Nel biennio 2019-2020, come atteso in base all'andamento ciclico del morbillo osservato in paesi con coperture vaccinali non ottimali come l'Italia e alle politiche di supporto e recupero della vaccinazione, si segnala una sostanziale diminuzione dei casi registrati dopo il picco epidemico che ha caratterizzato il biennio 2016-2018 (Figura 1 e 2).

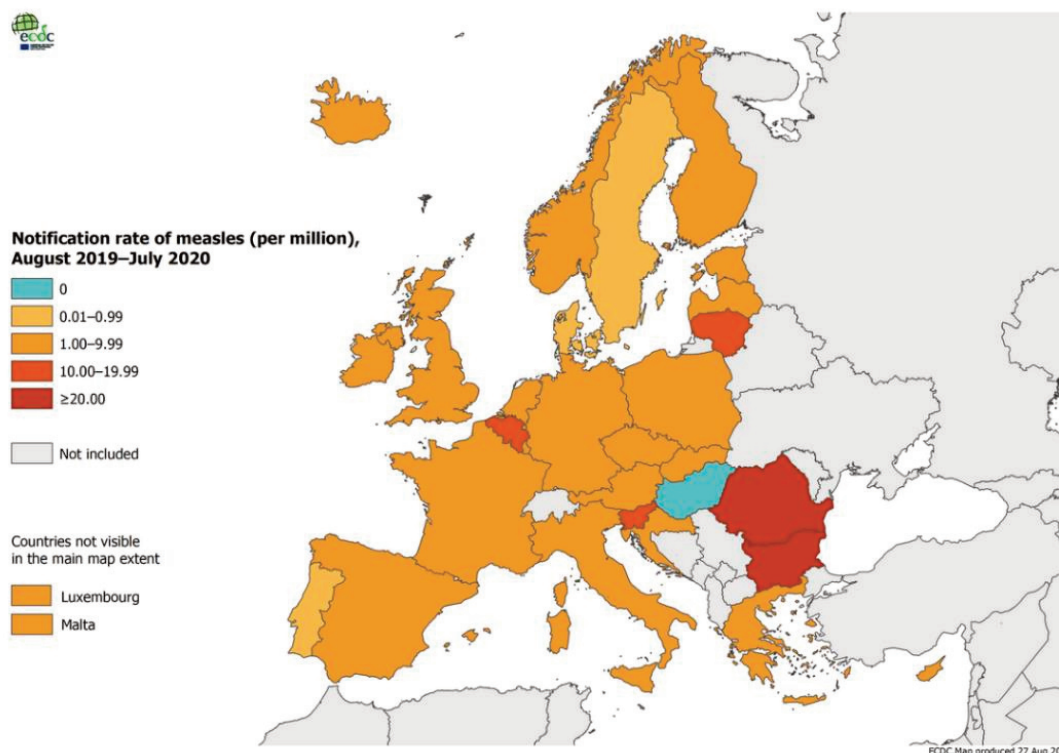
⁵⁰ Circolare "Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo calendario vaccinale"
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null>

Figura 1: Casi di morbillo notificati dall'Italia: gennaio 2019-luglio 2020



Fonte: ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases

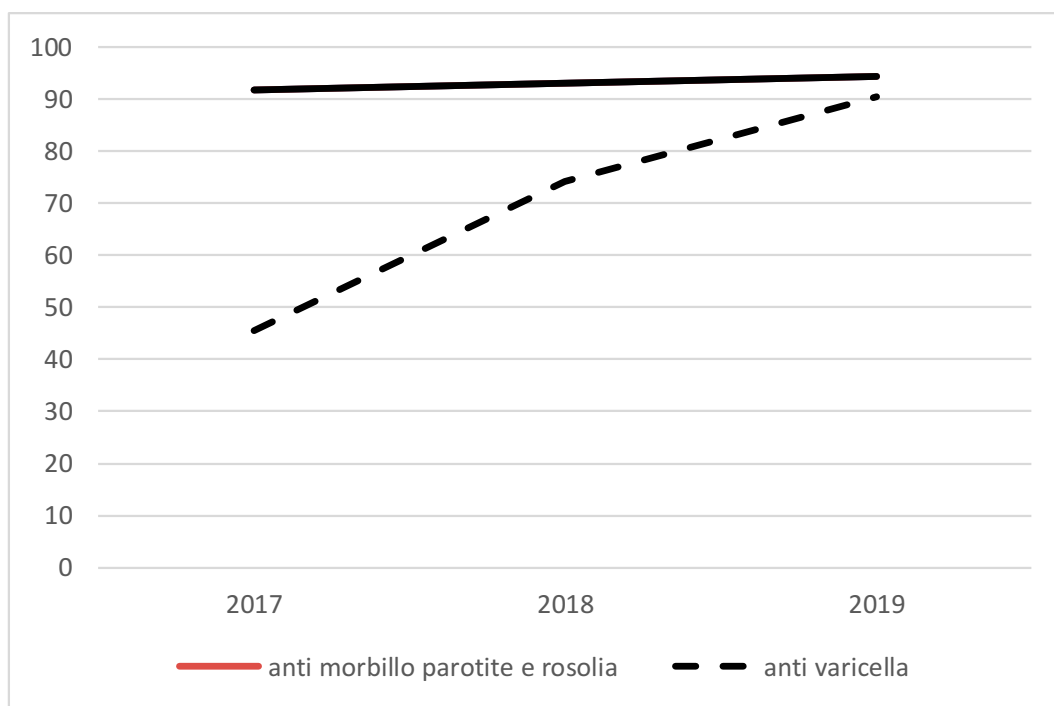
Figura 2: Dati della sorveglianza delle malattie prevenibili con la vaccinazione nell'Unione Europea: morbillo



Fonte: ECDC

In base ai dati delle coperture vaccinali in Italia, pubblicati sul sito del Ministero della Salute, è stato osservato un andamento positivo della vaccinazione MPR fino al periodo pre lockdown, con il persistere di differenze regionali che sono però sempre meno rilevanti (Figura 3)⁵¹.

Figura 3: Andamento delle coperture vaccinali a 24 mesi per prima dose di anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite, anti-varicella. Anni 2017-2019



Fonte: Ministero della Salute

Vaccino per COVID-19 (aggiornato al 24/09/2020)

Sia a livello dell'OMS che a livello europeo sono in corso iniziative per supportare la ricerca e lo sviluppo di vaccini per COVID-19. Attualmente vi sono oltre 169 vaccini candidati in corso di sviluppo, 26 dei quali in fase di sperimentazione umana, con una situazione in continua evoluzione.

⁵¹ Vaccinazioni dell'infanzia e dell'adolescenza, le coperture vaccinali nel 2019
<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioNotizieVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5043>

Sono quattro i requisiti fondamentali da prendere in considerazione per autorizzare l'utilizzo di un vaccino contro Covid-19:

- 1) i dati clinici a supporto di efficacia e sicurezza (Fase 1) dovranno essere sufficientemente robusti per ricevere semaforo verde da parte delle autorità regolatorie (FDA, EMA);
- 2) la fase 3 deve essere intrapresa in una finestra temporale compresa fra luglio e novembre 2020;
- 3) il vaccino deve essere prodotto con una tecnologia in grado di fornire 100 milioni di dosi entro giugno 2021;
- 4) il vaccino deve essere accessibile e deve essere programmata un'attenta sorveglianza post-marketing.

Al momento della stesura di questo Rapporto, sono quattro le tecnologie totalmente innovative prese in considerazione per la produzione di tale vaccino:

- a. vaccini a mRNA (vaccino "Moderna" e vaccino Pfizer-Biontech, entrambi in fase 3, iniziata il 27/07/2020);
- b. vettore virus vivo non in grado di replicarsi (vaccino Astra Zeneca, in fase 3 condotta nel Regno Unito, in Brasile, in Sudafrica e da agosto 2020 anche in USA; vaccino Janssen, attualmente in fase 1, iniziata a luglio e con fase 3 programmata da settembre 2020);
- c. proteina subunità dell'antigene, codificata mediante ingegneria genetica con tecnica ricombinante associata ad adiuvante 26 (vaccino Novavax attualmente in fase 1 e vaccino Sanofi/GSK che inizierà la fase 1 a settembre 2020 e la fase 3 a dicembre 2020);
- d. vettore vivo in grado sì di replicarsi ma attenuato (al momento, solo vaccini candidati in fase preclinica).

In ogni caso, la prosecuzione degli studi e il passaggio da una fase all'altra dipendono dai dati che vengono raccolti negli studi attualmente in corso. Analogamente al vaccino anti-influenzale, uno dei gold standard per l'autorizzazione è rappresentato dalla capacità del vaccino di proteggere almeno il 50% dei vaccinati dalle complicanze gravi.

Oltre che negli studi clinici necessari per l'autorizzazione all'immissione in commercio, la sicurezza di tali vaccini sarà attentamente valutata utilizzando le strategie validate di

farmacovigilanza sia a livello locale (per esempio, da parte di singoli stati come l'Italia) che a livello globale (per esempio, a livello europeo). In tal senso, sono attualmente in discussione a livello nazionale (AIFA – ISS) ed europeo (EMA) diverse strategie da mettere in campo per un monitoraggio attento e accurato della sicurezza dei vaccini per Covid-19. Inoltre, a giugno 2020, la Commissione europea ha presentato una strategia europea per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini contro il coronavirus con i seguenti obiettivi:

- garantire vaccini sicuri, efficaci e di qualità;
- assicurare agli Stati membri e ai loro cittadini un accesso rapido al vaccino, guidando al contempo lo sforzo di solidarietà a livello globale;
- garantire il più presto possibile a tutti i cittadini dell'UE un accesso equo a un vaccino dal costo abbordabile.

La strategia si basa su due pilastri:

- garantire la produzione di una quantità sufficiente di vaccini nell'UE grazie ad accordi di acquisto preliminari con i produttori di vaccini tramite lo strumento per il sostegno di emergenza. Finanziamenti supplementari e altre forme di sostegno possono essere messi a disposizione in aggiunta a tali accordi;
- adattare le norme dell'UE all'attuale situazione di emergenza per accelerare lo sviluppo, l'autorizzazione e la disponibilità dei vaccini, salvaguardando nel contempo gli standard relativi alla loro qualità, sicurezza ed efficacia

La Commissione e gli Stati membri hanno concordato un'azione congiunta a livello dell'UE. La Commissione prevede un approccio centralizzato a livello dell'UE per garantire l'approvvigionamento e fornire sostegno allo sviluppo di un vaccino.

La Commissione conclude accordi di acquisto preliminare con i produttori di vaccini per conto degli Stati membri. In cambio del diritto di acquistare un determinato numero di dosi di vaccino in un determinato periodo di tempo e a un determinato prezzo, la Commissione finanzia una parte dei costi iniziali sostenuti dai produttori di vaccini ricorrendo allo strumento per il sostegno di emergenza.

Questo finanziamento sarà considerato un acconto sui vaccini che saranno effettivamente acquistati dagli Stati membri. È possibile stanziare un sostegno supplementare mediante i

prestiti della Banca europea per gli investimenti. Questo approccio ridurrà i rischi per le imprese, accelerando al contempo la produzione.

Nell'ambito delle attività di preparazione, l'EMA sta preparando un documento sul rafforzamento delle attività di monitoraggio che dovranno essere implementate nell'Unione Europea per i vaccini Covid-19. Il documento descriverà i ruoli, le responsabilità e interazioni fra stakeholders interessati e le attività pianificate, tenendo conto delle lezioni apprese dalla pandemia influenzale H1N1 del 2009, adattate all'attuale emergenza di sanità pubblica. In questo contesto, è stato chiesto ai paesi di fornire informazioni sulle modalità della farmacovigilanza, sulla tracciatura dei lotti di vaccino distribuiti, sul calcolo delle coperture vaccinali a livello nazionale, sulla raccolta di dati sull'efficacia e immunogenicità del vaccino/i per Covid-19 e sulle attività di preparazione programmate.

Bibliografia

- Commissione Europea. Comunicazione della Commissione europea al parlamento europeo, al Consiglio europeo, al Consiglio e alla Banca europea per gli investimenti. Strategia dell'Unione europea per i vaccini contro la Covid-19. 17 giugno 2020 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=IT>
- World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance on routine immunization services during Covid-19 pandemic in the WHO European Region, 20 March 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334123/WHO-EURO-2020-1059-40805-55114-eng.pdf>
- World Health Organization Regional Office for Europe. Strategic considerations in preparing for deployment of Covid-19 vaccine and vaccination in the WHO European Region. 21 September 2020
- World Health Organization Regional Office for Europe. Mitigating the impact of Covid-19 on control of vaccine-preventable diseases. A health risk management approach focused on catch-up vaccination. Copenhagen, 2020. Issued 10 September 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334248/WHO-EURO-2020-1086-40832-55187-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- World Health Organization. Guiding principles for immunization activities during the Covid-19 pandemic. Interim guidance 26 march 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331590/WHO-2019-nCoV-immunization_services-2020.1-eng.pdf?ua=1
- World Health Organization. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of Covid-19 vaccination. Issued 14 September 2020

Elenco delle pubblicazioni edite nel corso del 2018

Rapporto
Vaccini
2019

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2019

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2019 è stata condotta una ricerca su PubMed, identificando gli studi che hanno valutato la sicurezza, l'efficacia, le politiche sanitarie e l'impatto economico delle vaccinazioni. Sono state escluse le review, gli editoriali e gli studi su vaccini non autorizzati o su vaccini terapeutici.

Sono stati identificati 42 articoli, circa il 33% del totale riguarda la vaccinazione anti-influenzale, seguita dalla vaccinazione anti-morbillosa e da quella per l'epatite B. Ventinove riguardavano studi descrittivi, tre revisioni sistematiche, due studi di cost effectiveness, e i restanti studi osservazionali (coorte o caso-controllo). Un elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito.

1. Baldovin T, Bertoncello C, Cocchio S (CA), Fonzo M, Gazzani D, Buja A, Majori S, Baldo V. Perception and knowledge of HPV-related and vaccine-related conditions among a large cohort of university students in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1641-1649. doi: 10.1080/21645515.2018.1564432. 2019 Feb 20.
2. Bechini A, Moscadelli A, Pieralli F, Sartor G, Seravalli V, Panatto D, Amicizia D, Bonanni P, Boccalini S. Impact assessment of an education course on vaccinations in a population of pregnant women: a pilot study. *J Prev Med Hyg.* 2019 Mar 29;60(1):E5-E11. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1093.
3. Bella A, Gesualdo F, Orsi A, Arcuri C, Chironna M, Loconsole D, Napoli C, Orsi GB, Manini I, Montomoli E, Alfonsi V, Castrucci MR, Rizzo C. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvated influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1)pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017 - 2018 season. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Jun;18(6):671-679. doi:10.1080/14760584.2019.1627206.
4. Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The Influnet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Nov;18(11):1201-1209. doi:10.1080/14760584.2019.1688151.

5. Bertoldo G, Pesce A, Pepe A, Pelullo CP, Di Giuseppe G; Collaborative Working Group. Seasonal influenza: Knowledge, attitude and vaccine uptake among adults with chronic conditions in Italy. *PLoS One*. 2019 May 1;14(5):e0215978. doi: 10.1371/journal.pone.0215978.
6. Bianchi FP, De Nitto S, Stefanizzi P, Larocca AMV, Germinario CA, Tafuri S. Immunity to rubella: an Italian retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2019 Nov 8;19(1):1490. doi: 10.1186/s12889-019-7829-3.
7. Boccalini S, Tacconi FM, Lai PL, Bechini A, Bonanni P, Panatto D. Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: A pilot study on the opinion of vaccinating physicians in Italy. *Vaccine*. 2019 Feb 8;37(7):915-918. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.057.
8. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;85(3):634-643. doi:10.1111/bcp.13841.
9. Burioni R, Odone A, Signorelli C, Siliquini R, Vitale F. L'efficacia della sospensione dell'obbligo vaccinale in Veneto difetta di evidenze scientifiche [The effectiveness of the suspension of mandatory vaccinations in Veneto Region (Northern Italy) lacks scientific evidence]. *Epidemiol Prev*. 2019 Jan-Feb;43(1):3-4. Italian. doi: 10.19191/EP19.1.P3.004.
10. Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, Licari A, Pagni L, Mosca FA, Marseglia GL. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines*. 2019 May;18(5):523-545. doi:10.1080/14760584.2019.1604230.
11. Colamesta V, Tamburrano A, Barbara A, Gentili A, La Milia DI, Berloco F, Cicchetti A, Piacentini D, Galluzzi R, Mastrodonato SR, Cambieri A, Ricciardi W, Laurenti P. Cost-consequence analysis of influenza vaccination among the staff of a large teaching hospital in Rome, Italy: A pilot study. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0225326. doi: 10.1371/journal.pone.0225326.

12. Coppeta L, Morucci L, Pietroiusti A, Magrini A. Cost-effectiveness of workplace vaccination against measles. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2847-2850. doi: 10.1080/21645515.2019.1616505.
13. Coppeta L, Pompei A, Balbi O, Zordo LM, Mormone F, Policardo S, Lieto P, Pietroiusti A, Magrini A. Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Apr 29;16(9):1515. doi: 10.3390/ijerph16091515.
14. Costantino C, Restivo V, Amodio E, Colomba GME, Vitale F, Tramuto F. A mid-term estimate of 2018/2019 vaccine effectiveness to prevent laboratory confirmed A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) influenza cases in Sicily (Italy). *Vaccine.* 2019 Sep 16;37(39):5812-5816. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.014.
15. Costantino C, Restivo V, Gaglio V, Lanza GLM, Marotta C, Maida CM, Mazzucco W, Casuccio A, Torregrossa MV, Vitale F. Effectiveness of an educational intervention on seasonal influenza vaccination campaign adherence among healthcare workers of the Palermo University Hospital, Italy. *Ann Ig.* 2019 Jan-Feb;31(1):35-44. doi: 10.7416/ai.2019.2256.
16. D'Alvè GL, Amadori F, Terracciano E, Aiello GL, Serino L, Zaratti L, Franco E. Reazioni avverse dopo dosi ravvicinate di vaccino anti-tetanico nell'adulto: una ricerca sulle evidenze scientifiche [Adverse reactions after repeated doses of anti-tetanus vaccine: scientific evidences]. *Ig Sanita Pubbl.* 2019 Jul-Aug;75(4):317-325. Italian.
17. Fabiani M, Fano V, Spadea T, Piovesan C, Bianconi E, Rusciani R, Salamina G, Greco G, Ramigni M, Declich S, Petrelli A, Pezzotti P. Comparison of early childhood vaccination coverage and timeliness between children born to Italian women and those born to foreign women residing in Italy: A multi-centre retrospective cohort study. *Vaccine.* 2019 Apr 10;37(16):2179-2187. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.023.
18. Filia A, Bella A, D'Ancona F, Fabiani M, Giambi C, Rizzo C, Ferrara L, Pascucci MG, Rota MC. Childhood vaccinations: knowledge, attitudes and practices of paediatricians and factors associated with their confidence in addressing parental concerns, Italy, 2016. *Euro Surveill.* 2019 Feb;24(6):1800275. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1800275.

19. Fortunato F, Iannelli G, Cozza A, Del Prete M, Pollidoro FV, Cocciardi S, Di Trani M, Martinelli D, Prato R. Local deprivation status and seasonal influenza vaccination coverage in adults, 65 years residing in the Foggia municipality, Italy, 2009-2016. *J Prev Med Hyg.* 2019 Feb 28;59(4 Suppl 2):E51-E64. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4s2.1167.
20. Gianfredi V, D'Ancona F, Maraglino F, Cenci C, Iannazzo S. Polio and measles: reasons of missed vaccination in Italy, 2015-2017. *Ann Ig.* 2019 May-Jun;31(3):191-201. doi: 10.7416/ai.2019.2282.
21. Giuffrida S. Calabria: a successful experience implementing Herpes Zoster vaccination strategies. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Mar;31(3):421-423. doi:10.1007/s40520-019-01145-2.
22. Gori D, Ialonardi M, Odone A, Ricci B, Pascucci MG, Frasca G, Venturi S, Signorelli C, Fantini MP. Vaccine Hesitancy and Mandatory Immunizations in Emilia-Romagna Region: the case of MMR vaccine. *Acta Biomed.* 2019 Sep 19;90(3):394-397. doi: 10.23750/abm.v90i3.8865.
23. Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A, Cricelli C. Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in the elderly. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Jun;18(6):663-670. doi: 10.1080/14760584.2019.1622418.
24. Lo Vecchio A, Cambriglia MD, Fedele MC, Basile FW, Chiatto F, Miraglia Del Giudice M, Guarino A. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area. *Eur J Pediatr.* 2019 Feb;178(2):243-251. doi:10.1007/s00431-018-3289-5.
25. Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, Casulli D, Mallamaci R, Baldacci S, Centrone F, Bruno V, Quarto M, Accogli M, Chironna M. High Public-Health Impact in an Influenza-B-Mismatch Season in Southern Italy, 2017-2018. *Biomed Res Int.* 2019 Aug 20;2019:4643260. doi: 10.1155/2019/4643260.
26. Madeddu G, Vroiling H, Oordt-Speets A, Babudieri S, O'Moore V, Noordegraaf MV, Monarca R, Lopalco PL, Hedrich D, Tavošchi L. Vaccinations in prison settings: A

- systematic review to assess the situation in EU/EEA countries and in other high income countries. *Vaccine*. 2019 Aug 14;37(35):4906-4919. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.014.
27. Napolitano F, Bianco A, D'Alessandro A, Papadopoli R, Angelillo IF. Healthcare workers' knowledge, beliefs, and coverage regarding vaccinations in critical care units in Italy. *Vaccine*. 2019 Oct 31;37(46):6900-6906. doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.053.
28. Nicolosi L, Rizzo C, Gattinara GC, Mirante N, Bellelli E, Bianchini C, Pansini V, Villani A. Safety and tolerability of Meningococcus B vaccine in patients with chronic medical conditions (CMC). *Ital J Pediatr*. 2019 Oct 30;45(1):133. doi: 10.1186/s13052-019-0730-y.
29. Orsi A, Butera F, Piazza MF, Schenone S, Canepa P, Caligiuri P, Arcuri C, Bruzzone B, Zoli D, Mela M, Sticchi L, Ansaldi F, Icardi G. Analysis of a 3-months measles outbreak in western Liguria, Italy: Are hospital staff and healthcare workers reliable? *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):619-624. doi: 10.1016/j.jiph.2019.08.016.
30. Pinto L, Falsaperla R, Villani A, Corsello G, Del Gado R, Mazzeo A, Lubrano R. Influenza vaccination: opinions of health care professionals working in pediatric emergency departments. *Ital J Pediatr*. 2019 Apr 11;45(1):47. doi:10.1186/s13052-019-0638-6.
31. Possenti V, Luzi AM, Colucci A, De Mei B. Communication and basic health counselling skills to tackle vaccine hesitancy. *Ann Ist Super Sanita*. 2019 Apr-Jun;55(2):195-199. doi: 10.4415/ANN_19_02_12.
32. Restivo V, Orsi A, Ciampini S, Messano GA, Trucchi C, Ventura G, Casuccio A, Vitale F. How should vaccination services be planned, organized, and managed? Results from a survey on the Italian vaccination services. *Ann Ig*. 2019 Mar-Apr;31(2 Suppl 1):45-53. doi: 10.7416/ai.2019.2276.
33. Ricco' M, Vezzosi L, Gualerzi G, Balzarini F, Capozzi VA, Volpi L. Knowledge, attitudes, beliefs and practices of obstetrics-gynecologists on seasonal influenza and pertussis immunizations in pregnant women: preliminary results from North-Western Italy. *Minerva Ginecol*. 2019 Aug;71(4):288-297. doi:10.23736/S0026-4784.19.04294-1.
34. Ricco' M, Vezzosi L, Gualerzi G, Odone A, Signorelli C. Knowledge, attitudes, and practices of influenza and pneumococcal vaccines among agricultural workers: results

- of an Italian a cross-sectional study. *Acta Biomed.* 2019 Dec 23;90(4):439-450. doi: 10.23750/abm.v90i4.7631.
35. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, Ladefoged de Thurah A, Landewé R, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, van Assen S, Elkayam O. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035.
36. Salvador Casara BG, Suitner C, Bettinsoli ML. Viral suspicions: Vaccine hesitancy in the Web 2.0. *J Exp Psychol Appl.* 2019 Sep;25(3):354-371. doi:10.1037/xap0000211.
37. Scavone C, Di Mauro C, Brusco S, Bertini M, di Mauro G, Rafaniello C, Sportiello L, Rossi F, Capuano A. Surveillance of adverse events following immunization related to human papillomavirus vaccines: 12 years of vaccinovigilance in Southern Italy. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 May;18(5):427-433. doi: 10.1080/14740338.2019.1598969.
38. Stasi C, Monnini M, Cellesi V, Salvadori M, Marri D, Ameglio M, Gabbuti A, Di Fiandra T, Voller F, Silvestri C. Screening for hepatitis B virus and accelerated vaccination schedule in prison: A pilot multicenter study. *Vaccine.* 2019 Mar 7;37(11):1412-1417. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.049.
39. Tamburrano A, Mellucci C, Galletti C, Vitale D, Vallone D, Barbara A, Sguera A, Zega M, Damiani G, Laurenti P. Improving Nursing Staff Attitudes toward Vaccinations through Academic Detailing: The HProImmune Questionnaire as a Tool for Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jun 5;16(11):2006. doi: 10.3390/ijerph16112006.
40. Tomboloni C, Tersigni C, de Martino M, Dini D, González-López JR, Festini F, Neri S, Ciofi D. Knowledge, attitude and disinformation regarding vaccination and immunization practices among healthcare workers of a third-level paediatric hospital. *Ital J Pediatr.* 2019 Aug 19;45(1):104. doi: 10.1186/s13052-019-0684-0.
41. Trucchi C, Costantino C, Restivo V, Bertoncetto C, Fortunato F, Tafuri S, Amicizia D, Martinelli D, Paganino C, Piazza MF, Tassinari F, Tisa V, Stefanizzi P, Baldo V, Casuccio

- A, Prato R, Ansaldi F, Icardi G. Immunization Campaigns and Strategies against Human Papillomavirus in Italy: The Results of a Survey to Regional and Local Health Units Representatives. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 4;2019:6764154. doi: 10.1155/2019/6764154.
42. Vimercati L, Bianchi FP, Mansi F, Ranieri B, Stefanizzi P, De Nitto S, Tafuri S. Influenza vaccination in health-care workers: an evaluation of an on-site vaccination strategy to increase vaccination uptake in HCWs of a South Italy Hospital. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2927-2932. doi:10.1080/21645515.2019.1625645.

Appendice 1

Aggiornamento dati relativi al 2018

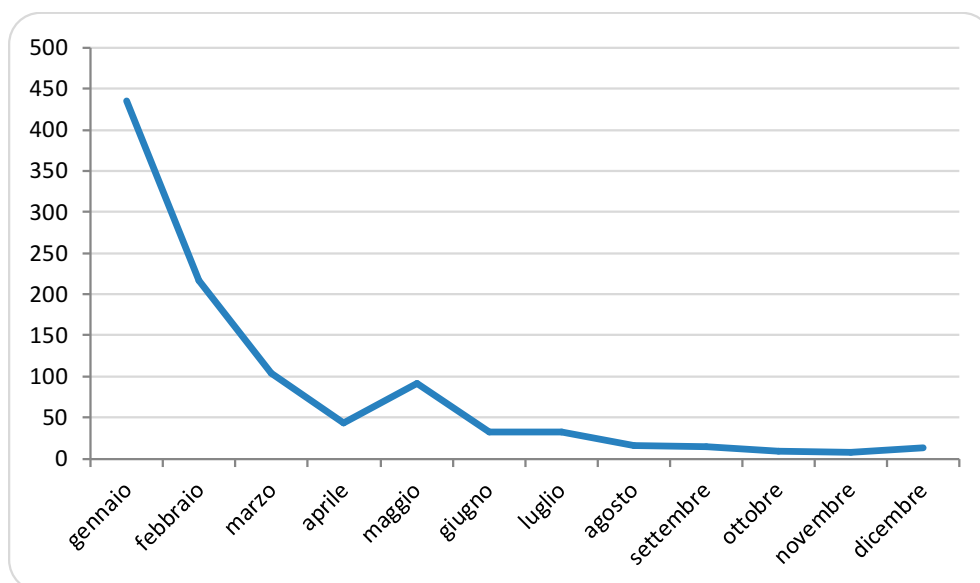
Nel “Rapporto Vaccini 2018: la sorveglianza post-marketing in Italia”, l’analisi delle sospette reazioni avverse è stata effettuata per data di insorgenza, considerando tutte le segnalazioni inserite al 31/12/2018, descrivendo l’andamento e le caratteristiche delle stesse. La data di estrazione dei dati è stata scelta per rispondere all’esigenza della tempestività della pubblicazione del Rapporto e della coerenza con gli altri dati resi disponibili da AIFA. Il criterio della “data di insorgenza” è stato invece applicato al fine di rapportare le reazioni osservate nel 2018 al numero di dosi effettivamente somministrate nell’anno e, quindi di stimare i tassi di segnalazione.

Il principale vantaggio di questa metodologia è quello di fornire una fotografia delle reazioni avverse rispetto all’esposizione reale ai vaccini e di evitare di sovrastimare i dati, non prendendo in esame le segnalazioni riferite a eventi insorti negli anni precedenti al 2018 e quindi non riconducibili ai vaccini somministrati nell’anno. Di contro, il limite maggiore è quello di non considerare le segnalazioni che sono notificate in ritardo, ovvero inserite dopo il 31 dicembre e riferite a eventi avversi che si sono verificati nell’anno in esame.

Al fine di non tralasciare questa informazione e di valutare il reale impatto di tale ritardo, sono state analizzate tutte le segnalazioni inserite fra il 01/01/2019 e il 31/12/2019, riferite a reazioni avverse insorte nel 2018.

Andamento delle segnalazioni

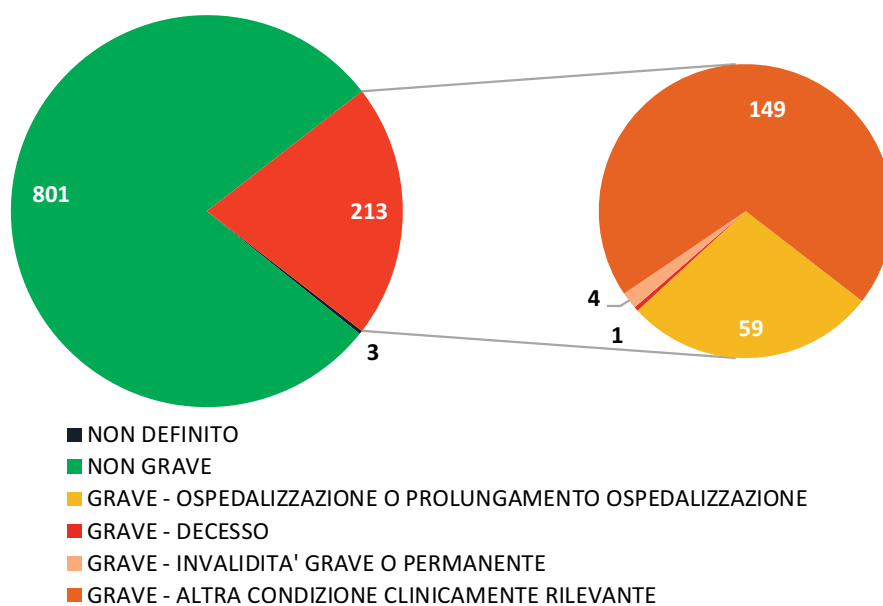
Nel 2019 sono state inserite 1017 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini verificatesi nel 2018, che si vanno a sommare alle 5.536 riportate nel Rapporto vaccini 2018. Di queste segnalazioni inserite in ritardo 836 sono spontanee, 164 da studio non interventistico e 17 classificate come altro. La maggior parte delle segnalazioni in ritardo sono state inserite nei primi 2 mesi del 2019 (figura 1).

Figura 1: andamento mensile delle segnalazioni relative al 2018 inserite nel 2019

Il 66,4% delle segnalazioni inserite in ritardo nel primo trimestre 2019 è relativa a reazioni avverse insorte nell'ultimo trimestre del 2018 (ottobre-dicembre). Non sono state osservate differenze nella distribuzione delle reazioni avverse gravi rispetto alle non gravi in base al mese di inserimento.

Gravità ed esito

La maggior parte delle segnalazioni inserite in ritardo riporta reazioni avverse non gravi (78,7%). Nello 0,3% delle segnalazioni il criterio di gravità non è definito. La distribuzione per gravità è riportata nella figura 2.

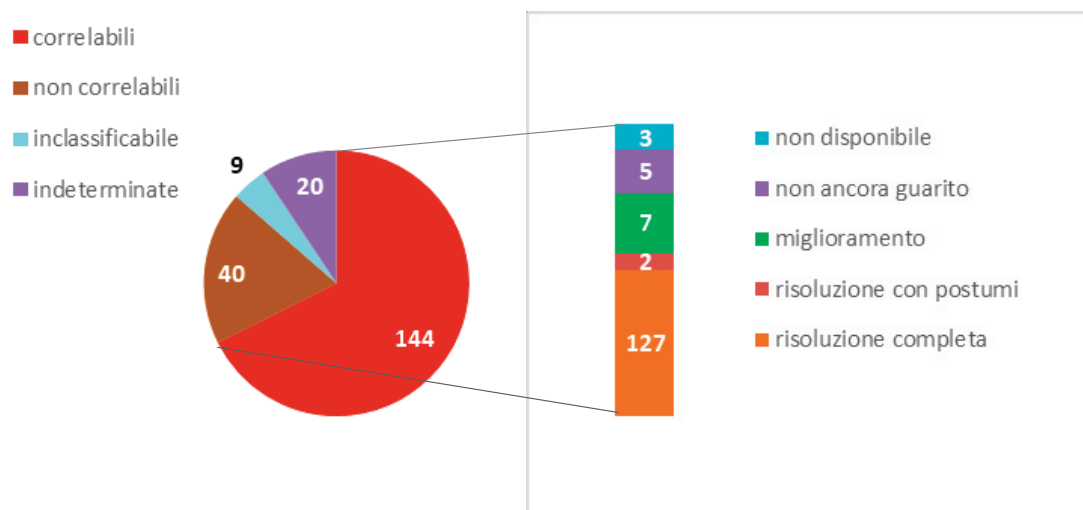
Figura 2: distribuzione per gravità delle segnalazioni insorte nel 2018 e inserite nel 2019

Circa il 70% delle reazioni avverse gravi inserite in ritardo si riferisce ad altre condizioni clinicamente rilevanti. Complessivamente, il 72,3% di queste segnalazioni gravi ha avuto come esito una risoluzione completa della reazione avversa e il 10,7% un miglioramento.

L'unico caso di decesso si riferisce a una paziente di 85 anni che ha presentato un quadro del tipo sindrome di Miller-Fisher, in relazione temporale con vaccinazione anti-influenzale. Alla valutazione del nesso di causalità con algoritmo OMS, la sospetta reazione avversa e l'esito risultano non correlabili per la presenza di spiegazioni alternative e per l'incongruità della finestra temporale.

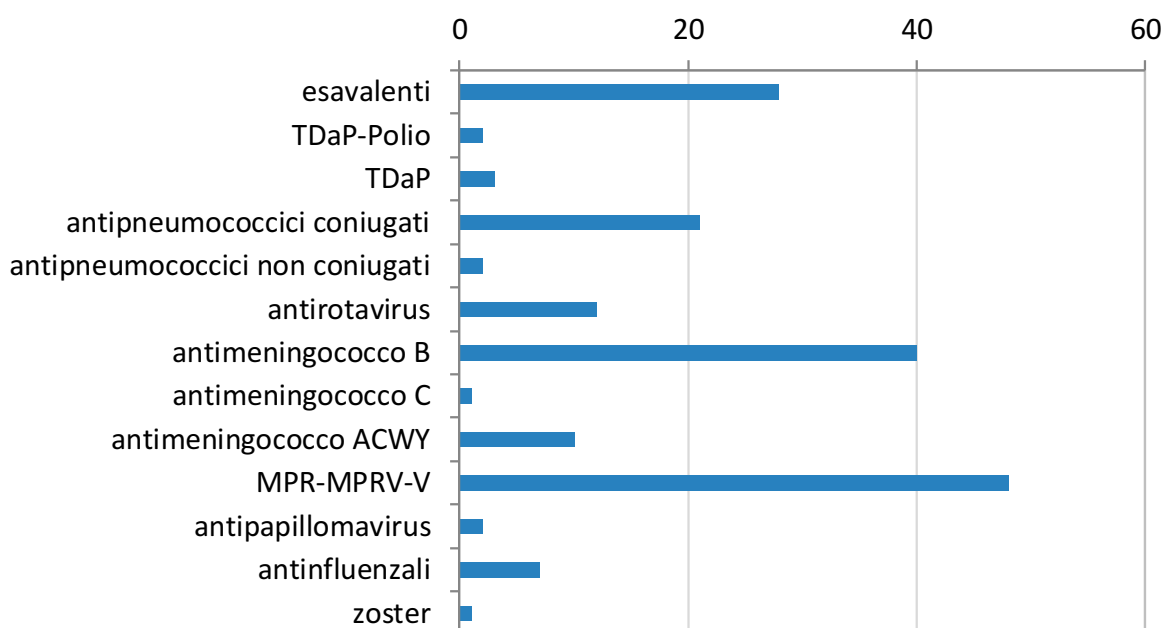
La distribuzione per nesso di causalità ed esito delle reazioni avverse gravi correlabili inserite in ritardo è riportata nella figura 4.

Figura 4: distribuzione per nesso di causalità ed esito delle segnalazioni gravi insorte nel 2018 e inserite nel 2019



L'88% delle segnalazioni gravi correlabili inserite in ritardo ha avuto come esito una risoluzione completa della reazione avversa e il 4,8% un miglioramento. La distribuzione per tipologia di vaccino delle segnalazioni gravi correlabili inserite in ritardo è riportata nella figura 5.

Figura 5: distribuzione per tipologia di vaccino delle segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2018 e inserite nel 2019



In base ai valori osservati per le segnalazioni relative al 2018 e inserite in ritardo, sono stati ricalcolati i tassi di segnalazione per dosi somministrate (indipendentemente dal nesso di causalità) e i tassi di segnalazione delle reazioni gravi correlabili per dosi somministrate (tabella 1).

Tabella 1: tassi di segnalazioni per dosi somministrate

Tipologia di vaccino	Tasso di segnalazione per dosi somministrate* Rapporto Vaccini 2018	Tasso di segnalazione per dosi somministrate* Aggiornamento 2019	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate Rapporto Vaccini 2018	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate Aggiornamento 2019
Tutti i vaccini	30,8	36,4	3,1	3,9
Esavalenti	61,8	74,6	6,8	8,8
Tetraivalente (DTaP, IPV)	41,8	45,4	3,2	3,4
Trivalente (DTaP/TDaP)	49,8	52,5	2,7	3,3
Anti-pneumococchi coniugati	49,4	58	4,5	5,8
Anti-rotavirus (RV)	87,5	104,4	6,2	8,7
Anti-meningococco B	82,7	100,2	8,8	11,1
Anti-meningococco C	38,6	41,2	5,1	5,1
Anti-meningococco ACWY	37,8	43,9	4,6	5,8
MPR-MPRV-V	96,1	108,3	12,7	15,7
Anti-papillomavirus (HPV)	21,8	28,7	2,4	2,6

*indipendente dal nesso di causalità

Come atteso, l'aumento del numero delle segnalazioni totali rapportato al numero di dosi somministrate (rimasto costante rispetto ai calcoli del Rapporto 2018), implica un aumento del tasso complessivo di segnalazione per dosi somministrate di circa 5,6 punti, indipendente dal nesso di causalità, mentre il tasso complessivo di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni gravi correlabili aumenta di circa 0,8 punti, con un massimo di 3 punti per i vaccini anti-morbillosi.

Appendice 2

Gruppo
di lavoro
sull'analisi
dei segnali
dei vaccini

Rapporto
Vaccini
2019

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	Ilenia Senesi Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo	Francesca Sanità UOSD Farmacia Territoriale ASL Pescara	Patrizia Marani Toro UOC Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica ASL Pescara
BASILICATA	Maria Rosaria Puzo Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		
CALABRIA	Maria Rosaria Maione CRFV Calabria		Sandro Giuffrida ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	Annalisa Capuano CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		
EMILIA ROMAGNA	Ester Sapigni Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna Servizio Assistenza Territoriale		Maria Grazia Pascucci Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica
FRIULI VENEZIA GIULIA	Paola Rossi Direzione centrale salute integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria, Servizio farmaceutico - Regione Friuli Venezia Giulia		Tolinda Gallo Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
LAZIO	Lorella Lombardozzi Area Farmaci e dispositivi - Regione Lazio	Nadia Mores Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio	
LIGURIA	Maria Caterina Merlano A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		Giorgio Zoppi ASL 4, Sistema Sanitario Regione Liguria, Dipartimento di Prevenzione
LOMBARDIA	Olivia Leoni Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia		Giuseppe Monaco Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia
MARCHE	Antea Maria Pia Mangano Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		
MOLISE	Claudio Russo Università degli Studi del Molise		Michele Colitti Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	Verena Moser Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		Ciro Onza (Comprensorio Sanitario di Bolzano)
PA TRENTO	Marina Ferri Azienda Sanitaria per i Servizi Sanitari Trento		Alessandra Zanin Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento
PIEMONTE	Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL
PUGLIA	Domenica Ancona Dipartimento Farmaceutico ASL BAT		Silvio Tafuri Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari A. Moro
SARDEGNA	Maria Erminia Stochino Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		

segue >

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SICILIA	Edoardo Spina Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino, Messina	Claudia Minore Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	Franco Belbruno Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione, Enna
TOSCANA	Maria Parrilli Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza - Regione Toscana		
UMBRIA	Giampaolo Bucaneve Azienda Ospedaliera di Perugia	Rosalba Elisabetta Rocchi Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organizzazione e Risorse Umane - Regione Umbria	Anna Tosti Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	Iacopo Luboz Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta		
VENETO	Ugo Moretti Az. Osp. Universitaria integrata di Verona		Giovanna Zanoni UOC di Immunologia - Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Universitaria integrata di Verona
MINSAL	Stefania Iannazzo (FINO A DICEMBRE 2019), Patrizia Parodi Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	Francesca Menniti Ippolito, Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci Maria Cristina Rota, Antonino Bella Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	Anna Rosa Marra, Pasquale Marchione, Patrizia Felicetti Ufficio Gestione dei Segnali Fiorella Petronzelli Ufficio di Farmacovigilanza		

Di seguito, i nominativi di collaboratori che partecipano alle attività del gruppo di vaccinoviigilanza e al Rapporto Vaccini che ne è parte integrante, a cui vanno i nostri ringraziamenti:

CAMPANIA: Concetta Rafaniello, Francesca Futura Bernardi
EMILIA ROMAGNA: Maria Silvia Romio, Anna Maria Potenza, Debora Podetti, Laura Marzi, Christian Cintori
MARCHE: Margherita Lalli
PIEMONTE: Elisabetta Geninatti

PUGLIA: Pasquale Stefanizzi
SARDEGNA: Arianna Deidda
TOSCANA: Marco Rossi, Marco Tuccori
VENETO: Laura Augusta Gonella

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni:

Antonino Bella (Istituto Superiore di Sanità)
Filomena Fortinguerra (AIFA)
Giuseppe Monaco, Olivia Leoni (Regione Lombardia)
Patrizia Parodi (Ministero della Salute)
Tolinda Gallo, Paola Rossi (Regione Friuli Venezia Giulia)
Nadia Mores, Maria Gabriella Calenda (Regione Lazio)
Rosalba Elisabetta Rocchi, Anna Tosti, Giampaolo Bucaneve (Regione Umbria)

e per i commenti:

Regione Abruzzo
Regione Campania
Regione Emilia Romagna
Regione Lombardia
Regione Piemonte
Regione Veneto

