

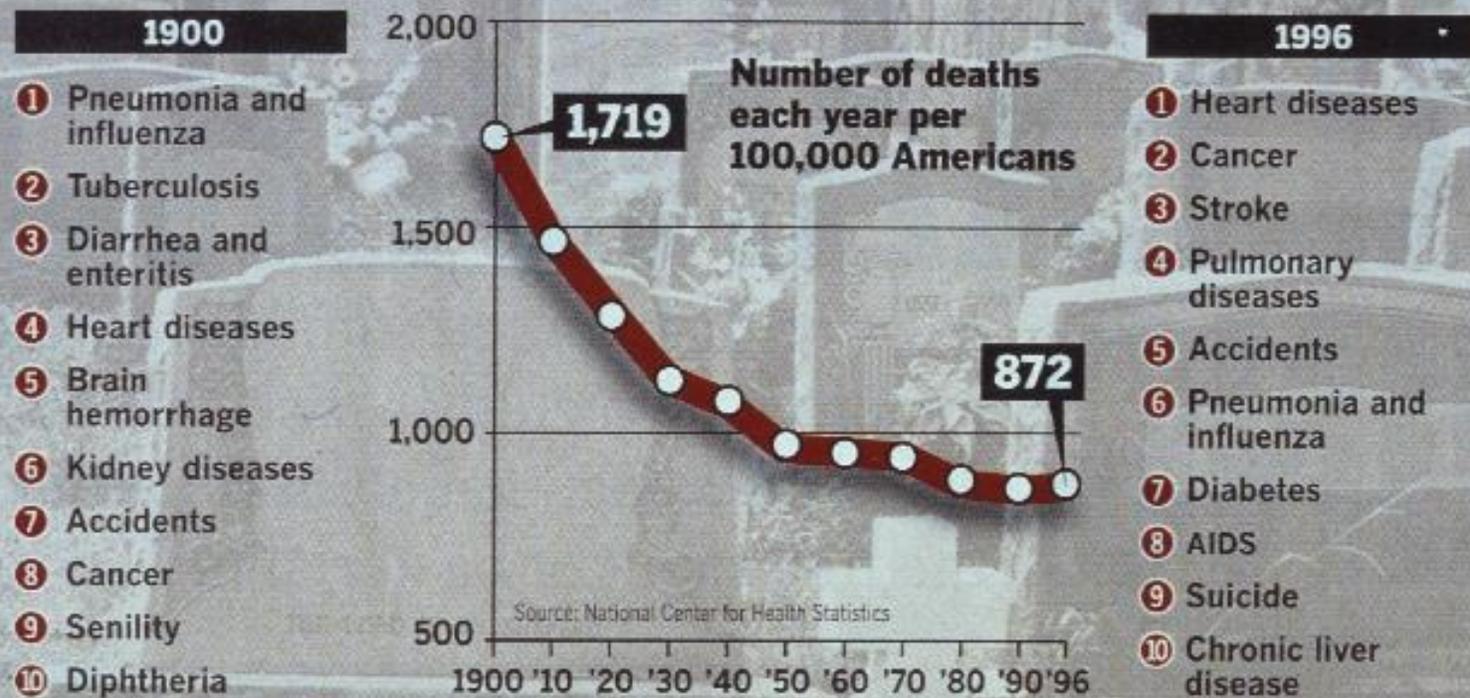
Il mercato degli antibiotici e la gestione del farmaco: il punto di vista del farmacista

Michela Franzin

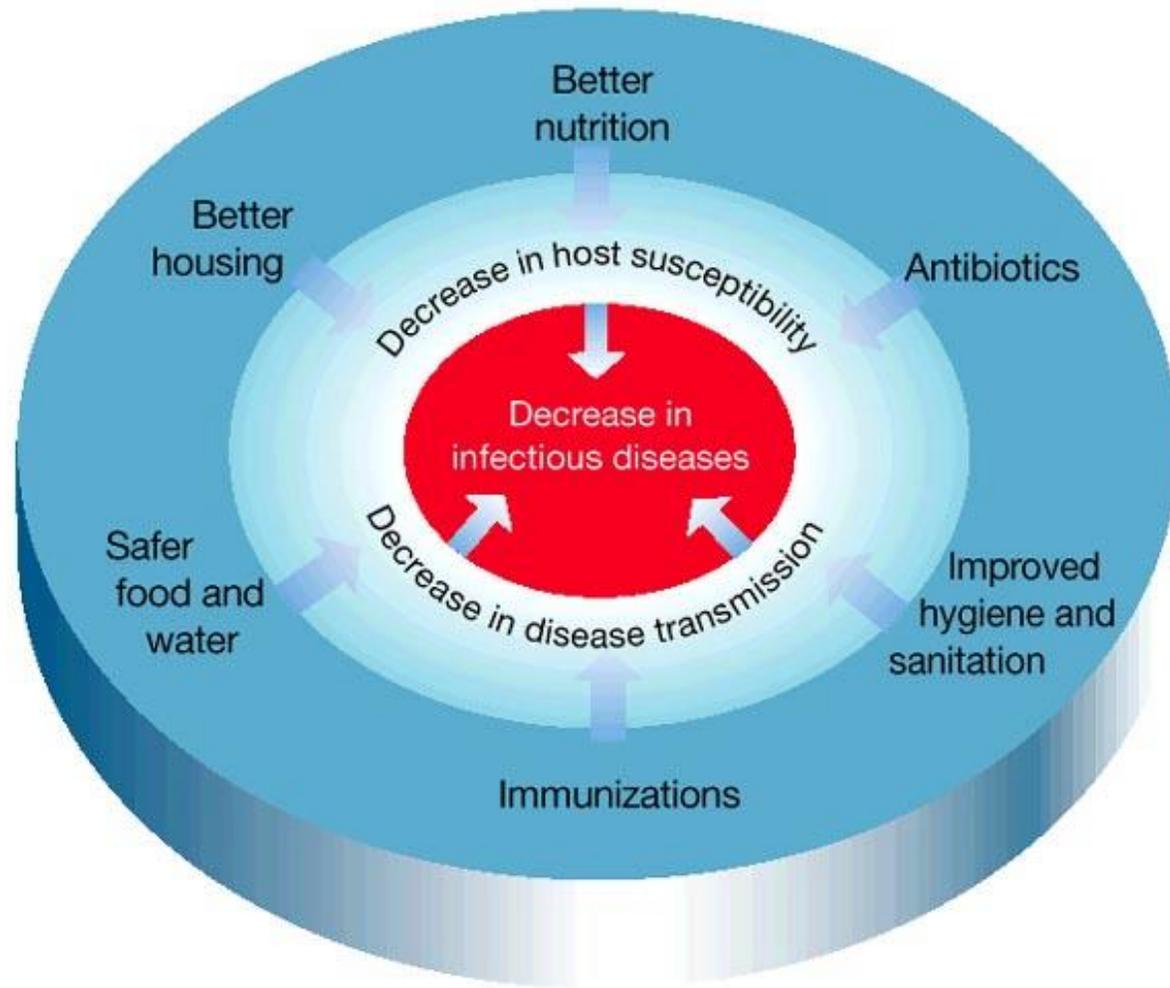
IRCCS Ospedale San Raffaele

Le dieci principali cause di morte nel secolo XX

THEN AND NOW: TOP 10 CAUSES OF DEATH



Fattori che hanno condizionato la diminuzione di malattie infettive nel XX secolo



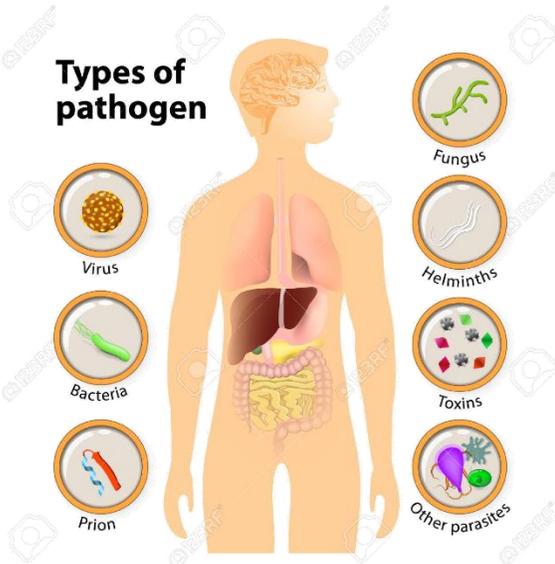
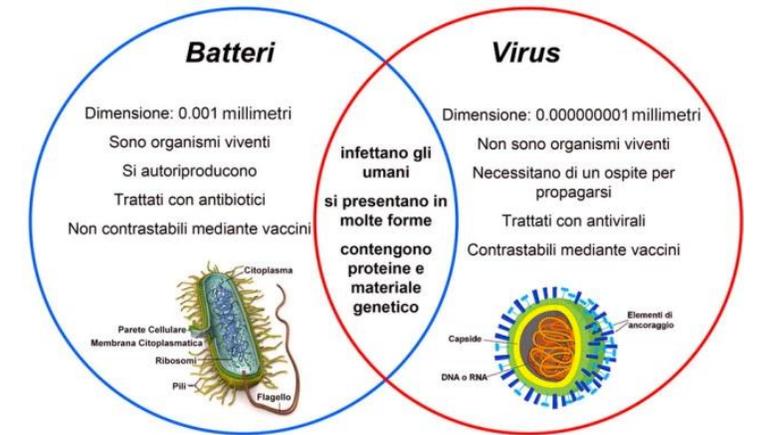


Farmaci anti-infettivi



Farmaci che agiscono contro i microrganismi responsabili dell'insorgenza di un'infezione.

- antibatterici, sia di origine naturale (antibiotici) che semi-sintetica o totalmente sintetica (chemioterapici antibatterici)
- antivirali



- antimicotici che combattono le infezioni causate dai funghi
- antiprotozoari che trovano impiego nel trattamento di diverse malattie esotiche e che includono gli antimalarici
- antielmintici, farmaci attivi sui vermi parassiti



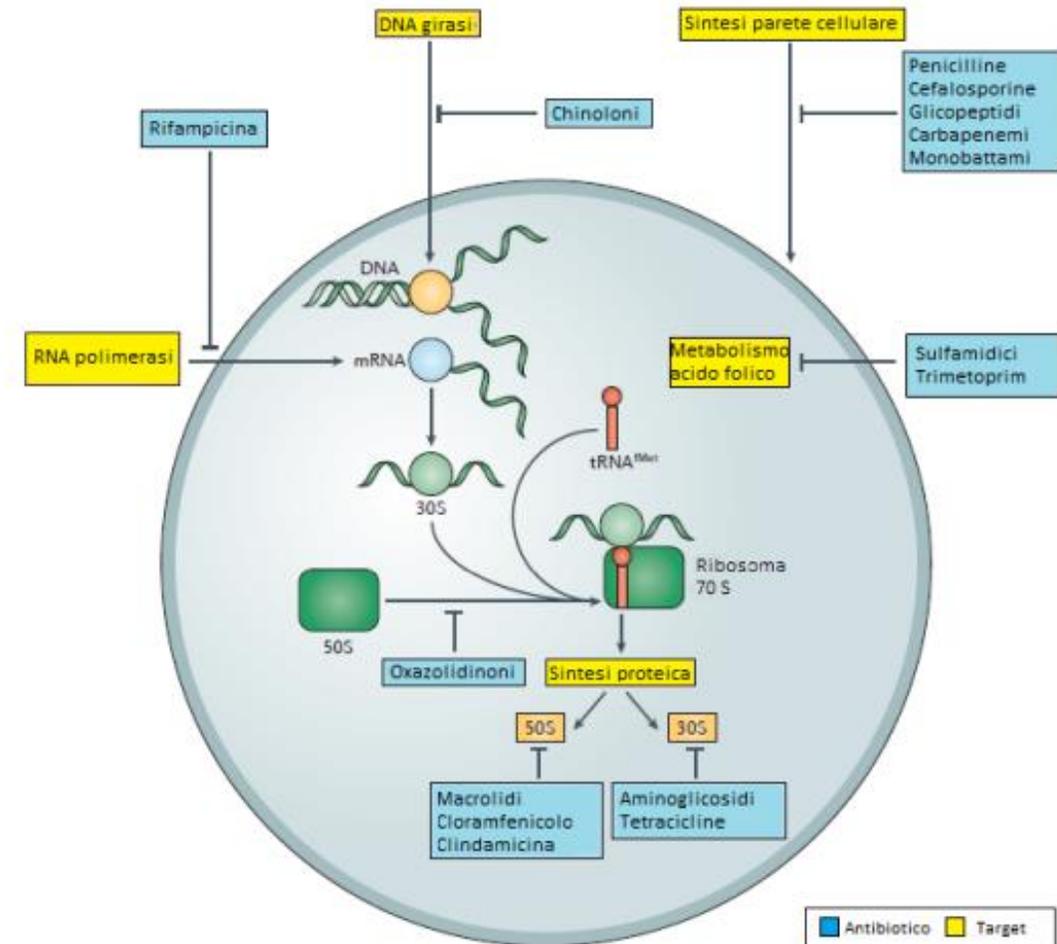
Meccanismo di azione degli antimicrobici



Lo scopo della terapia antibiotica è quello di danneggiare la cellula del microorganismo senza causare danni all'ospite.

Questo si ottiene sfruttando le differenze tra la struttura del microorganismo e quella delle cellule umane.

I batteri possiedono circa 200 proteine essenziali altamente conservate, ma il numero di target colpito dagli antibiotici in uso è molto ristretto.





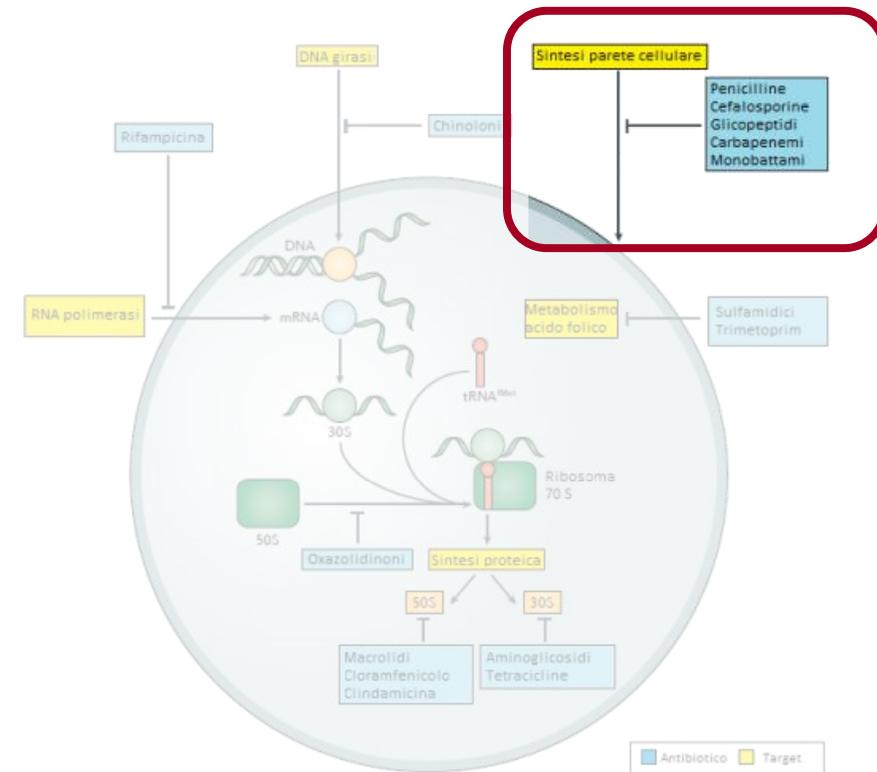
Meccanismo di azione degli antimicrobici



1. Antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare

- Antibiotici beta-lattamici: penicilline, cefalosporine, carbapenemi
- Glicopeptidi: vancomicina, teicoplanina, dalbavancina
- Altri: fosfomicina, cicloserina

Sono antibiotici battericidi, efficaci, esclusivamente, sui germi in fase attiva di **moltiplicazione**



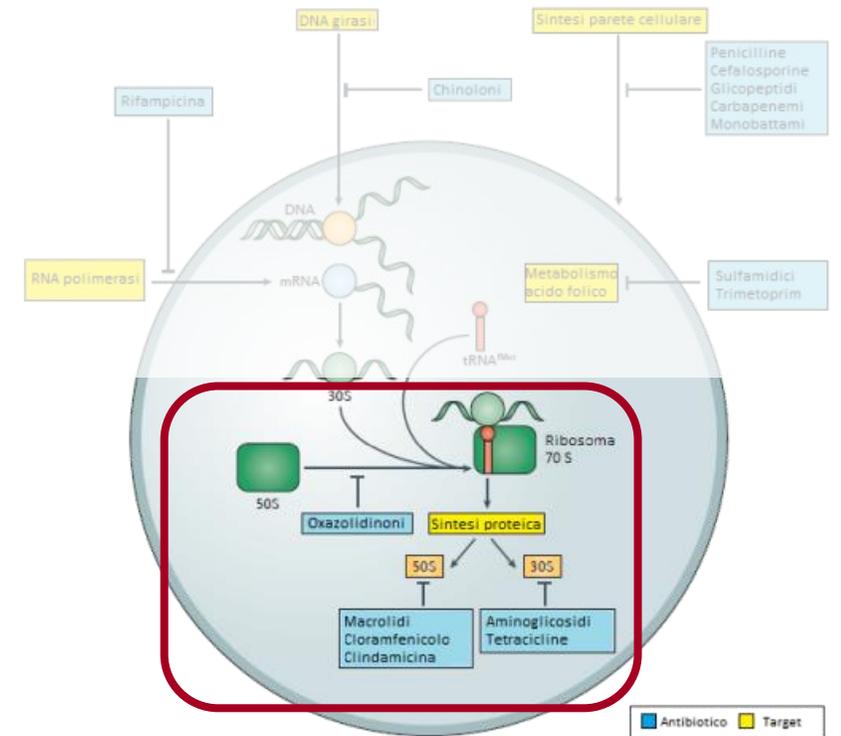


Meccanismo di azione degli antimicrobici



2. Farmaci che inibiscono la sintesi proteica

- A livello della subunità 30S dei rimosomi: aminoglicosidi, tetracicline
- A livello della subunità 50S dei ribosomi: cloramfenicolo, macrolidi, clindamicina, streptogramine, linezolid





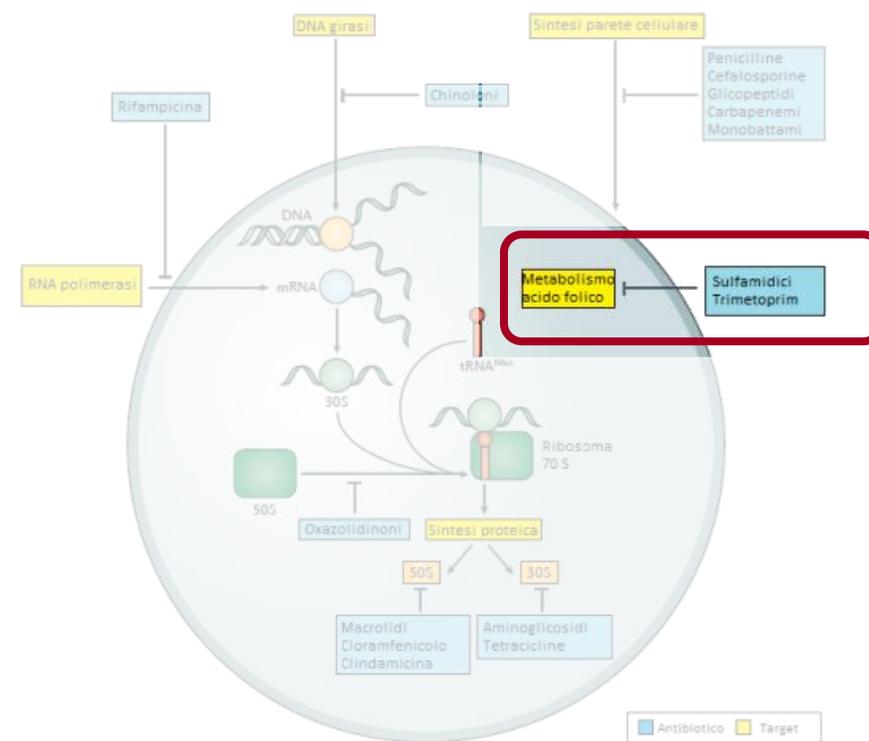
Meccanismo di azione degli antimicrobici



3. Farmaci che agiscono da antimetaboliti e bloccano enzimi essenziali del metabolismo batterico

- Sulfamidici
- Trimetoprim, pirimetamina

Inibiscono il metabolismo dell'acido folico
Attivi anche su infezioni protozoarie
(pneumocistosi, toxoplasmosi)



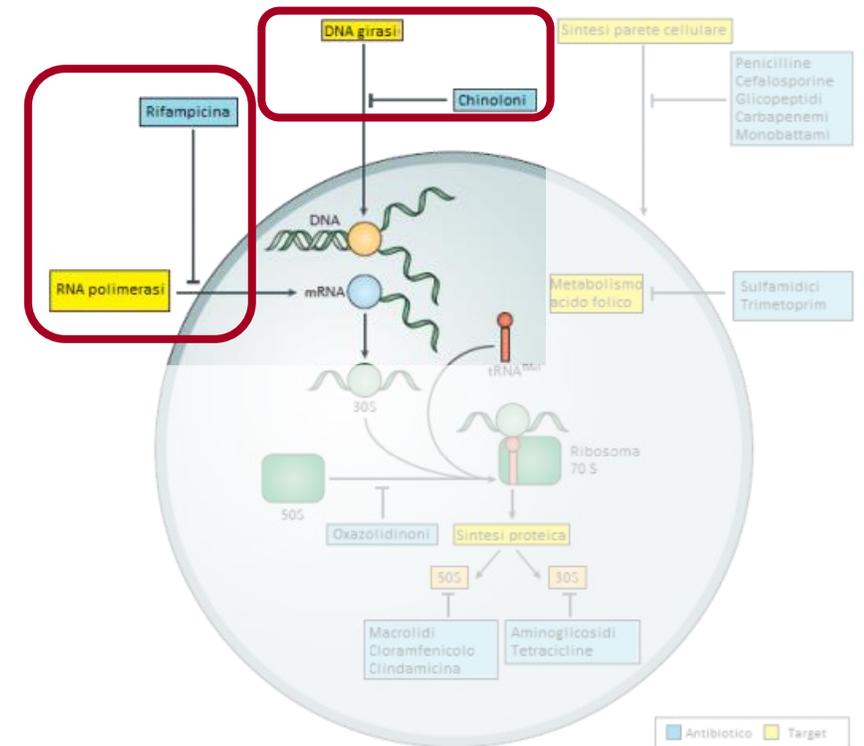


Meccanismo di azione degli antimicrobici



4. Farmaci che inibiscono il meccanismo di replicazione e di trascrizione degli acidi nucleici

- inibizione della RNA-polimerasi DNA-dipendente batterica: rifampicina
- inibizione della DNA-girasi: fluorochinoloni





Famiglie di antibiotici

AZIONE		CATEGORIE				SPECIALITA'		
INIBIZIONE DELLE PARETE BATTERICA	SENSIBILI alla BETA - LATTAMASI	PENICILLINE	penicilline sensibili	PENICILLINE NATURALI	Penicillina G: Na, K, Procaina, benzatina Penicillina V: VO			
				AMINOPENICILLINE	AMPICILLINA	AMOXICILLINA		
			penicillasi resistenti	NAFPENICILLINE	OXACILLINA	DICLOXACILLINA		
			CARBOSSIPENICILLINE	TICARCILLINA	CARBENCILLINA			
			UREIDOPENICILLINE	PIPERACILLINA	AZLOCILLINA	MEZLOCILLINA		
		CEFALOSPORINE	I ^a generazione	CEFAZOLINA	CEFALEXINA	CEFAPIRINA		
				CEFADROXIL	CEFADRINE	CEFALOTINA		
			II ^a generazione	CEFUROXIME	CEFAMANDOLO	CEFPROZIL		
				CEFOXITIME	CEFONICID	CEFMETAZOLO		
				CEFOTETAN	CEFACTOR			
III ^a generazione	CEFOPERAZONE		CEFTRIAZONE	CEFTAZIDIME				
	CEFPODOXIME		CEFTIZOXIME	CEFOTAXIME				
	CEFDINIR		CEFTIBUTEN	CEFIXIME				
	CEFDITOREN							
IV ^a generazione	CEFEPIME		CEFPIROME*					
V ^a generazione	CEFTAROLINE							
CARBAPENEMI	MEROPENEM	ERTAPENEM	DORIPENEM	IMIPENEM + CILASTATINA				
MONOBACTAMI	AZTREONAM							
INIBITORI BETA-LATTAMASI	SULBACTAM	TAZOBACTAM		ACIDO CLAVULANICO				
beta- lattamasi resistenti	GLICOPEPTIDI	VANCOMICINA			BACITRACINA			
		TEICOPLANINA			POLIMIXINA B			



Famiglie di antibiotici



INIBIZIONE SINTESI PROTEICA	30s	AMINO-GLICOSIDI	GENTAMICINA	NEOMICINA	STREPTOMICINA		
			AMIKACINA	TOBRAMICINA			
		TETRACICLINE	DOXICICLINA	DEMECLOCILINA	MINOCICLINA		
			TETRACICLINA	TIGECICLINA			
	50S	OXAZOLIDONONI	LINEZOLID				
		<i>Streptogramins</i>	QUINOPRISTINA				
CLORAMFENICOLO							
MACROLIDI		ERITROMICINA	AZITROMICINA	CLARITROMICINA			
LINGOSAMIDI		CLINDAMICINA			LINGOMICINA		
INIBIZIONE DNA ISOMERASI	CHINOLONI	CIPROFLOXACINA	NORFLOXACINA	LEVOFLOXACINA	OFLOXACINA		
		SPARFLOXACINA	MOXIFLOXACINA	GEMIFLOXACINA	ENOFLOXACINA		
	AC. NALIDISSICO	NALIDISSINA					
INIBIZIONE SINTESI FOLATO	SULFAMIDICI	SULFAMETAZOLO	SULFADIAZINA ARGENTICA	SULFASALAZINA	SULFISOXAZOLO		
	DHFR INIBITORI		TRIMETOPRIM		PIRIMETAMINA		
DNA frammentazione	METRONIDAZOLO						
mRNA sintesi	RIFAMPICINA						



Scelta dell'antimicrobico



Per poter esplicitare la sua attività antibatterica, il farmaco deve essere in grado di:

1. Raggiungere l'organo bersaglio
2. Raggiungere il bersaglio d'azione a livello della cellula batterica (intra o extra cellulare)
3. Inibire il processo in cui il bersaglio svolge un ruolo fondamentale
4. Non essere modificato o espulso dalla cellula



Fattori determinanti per la scelta di un antibiotico



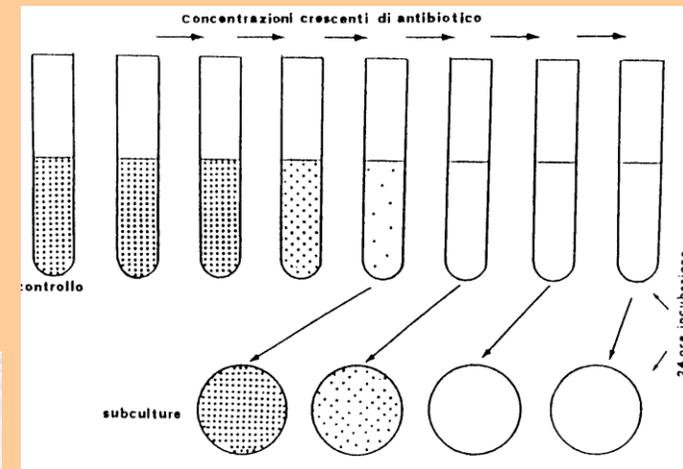
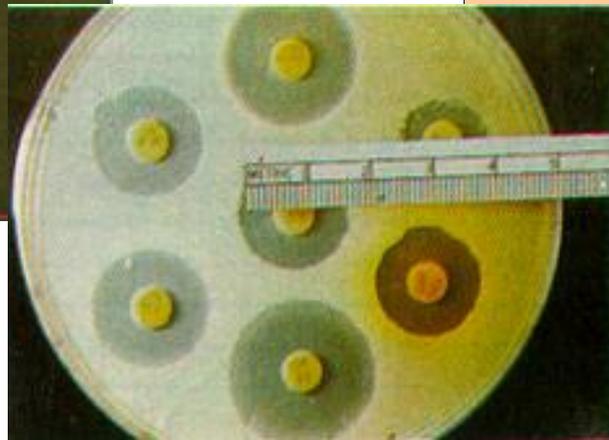
1. identificazione del microrganismo (test di sensibilità)
2. fattori correlati all'ospite
3. sede dell'infezione
4. proprietà microbiologiche, farmacologiche e tossicologiche degli antibiotici
5. costo della terapia



1. Determinazione in vitro della sensibilità



- diluizione in brodo o agar (quantitativo)
- diffusione in agar (qualitativo o semiquantitativo)





1. Determinazione in vitro della sensibilità



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA [redacted]
 U.O. MICROBIOLOGIA
 Responsabile Prof. [redacted]
 P.O. [redacted], via [redacted] - [redacted]
 tel. [redacted] fax [redacted]

Rif. : [redacted]
 T.sanit.: 000000080445-CR
 Reparto : Ematologia Adulti
 D/Nascita : [redacted]
 Prelievo del : [redacted]
 Referto del : [redacted]

ESAME RICHIESTO	RISULTATO	U.d.M	CUT-OFF
-----------------	-----------	-------	---------

Batteriologia
 Tampone faringeo
 Materiale in esame
 Esame colturale
 Ricerca Miceti
 Isolamenti e Antibigrammi
 I germe isolato

Tampone Faringeo
 Positivo
 Assenza di miceti
Pseudomonas aeruginosa

Antibiogramma per

Pseudomonas aeruginosa

Antibiotico	M.I.C.	Interpretazione
ampicillina	>=32	R
ampicillina/sulbactam	>=32	R
cefazolin	>=64	R
cefepime	4	S
cefixime	>=4	R
cefotaxime	>=64	R
ceftazidime	8	S
ciprofloxacina	<=0,25	S
gentamicina	2	S
imipenem	2	S
levofloxacina	0,5	S
meropenem	0,5	S
mezlocillina	>=128	R
norfloxacina	1	S
piperacillina	16	S
piperacillina/tazobactam	>=128	R
tetraciclina	>=16	R
tobramicina	<=1	S
trimetoprim/sulfametoxazolo	40	R
cefuroxime-sodio	>=64	R
cefuroxime-acetil	>=64	R

LEGENDA: I valori di M.I.C. Minima Concentrazione Inibente sono espressi in mcg/mL. S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente

ANTIBIOGRAMMA: a cosa serve?

«Dal punto di vista del clinico l'antibiogramma è considerato spesso più importante dell'identificazione del patogeno»

(J.D Turnidge, *Manual clinical microbiol*, ASM press, 2016)

➤ **TERAPIA MIRATA:** Predire l'outcome della terapia con l'antibiotico testato.

Suscettibile = alta probabilità di successo terapeutico
 (dose, via di somm., durata etc!)

Resistente = alta probabilità di fallimento terapeutico
 Regola del 90 – 60 = successo terapeutico 90% per S, 60% per R

(Rex and Pfaller, *Clin Infect Dis*, 2002)

Intermedio = antibiotico può essere efficace se utilizzato a dose elevata e per infezioni di distretti in cui si concentra ottimamente



2. Fattori correlati all'ospite



1. Anamnesi per precedenti reazioni indesiderate (allergie, tossicità...)
2. Età (funz. renale ed epatica - prematuri, neonati ed anziani)
3. Alterazioni metaboliche o genetiche
4. Gravidanza (penicilline, cefalosp. ed eritromicina: non teratogene e sicure; tetracicline: alterazione dentizione fetale, rischio aumentato di gravi effetti collaterali nella gravida - necrosi epatica acuta, pancreatite, danni renali), etc
5. Alterata funzione renale: riduzione dosaggio in base alla creatinina clearance: la maggior parte delle penicilline e cefalosporine, aminoglicosidi, vancomicina, imipenem-cilastatina, etc



3.Sede dell'infezione



È necessario garantire una adeguata concentrazione del farmaco in forma attiva.

– **aree o tessuti con scarsa biodisponibilità:**

- meningi, cervello (BEE)
- vegetazioni in endocardite batterica
- ossa ed articolazioni
- prostata (epitelio, pH 6,4)
- tessuti devitalizzati

– **fattori locali che possono alterare l'attività microbiologica:**

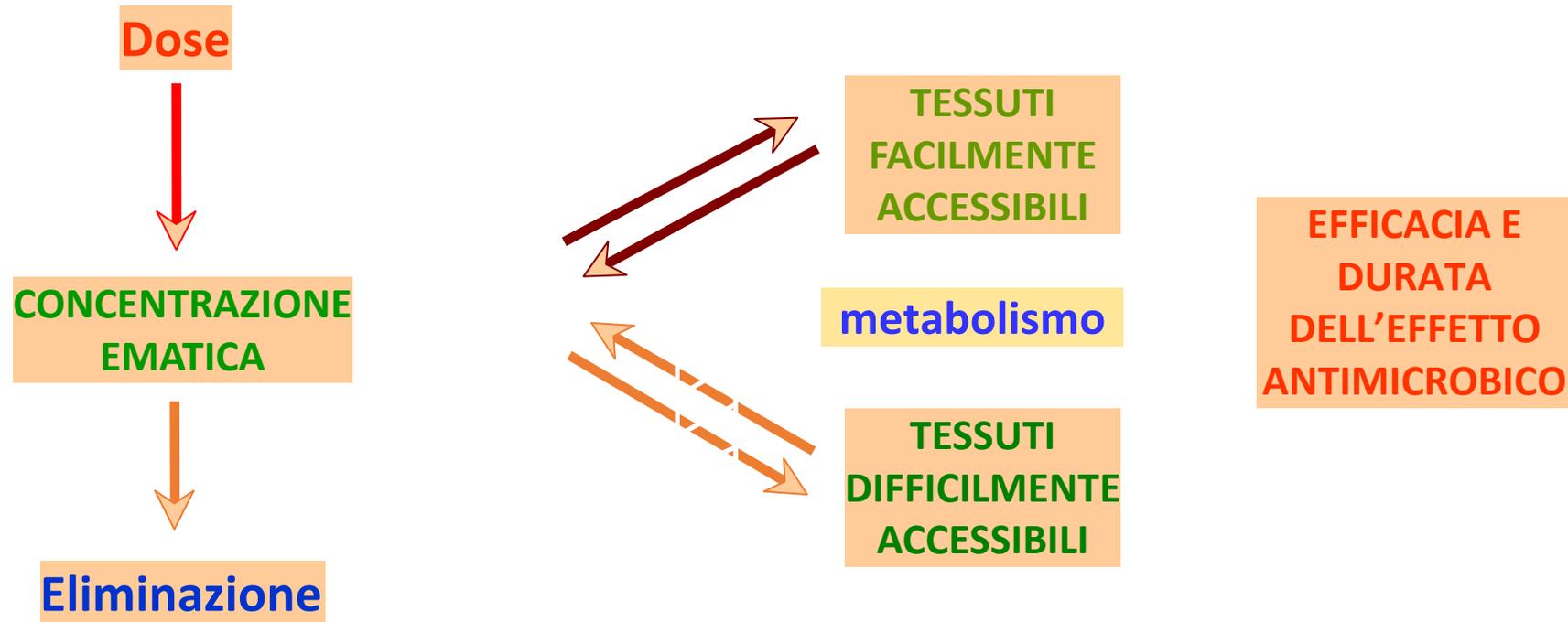
- inattivazione da pus ed ematoma (aminoglicosidi, penicilline)
- alterazioni locali del pH
- corpi estranei



4. Proprietà farmacocinetiche e farmacologiche degli antibiotici



FARMACOCINETICA



BARRIERE

FARMACODINAMICA



Possibili cause di fallimento di una terapia antibatterica



- Diagnosi errata
- Batterio resistente
- Scelta erronea del farmaco (ad es. farmaco che non raggiunge la sede dell'infezione in concentrazioni adeguate)
- Fattori inerenti il paziente (es. presenza di ascessi, corpo estraneo, immunodepressione, ostruzione)
- Modalità d'impiego del farmaco errate (dosi, tempi, via di somministrazione, durata della terapia)
- Non compliance
- Superinfezione



Regole generali - 1



- Le infezioni virali non richiedono terapia antibiotica. Tuttavia gli antibiotici possono essere utili per controllare infezioni batteriche secondarie;
- prima di iniziare la terapia devono essere raccolti campioni per colture microbiologiche e antibiogramma;
- in attesa dei risultati microbiologici può essere di aiuto la conoscenza delle specie batteriche prevalenti e della loro sensibilità;



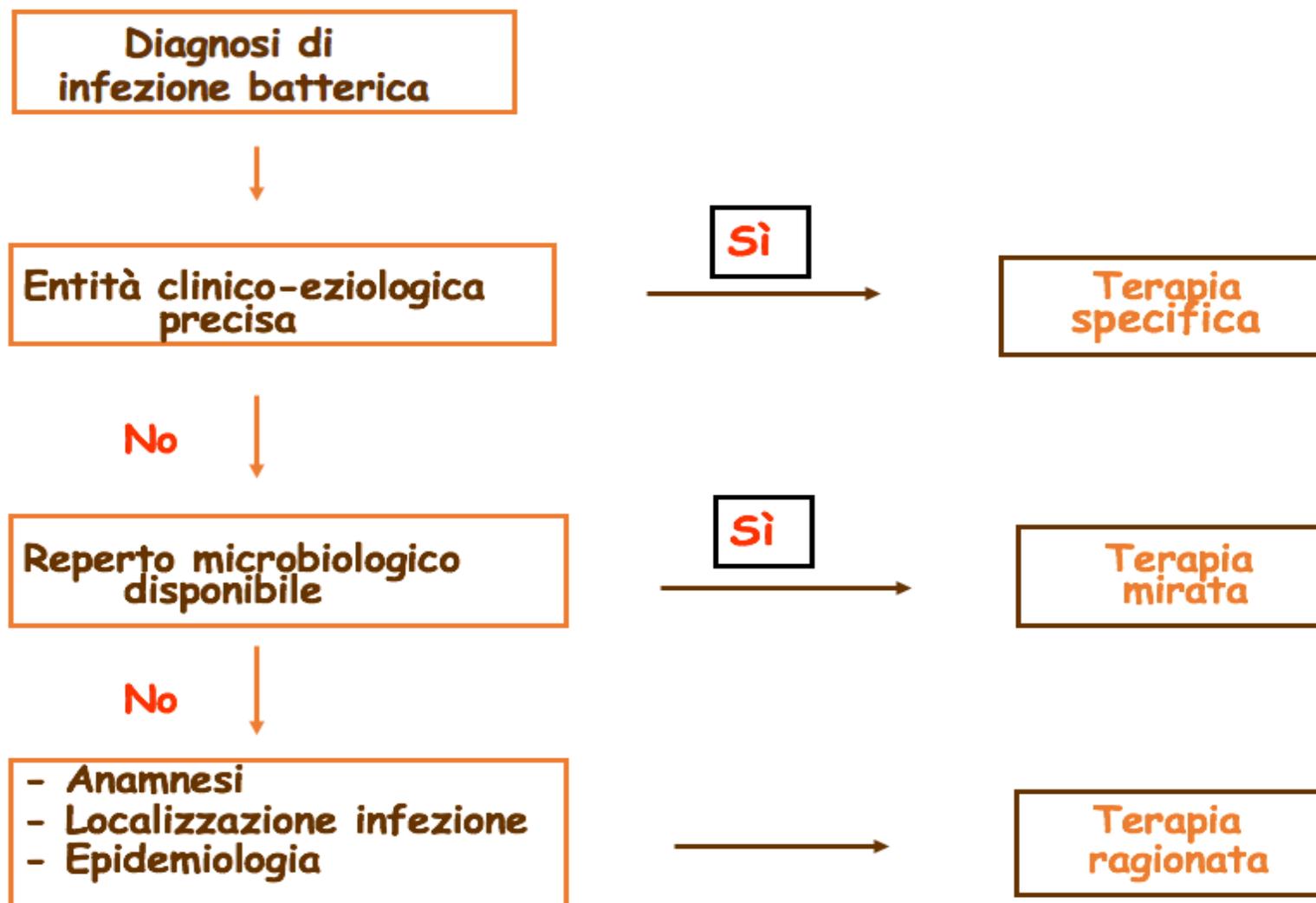
Regole generali - 2



- la posologia dipende da molti fattori e, in particolare, dalla gravità dell'infezione. Critica è l'attenzione alla posologia che deve corrispondere alla dose piena per quella patologia e quel paziente.
- Dosi insufficienti e regimi posologici inadeguati sono spesso all'origine di fallimenti terapeutici e della comparsa di ceppi resistenti;
- la durata della terapia dipende dalla natura dell'infezione e dalla risposta al trattamento.



Scelta della terapia





Scelta della terapia



Terapia specifica

Fatta la diagnosi (es. sifilide) è noto a quale antibiotico è sensibile il microrganismo in oggetto

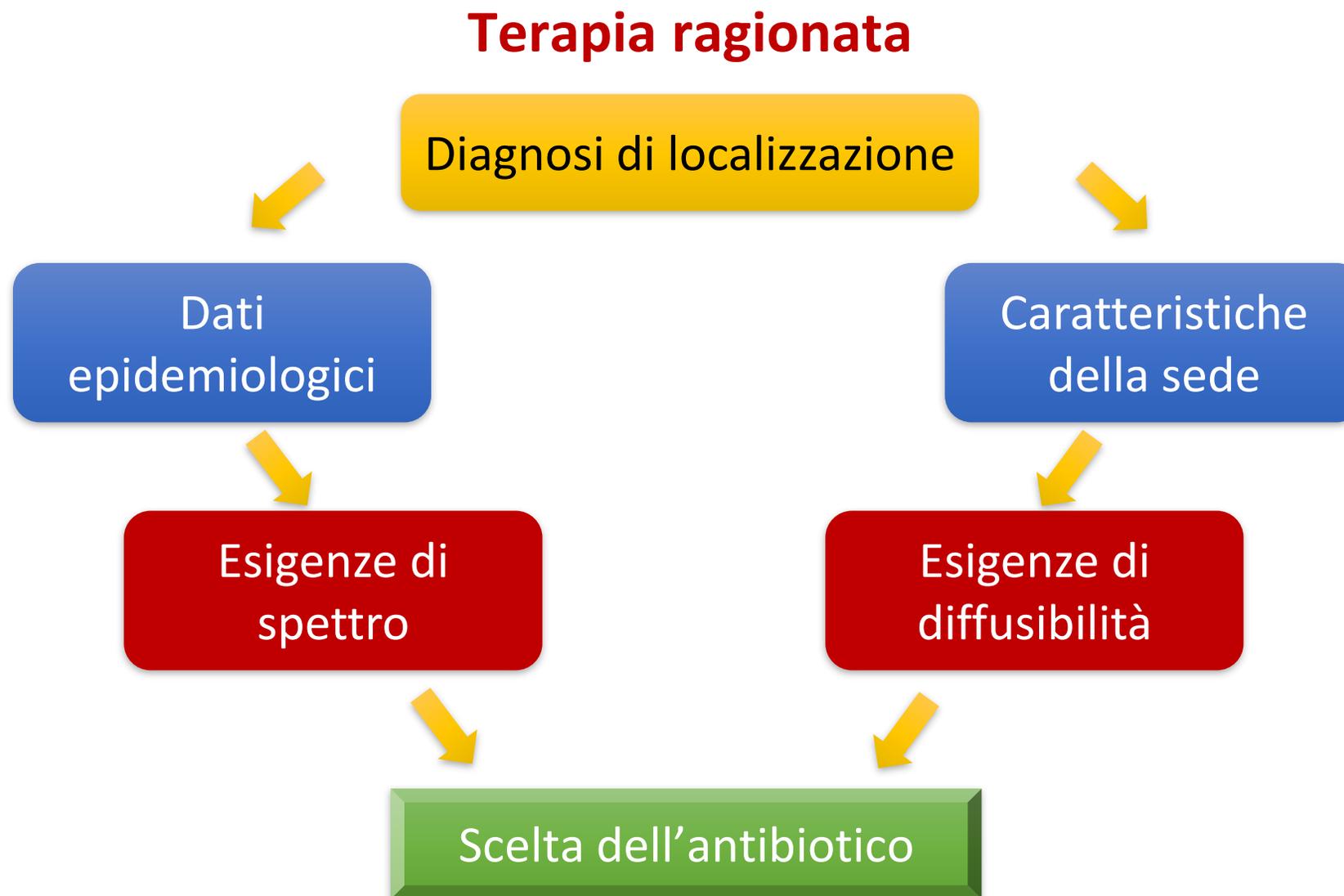


Terapia mirata

- Il prelievo deve precedere la terapia antibiotica
- Prelevare il campione in condizioni di sterilità
- Effettuare un prelievo microbiologico significativo
- Trasferire il prelievo celermente in laboratorio



Scelta della terapia





Effetti indesiderati



Gli antimicrobici sono una classe eterogenea e possono dare effetti indesiderati di diversa natura. I più comuni sono:

- **Reazioni allergiche:** comprendono manifestazioni che vanno dalla debole reazione cutanea allo shock anafilattico. Le penicilline sono la principale causa di allergia ai farmaci.
- **Nausea, vomito e diarrea:** sono tra gli effetti collaterali più comuni associati alla terapia antimicrobica. In genere dovuti a alterazioni della flora microbica intestinale.



Effetti indesiderati



ANTIBIOTICO (SITO D'AZIONE)	SPETTRO	EFFETTI COLLATERALI
Beta-lattamici (parete cellulare)		
Benzilpenicillina	Gram-positivi, soprattutto streptococchi	Ipersensibilità (rash, febbre, eosinofilia, angio-edema, malattia da siero, anafilassi), diarrea, vomito, convulsioni, nefrotossicità, ittero colestatico, sindrome di Stevens-Johnson
Oxacillina	Gram-positivi, soprattutto stafilococchi	
Amoxicillina	Gram-positivi, Gram-negativi non beta-lattamasi	
Amoxicillina/ac. clavulanico	Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi (no <i>Pseudomonas</i>)	
Piperacillina/tazobactam	Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi, <i>Pseudomonas</i> spp.	
Cefalosporine	Gram-positivi, Gram-negativi, (Ceftazidime e Cefepime: <i>Pseudomonas</i> spp)	
Carbapenemi	Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi, <i>Pseudomonas</i> spp.	



Effetti indesiderati



ANTIBIOTICO (SITO D'AZIONE)	SPETTRO	EFFETTI COLLATERALI
Glicopeptidi (parete cellulare)		
Vancomicina	Gram-positivi, MRSA, <i>E. faecium</i>	Tossicità renale, sindrome dell'uomo rosso, piastrinopenia, rash
Teicoplanina	Gram-positivi, MRSA, <i>E. faecium</i>	Piastrinopenia immunomediata
Aminoglicosidi (sintesi proteica)		
Gentamicina	Gram-negativi, <i>Pseudomonas</i> spp., alcuni Gram-positivi	Tossicità renale, ototossicità
Aminoglicosidi (sintesi proteica)		
Gentamicina	Gram-negativi, <i>Pseudomonas</i> spp., alcuni Gram-positivi	Tossicità renale, ototossicità
Amfenicoli (sintesi proteica)		
Cloramfenicolo	Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi	Soppressione midollare, anemia aplastica, ipersensibilità
Oxazolidinoni (sintesi proteica)		
Linezolid	Gram-positive, MRSA, <i>E. faecium</i> , anaerobi	Disordini emopoietici, neuropatia ottica



Effetti indesiderati



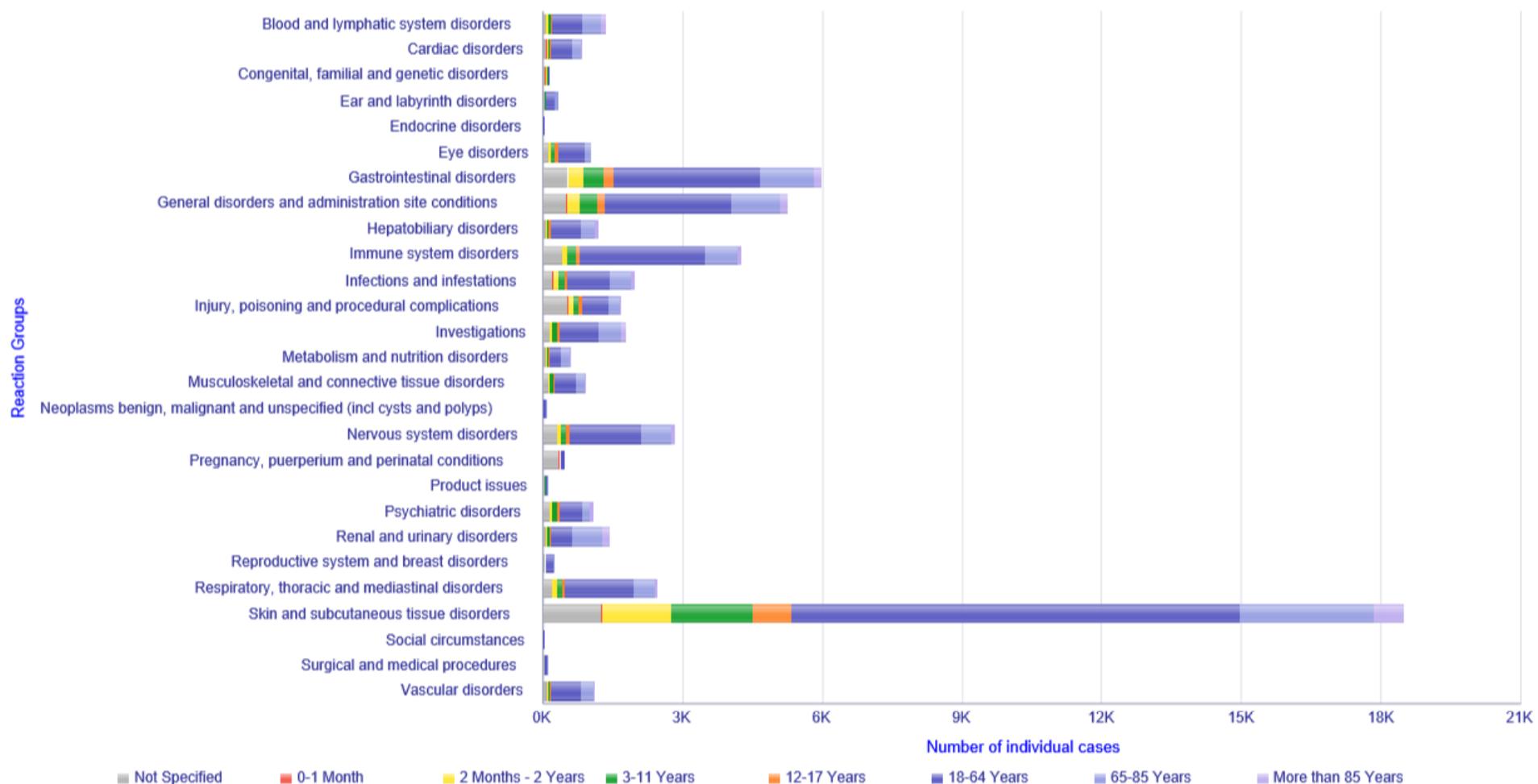
ANTIBIOTICO (SITO D'AZIONE)	SPETTRO	EFFETTI COLLATERALI
Glicilcicline (membrana cellulare)		
Tigeciclina	Gram-positivi, MRSA, Gram-negativi, anaerobi	Nausea, vomito, epatotossicità
Lipopeptidi (membrana cellulare)		
Daptomicina	Gram positivi, MRSA, <i>E. faecium</i>	Mialgie, nausea, vomito
Fluorochinoloni (sin. ac. nucleico)		
Ciprofloxacina	Gram-negativi, <i>Pseudomonas</i> spp.	Diarrea, nausea, vomito, lesione tendinea, convulsioni (anziano)
Anti-folati (sin. ac. nucleico)		
Trimetoprim-cotrimossazolo	Gram-positivi, MRSA, Gram-negativi, <i>Stenotoph. spp.</i> , <i>P. jiroveci</i>	Disordini emopoietici, sindrome di Stevens-Johnson, nausea
Nitromidazoli (sin. ac. nucleico)		
Metronidazolo	Anaerobi	Nausea, neuropatia periferica



Effetti indesiderati



The number of individual cases identified in EudraVigilance for AMOXICILLIN is 32.813(up to 18/04/2020)

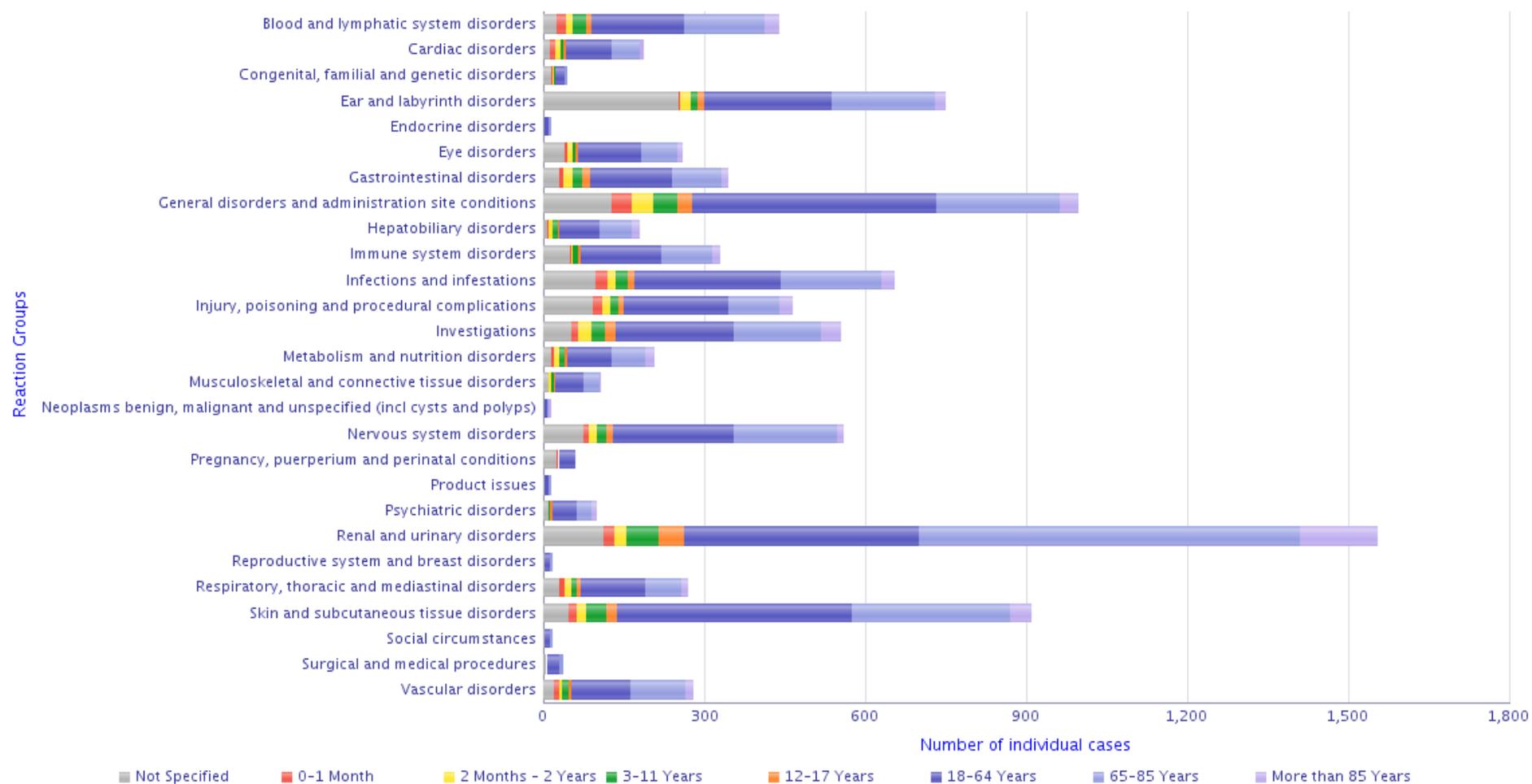




Effetti indesiderati



The number of individual cases identified in EudraVigilance for GENTAMICIN IS 5.163 (up to 18/04/2020)

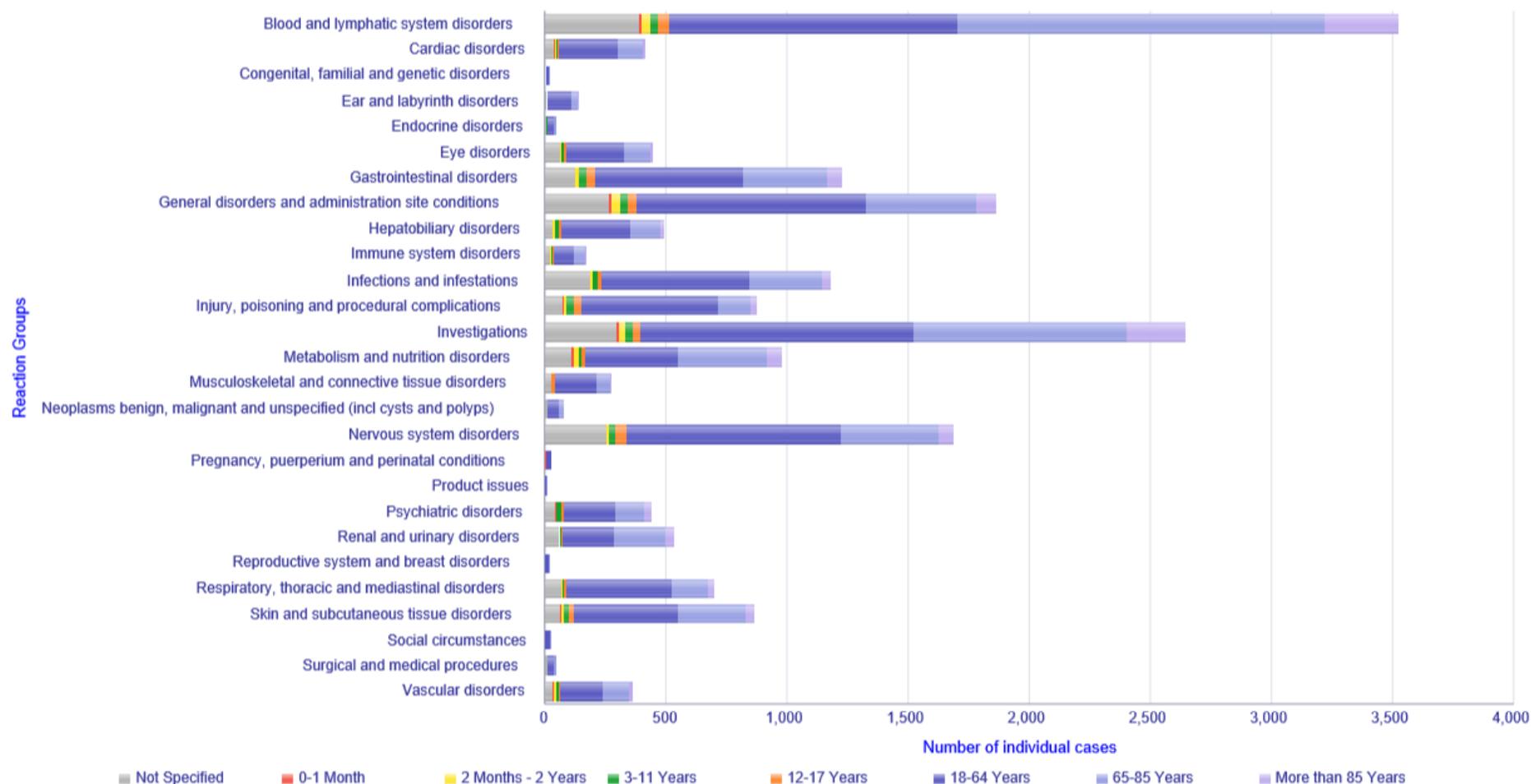




Effetti indesiderati



The number of individual cases identified in EudraVigilance for LINEZOLID is 10.213 (up to 18/04/2020)





Insensibilità di un microrganismo ad un farmaco antimicrobico

La resistenza agli antibiotici, o antibiotico-resistenza, è un fenomeno naturale biologico di adattamento di alcuni microrganismi, che acquisiscono la capacità di sopravvivere o di crescere in presenza di una concentrazione di un agente antibatterico, che è generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie.



Resistenza microbica



Primaria: quando una specie batterica è da sempre insensibile ad un determinato antibiotico, nel senso quindi che non rientra nello spettro d'azione di quel antibiotico.

Table 1. Intrinsic resistance in Enterobacteriaceae. Enterobacteriaceae are also intrinsically resistant to benzylpenicillins (with some exceptions¹), lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin and linezolid.

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-Clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Cefazolin, Cefalotin Cefalexin, Cefadroxil	Cefoxitin ²	Cefuroxime	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B, Colistin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ³	R			R							
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	R	R	R		R	R					
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R	R		R	R					
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R		R	R					
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R			R							
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R		R	R					
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R			R							
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	R			R							
1.9	<i>Morganella morganii</i>	R	R	R		R			R		R	R
1.10	<i>Proteus mirabilis</i>								R	R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R	R	R	R
1.12	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R	R	R	R
1.13	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.14	<i>Providencia stuartii</i>	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.15	<i>Raoultella</i> spp.	R			R							
1.16	<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R		R	R	R	R ⁵		R	R
1.17	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R					
1.18	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>										R	

R = resistant

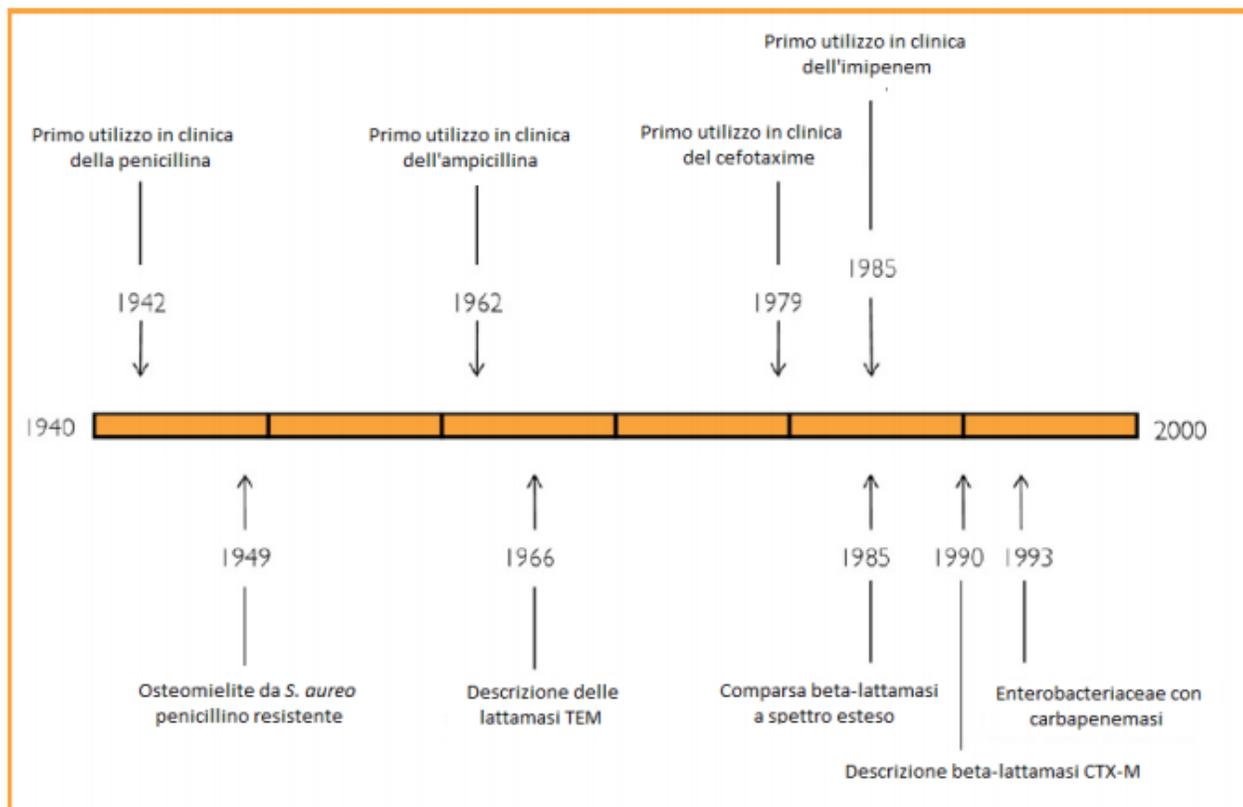
¹ Azithromycin is effective *in vivo* for the treatment of typhoid fever and erythromycin may be used to treat travellers' diarrhoea.



Resistenza microbica



Resistenza Acquisita: a seguito di variazioni genetiche compaiono ceppi batterici che, pur appartenendo a specie sensibili, non sono distrutti o bloccati dall'azione di un antibiotico.



Time-line che illustra l'introduzione degli antibiotici beta-lattamici e la comparsa di resistenza



Resistenza microbica: come si trasferisce

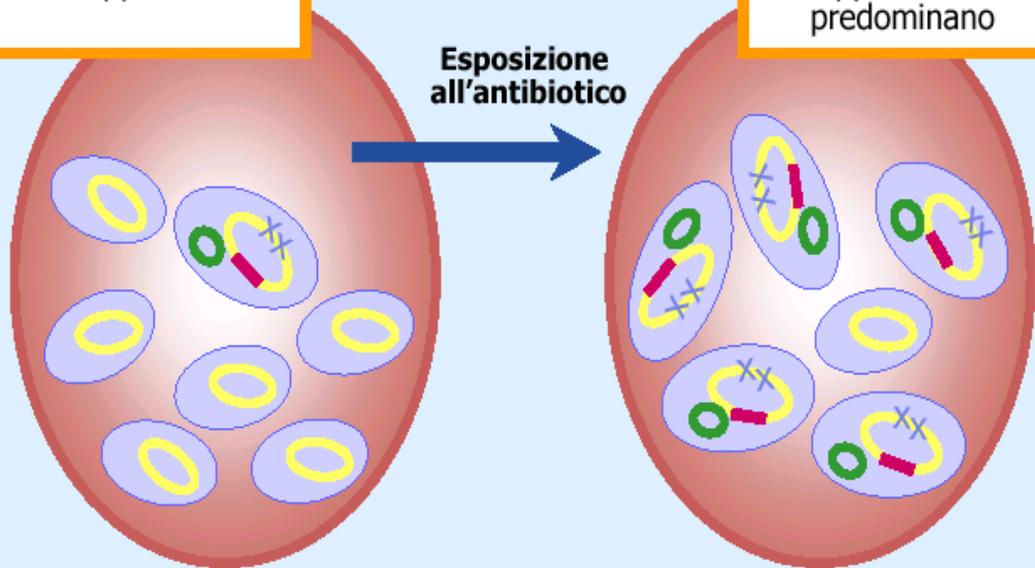


Selezione di ceppi antibiotico-resistenti

Rari Ceppi Resistenti

Esposizione
all'antibiotico

I ceppi Resistenti
predominano



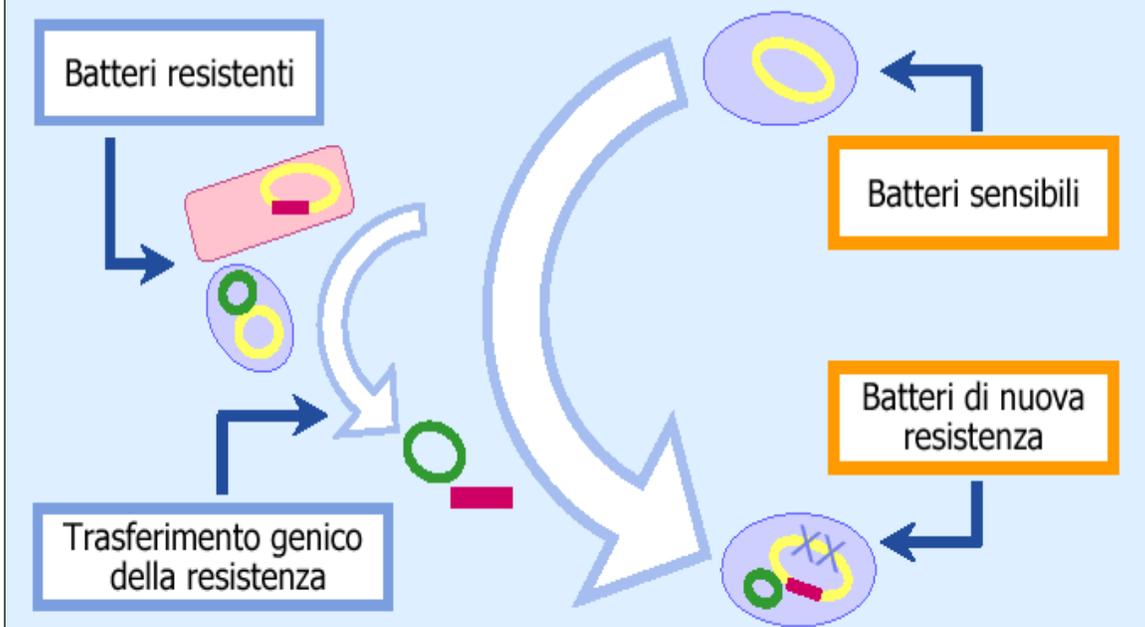
Diffusione delle resistenze agli antibiotici

Batteri resistenti

Batteri sensibili

Batteri di nuova
resistenza

Trasferimento genico
della resistenza

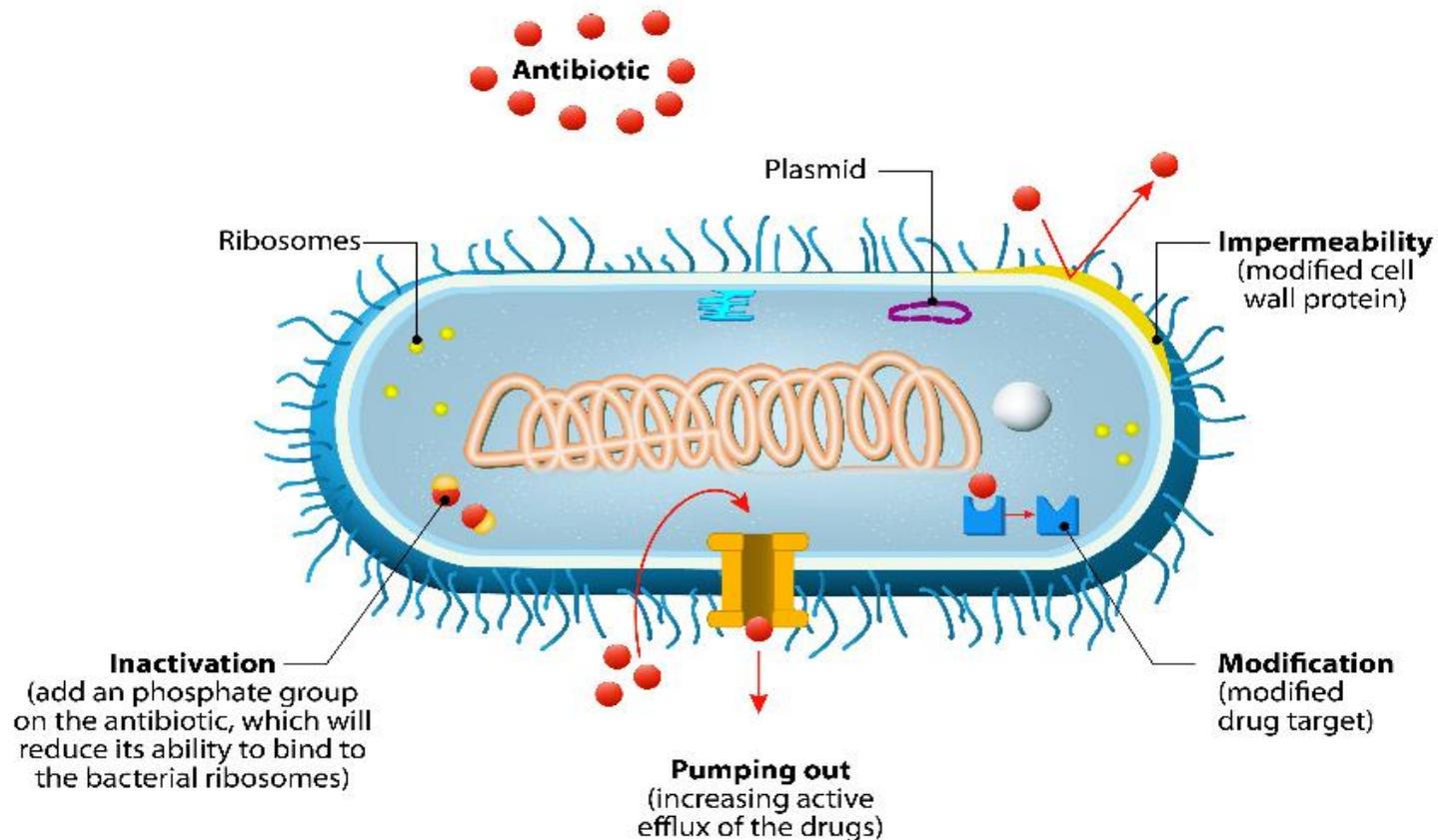




Resistenza microbica

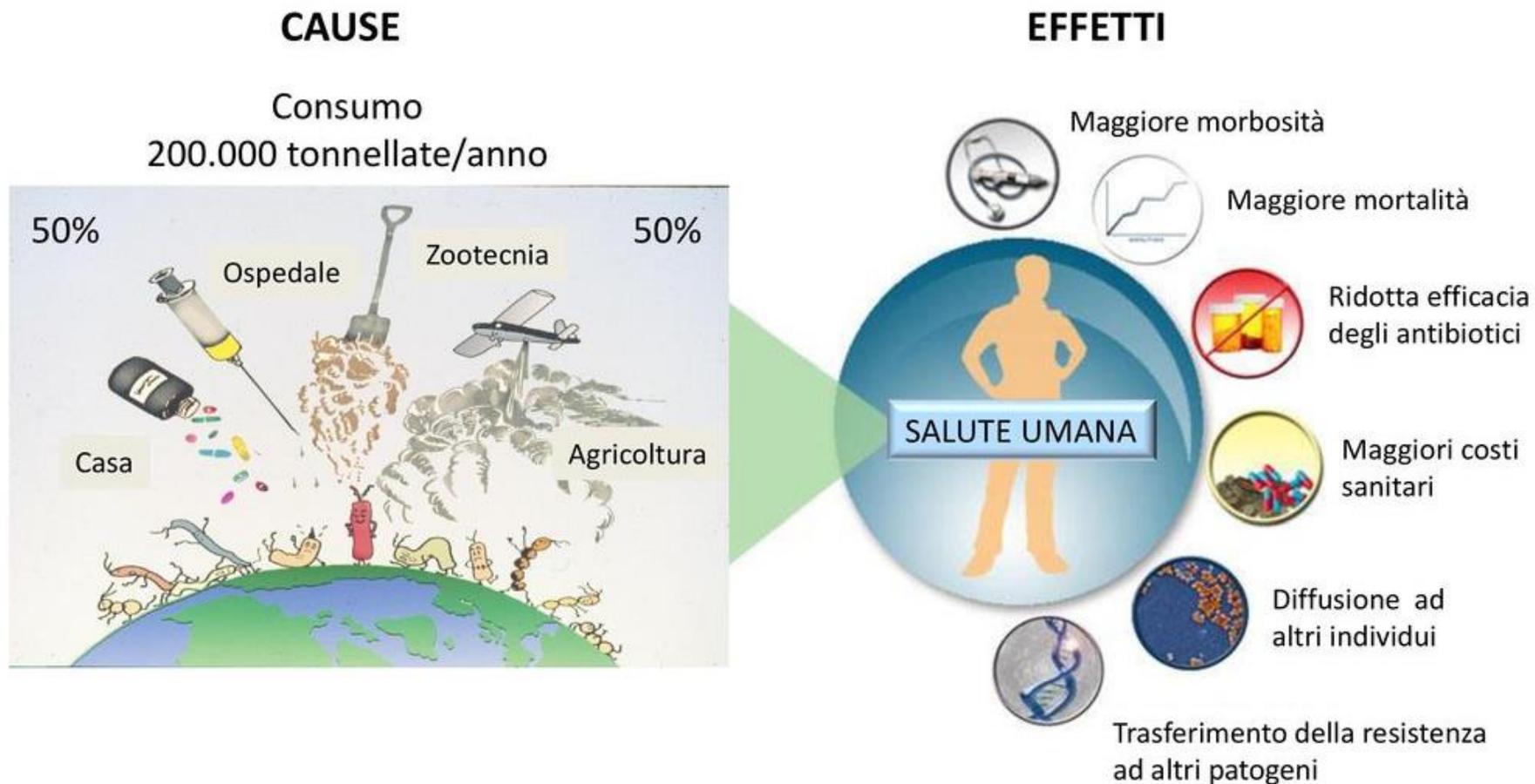


MECHANISMS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE



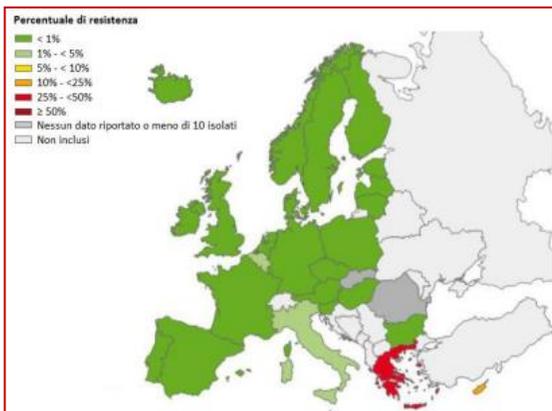


Resistenza microbica

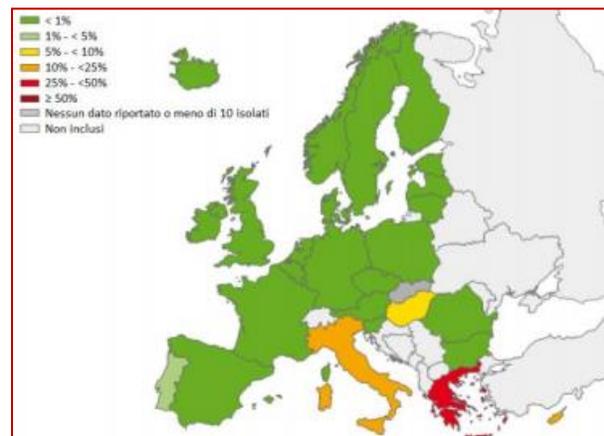




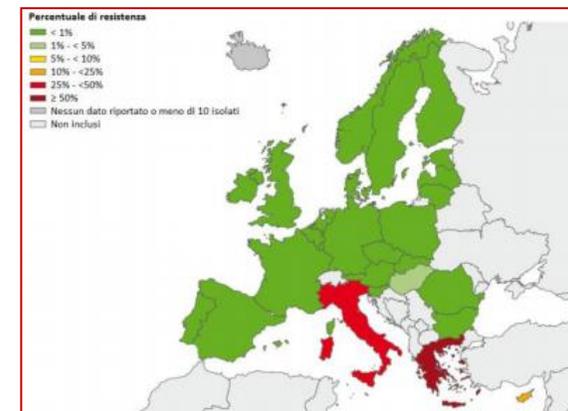
K. pneumoniae resistenti ai carbapenemi



2009



2010



2011





Resistenza microbica



Superbugs Kill 33,000 Europeans Every Year

Median number of deaths due to antibiotic-resistance bacteria in 2015

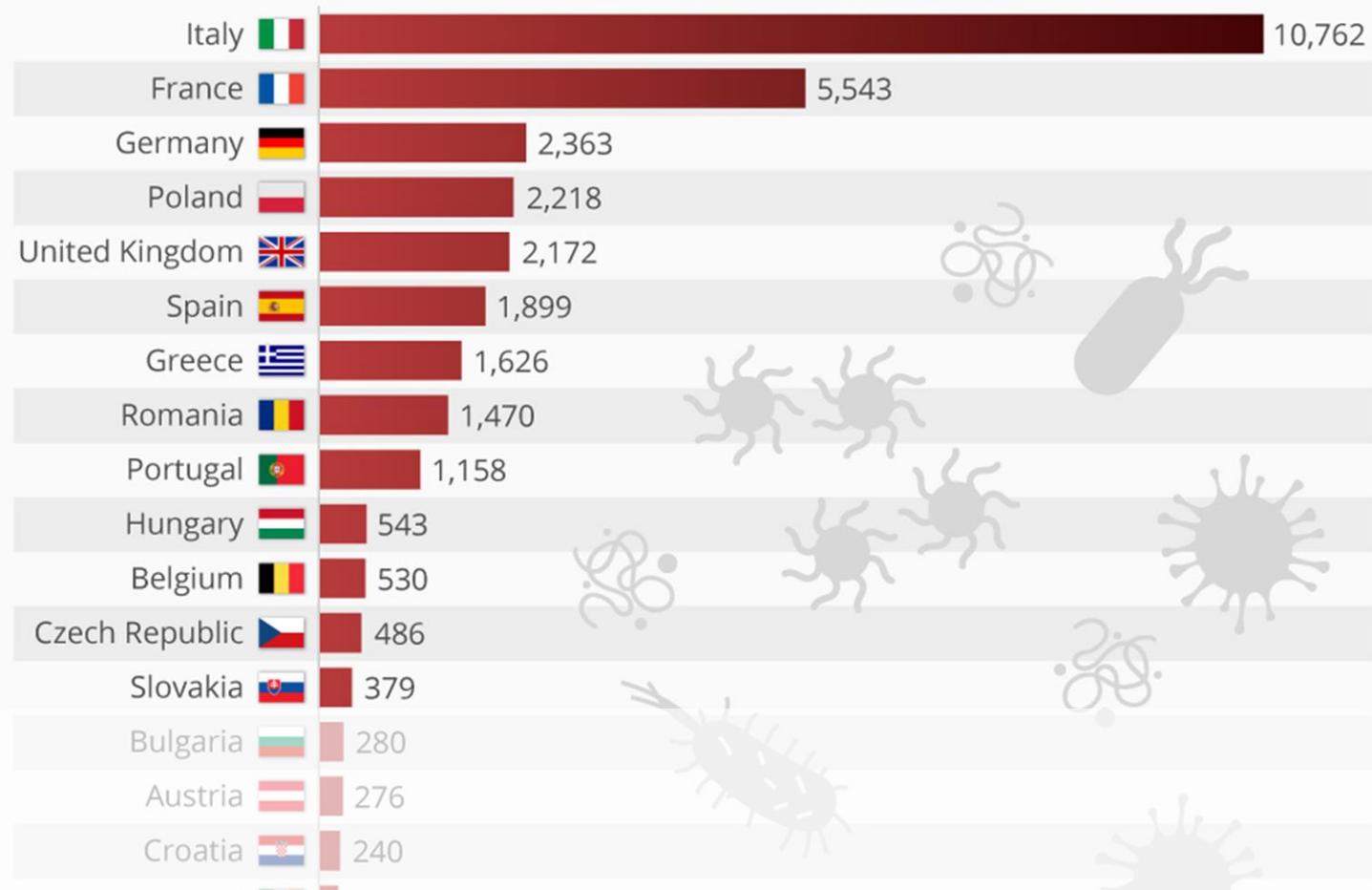




Tabella 3. Batteri gram-positivi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2018

Patogeno / Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)	95% IC R (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Meticillina	Oxacillina/Cefoxitina	8.323	33,9	32,9-34,9
Macrolidi	Eritromicina	7.279	34,6	33,5-35,7
Lincosamidi	Clindamicina	7.710	26,9	25,9-27,9
Aminoglicosidi	Gentamicina	7.127	11,1	10,4-11,9
Fluorochinoloni	Levofloxacin	6.559	34,3	33,2-35,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Penicilline	Penicillina	930	2,8	1,8-4,1
Cefalosporine III generazione	Ceftriaxone	806	0,4	0,1-1,1
	Cefotaxime	923	0,4	0,1-1,1
Macrolidi	Eritromicina	1.099	20,3	17,9-22,8
Tetracicline	Tetraciclina	800	17,2	14,7-20,0
Sulfamidici	Cotrimossazolo	348	7,2	4,7-10,4
<i>Enterococcus faecalis</i>				
Penicilline	Ampicillina	4.061	1,3	1,0-1,7
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Streptomina	2.842	35,4	33,6-37,1
	Gentamicina	2.957	39,9	38,1-41,7
Glicopeptidi	Vancomicina	4.109	1,6	1,2-2,0
	Teicoplanina	4.078	1,8	1,4-2,2
<i>Enterococcus faecium</i>				
Penicilline	Ampicillina	2.257	86,7	85,2-88,0
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Streptomina	1.683	72,0	69,8-74,1
	Gentamicina	1.653	57,0	54,5-59,4
Glicopeptidi	Vancomicina	2.291	18,9	17,4-20,6
	Teicoplanina	2.280	18,4	16,8-20,0

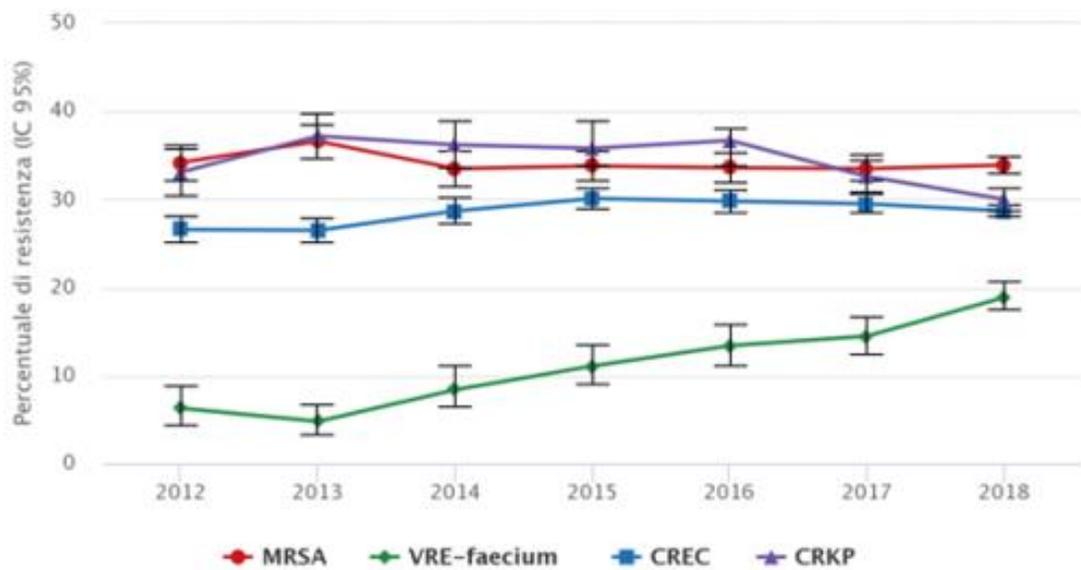
R, Resistenza; IC, Intervallo di Confidenza

Tabella 4. Batteri gram-negativi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2018

Patogeno / Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)	95% IC R (%)
<i>Escherichia coli</i>				
Penicilline	Ampicillina	7.533	64,5	63,4-65,6
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	15.252	38,8	38,0-39,6
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	14.850	28,5	27,8-29,2
	Ceftazidime	16.042	21,9	21,3-22,6
Carbapenemi	Imipenem	11.379	0,3	0,2-0,4
	Meropenem	15.382	0,3	0,2-0,4
	Ertapenem	12.671	0,6	0,5-0,8
Aminoglicosidi	Amikacina	15.813	0,9	0,7-1,0
	Gentamicina	15.901	16,0	15,5-16,6
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	15.997	41,5	40,7-42,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Penicilline	Ampicillina	2.517	99,6	99,3-99,8
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	5.227	56,2	54,8-57,5
	Piperacillina-Tazobactam	5.751	45,6	44,3-46,9
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	5.225	52,5	51,2-53,9
	Ceftazidime	5.786	52,2	50,1-53,4
Carbapenemi	Imipenem	4.237	24,4	23,1-25,7
	Meropenem	5.634	26,3	25,2-27,5
	Ertapenem	4.634	31,3	29,9-32,6
Aminoglicosidi	Amikacina	5.628	14,0	13,1-14,9
	Gentamicina	5.694	27,0	25,8-28,1
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	5.731	52,5	51,2-53,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Penicilline	Piperacillina-Tazobactam	2.938	23,9	22,4-25,5
Cefalosporine III generazione	Ceftazidime	2.974	19,9	18,5-21,4
	Cefepime	2.617	18,8	17,3-20,3
Carbapenemi	Imipenem	2.329	16,7	15,2-18,2
	Meropenem	2.988	11,2	10,1-12,4
Aminoglicosidi	Amikacina	2.908	5,5	4,7-6,4
	Gentamicina	2.983	12,8	11,7-14,1
<i>Acinetobacter species</i>				
Carbapenemi	Imipenem	1.091	79,7	77,1-82,0
	Meropenem	1.377	78,9	76,7-81,1
Aminoglicosidi	Amikacina	1.050	68,7	65,8-71,5
	Gentamicina	1.369	77,0	74,7-79,2
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	1.347	81,0	78,8-83,1

R, Resistenza; IC, Intervallo di Confidenza

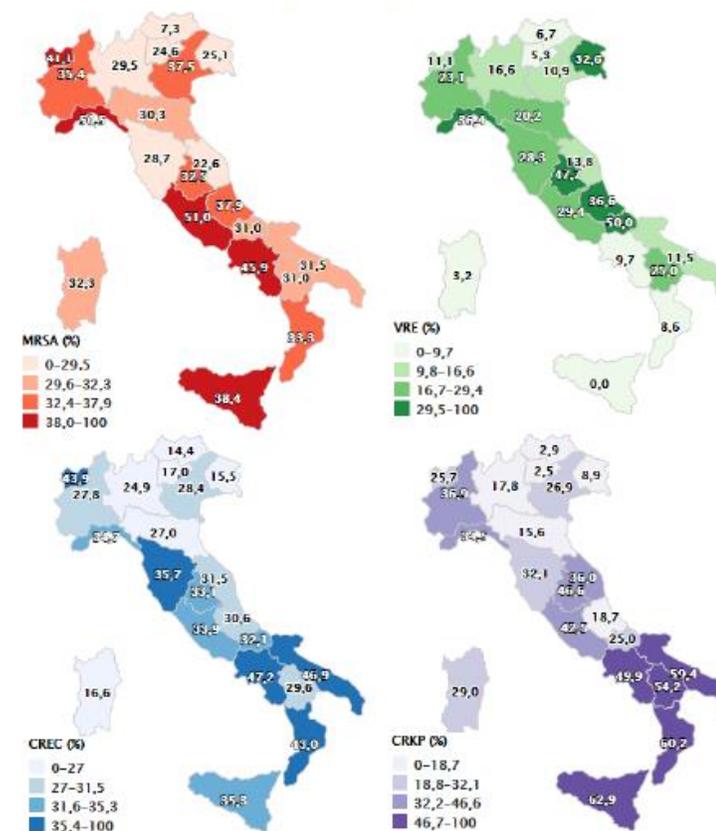
Figura 3. Percentuale di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico, Italia 2012-2018*



MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina
 VRE-faecium, *E. faecium* resistente alla vancomicina
 CREC, *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione
 CRKP, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi*

AR-ISS

Figura 2. Percentuali di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico sotto sorveglianza per Regione, anno 2018*



*Le classi di intensità di resistenza sono identificate in base ai quartili della distribuzione nazionale

Nel 2018, i valori medi europei dei principali profili di resistenza sono stati i seguenti:

- **MRSA 16,4%,**
- **VRE-faecium 17,3%,**
- **CREC 15,1%,**
- **CRKP 7,5%.**



Drug Resistance Index

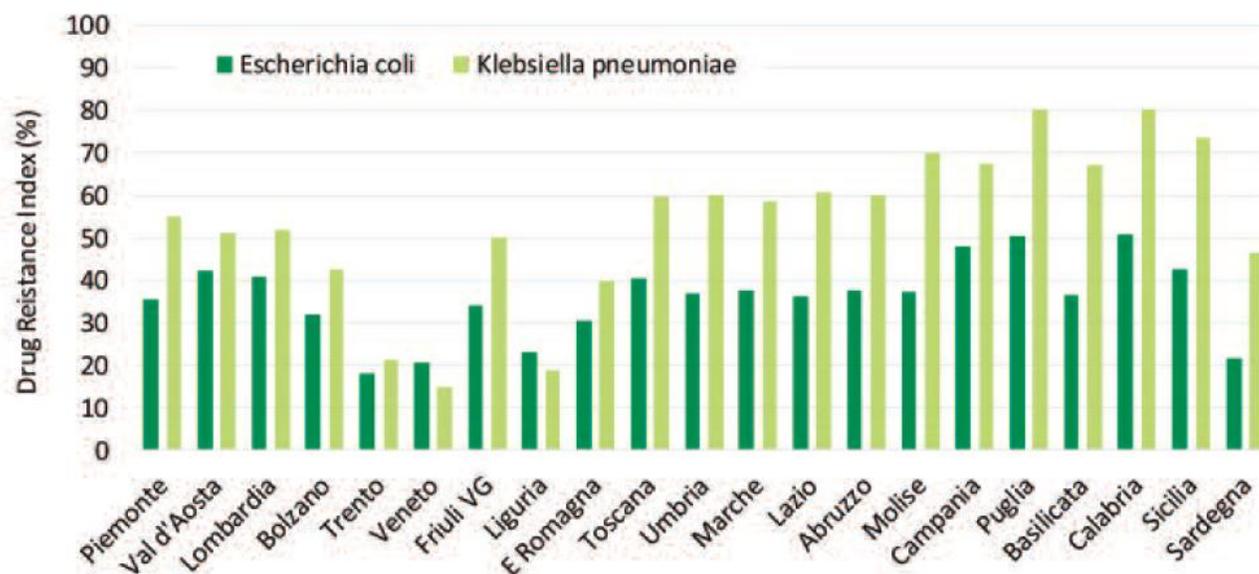
Il *Drug Resistance Index* (DRI), combinando in un'unica misura il consumo di antibiotici e la resistenza ai farmaci, rappresenta un utile indicatore di sintesi per quantificare il problema dell'antibioticoresistenza in uno specifico contesto.

Il DRI è stato calcolato per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, due patogeni gram-negativi appartenenti alla famiglia degli Enterobatteri, che in Italia sono caratterizzati da alte percentuali di resistenze agli antibiotici.

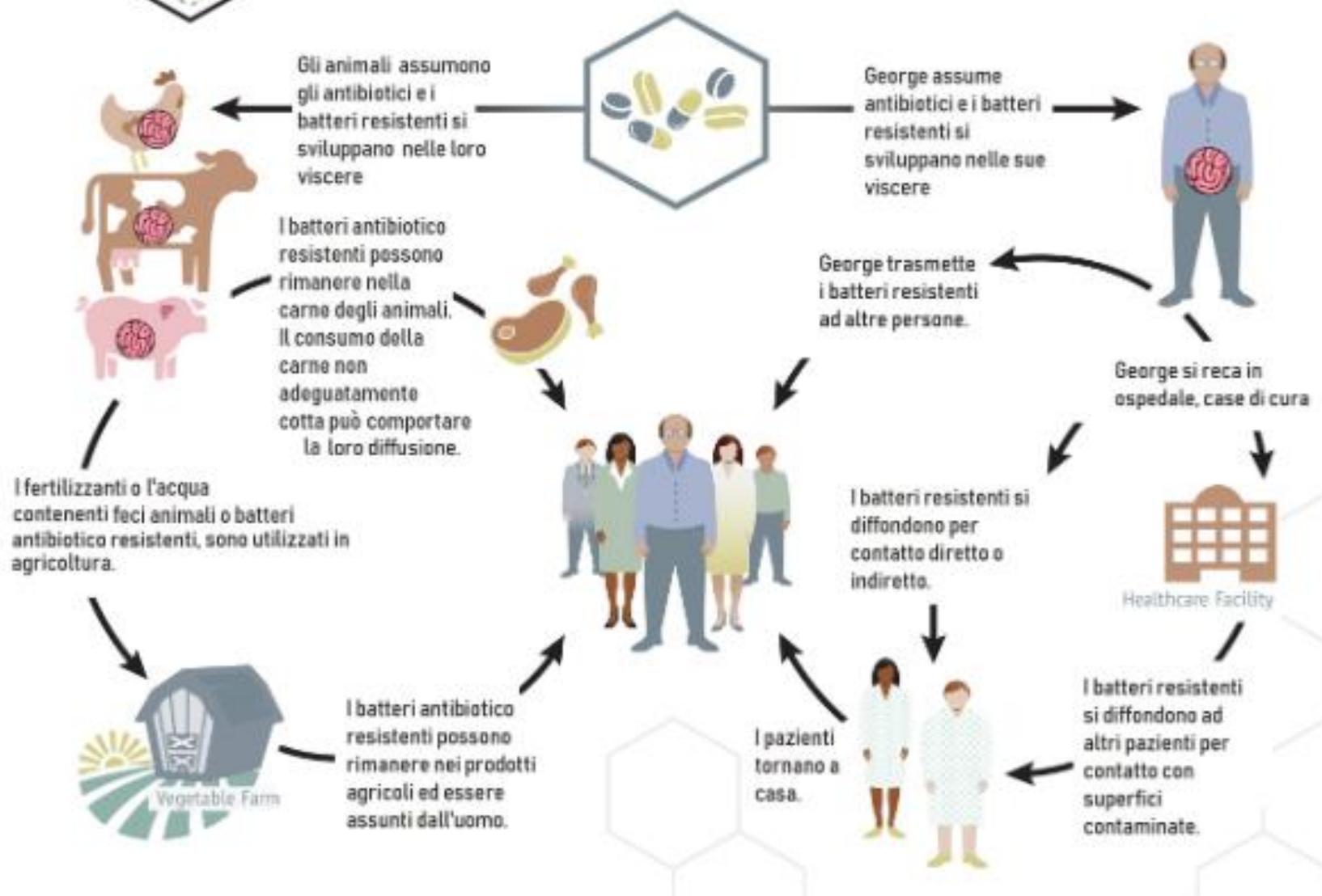
Tabella 4.15 Antibiotici considerati per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*

Classe di antibiotici	Sostanza	ATC
Aminopenicilline (solo per <i>E. coli</i>)	ampicillina	J01CA01
	Cefalosporine di terza generazione	cefotaxime ceftriaxone ceftazidime
Carbapenemi	imipenem	J01DH51
	meropenem	J01DH02
	ertapenem	J01DH03
Aminoglicosidi	amikacina	J01GB06
	gentamicina	J01GB03
Fluorochinoloni	ciprofloxacina	J01MA02
	levofloxacina	J01MA12

Figura 4.3 Distribuzione del DRI per regione nel 2018



Esempi di come l'Antibiotico Resistenza può diffondersi



Il solo utilizzo degli antibiotici comporta lo sviluppo della resistenza. Questi farmaci devono essere usati solo in caso di reale necessità.

Un problema mondiale...



2015

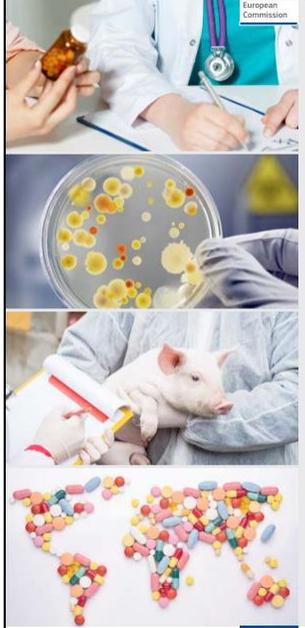


**GLOBAL ACTION PLAN
ON ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**



World Health Organization

2017



**A European
One Health
Action Plan
against
Antimicrobial
Resistance
(AMR)**

2018



**Antimicrobial consumption in the
EU/EEA**

Annual epidemiological report for 2018

Key facts

- In 2018, the average total consumption (community and hospital sector combined) of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the EU/EEA was 20.1 DDD per 1 000 inhabitants per day (country range: 9.7–24.0). During the period 2009–2018, no statistically significant change was observed for the EU/EEA overall. However, statistically significant decreasing trends were observed for 11 countries. Statistically significant increasing trends were observed for four countries.
- The average consumption of antibiotics for systemic use (ATC group J05) in both sectors (community and hospital sector combined) was 2.2 DDD per 1 000 inhabitants per day (country range: 0.51–6.78).
- Twenty-eight countries – 26 EU Member States and two EEA countries (Iceland and Norway) – reported data on antimicrobial consumption for 2018. Twenty-four countries reported both community and hospital consumption, three countries reported only community consumption, and one country reported total consumption for both sectors but without differentiating between them.
- Antimicrobial consumption is expressed as the number of defined daily doses (DDDs) per 1 000 inhabitants per day. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) DDD Index 2019 was used for the analysis of 2018 data as well as of historical data in order to assess 10-year trends.

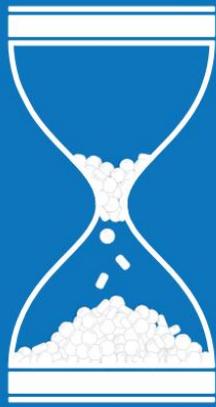
The most recent data on antimicrobial consumption are available from the public [ESAC data interaction](#).



**Surveillance of antimicrobial
resistance in Europe
2018**

ecdc

2019



**NO TIME TO WAIT:
SECURING THE FUTURE
FROM DRUG-RESISTANT
INFECTIONS**

**REPORT TO THE
SECRETARY-GENERAL
OF THE UNITED NATIONS**

APRIL 2019



**Surveillance of antimicrobial
resistance in Europe
2018**

ecdc

www.ecdc.europa.eu

2019

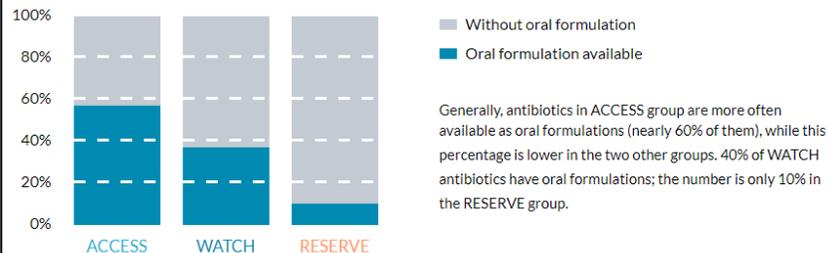


**Survey of healthcare workers'
knowledge, attitudes and
behaviours on antibiotics,
antibiotic use and antibiotic
resistance in the EU/EEA**

ecdc

www.ecdc.europa.eu

Are there differences in how antibiotics from the different groups are administered?



Explanatory examples

	Ear infection	Sore throat	Kidney infection
First line treatment	No antibiotic therapy		Antibiotic therapy
1 First choice	ACCESS e.g. Amoxicillin	ACCESS e.g. Amoxicillin	WATCH e.g. Ciprofloxacin
2 Second choice	ACCESS e.g. Amoxicillin + clavulanic acid	WATCH e.g. Clarithromycin	WATCH e.g. Cefotaxime

Search by name/indication

- Amikacin
- Amoxicillin
- Amoxicillin + clavulanic acid
- Ampicillin

- Azithromycin
- Cefixime
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Ceftriaxone
- Cefuroxime
- Ciprofloxacin

- Ceftazidime + avibactam
- Ceftolozane + tazobactam
- Colistin
- Eravacycline
- Fosfomycin
- Linezolid
- Meropenem + vaborbactam

Acute pyelonephritis

- Amikacin
- Amoxicillin
- Amoxicillin + clavulanic acid
- Ampicillin
- Benzympenicillin
- Cefalexin
- Doxycycline
- Gentamicin
- Phenoxymethylpenicillin
- Cefotaxime
- Ceftriaxone
- Ciprofloxacin
- Clarithromycin

Azithromycin
WATCH group

Indications

First choice

- Paratyphoid Fever
- Typhoid fever
- Chlamydia trachomatis
- Cholera

ceftriaxone

- Gonococcal infection

ceftriaxone

- Gonococcal infection

Second choice

- Gastroenteritis and colitis without specification of infectious agent

cefixime

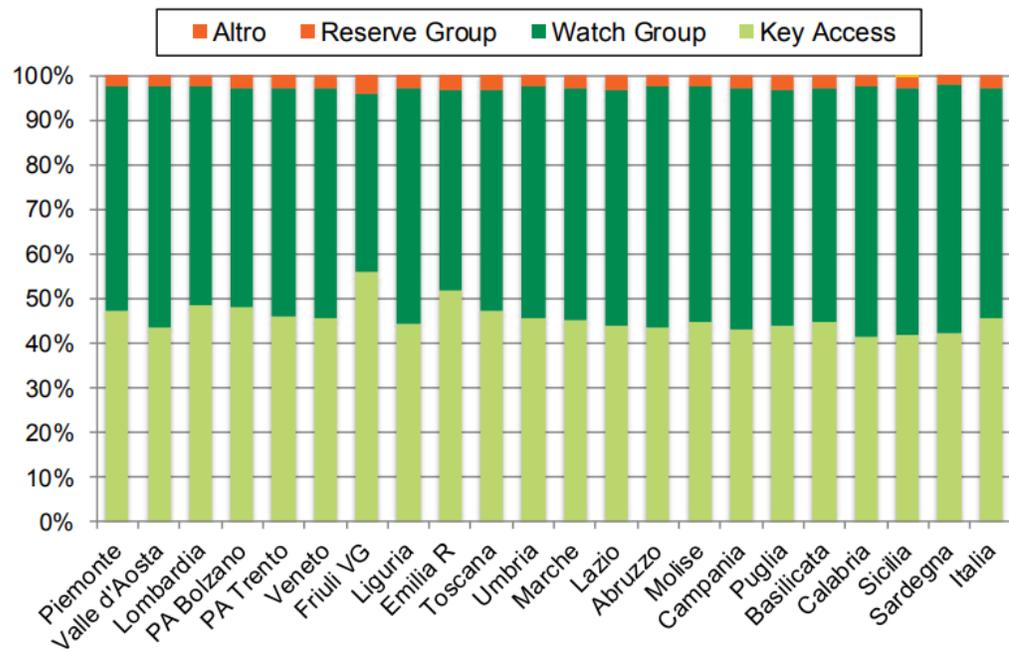
- Gonococcal infection

cefixime

- Gonococcal infection

“access” antibiotici che dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. “watch” comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. “reserve” comprende antibiotici di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi.

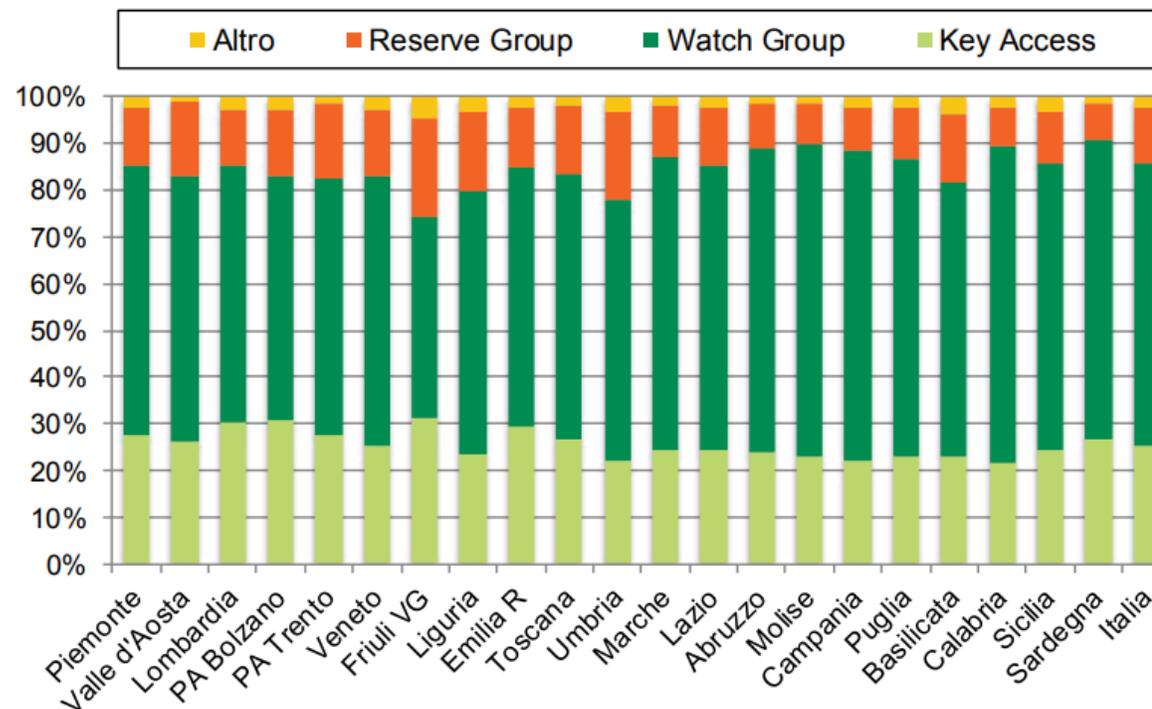
Figura 1.2 Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die*) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)



Quasi 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.



Figura 1.3 Variabilità regionale della spesa degli antibiotici sistemici per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche)



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).



e in Italia ?

Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR)

2017-2020

24 ottobre 2017

1

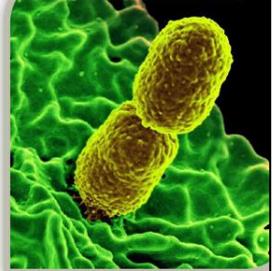
L'uso degli antibiotici in Italia Rapporto Nazionale Anno 2017



L'uso degli antibiotici in Italia Rapporto Nazionale Anno 2018



AR-ISS, Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza
I dati 2018

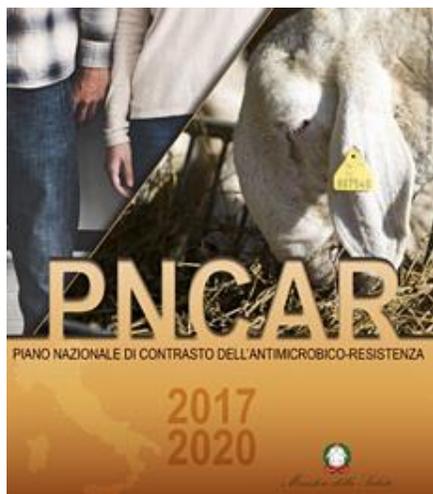


CPE, Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri
produttori di carbapenemasi. I dati 2018





PNCAR 2017-2020



Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020

Monitoraggio dei consumi degli antibiotici nel settore umano: Obiettivi

OBIETTIVO/I GENERALE/I

- Ottimizzare il monitoraggio dei consumi e della spesa per antibiotici ad uso umano a livello nazionale, regionale e locale

OBIETTIVI A BREVE TERMINE (2017-2018)

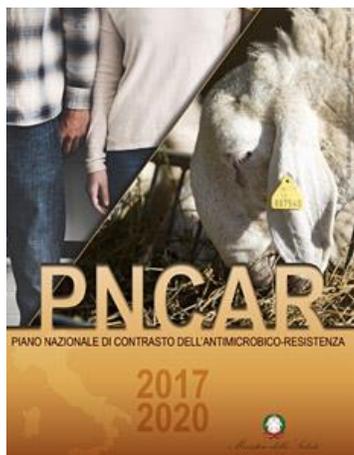
- Assicurare il monitoraggio e la restituzione dei dati sui consumi e la spesa convenzionata per antibiotici ad uso umano, attraverso Rapporti OsMed annuali dedicati al consumo di antibiotici
- Prevenire l'uso scorretto degli antibiotici a livello territoriale, con un maggiore coinvolgimento e responsabilizzazione dei farmacisti, dei prescrittori e dei pazienti

OBIETTIVI A LUNGO TERMINE (2017-2020)

- Garantire il monitoraggio, qualitativo e quantitativo, dei dati di consumo di antibiotici ad uso umano
- Promuovere lo sviluppo di sistemi regionali di monitoraggio dei consumi di antibiotici e della appropriatezza della prescrizione, necessari per la restituzione dei dati ai prescrittori e per azioni di miglioramento



PNCAR 2017-2020



Consumo di antibiotici (indicatori nazionali)

Indicatore: Riduzione >10% del consumo di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2020 rispetto al 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2020 rispetto al 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/100 giornate di degenza.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo ospedaliero di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 giornate di degenza.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.



Regione
Lombardia

DELIBERAZIONE N° X / 7600

Seduta del 20/12/2017

«DETERMINAZIONI IN ORDINE ALLA GESTIONE DEL SERVIZIO SOCIOSANITARIO PER L'ESERCIZIO 2018»

4.4.2. Farmaceutica per acquisti diretti

A seguito della ridefinizione dei tetti di spesa farmaceutica a livello nazionale, la spesa farmaceutica per acquisti diretti comprende le spese ospedaliera, distribuzione diretta (File F) e distribuzione per conto, per le quali è previsto il rispetto del tetto complessivo che si attesta sul 6,89% del FSN.

Per quanto riguarda la spesa farmaceutica ospedaliera le ASST IRCCS dovranno svolgere attività di formazione ed informazione verso i Medici Specialisti ospedalieri per il corretto utilizzo degli antibiotici con l'obiettivo della riduzione del 2% per la classe ATC J01 (Antibatterici per uso sistemico) in DDD/100 giornate di degenza (consumi ospedalieri in ricovero ordinario e day hospital) per l'anno 2018 vs anno 2017.

PRO

- Elemento essenziale delle politiche di sorveglianza ed ottimizzazione della terapia antimicrobica
- Monitoraggio realizzabile mediante l'uso di dati correnti



CONTRO

- Difficoltà di identificare un livello di consumo «desiderabile»
- Pochi report o studi pubblicati con dati di consumo e confronto tra diversi setting
- Difficoltà di comparazione con i dati disponibili a causa della mancanza di un approccio metodologico uniforme.



Metodologia ATC-DDD



Metodologia che consente di:

- produrre stime affidabili sull' esposizione della popolazione ai farmaci
- porre a confronto i consumi di farmaci o classi di farmaci diversi
- confrontare l'uso di farmaci in aree diverse

Si avvale di:

- ***Anatomical Therapeutic Chemical classification system***
(classificazione Anatomica Terapeutica Chimica, **ATC**)
- ***Defined Daily Dose*** (Dose Definita Giornaliera, **DDD**)



Metodologia ATC-DDD



[Home](#) [ATC/DDD application form](#) [Order ATC Index](#) [WHO Centre](#) [Contact us](#) [Log in](#)



WHO Collaborating Centre for
Drug Statistics Methodology



Norwegian Institute of Public Health

News

ATC/DDD Index

**Updates included in the
ATC/DDD Index**

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations,
cumulative lists

ATC/DDD Index and
Guidelines

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

Links

Postal address:
WHO Collaborating Centre
for Drug Statistics
Methodology
Norwegian Institute of
Public Health
Postboks 222 Skøyen
0213 Oslo
Norway

ATC/DDD Index 2018

A searchable version of the complete ATC index with DDDs is available below. The search options enable you to find ATC codes and DDDs for substance name and/or ATC levels. In your search result you may choose to show or hide the text from the Guidelines for ATC classification and DDD assignment linked to the ATC level. The text in the Guidelines will give information related to the background for the ATC and DDD assignment.

Search query

or

ATC code

- All ATC levels are searchable.
- A search will result in showing the exact substance/level and all ATC levels above (up to 1st ATC level).

Name

- "Name" is defined as the name of the substance (normally the INN name) or the name of the ATC level. Note that trademarks are not searchable.
- A minimum of three letters must be entered in the name box. Select a query that contain part of or a query that start with the letter entered.

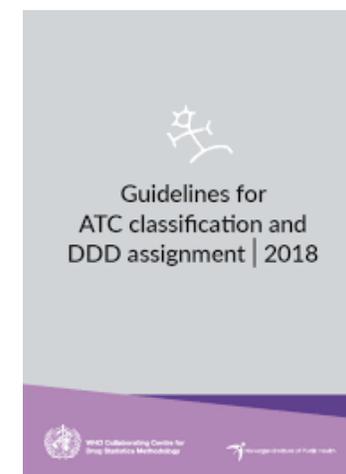
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/



Classificazione ATC



- Curata dal *Nordic Council on Medicines* in collaborazione con il *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*
- Organizzata in relazione all'organo bersaglio, al meccanismo di azione ed alle caratteristiche chimiche di ciascun farmaco.
- Espressa in codice alfanumerico, articolato su 5 livelli gerarchici
- Ad uno stesso principio attivo, se utilizzato per indicazioni e con modalità di somministrazione diverse, può essere assegnato più di un codice ATC.





Classificazione ATC



Esempio: classificazione di Gentamicina secondo il sistema ATC

J	→	1° Livello: Gruppo Anatomico Principale <i>Anti-infettivi per uso sistemico</i>
J01	→	2° Livello: Gruppo Terapeutico Principale <i>Antibatterici per uso sistemico</i>
J01G	→	3° Livello: Sottogruppo Terapeutico Farmacologico <i>Antibatterici aminoglicosidici</i>
J01GB	→	4° Livello: Sottogruppo Chimico-Terapeutico Farmacologico <i>Altri aminoglicosidi</i>
J01GB03	→	5° Livello: Sottogruppo Chimico <i>Gentamicina</i>



DDD (Defined Daily Dose)



“Ipotetica dose media giornaliera di un farmaco, impiegato nel trattamento di un adulto di 70 kg, con riferimento all’indicazione terapeutica principale” (Clark, 1995)

- La DDD è una unità tecnica **convenzionale** e non corrisponde necessariamente alla dose terapeutica raccomandata o impiegata.
- Tramite la DDD i consumi sono normalizzati a «giornate convenzionali» di terapia
- Combinabili aritmeticamente
- Possibile confronto tra farmaci diversi e setting differenti



DDD (Defined Daily Dose)



ATC	Descrizione ATC	f DDD	DDD	Um DDD	ATC	Descrizione ATC	f DDD	DDD	Um DDD
J01XC01	ACIDO FUSIDICO	O	1,5 g		J01AA02	DOXICICLINA	O	0,1 g	
J01MB04	ACIDO PIPEMIDICO	O	0,8 g		J01FA01	ERITROMICINA	P	1 g	
J01GB06	AMIKACINA	P	1 g		J01FA01	ERITROMICINA	O	2 g	
J01CA04	AMOXICILLINA	O	1 g		J01DH03	ERTAPENEM	P	1 g	
J01CR02	AMOXICILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	O	1 g		J01XX01	FOSFOMICINA	P	8 g	
J01CR02	AMOXICILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	P	3 g		J01XX01	FOSFOMICINA	O	3 g	
J01CA01	AMPICILLINA	P	2 g		J01GB03	GENTAMICINA	P	0,24 g	
J01CR01	AMPICILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	P	2 g		J01DH51	IMIPENEM ED INIBITORI ENZIMATICI	P	2 g	
J01FA10	AZITROMICINA	O	0,3 g		J01MA12	LEVOFLOXACINA	P	0,5 g	
J01FA10	AZITROMICINA	P	0,5 g		J01MA12	LEVOFLOXACINA	O	0,5 g	
J01CE01	BENZILPENICILLINA	P	3,6 g		J01XX08	LINEZOLID	P	1,2 g	
J01CE08	BENZILPENICILLINA BENZATINICA	P	3,6 g		J01XX08	LINEZOLID	O	1,2 g	
J01DC04	CEFACLORO	O	1 g		J01DH02	MEROPENEM	P	2 g	
J01DB04	CEFAZOLINA	P	3 g		J01XD01	METRONIDAZOLO	P	1,5 g	
J01DE01	CEFEPIMA	P	2 g		J01XD01	METRONIDAZOLO	O	2 g	
J01DD08	CEFIXIMA	O	0,4 g		J01MA14	MOXIFLOXACINA	P	0,4 g	
J01DD01	CEFOTAXIMA	P	4 g		J01MA14	MOXIFLOXACINA	O	0,4 g	
J01DC01	CEFOXITINA	P	6 g		J01GB07	NETILMICINA	P	0,35 g	
J01DI02	CEFTAROLINA FOSAMIL	P	1,2 g		J01XE01	NITROFURANTOINA	O	0,2 g	
J01DD02	CEFTAZIDIMA	P	4 g		J01MA06	NORFLOXACINA	O	0,8 g	
J01DD52	CEFTAZIDIMA ED INIBITORI ENZIMATICI	P	6 g		J01CF04	OXACILLINA	P	2 g	
J01DI01	CEFTOBIPROLO	P	1,5 g		J01CA12	PIPERACILLINA	P	14 g	
J01DI54	CEFTOLOZANO ED INIBITORI ENZIMATICI	P	3 g		J01CR05	PIPERACILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	P	14 g	
J01DD04	CEFTRIAZONE	P	2 g		J01EC02	SULFADIAZINA	O	0,6 g	
J01MA02	CIPROFLOXACINA	P	0,5 g		J01EC02	SULFADIAZINA	O	0,6 g	
J01MA02	CIPROFLOXACINA	O	1 g		J01EE01	SULFAMETOXAZOLO E TRIMETOPRIM	O	2 UD	
J01FA09	CLARITROMICINA	O	0,5 g		J01EE01	SULFAMETOXAZOLO E TRIMETOPRIM	P	20 ml	
J01FA09	CLARITROMICINA	P	1 g		J01EE01	SULFAMETOXAZOLO E TRIMETOPRIM	O	20 ml	
J01FF01	CLINDAMICINA	P	1,8 g		J01XA02	TEICOPLANINA	P	0,4 g	
J01FF01	CLINDAMICINA	O	1,2 g		J01AA12	TIGECICLINA	P	0,1 g	
J01XB01	COLISTINA	P	3 MU		J01GB01	TOBRAMICINA	I	0,3 g	
J01XA04	DALBAVANCINA	P	1,5 g		J01GB01	TOBRAMICINA	P	0,24 g	
J01XX09	DAPTOMICINA	P	0,28 g		J01XA01	VANCOMICINA	P	2 g	



DDD (Defined Daily Dose)



J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE
J01 ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE
J01X OTHER ANTIBACTERIALS
J01XX Other antibacterials

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
J01XX01	<u>fosfomicin</u>	3 g O			
		8 g P			

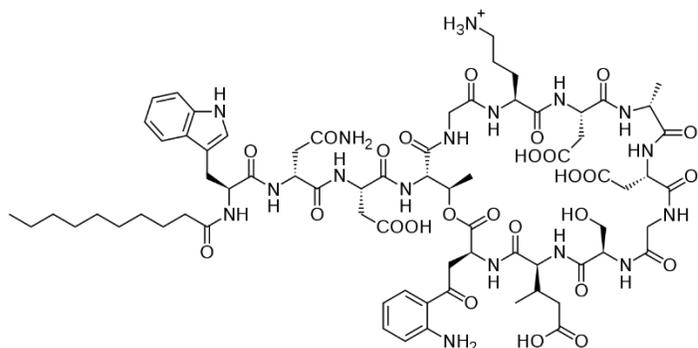


INFECTOFOS®

Indicazione	Dose giornaliera
Osteomielite	12-24 g ^a suddivisi in 2-3 dosi
Infezioni complicate delle vie urinarie	12-16 g ^b suddivisi in 2-3 dosi
Infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori	12-24 g ^a suddivisi in 2-3 dosi
Meningite batterica	16-24 g ^a suddivisi in 3-4 dosi



DDD (Defined Daily Dose)



J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE
J01 ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE
J01X OTHER ANTIBACTERIALS
J01XX Other antibacterials

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
J01XX09	<u>daptomycin</u>	0.28	g	P	

Dose e Tempo somministrazione con range	<p>Adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 mg /kg ogni 24 ore per 7-14 giorni o fino alla risoluzione dell'infezione in caso di infezioni cutanee senza concomitante batteriemia da S.aureus; - 6 mg/kg ogni 24 per endocarditi; e con concomitante batteriemia da S.aureus. Il trattamento può essere prolungato per più di 14 giorni in funzione del rischio di complicanze del singolo paziente.
--	---

MOLECOLA	TIPOLOGIA DI OFF-LABEL				
	PATOGENO (specifico patogeno in off-label)	PATOLOGIA (specifica patologia in off-label)	POSOLOGIA	MODALITA' INFUSIONE (infusione continua o estesa o altro)	OFF-LABEL ma PREVISTO IN LINEE GUIDA/CONSENSUS/EXPERT OPINION
DAPTOMICINA	Gram positivi diversi da S.aureus (Enterococcus spp ampi-R e VRE e CONS-MR)	Tutti i siti d'organo diversi da cute e tessuti molli e cuore dx. Ambiti di maggiore interesse: Apparato osteoarticolare Endocarditi cuore sx Batteriemie	(posologie superiori a 4 o 6 mg/kg/die)		Endocardite sx con posologie > rispetto a scheda tecnica



DDD Ospedale



Per valutare l'esposizione dei pazienti al farmaco e per confrontare questo dato tra popolazioni diverse (reparti, ospedali, ASL, regioni, nazioni) dopo aver calcolato il n° di DDD è necessario **standardizzare** questo valore rispetto alla popolazione

Ospedale

$$\frac{\text{DDD consumate / anno}}{\text{n° giornate di degenza / anno}} \times 100 =$$

DDD/ 100 pz /die

**n° di pazienti % “teoricamente” esposti
ogni giorno al farmaco**



DDD Territorio



$$\frac{\text{DDD prescritte / anno}}{\text{n° di abitanti x 365}} \times 1000 =$$

DDD/ 1000 abitanti/die

**n° di soggetti ‰ “teoricamente” esposti
ogni giorno al farmaco**

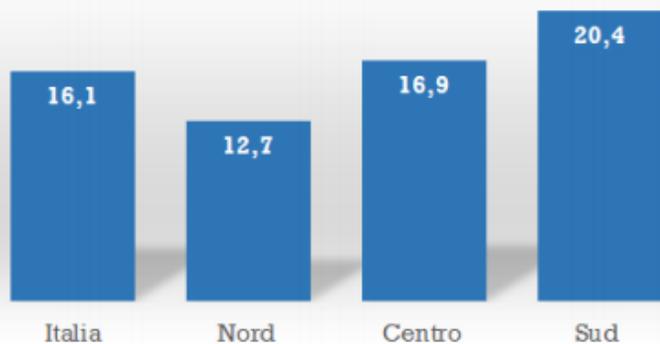


Consumi Italia 2018

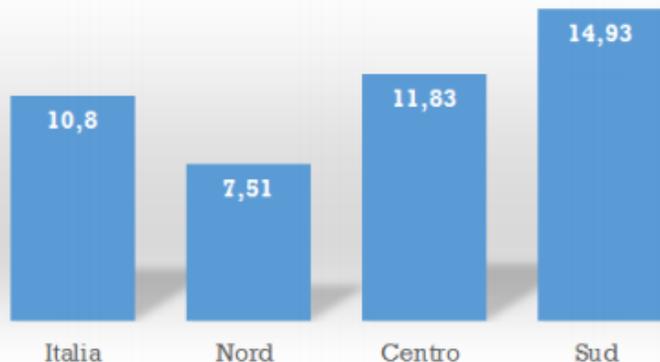


Convenzionata

DDD/1000 abitanti die

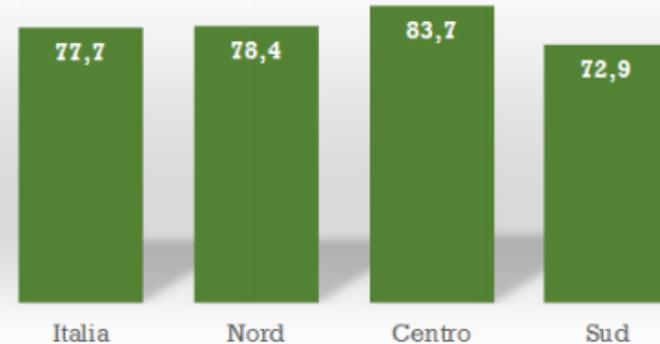


Spesa pro capite

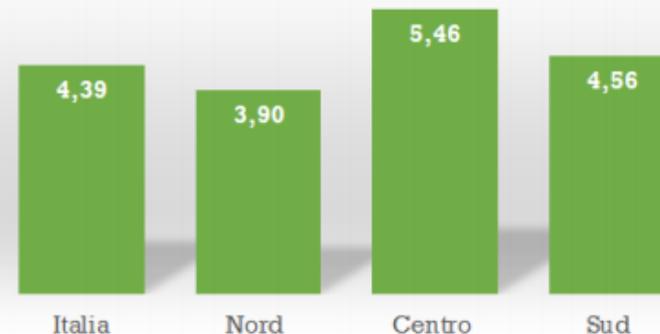


Ospedaliera

DDD 100 giornate di degenza



Spesa per giornata di degenza



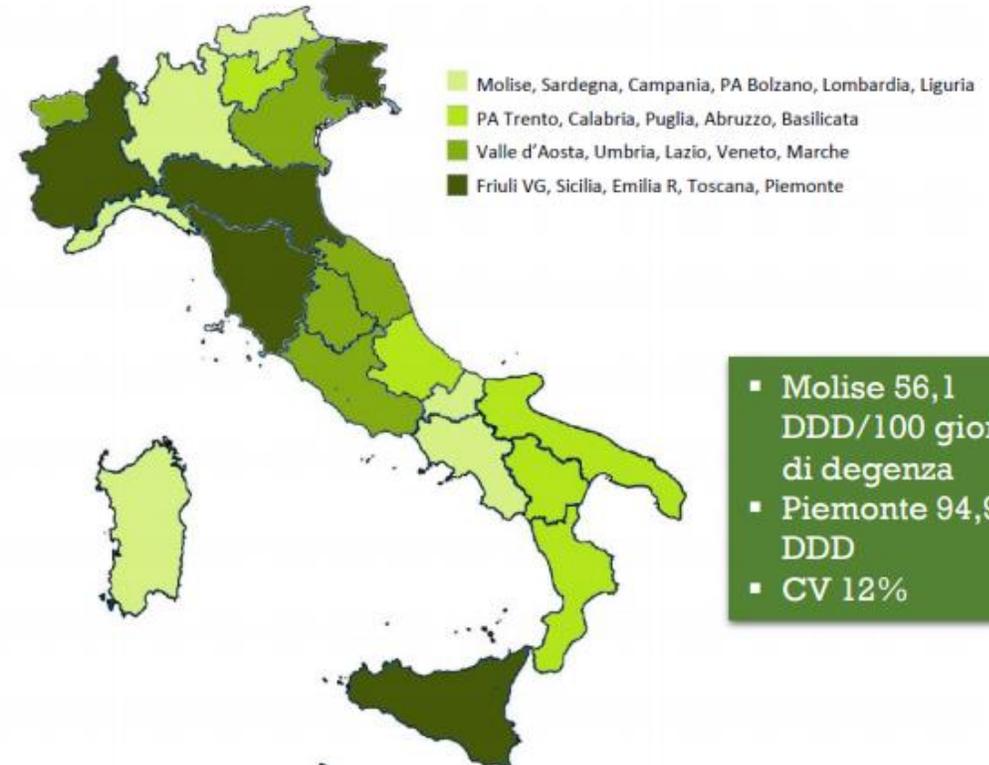
Distribuzione in quartili del consumo di antibiotici

Variabilità territorio-ospedale

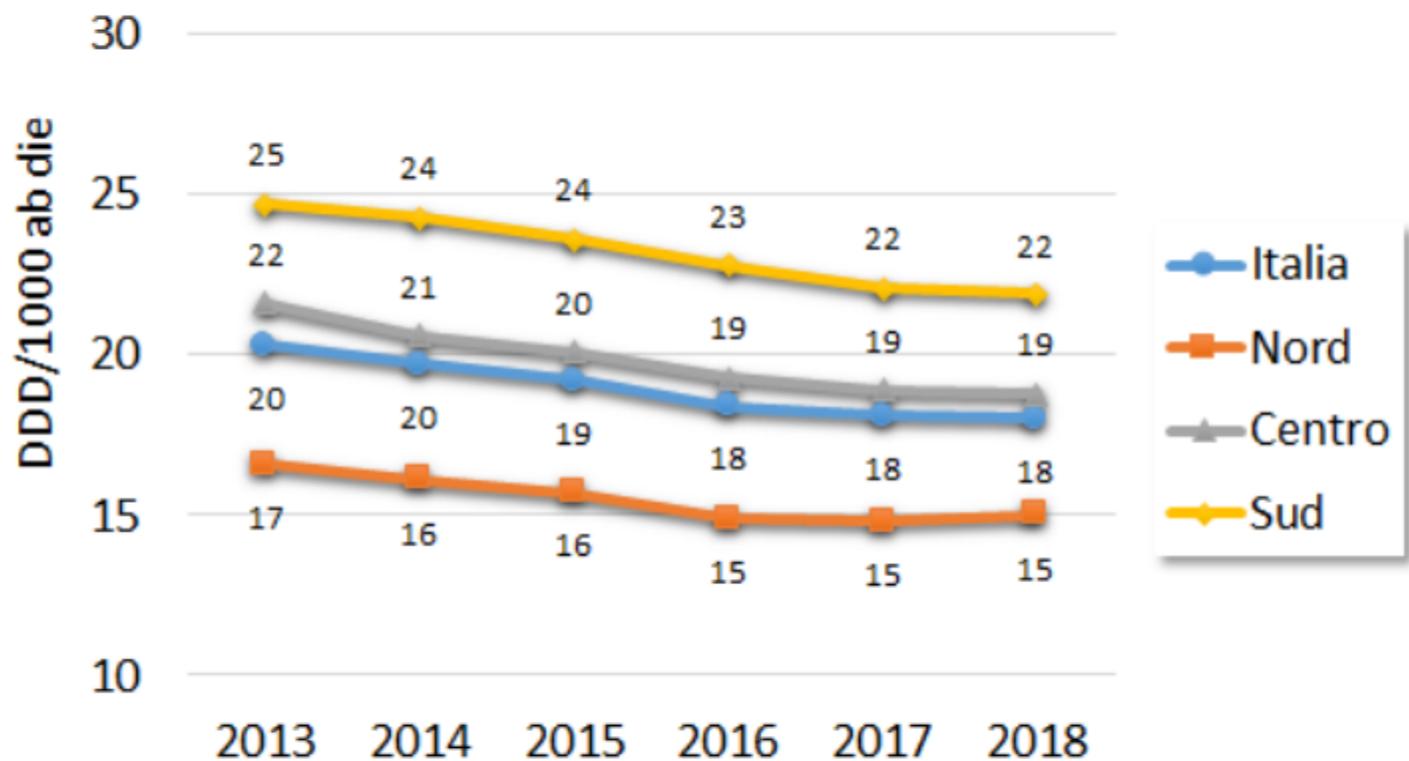
Convenzionata



Ospedaliera



Andamento temporale 2013-2018



-2,4



-2,0



-2,7



-2,4

CAGR % 13-18

Convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche.

Piano nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza

1. Riduzione >10% del consumo di antibiotici in ambito territoriale nel 2020 rispetto al 2016
2. Riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2020 rispetto al 2016
3. Riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016
4. Riduzione >10% del consumo ospedaliero di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016

Differenza 2018-2016

1. Puglia (-12%)
2. Nessuna regione
3. Bolzano (-17%), Friuli (-18%), Emilia (-17%), Toscana (-15%), Puglia (-15%), Calabria (-10%)
4. Val d'Aosta (-15%), Lombardia (-11%), Emilia (-11%), Toscana (-26%), Abruzzo -12%)

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

Regione	Associazione di penicilline inclusi inibitori beta-lattamasi %		Cefalosporine di III-IV generazione %		Fluoroquinoloni %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Piemonte	37,0	37,4	9,7	10,3	17,4	16,5
Valle d'Aosta	31,5	30,8	8,0	8,7	16,5	16,4
Lombardia	37,2	37,6	8,8	9,3	16,1	15,3
PA Bolzano	36,1	37,4	8,6	8,8	12,6	11,0
PA Trento	37,2	37,3	8,3	8,5	16,9	16,5
Veneto	34,5	34,7	8,6	9,2	17,5	16,8
Friuli VG	39,1	40,5	6,5	6,1	13,3	12,0
Liguria	37,2	37,6	11,0	11,6	17,1	16,3
Emilia R.	35,8	36,9	9,2	9,5	13,2	11,8
Toscana	38,3	38,3	9,7	9,9	16,8	15,4
Umbria	37,2	37,2	8,5	9,0	19,6	19,2
Marche	35,5	36,0	12,9	13,0	17,1	16,3
Lazio	36,8	36,8	11,8	12,5	17,1	16,5
Abruzzo	36,2	36,3	12,6	13,2	16,1	15,0
Molise	32,0	33,3	11,6	12,2	17,6	16,7
Campania	33,9	34,0	12,0	12,6	17,9	17,3
Puglia	34,0	34,1	12,4	12,6	17,4	17,2
Basilicata	33,4	33,8	10,2	10,7	18,0	17,7
Calabria	32,2	32,9	13,0	13,2	17,4	17,2
Sicilia	33,2	33,7	10,9	11,5	18,6	18,2
Sardegna	36,5	36,9	16,6	17,0	12,1	12,1
Italia	35,5	35,9	10,8	11,2	16,9	16,2
Nord	36,5	37,1	9,0	9,5	16,0	15,1
Centro	37,1	37,1	11,1	11,5	17,2	16,4
Sud	33,9	34,2	12,2	12,7	17,4	17,0

Per quanto riguarda la variabilità dei consumi relativi ai fluoroquinoloni, espressi come percentuale sul totale dei consumi di antibiotici, si rileva che Umbria, Sicilia e Basilicata sono le Regioni che mostrano i valori percentuali più alti (rispettivamente 19,2%, 18,2 % e 17,7%), mentre la PA di Bolzano, l'Emilia Romagna e il Friuli Venezia Giulia si distinguono per le percentuali più basse (rispettivamente 11,0%, 11,8% e 12,0%).

Andamento consumi antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

Parte 4
Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

Tabella 4.1 Indicatori di consumo (DDD/100 giornate di degenza) e spesa per giornata di degenza di antibiotici sistemici (J01) nel 2018 (assistenza ospedaliera)

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab die	77,7	78,4	83,7	72,9
Δ % 2018-2017	3,2	2,2	6,1	3,0
Spesa per giornata di degenza	4,39	3,90	5,46	4,56
Δ % 2018-2017	2,2	1,6	7,4	-0,4

Figura 4.1 Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2018 (assistenza ospedaliera)

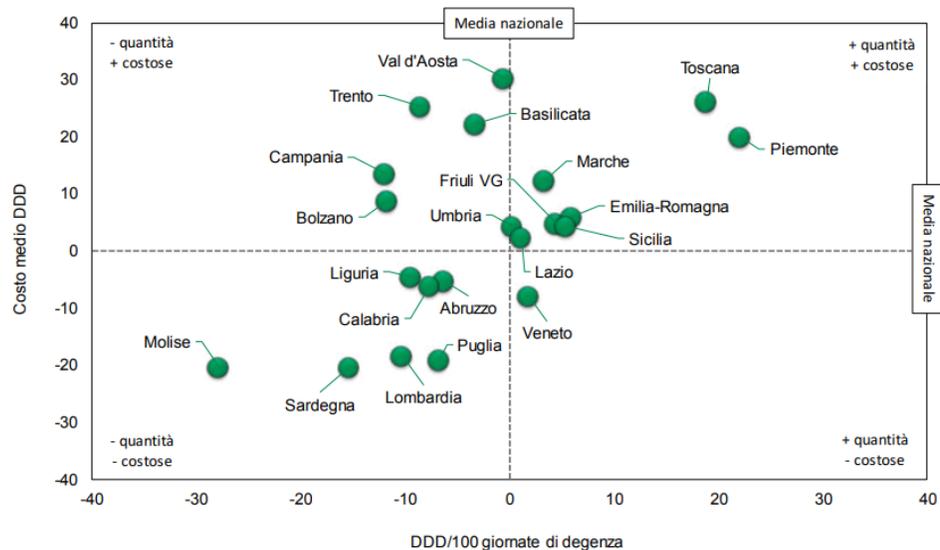


Tabella 4.2 Andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2016-2018 (assistenza ospedaliera)

Regione	2016	2017	2018	Δ% 18-17
Italia	70,2	75,3	77,7	3,2
Nord	71,1	76,7	78,4	2,2
Centro	76,7	78,9	83,7	6,1
Sud	64,7	70,8	72,9	3,0

Parte 4
Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

Figura 4.2 Andamento del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per gruppo di antibiotici sistemici nel periodo 2016-2018 (assistenza ospedaliera)

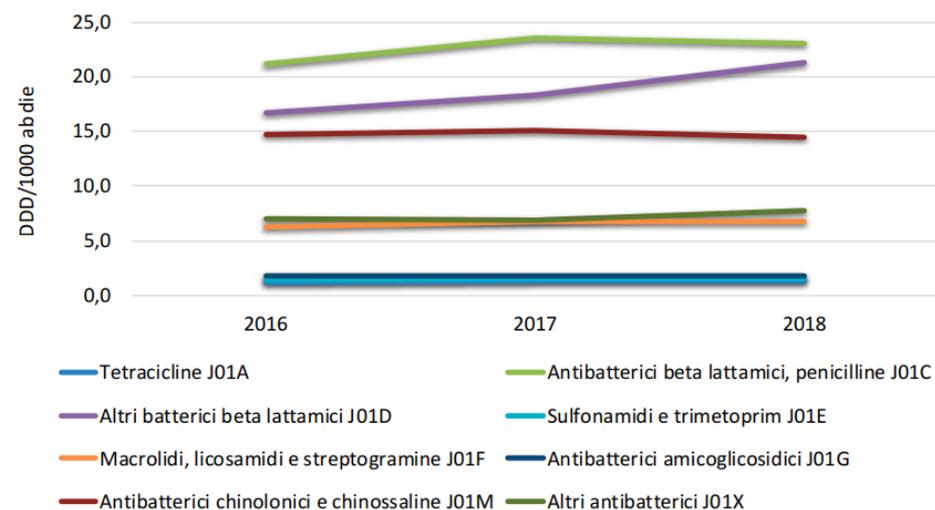


Tabella 4.4 Andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) dei **fluorochinoloni (J01MA)** nel periodo 2016-2018 (assistenza ospedaliera)

Regione	2016	2017	2018	Δ% 18-17
Piemonte	17,6	15,7	19,2	22,3
Valle d'Aosta	18,2	18,9	15,4	-18,5
Lombardia	14,3	13,8	12,7	-8,2
PA Bolzano	12,3	13,7	14,1	3,5
PA Trento	11,3	12,4	11,7	-5,4
Veneto	14,4	15,4	14,6	-5,0
Friuli VG	9,9	9,8	9,2	-6,0
Liguria	12,3	13,9	16,1	15,6
Emilia R.	9,9	11,3	8,8	-22,5
Toscana	19,4	18,9	14,4	-23,8
Umbria	12,6	15,3	14,9	-2,8
Marche	15,1	15,1	14,5	-4,2
Lazio	13,3	12,1	12,2	0,9
Abruzzo	15,5	14,6	13,6	-6,5
Molise	12,7	12,5	13,6	8,8
Campania	15,7	17,1	15,4	-9,7
Puglia	16,8	17,5	16,4	-6,2
Basilicata	17,7	21,3	19,5	-8,4
Calabria	16,8	17,6	17,7	0,9
Sicilia	20,0	20,9	19,4	-7,1
Sardegna	9,9	10,1	14,4	43,0
Italia	14,8	15,1	14,4	-4,5
Nord	13,5	13,7	13,4	-2,3
Centro	15,7	15,4	13,6	-11,1
Sud	16,4	17,3	16,7	-3,7

Tabella 4.5 Andamento regionale del consumo (DDD/100 giornate di degenza) dei **carbapenemi (J01DH)** nel periodo 2016-2018 (assistenza ospedaliera)

Regione	2016	2017	2018	Δ% 18-17
Piemonte	1,75	1,01	3,03	199,9
Valle d'Aosta	1,05	0,16	1,41	765,1
Lombardia	0,55	0,33	0,29	-12,0
PA Bolzano	0,52	0,44	0,24	-46,6
PA Trento	1,40	0,46	2,44	432,7
Veneto	2,77	2,28	3,70	62,5
Friuli VG	0,76	0,46	0,26	-44,3
Liguria	0,62	0,45	0,43	-5,3
Emilia R.	1,44	1,67	2,28	36,4
Toscana	0,69	0,77	0,70	-8,3
Umbria	2,56	3,31	4,53	36,9
Marche	0,68	0,91	0,76	-16,3
Lazio	2,89	3,09	3,71	20,2
Abruzzo	1,72	1,03	1,56	51,3
Molise	1,16	0,51	0,53	2,7
Campania	0,89	2,80	3,88	38,3
Puglia	1,42	1,63	2,32	42,3
Basilicata	0,27	1,70	1,64	-3,5
Calabria	1,42	1,17	0,64	-45,5
Sicilia	2,29	3,06	4,81	57,1
Sardegna	1,75	2,51	1,35	-46,1
Italia	1,46	1,59	2,22	39,7
Nord	1,34	1,06	1,77	67,2
Centro	1,71	1,93	2,24	16,2
Sud	1,49	2,28	2,98	31,0

La situazione cambia per **fluorochinoloni** e **carbapenemi**, antibiotici considerati strategici nel PNCAR, per i quali si osserva un gradiente incrementale da Nord verso Sud come per i consumi in ambito territoriale (Tabelle 4.4 e 4.5).

A livello nazionale, si riscontra una **riduzione dell'utilizzo dei fluorochinoloni**, mentre per i **carbapenemi si rileva un incremento dei consumi**, seppur con notevoli differenze regionali.

Gli antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano la terza categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2018, pari a 2.917 milioni di euro (48,23 euro pro capite). Il posizionamento complessivo di questa categoria è prevalentemente giustificato dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (35,16 euro pro capite), al contrario il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (13,07 euro pro capite).

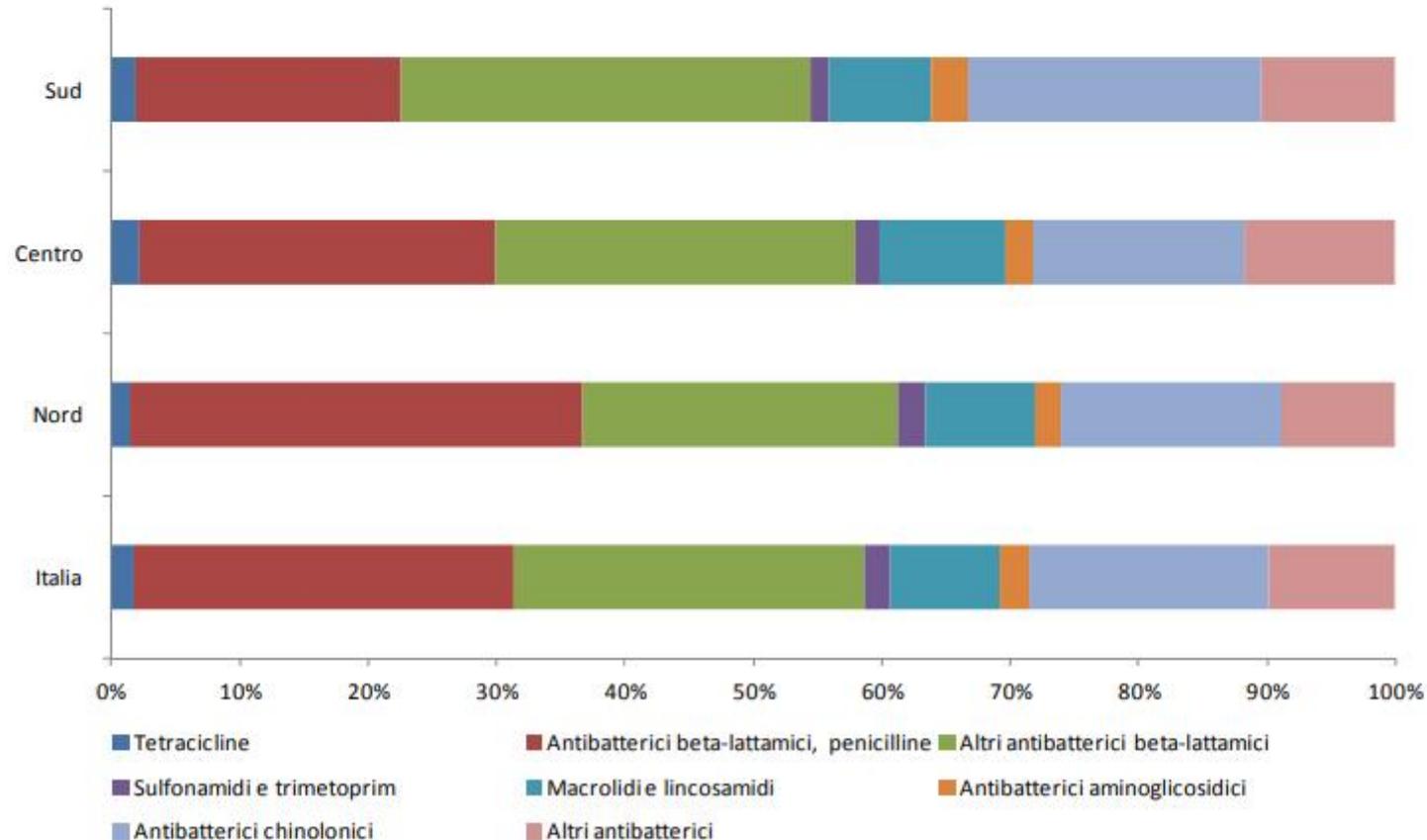
L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere conferma un maggior consumo di antimicrobici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (17,9 DDD nei maschi e 16,2 DDD nelle femmine della popolazione in questa fascia di età) e dopo i 75 anni (27,7 DDD della popolazione in questa fascia di età); si riscontra anche un più frequente utilizzo di antimicrobici nelle donne nelle fasce d'età intermedie.

Tabella 4.1 Spesa pro capite SSN per I livello ATC in ordine decrescente di spesa: confronto 2018-2017

I livello ATC	Spesa pro capite A-SSN Assistenza convenzionata (a)	Δ% 18-17	Spesa pro capite Strutture sanitarie pubbliche (b)	Δ% 18-17	Spesa SSN (a+b)	Δ% 18-17
L	4,10	4,3	89,46	9,7	93,56	9,5
C	48,98	-8,7	4,59	-7,0	53,57	-8,6
J	13,07	-0,6	35,16	-21,2	48,23	-16,6
A	33,01	0,6	13,87	10,0	46,88	3,2
B	7,91	-2,2	26,52	0,5	34,43	-0,1
N	22,53	0,4	6,94	1,1	29,46	0,6
R	16,23	-0,8	3,05	44,9	19,28	4,4
M	5,71	-6,0	3,11	103,7	8,82	16,0
H	3,98	4,9	4,62	0,3	8,6	2,4
G	5,64	-14,6	1,57	-15,4	7,22	-14,8
S	3,81	-0,1	2,81	-7,9	6,62	-3,6
V	0,15	4,6	5,33	3,7	5,48	3,7
D	1,13	19,1	0,39	10,0	1,52	16,6
P	0,22	3,1	0,03	-5,3	0,25	2,2
Totale	166,46	-3,2	197,45	0,9	363,91	-1,0

A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	P	Antiparassitari
B	Sangue e organi emopoietici	J	Antimicrobici per uso sistemico	R	Sistema respiratorio
C	Sistema cardiovascolare	L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	S	Organi di senso
D	Dermatologici	M	Sistema muscolo-scheletrico	V	Vari
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	N	Sistema nervoso centrale		

Consumo (%) di antibiotici per III livello ATC (assistenza ospedaliera)



Spesa (%) di antibiotici per III livello ATC (assistenza ospedaliera)

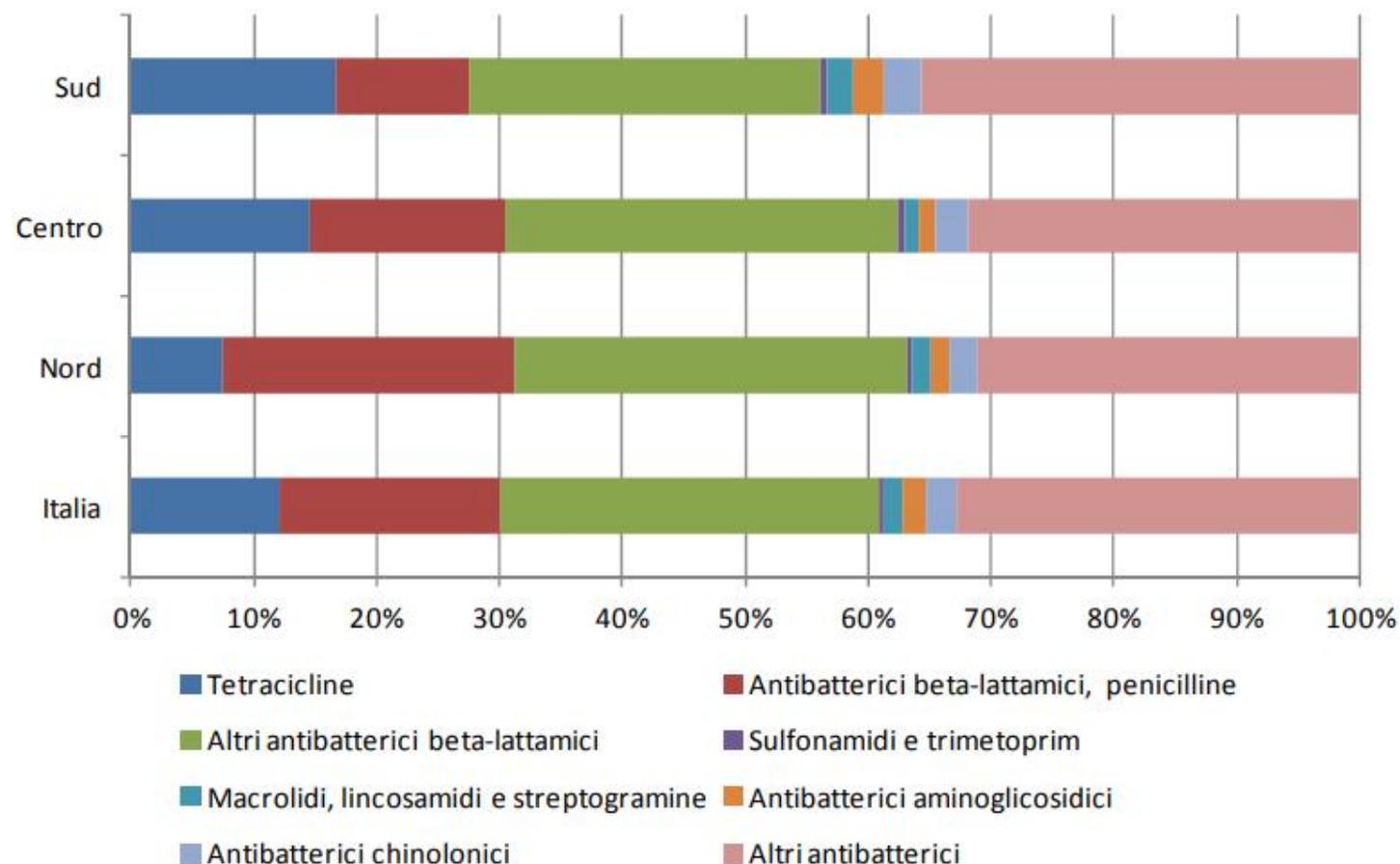


Figure 4. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, by country and ATC group in EU/EEA countries in 2018 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)

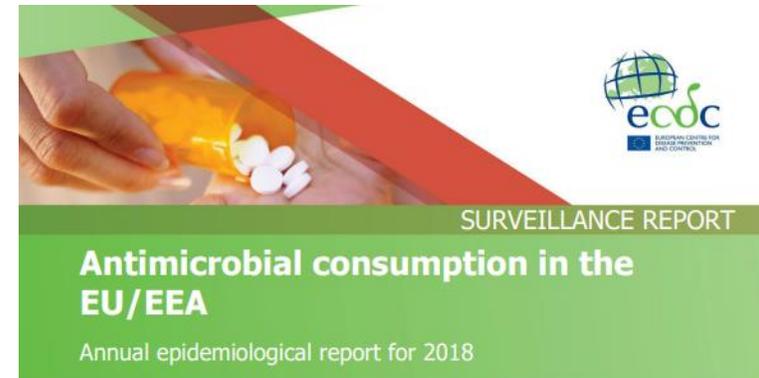
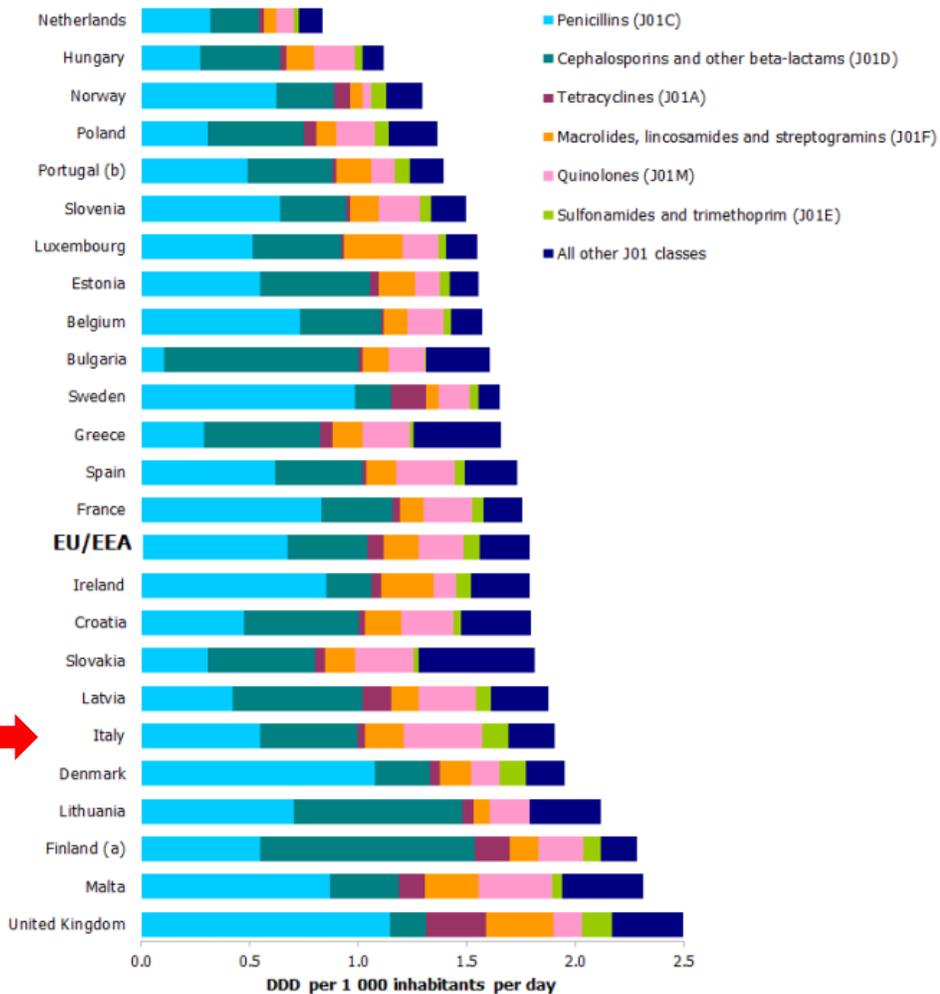
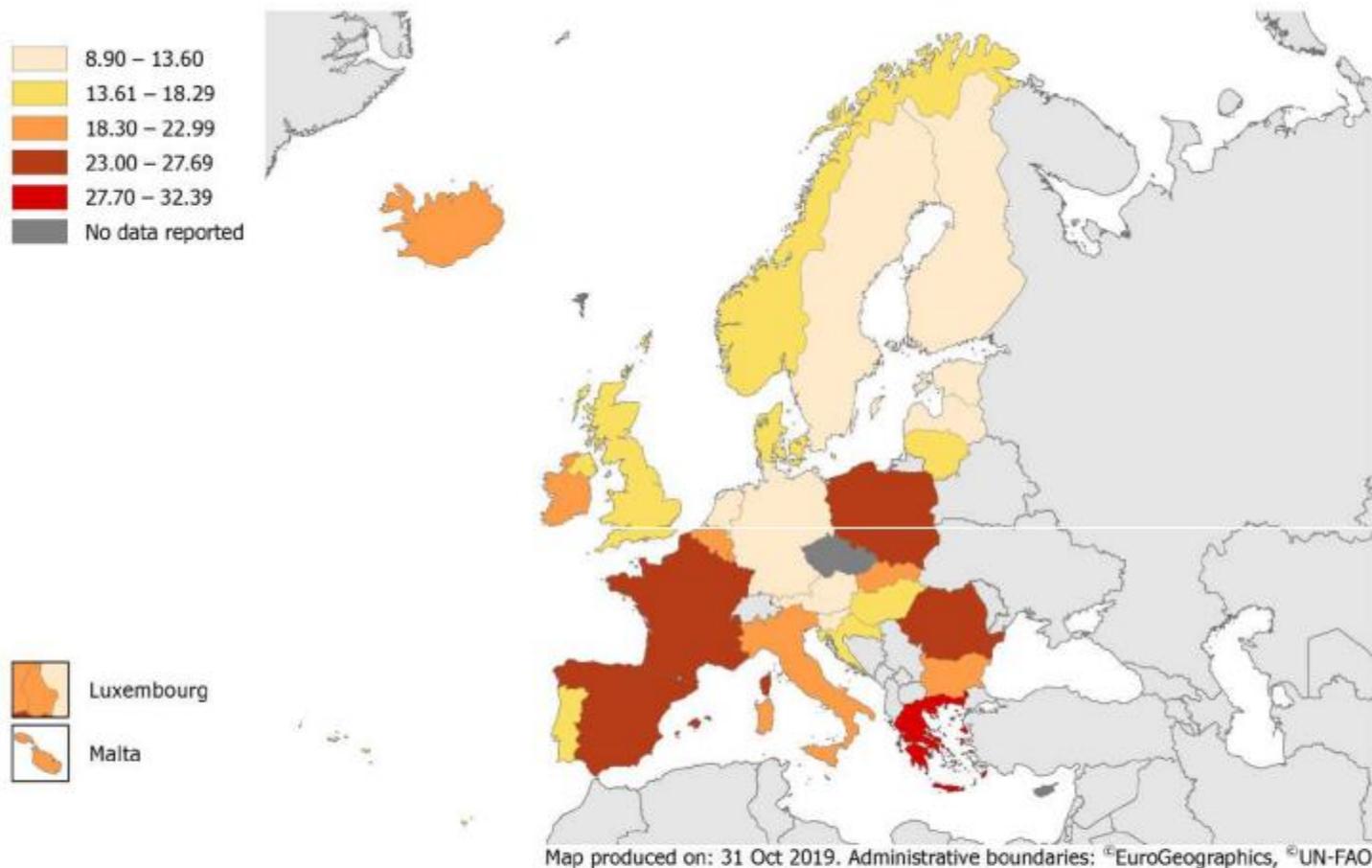
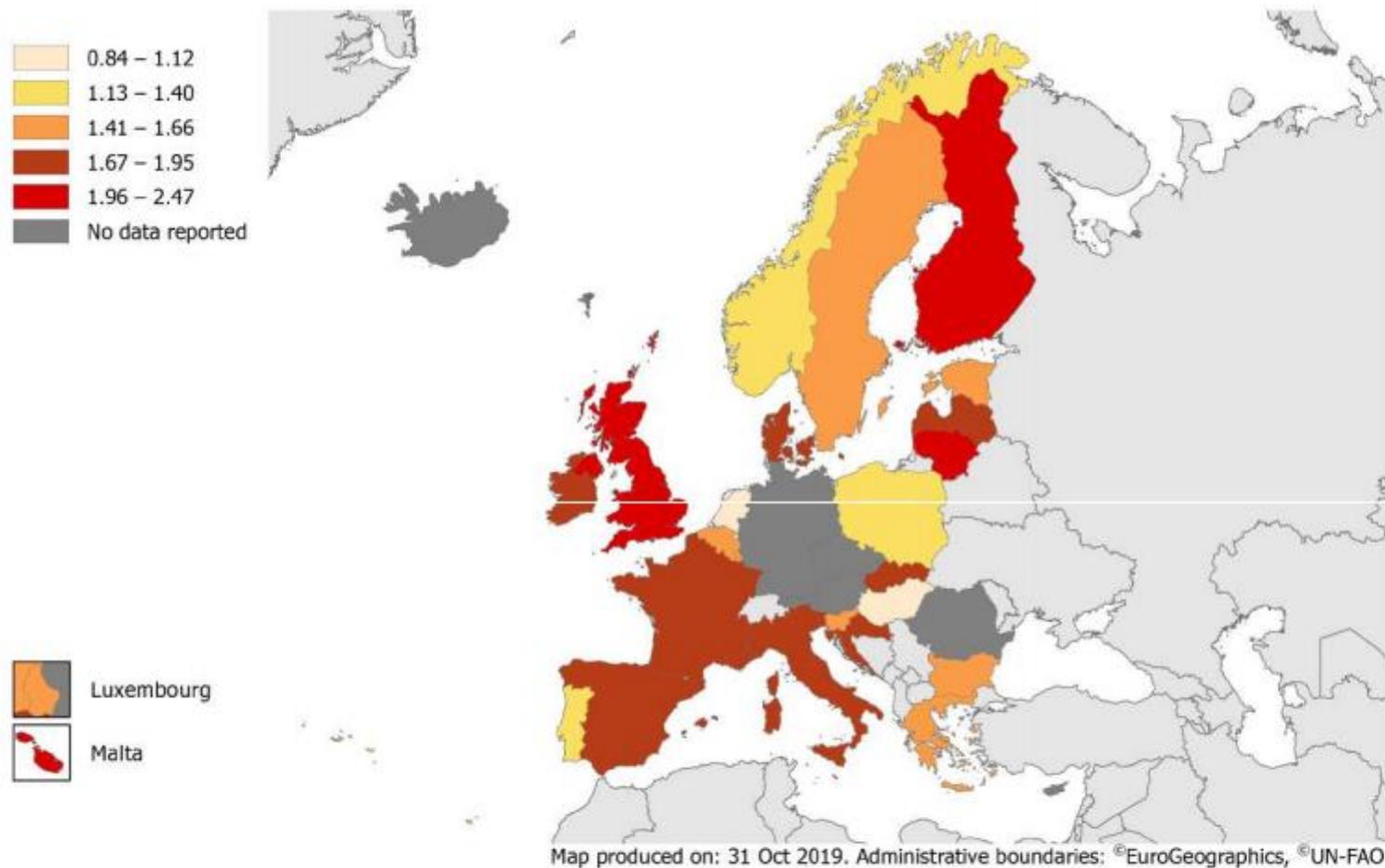


Figure 1. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community in EU/EEA countries in 2018 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



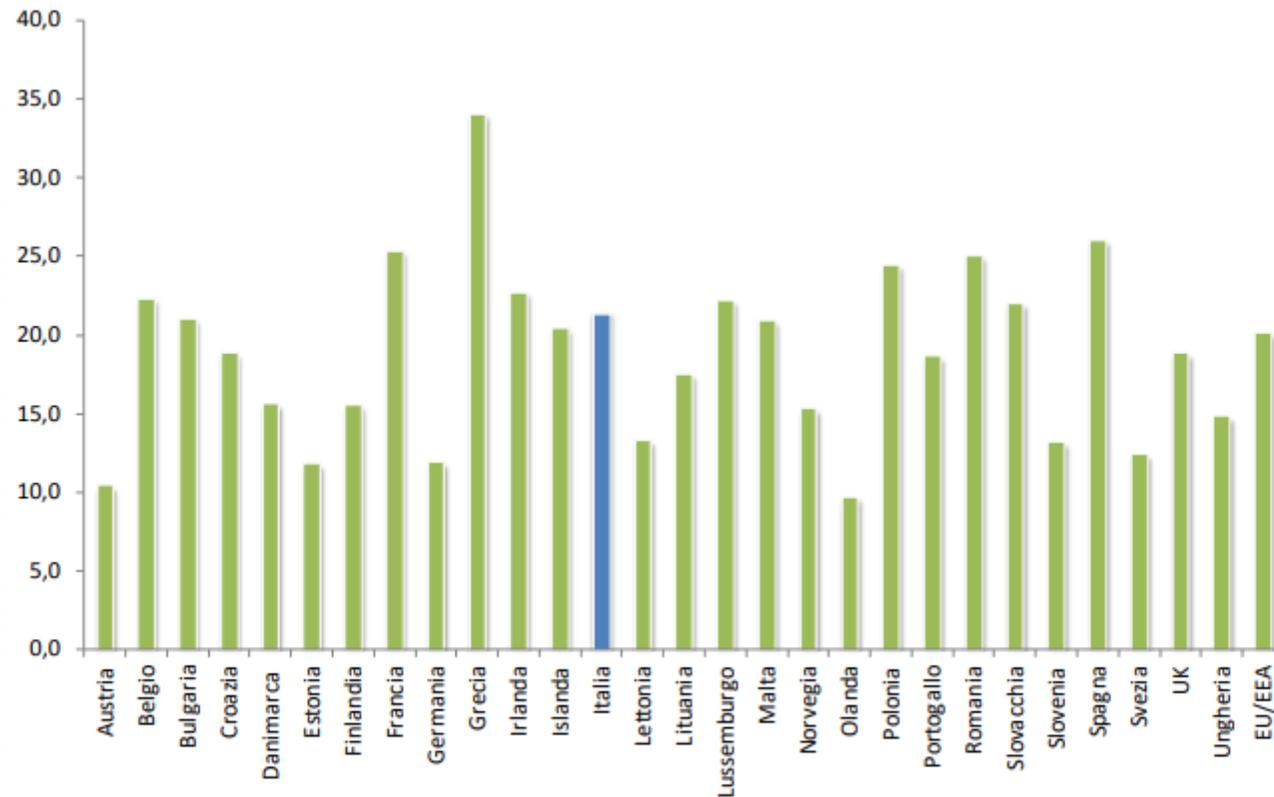
Consumo territoriale IT: 19,5 DDD/1000 ab die
Consumo territoriale EU/EEA: 18,4 DDD/1000 ab die
Diff% +6%

Figure 3. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in EU/EEA countries in 2018 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



Consumo ospedaliero IT: 1,9 DDD/1000 ab die
Consumo ospedaliero EU/EEA: 1,79 DDD/1000 ab die
Diff% +6%

Consumo totale di antibiotici Confronto paesi EU/EEA



*Austria, Germania e Islanda hanno riportato solo i dati relativi ai consumi territoriali

Fonte: ECDC. Annual Epidemiological Report 2018

Ambiti di intervento del farmacista ospedaliero

Antimicrobial stewardship

- Team multidisciplinare

Monitoraggio e richiesta motivata

- Razionalizzazione delle risorse, farmacoeconomia

Appropriatezza

- Indicazioni, schema posologico, interazioni, farmacovigilanza, gestione *off-label*

Caratteristiche chimico-fisiche

- Ph, solubilità, concentrazione, incompatibilità

Epidemiologia e costi

- DDD, monitoraggio consumi e costi, valutazioni economiche

Logistica

- Acquisto, gestione scorte, gestione carenze

Antimicrobial stewardship

Composizione Team Multidisciplinare

INFETTIVOLOGO

FARMACISTA

MICROBIOLOGO

RAPPRESENTANTE DEL CIO

RAPPRESENTANTE DIREZIONE SANITARIA

EPIDEMIOLOGO

INFORMATICO

INTERVENTISTA

INTENSIVISTA

CHIRURGO

AMMINISTRATIVO (CdG)

...

OBIETTIVI:

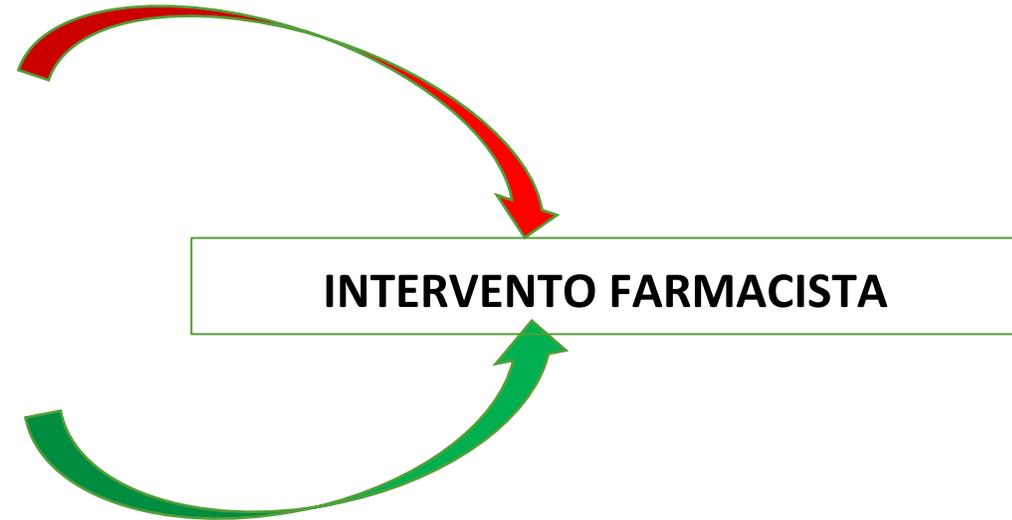
- Migliorare la salute del paziente
- Ridurre l'emergenza delle resistenze
- Minimizzare gli eventi avversi
- Abbattere i costi per la mancata appropriatezza

OPERAZIONI PRELIMINARI:

- Definire la dimensione dell'uso di determinate classi di farmaci antinfettivi espressa in DDD
- Definire la percentuale della presenza di resistenze batteriche

STRATEGIE DI INTERVENTO:

- Audit prospettico con intervento e verifica**
- Restrizione del prontuario/ Richiesta motivata**
- Informazione/formazione**
- Linee guida locali con mappa microbiologica e dati di resistenza locali**
- Rotazione antibiotici**
- Terapia di associazione**
- De-escalation terapeutica**
- Adattamento posologico**
- Conversione antibiotica (da EV a OS)**
- ...**



INDISPENSABILE:

- Cartella clinica informatizzata
- Prescrizione informatizzata
- Registrazione dell'avvenuta somministrazione

Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINE

IDS A
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

OXFORD

Implementing an Antibiotic Stewardship Program:
Guidelines by the Infectious Diseases Society of America
and the Society for Healthcare Epidemiology of America

Tamar F. Barlam,^{1*} Sara E. Cosgrove,^{2*} Lilian M. Abbo,³ Conan MacDougall,⁴ Audrey N. Schuetz,⁵ Edward J. Septimus,⁶ Arjun Srinivasan,⁷ Timothy H. Dellit,⁸ Yngve T. Falck-Ytter,⁹ Neil O. Fishman,¹⁰ Cindy W. Hamilton,¹¹ Timothy C. Jenkins,¹² Pamela A. Lipsitt,¹³ Preeti N. Malani,¹⁴ Larissa S. May,¹⁵ Gregory J. Moran,¹⁶ Melinda M. Neuhauser,¹⁷ Jason G. Newland,¹⁸ Christopher A. Ohl,¹⁹ Matthew H. Samore,²⁰ Susan K. Seo,²¹ and Kavita K. Trivedi²²

Conversione antibiotica (da EV a OS)

Vantaggi:

RIDUZIONE:

- infezioni nosocomiali
- infezioni catetere dipendenti
- tromboflebiti
- potenziali errori di allestimento
- giorni di degenza
- Costi
- ...

CONSIGLIATO

esiste un farmaco con uno spettro analogo

il paziente sta migliorando clinicamente e migliorano i segni di infezione (PCR, PCT, conta bianchi)

il paziente è stabile emodinamicamente

il paziente può assumere i farmaci per os

il paziente ha un tratto gastrointestinale funzionante

SCONSIGLIATO

paziente affetto da infezione grave (es. endocardite, meningite, infezioni necrotizzanti dei tessuti molli)

paziente che necessita di dosi elevate di farmaco, che non possono essere raggiunte da un'equivalente somministrazione per altre vie

paziente che presenta problemi di assorbimento o deglutizione

Tipo di conversione	Definizione	esempio
SEQUENZIALE	da EV a OS stesso antibiotico	Linezolid 600 mg EV/12h Linezolid 600 mg OS /12h
SWITCH	da EV a OS, antibiotico differente con uguale potenza	Ceftazolina 1g EV /8h Cefalexina 500 mg OS /6h
STEP-DOWN	da EV a OS, antibiotico differente con ridotta potenza	Ampicillina/Sulbactam 3 g EV /6h Amoxicillina/clavulanato 850/125 mg /12h

Monitoraggio e richiesta motivata

Modulo di richiesta motivata per terapia antibiotica con carbapenemici

Versione del 27/04/2005 Spazio per etichetta

MODULO DI RICHIESTA DI CARBAPENEMICI – HSR Milano

(da compilare a cura del prescrittore e consegnare all'infermiera professionale o capo sala per la richiesta di fornitura mediante funzione LRFP su AS400)
Il presente modulo compilato non deve essere conservato in cartella del paziente ma in raccoglitore separato a cura delle IP dell'UO

Paziente (Cognome e Nome): _____

Barrare uno dei seguenti criteri di appropriatezza oppure specificare motivazione in note:

- TERAPIA EMPIRICA:** neutropenia grave (neutrofili < 500) e presenza di quadro settico e/o focus infettivo (da istaurare possibilmente dopo adeguata raccolta di materiale patologico per esame microbiologico)
- TERAPIA EMPIRICA:** infezione nosocomiale (non presente al ricovero e manifestatasi almeno dopo tre giorni dall'ammissione) non responsiva ad adeguati trattamenti con cefalosporine o associazioni di B-lattamici/inibitori B-lattamasi. (da istaurare possibilmente dopo adeguata raccolta di materiale patologico per esame microbiologico)
- TERAPIA EMPIRICA:** infezione nosocomiale grave (non presente al ricovero e manifestatasi almeno dopo tre giorni dall'ammissione) da sospetta eziologia da Gram negativi multiresistenti. (da istaurare possibilmente dopo adeguata raccolta di materiale patologico per esame microbiologico)
- TERAPIA MIRATA:** isolamento di bacilli gram negativi produttori di B-lattamasi a spettro esteso (ESBL) conferenti resistenza a cefalosporine di terza generazione e presenza di quadro settico e/o focus infettivo documentato (escludere colonizzazione/contaminazione).
- TERAPIA MIRATA:** Persistenza di isolamento di bacilli gram negativi dopo adeguato trattamento con cefalosporine e/o associazioni di B-lattamici/inibitori B-lattamasi e presenza di quadro settico e/o focus infettivo documentato (escludere colonizzazione/contaminazione).
- TERAPIA MIRATA:** infezione nosocomiale sostenuta da Acinetobacter spp.
- NOTE:** (descrivere condizioni di appropriatezza supplementari in max 3 righe)

IMPENEM **MEROPENEM**

Medico prescrittore: _____ interno/cicilino: _____

SAP

Impegno Elaborare Passaggio a Ambiente Sistema Help

Creare impegno: dettagli 0001 / 0001

Nuova posizione

Tipo movimento	ZMM	Prescrizione	
Divisione	DV10	FONDAZIONE SAN RAFFAELE	
Materiale	F028949081	MERREM IV 10FL 500MG	
Magazzino	FARM FARMACIA INTERNA		

Quantità in

UM acquisizione	30	PZ	<input type="checkbox"/> La qtà è fissa
UM magazzino	30	PZ	

Altre informazioni

Data fabbisogno: 04.04.2007

Mov. ammesso

Destinatario: _____ Pto scar.: _____

Testo: _____

Dati Sanitari

Nosologico	15
Codice Motivo	T_EMPIRICA_1
Descrizione Motivo	neutropenia grave (neutrofili < 500) e p... Note Estese
Codice Posologia	_____ Note Estese
Nome Medico	_____

PRO (1) (200) itcdc126 INS

Start SAP Logon 640 Creare impegn... RICHIESTA MOT... 17.23

**SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE
 PIPERACILLINA/TAZOBACTAM IN TERAPIA EMPIRICA
 SECONDO LINEE GUIDA AZIENDALI**

U.O. Richiedente _____ Data _____

Paziente _____

Data di nascita ____/____/____ Sesso M F

Diagnosi: patologia di base _____

Data inizio terapia empirica*: _____ Durata: 5 giorni 7 giorni

Secondo Linee guida di terapia empirica per il trattamento delle seguenti infezioni:

- Polmonite acquisita in comunità con FdR
- Shock settico/insufficienza respiratoria/necessità di ventilazione da Polmonite Nosocomiale
- Bronchite cronica riacutizzata nel paziente critico o con FdR per Pseudomonas
- Ascesso polmonare ed Empiema pleurico acquisito in ospedale o in comunità con fattori di rischio
- Shock settico o sospetta Pielonefrite da IVU in pazienti con catetere vescicale
- Shock settico in Pielonefrite acquisita in comunità o in ospedale con o senza fattori di rischio
- Shock settico in Prostatite
- Shock settico in paziente con Colecistite e Colangite acquisita in comunità o in ospedale con e senza precedenti interventi sulle vie biliari
- Pancreatite acuta con indicazione alla terapia antibiotica
- Shock settico in Peritonite secondaria comunitaria
- Peritonite secondaria nosocomiale o post chirurgica
- Paziente grave/shock settico per Cellulite
- Fascite necrotizzante
- Infezioni gravi del Piede diabetico
- Nel paziente grave con infezione della ferita chirurgica post intervento di Chirurgia Contaminata (Addome, Ginecologia, Urologia, ORL)
- Shock settico da Sepsis a partenza non definita acquisita in comunità o in ospedale
- Sepsis CVC correlata

Dosaggio	fiale/die
2gr+0.250gr/4 ml	
4gr+0.500gr/4ml	

.....
 MEDICO (timbro e firma)

*** il campo è obbligatorio ed è responsabilità del Medico richiedere la fornitura dell'antibiotico in terapia empirica una sola volta a paziente per un massimo di 5-7 giorni**

Le richieste non complete non saranno evase e il CPSE riconsegnerà alla U.O.S. Farmaci le fiale eventualmente non utilizzate.

Si ricorda che ai fini della consegna deve essere contestualmente compilata anche la richiesta informatizzata da inviare in allegato per fax nelle tempistiche concordate.

A cura della Farmacia

Specialità consegnata	Fiale consegnate ciclo di terapia

Firma farmacista _____

COMMISSIONE TERAPEUTICA AZIENDALE
MODULO RICHIESTA MOTIVATA PER TERAPIA ANTIMICROBICA
 PER MONITORAGGIO ANTIMICROBICI CON LIMITAZIONI D'USO SECONDO PT-RP

UNITA' OPERATIVA _____ Data _____

Si richiede per il paziente _____ affetto da _____ in atto al ricovero SI NO e per il seguente motivo:

- TERAPIA MIRATA (T.M.) SU ANTIBIOGRAMMA
- TERAPIA EMPIRICA IN ATTESA DI ANTIBIOGRAMMA
- INFEZIONE GRAVE CON IMPOSSIBILITA' DI RACCOLTA MATERIALE PER ESAME BATTERIOLOGICO (specificare le motivazioni) _____
- VARIAZIONE DELLA TERAPIA PER EFFETTI COLLATERALI
- VARIAZIONE DELLA TERAPIA MIRATA PER IMPOSSIBILITA' DI SOMMINISTRAZIONE **ORALE** **PARENTERALE**
- PROTOCOLLO ANTIMICROBICO INCORSO DI TERAPIA ANTIELASTICA
- ANTIBIOTICO ASSOCIATO _____
- ALTRO (O ANNOTAZIONI) _____

PRINCIPIO ATTIVO (Specialità)	fl. g.	Dose max g	DDD parent. g	Costo/ DDD o dose media impiegata 7 gg	N. FIALE RICHIESTE	Patologia di base adulti con funzione renale normale
ANTIBATTERICI (richiesta prevista per tutti i reparti escluso Anestesia, Rianimazione e Malattie Infettive)						
CEFEPIME G.1 F. IM.-EV (MAXIPIME)	1					adulti e bambini di età superiore ai 12 anni con normale funzione renale in genere ogni 12h; ogni 8h nelle infezioni molto gravi (pericolo di vita)
CEFTAZIDIMA (Glaxidim) flac ev	2	6	4	37		ev: 1-6 g/die ogni 8-12 ore
CEFTAZIDIMA (Tazidif) im	1		4	32,2		
IMPENEM 500 mg + CILASTATINA mg.500 ev (Tienam)	0,5	4 *		304		Infezioni gravi : 1-2 g /die suddivisi in 3-4 dosi
LEVOFLOXACINA MG.500 F. EV (TAVANIC)	0,5					Per infusione lenta 1-2 volte al giorno. Controindicato nei bambini e adolescenti nel periodo della crescita.
LINEZOLID (Zyvoxid) ev #	0,6		1,2	904		Polmonite, infezioni complicate della cute e/o dei tessuti molli da Gram positivi: 600 mg 2 volte al giorno per 10-14 giorni consecutivi. La durata massima del trattamento è di 28 giorni.
MEROPENEM (Merrem) ev	0,5		2	598		ev ogni 8 ore
MEROPENEM (Merrem) ev	1		2	598		
TEICoplanina (Targosid)	0,2	0,8	0,4	244		400 mg ev.(nelle infezioni gravi)400 mg ogni 12 ore per 3 dosi/200 mg/die (infezioni gravi 400 mg/die)
PIPERACILLINA + TAZOBACTAM G.2,250 IM	2					
PIPERACILLINA + TAZOBACTAM G.2,250 EV	2					
PIPERACILLINA + TAZOBACTAM G.4,5	4					
TIGECICLINA (Tygacil) infus	0,05		0,1	757		la dose consigliata per gli adulti è 1 dose iniziale di 100 mg seguita da 50 mg ogni 12 ore per 5-14 giorni.
VANCOMICINA(Zengac) ev/os	0,5		2	45		ev (evitare infusione rapida per rischio reazioni anafilattiche) 1 g ogni 12 ore, diluiti in soluzione fisiologica o glucosata al 5%; sopra ai 65 anni 500 mg ogni 12 ore oppure 1 g una volta al giorno
FARMACI SALVAVITA disponibili, previa valutazione di appropriatezza, da parte della SOC Malattie Infettive di Casale M. (Daptomicina, Amfotericina B liposomiale e non, Amidulfungina: v.elenco sul sito ASL AL)						
VORICONAZOLO (Vfend) #	0,2		0,4	5.193,30		La richiesta da parte del reparto utilizzatore serve anche per lo scanco e il reimpiego del farmaco presso la SOC Malattie Infettive

Il Medico richiedente: Firma (Leggibile) _____

Piano Terapeutico Aifa per Antibiotici ad Alto Costo

ZAVICEFTA[®]
ceftazidime and avibactam

Costo giornata di
terapia: 222 €
(111 € nei pz con
dosaggio renale)

ZERBAXA[®]
ceftolozane / tazobactam

Costo giornata di
terapia: 211 €
(422 € per Polmonite
da Pseudomonas)

Zinforo[®]
ceftaroline fosamil

Costo giornata di
terapia: 94 €

Xydalba[™]
500 mg

Costo giornata di
terapia: 1161 €
(somministrazione
unica)

SIVEXTRO[®]
(tedizolid phosphate)
200 mg injection / 200 mg tablet

Costo giornata di
terapia: 120 €

DIFICLIR[®]
Fidaxomicin

Costo giornata di
terapia: 108 €



Piano Terapeutico Aifa per Antibiotici ad Alto Costo



Scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale ZAVICEFTA (ceftazidima/avibactam)

Indicazioni terapeutiche: Zavicefta è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- infezione intra-addominale complicata (cIAI)
- infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite
- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)

Zavicefta è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti adulti nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate.

La rimborsabilità è limitata al trattamento delle infezioni urinarie complicate (inclusa la pielonefrite) con documentata resistenza ad un trattamento di prima linea e al trattamento delle infezioni addominali complicate, delle polmoniti nosocomiali (incluse VAP), o di altre infezioni in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, in cui vi sia sospetto o certezza di infezioni sostenute da batteri gram-negativi aerobi resistenti.

SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE DI CEFTAROLINA FOSAMIL NEL TRATTAMENTO DELLA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA' (CAP)

*La prescrizione di ceftarolina fosamil nell'indicazione "POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA' (CAP)" è a carico del SSN solo quando utilizzato dopo fallimento terapeutico con altro antibiotico.**

Scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale SIVEXTRO

Indicazioni terapeutiche: Trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti. Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Per ABSSSI sono da intendersi le infezioni complicate della cute e dei tessuti sottocutanei. La rimborsabilità è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili.

Scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale XYDALBA

Indicazioni terapeutiche: Trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti. Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Per ABSSSI sono da intendersi le infezioni complicate della cute e dei tessuti sottocutanei. La rimborsabilità è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili.

Scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale ZERBAXA (ceftolozano-tazobactam)

Indicazioni terapeutiche: Zerbaxa è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- Infezioni intra-addominali complicate
- Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate del tratto urinario

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

La rimborsabilità è limitata alla pielonefrite acuta, alle infezioni complicate del tratto urinario sostenute da batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea e alle infezioni addominali complicate, la cui etiologia documentata o sospetta è dovuta a batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea.

DIFICLIR è indicato per il trattamento negli adulti delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile* infections) note anche come diarrea associata a *C. difficile* (CDAD - *C. Difficile* - associated diarrhoea). Può essere prescritto da centri ospedalieri e territoriali del SSN in pazienti con diagnosi microbiologica di CDI/CDAD (GDH positivo *oppure* con tossina A e/o B positiva) per il trattamento:

Del primo episodio in:

- Pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di prima scelta (vancomicina e metronidazolo) oppure
- Pazienti ad alto rischio di recidiva come:



Valutazione dell'Appropriatezza



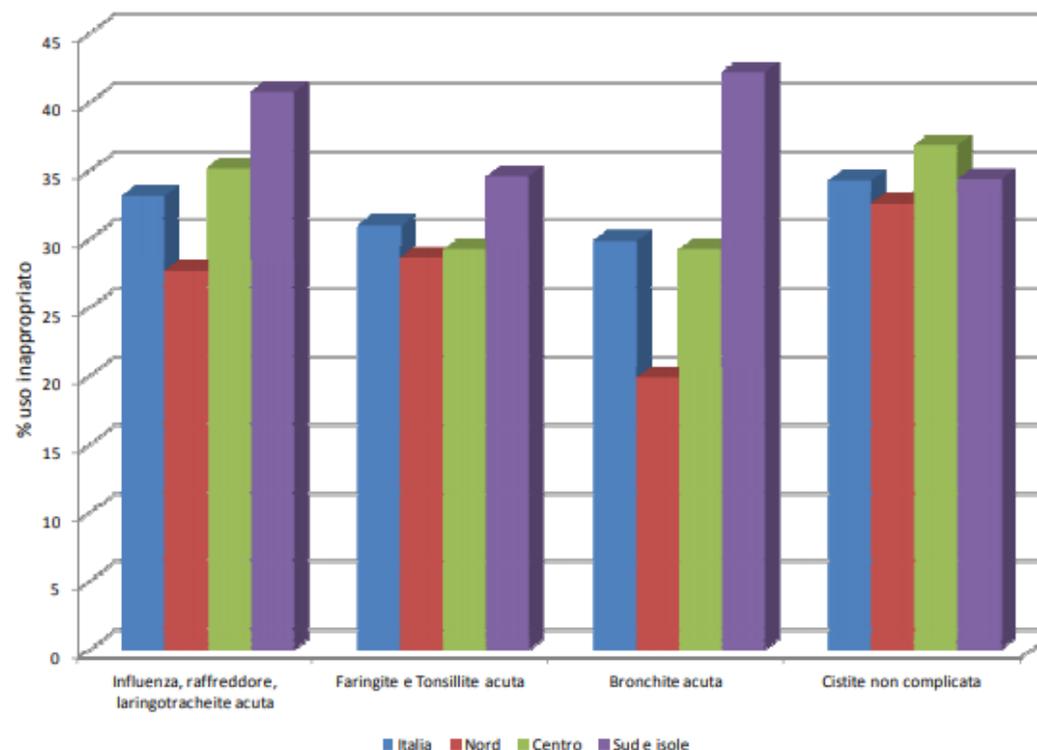
- Terapie sottodosate (mancanza dose di carico)
- Rispetto tempi di somministrazione
- Adattamento dosaggio (alterata funzionalità renale o epatica)
- Profilassi perioperatoria
- De-escalation terapeutica (da empirica a mirata)
- Presenza allergie
- Interazioni tra farmaci
- farmacovigilanza



Valutazione dell'Appropriatezza



Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici



Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta	Faringite e Tonsillite acuta	Bronchite acuta [*]	Cistite non complicata [^]
Antibiotici (qualsiasi categoria)	FLU, CEF e MAC	CEF-I e FLU	FLU

^{*} 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



Dose di carico



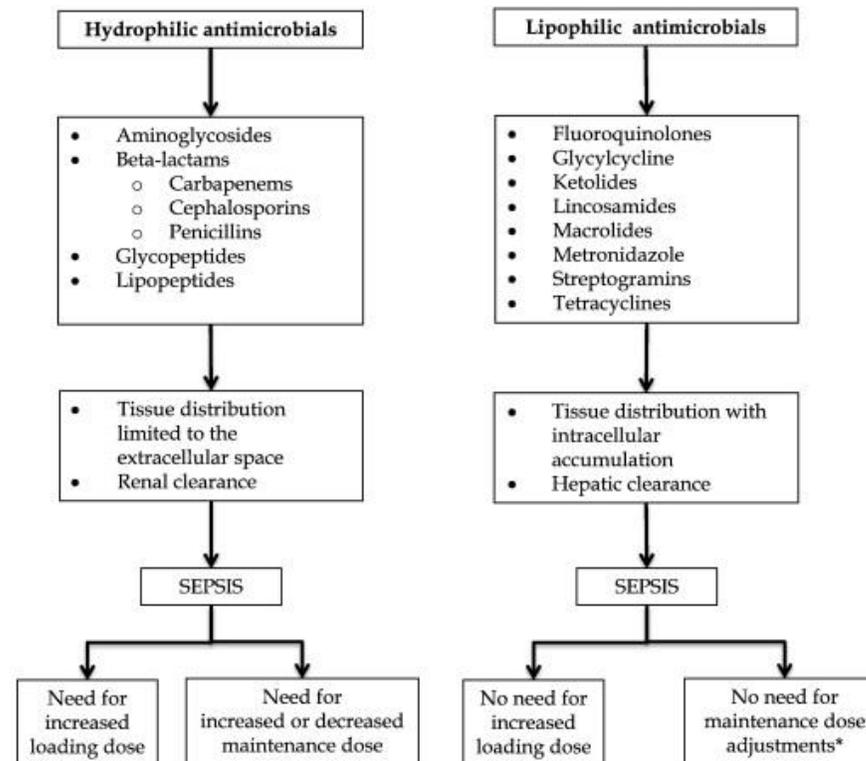
Per alcuni antibiotici sarebbe opportuno eseguire sempre una dose di carico iniziale, soprattutto nel paziente con sepsi severa e instabile per ottenere maggiore rapidità di azione e quindi di risposta.

Dipende da:

Tipologia di azione:

- **tempo dipendente** (es. penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami), clindamicina, tetracicline, macrolidi)
- **concentrazione dipendente** (es. chinoloni, aminoglicosidi, daptomicina).

Caratteristiche cinetiche



ADATTAMENTO DEL DOSAGGIO

Meropenem ev

dose standard 1 g /8 ore

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (basata su intervalli di dose "unitaria" di 500 mg, 1 g oppure 2 g, vedere la tabella precedente)	Frequenza
26-50	una dose	a intervalli di 12 ore
10-25	mezza dose	a intervalli di 12 ore
<10	mezza dose	a intervalli di 24 ore

levofloxacin

dose standard 250 – 750 mg /24h

Funzione renale compromessa (clearance della creatinina \leq 50ml/min)

	Schema posologico		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
clearance della creatinina	<i>prima dose:</i> 250 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg	<i>prima dose:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 250 mg/12 h
19-10 ml/min	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (inclusa emodialisi e CAPD) *	<i>dosi successive:</i> 125 mg/48 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h	<i>dosi successive:</i> 125 mg/24 h

PROFILASSI PERI OPERATORIA

Allegato 3 - MODALITÀ di PREPARAZIONE e DURATA di INFUSIONE

Farmaco	Preparazione	Durata di infusione
Amoxicillina - clavulanato	Diluire 2,2 g in 100 ml di Soluzione Fisiologica	30 minuti
Azitromicina	Diluire 500 mg in 250 ml di Soluzione Fisiologica	60 minuti
Cefazolina	Diluire in 20-100 ml di Soluzione Fisiologica	10 ml ogni 3-5 minuti
Cefoxitina	Diluire in 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili	5 minuti
Ciprofloxacina	Soluzione pronta all'uso	60 minuti
Clindamicina	Diluire in 50-100 ml di Soluzione Fisiologica	20 minuti
Cotrimoxazolo	Diluire in 250 ml di Soluzione Fisiologica	60 minuti
Fluconazolo	Soluzione pronta all'uso	20 minuti
Gentamicina	Diluire in 100-200 ml di Soluzione Fisiologica	60 minuti
Metronidazolo	Flacone da 100 ml pronto all'uso	20 minuti
Vancomicina	Diluire in 250 ml di Soluzione Fisiologica	60 minuti

☞ La somministrazione dell'antibiotico pre-operatorio deve **terminare non più di 30 minuti prima** dell'incisione della cute, preferibilmente subito prima delle manovre anestesiolgiche.

CHIRURGIA CARDIACA

Intervento	Antibiotico di prima scelta	Alternativa nei pazienti allegici ai betalattamici	Note
Bypass aorto-coronarici	cefazolina	vancomicina	Continuare per max 24-48 ore*
Protesi Valvolari	cefazolina	vancomicina	Continuare per max 24-48 ore*
Inserzione di pacemaker cardiaco/defibrillatore	cefazolina	vancomicina	
Altra chirurgia a cuore aperto	cefazolina	vancomicina	Continuare per max 24-48 ore*
Protesi impiantate transcateretere (es. TAVI), endoprotesi e stent	cefazolina	vancomicina	
Procedure angiografiche e angioplastica	NON INDICATA		

* vedi tabella a pag. 22

REAZIONI AVVERSE

LA SEGNALEAZIONE SPONTANEA DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI IN LOMBARDIA - PRIMO SEMESTRE 2019

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

APRILE 2020

Appendice 3 – Principi attivi maggiormente segnalati come sospetti

PRINCIPI ATTIVI FARMACI	N° SEGNALAZIONI	% SUL TOTALE
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	466	5,39%
WARFARIN	433	5,01%
ACIDO ACETILSALICILICO	268	3,10%
PACLITAXEL	135	1,56%
RIVAROXABAN	118	1,36%
APIXABAN	111	1,28%
DABIGATRAN	104	1,20%
IOMEPROLO	101	1,17%
OXALIPLATINO	95	1,10%
IBUPROFENE	91	1,05%
CLOPIDOGREL	88	1,02%
AMOXICILLINA	87	1,01%
LEVOFLOXACINA	81	0,94%



Usi off label



- somministrazione di una dose superiore o inferiore a quella raccomandata
- indicazione terapeutica differente da quella raccomandata
- via di somministrazione differente da quella raccomandata
- impiego di un farmaco ad un'età inferiore a quella raccomandata

Caratteristiche chimico-fisiche



UNASYN

Pfizer Italia S.r.l.

1 g + 2 g polvere per soluzione per uso ev 1
flacone da 3 g

ATC	J01CR01 - Ampicillina e inibitore della beta-lattamasi
PRINCIPIO ATTIVO	ampicillina + sulbactam
GRUPPO TERAP.	Antibatterici penicillinici
PREZZO	€ 4,36
FORMA FARMACEUTICA	preparazione iniettabile

▼ 6.6 - Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<i>Diluyente</i>	<i>Concentrazione di sulbactam/ampicillina</i>	<i>Stabilità (in ore)</i>
Acqua sterile per iniezioni	fino a 45 mg/ 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Soluzione fisiologica	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Lattato di sodio	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 8 h a 4°C
Glucosio 5% in acqua	da 15 a 30 mg/ml fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	2 h a 25°C 4 h a 25°C 4 h a 4°C
Glucosio 5% in 0,45% NaCl	fino a 3 mg/ml fino a 15 mg/ml	4 h a 25°C 4 h a 4°C
Saccarosio 10% in acqua	fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	4 h a 25°C 3 h a 4°C
Soluzione di Ringer lattato	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 24 h a 4°C



Stabilità in soluzione : Ceftriaxone disodium

		10 mg/ml	25°C	?	48	586
		10 mg/ml	4°C		72	586
		10 & 50 mg/ml	-20°C		182	



Fattori che influenzano la stabilità : Ceftriaxone disodium

			 589
	RL		 1744
	RL		 3523
			 2238 3523
			 3523
			 100

6.2 - Incompatibilità

Sulla base delle segnalazioni riportate in letteratura, ceftriaxone non è compatibile con ampicillina, vancomicina, fluconazolo e aminoglicosidi.

Le soluzioni contenenti ceftriaxone non devono essere miscelate con altri agenti, né aggiunte ad altri agenti, eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6. In particolare, i diluenti contenenti calcio (quali soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann) non devono essere utilizzati per ricostituire i flaconcini di ceftriaxone o per diluire ulteriormente un flaconcino ricostituito per la somministrazione endovenosa poiché può formarsi del precipitato. Ceftriaxone non deve essere miscelato né somministrato in concomitanza con soluzioni contenenti calcio, inclusa la nutrizione parenterale totale (vedere paragrafi 4.2. 4.3. 4.4 e 4.8).

Epidemiologia e costi

Monitoraggio dell'uso degli antibiotici e delle resistenze per:

- ❖ stimare la relazione tra esposizione agli antibiotici e sviluppo di resistenze,
- ❖ supportare la politica degli interventi (identificare i problemi per assumere tempestivamente decisioni informate nelle misure di prevenzione e controllo),
- ❖ monitorare i risultati degli interventi (rilevare se si registrano miglioramenti),
- ❖ valutazioni di farmacoutilizzazione al fine di identificare:
 - andamento della spesa;
 - qualità della prescrizione;
 - aree di inappropriatezza d'uso

2014-2018

Monitoraggio dei consumi dei farmaci antibatterici ed antimicotici OSR e SRT



A cura del Servizio di Farmacia OSR

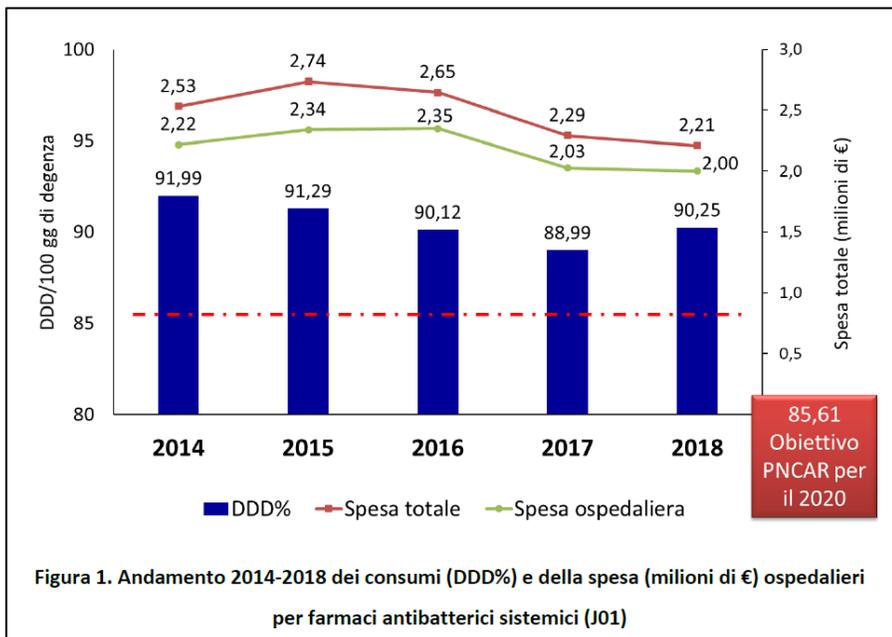


Figura 1. Andamento 2014-2018 dei consumi (DDD%) e della spesa (milioni di €) ospedalieri per farmaci antibatterici sistemici (J01)

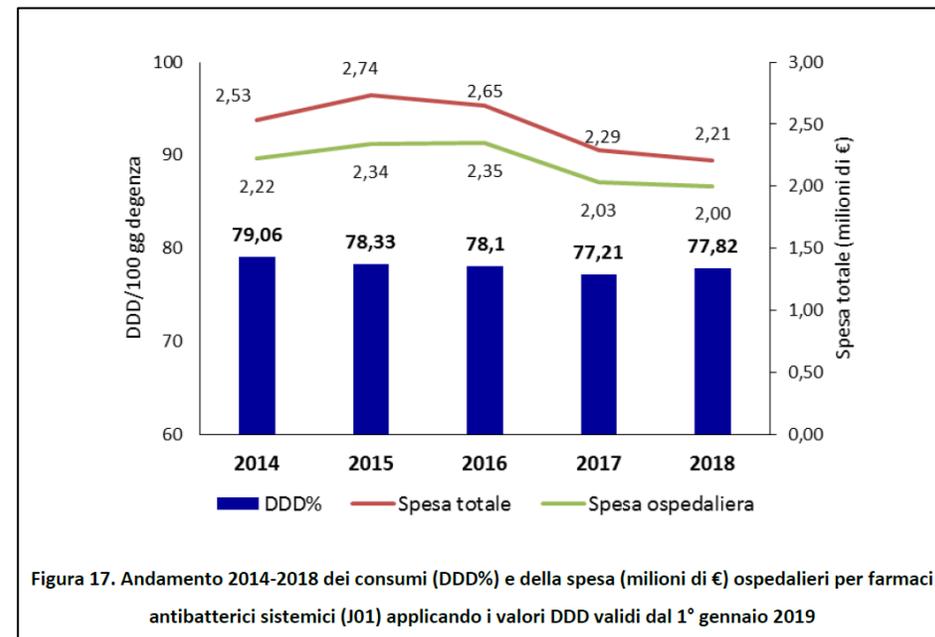


Figura 17. Andamento 2014-2018 dei consumi (DDD%) e della spesa (milioni di €) ospedalieri per farmaci antibatterici sistemici (J01) applicando i valori DDD validi dal 1° gennaio 2019

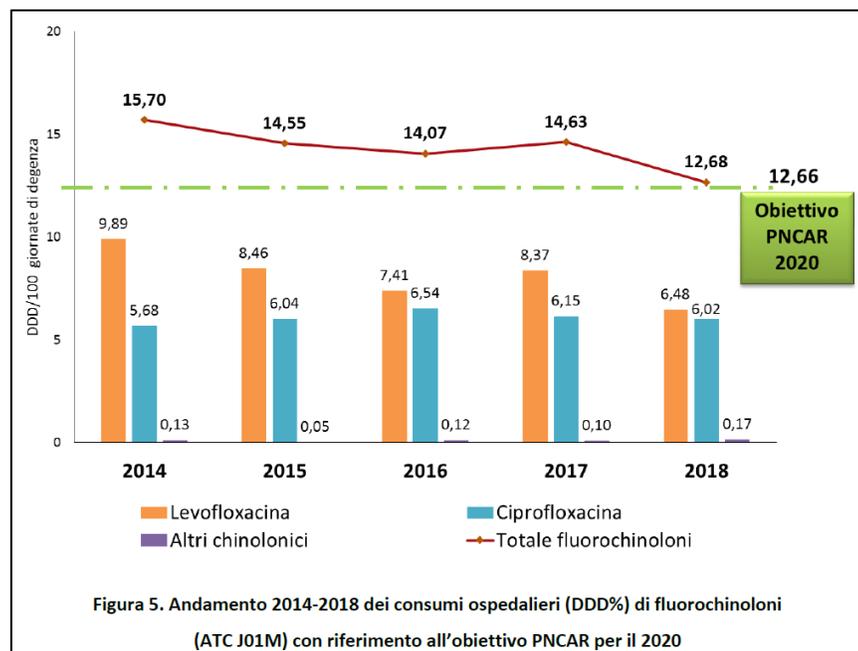
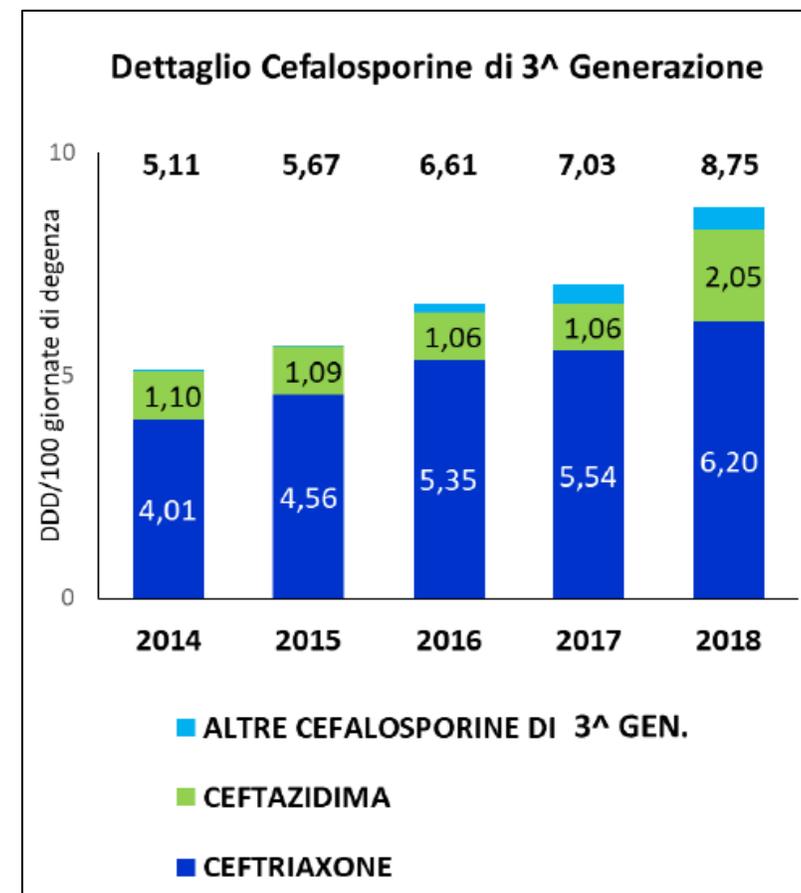
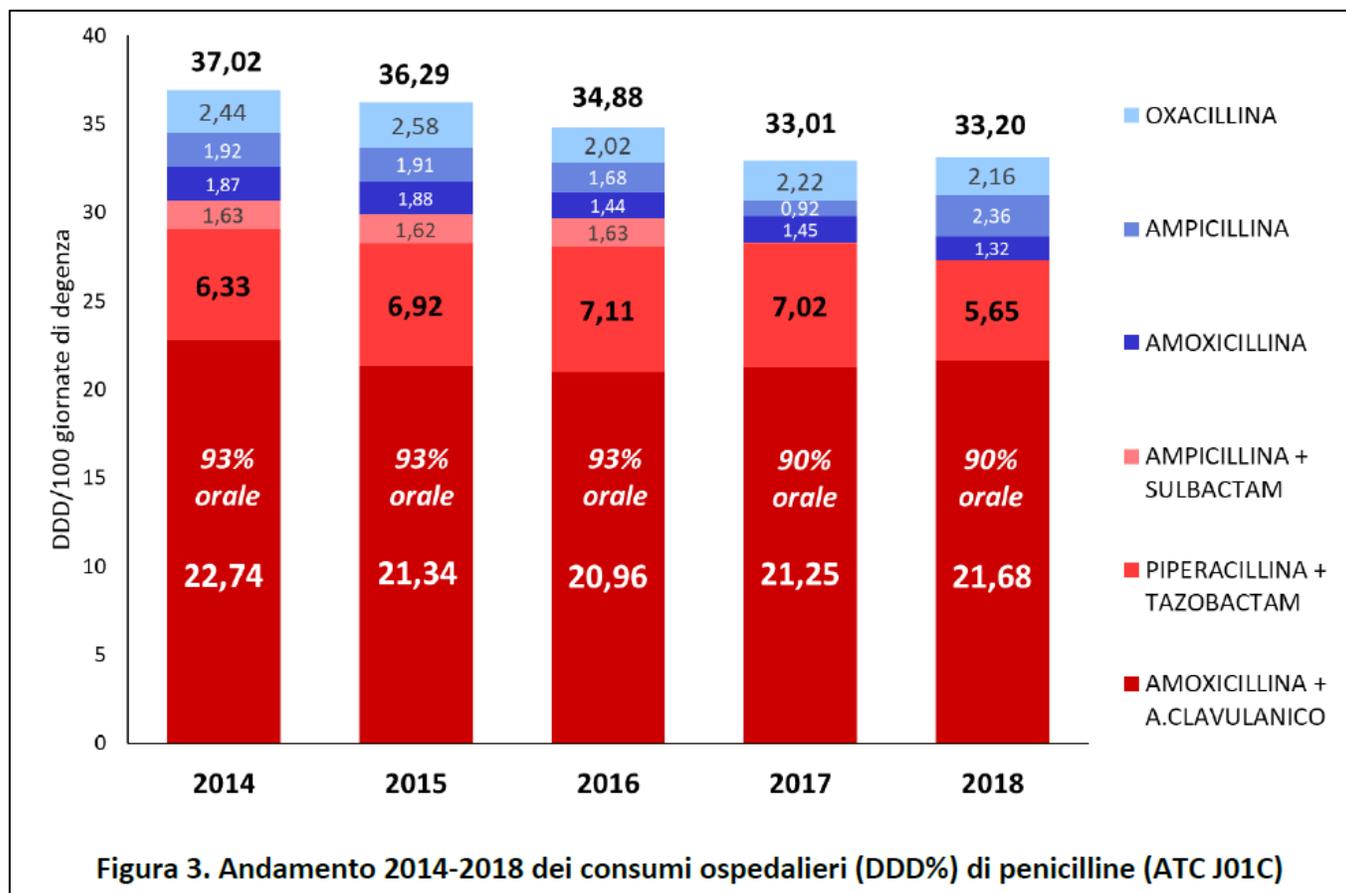
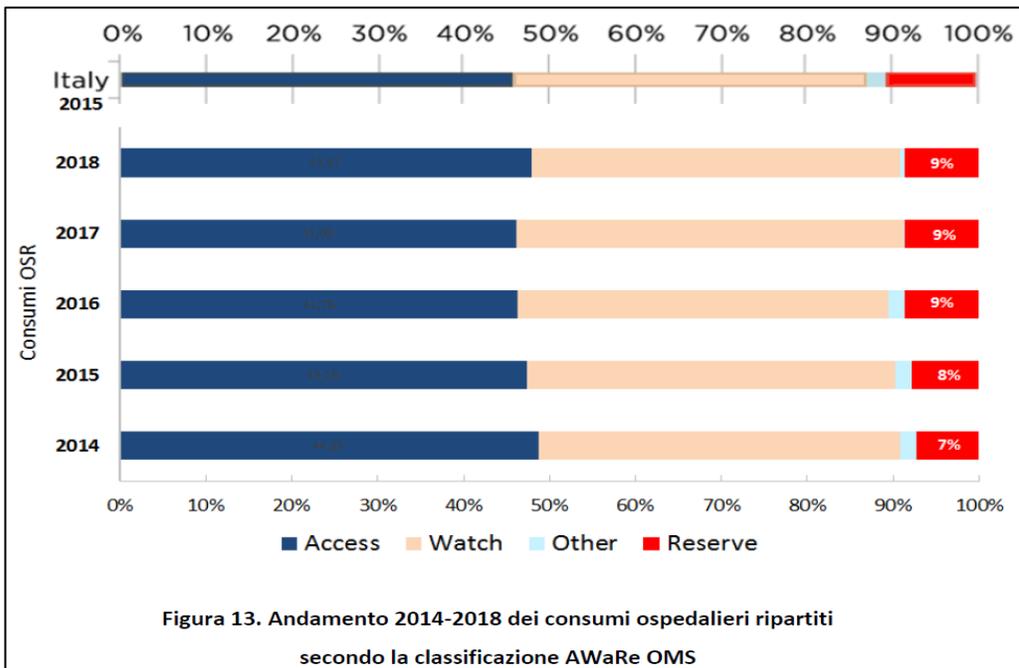
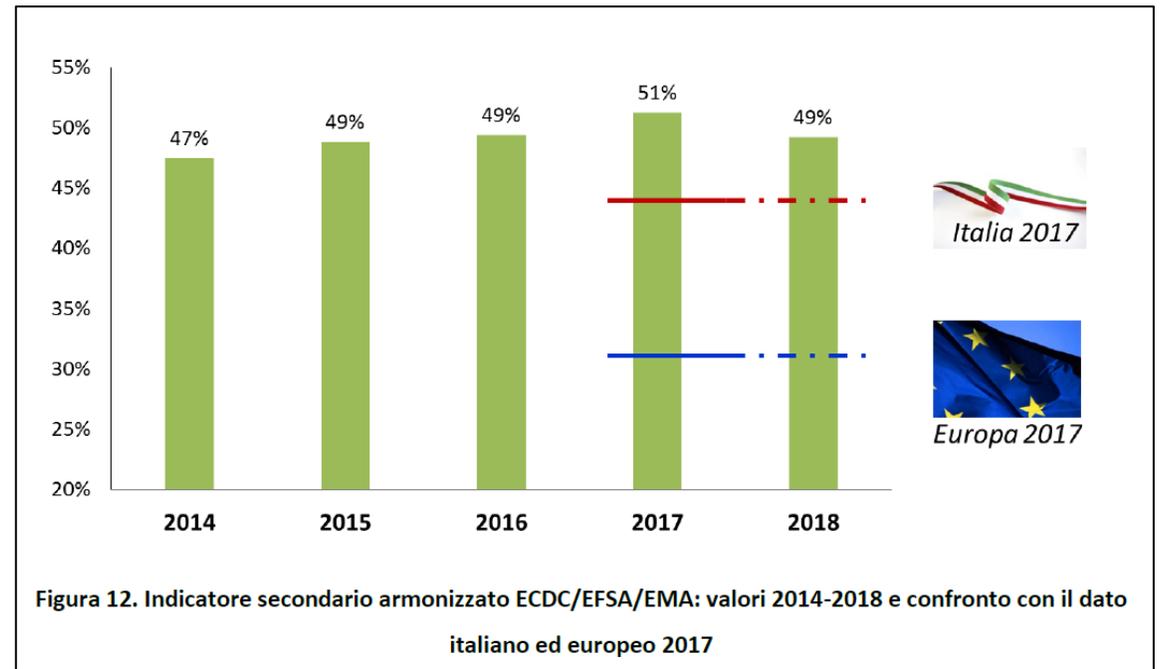
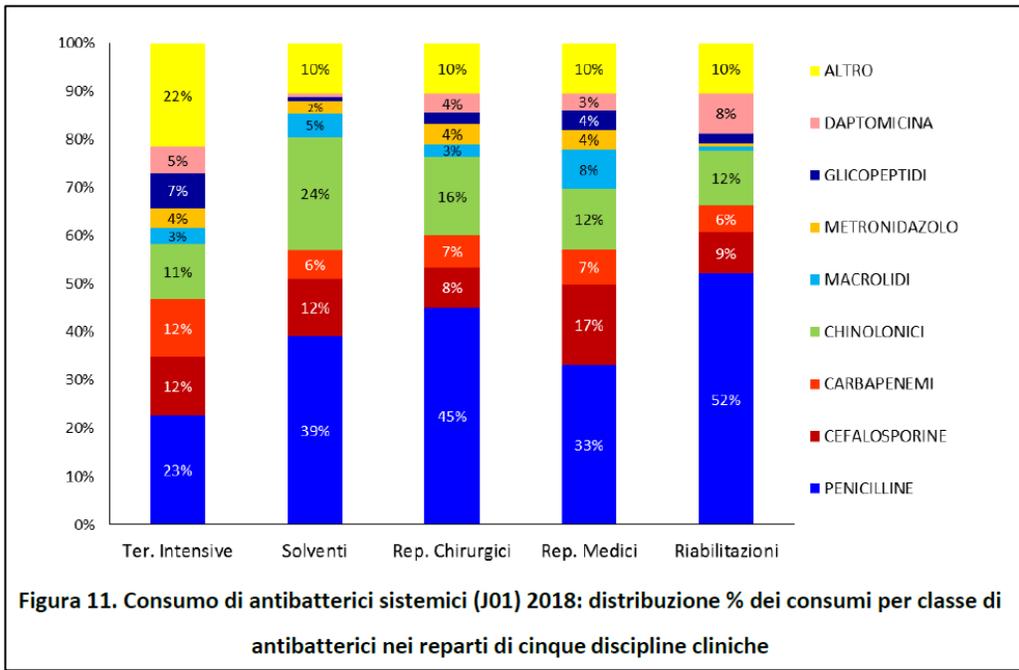


Figura 5. Andamento 2014-2018 dei consumi ospedalieri (DDD%) di fluorochinoloni (ATC J01M) con riferimento all'obiettivo PNCAR per il 2020





rapporto tra consumo di antibiotici selezionati considerati antimicrobici di ultima linea (*glicopeptidi, cefalosporine di 3^a e 4^a generazione, carbapenemi, fluorochinoloni, colistina, linezolid, tedizolid, piperacillina + tazobactam e daptomicina*) ed il consumo totale di antibiotici per uso sistemico.

luglio 2019

OSPEDALE SAN RAFFAELE OSR & SRT

ANDAMENTO MICRORGANISMI SENTINELLA E MDRO

A cura di A.R.G.

I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele
Andamento microrganismi sentinella e MDRO
Luglio 2019

Sorveglianza "passiva" MDRO (tamponi rettali esclusi)

Microrganismi sentinella e MDRO	LUG	Note	giu	mag	apr
Pazienti con almeno 1 sentinella	120		113	120	120
Numero totale sentinella (1 per paziente)	141		121	135	137
Pazienti con almeno 1 MDRO	96	12 paz. con 2 MDRO, 1 paz. con 3 MDRO, 1 paz. con 4 MDRO	99	103	114
Tasso per 1.000 pazienti (ricoveri)	19,4	N. paz. con >1 MDRO / n. ricoveri per 1.000	20,2	20,1	25,4
Numero totale MDRO (1 per paziente)	113	N. MDRO contando 1 solo tipo di MDRO per pz	106	118	129
Tasso per 10.000 giornate di degenza	37,3	N. MDRO (1 per paz.) / n. gg degenza per 10.000	34,6	37,2	44,8

Gli MDRO (1 per paziente) sono così suddivisi:	LUG	Resistenze luglio	giu	mag	apr
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	5 MDR	4	2	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	0		0	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0		0	1	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1 ESBL+	0	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	11		13	15	18
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0		1	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2 ESBL+	2	2	0
<i>Enterococcus spp (VRE)</i>	3		7	12	16
<i>Escherichia coli</i>	33	33 ESBL+	31	33	32
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0		0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	4 MBL+, 4 KPC+, 3 Carba-R, 7 ESBL+	8	13	17
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2 ESBL+			
<i>Providencia stuartii</i>	0				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	2 MBL+, 11 KPC+			
<i>Serratia marcescens</i>	8				
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	17				
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0				
<i>Streptococcus spp (non pneumoniae)</i>	0				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0				
Altri MDRO (<i>Achromobacter xylosoxidans</i>)	0				
Totale	113				

Tasso specifico per alcuni MDRO per 10.000 giornate di degenza			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,9
<i>Clostridium difficile</i>	3,6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Enterococcus spp (VRE)</i>	1,0	<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Escherichia coli</i>	10,9	<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	

I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele
Andamento microrganismi sentinella e MDRO
Giugno 2019

Sorveglianza "attiva" MDRO
Solo MDRO da tamponi rettali (anali) in alcune Unità Operative

2019 - MDRO tamponi rettali		GIU	mag	apr	mar
Numero totale MDRO (1 per paziente)		10	14	11	4
Pazienti con almeno 1 MDRO		10	12	10	4
dei quali con	2 MDRO	0	2	1	0
	3 MDRO	0	0	0	0
dei quali SENZA isolamento dello stesso MDRO su altri campioni biologici (sorveglianza passiva)		5	9	4	1
dei quali CON isolamento dello stesso MDRO su altri campioni biologici (sorveglianza passiva)		5	3	6	3

Gli MDRO (1 per paziente) sono così suddivisi:		Resistenze giugno			
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0		0	1	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0		1	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0		1	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1 KPC+	2	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0		0	1	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0		1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1 Carba-R	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	1 MBL+, 3 KPC+, 1 Carba-R	8	4	2
<i>Proteus mirabilis</i>	0		0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2 Carba-R, 1 MDR	1	2	1
<i>Pseudomonas putida</i>	0		0	1	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0		0	0	0
Totale	10		14	11	4

I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele
Andamento microrganismi sentinella e MDRO
Luglio 2019

n. MDRO da sorveglianza passiva per Unità Operativa

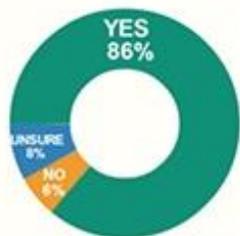
	LUGLIO	giugno	maggio	aprile
CARDIOCHIRURGIA	1	2	3	4
CARDIOLOGIA	0	1	1	0
CARDIOLOGIA ARITMOLOGIA	0	0	0	0
CARDIOLOGIA EMO DINAMICA	0	1	0	0
CARDIOLOGIA SEMINTENSIVA/UTIC	4	0	6	3
CHIR. EPATO-BILIARE	2	1	7	4
CHIR. GASTROENT.	6	5	2	5
CHIR. PANCREAS	7	4	4	3
CHIR. TORACICA	0	0	0	2
CHIR. URGENZE	0	2	3	0
CHIR. VASCOLARE	0	2	1	1
CHIR. WEEK-SURGERY	1	0	0	2
EMATOLOGIA & MAC	0	4	5	5
IMMUNODEMATOLOGIA PEDIATRICA	0	0	0	1
GINECOLOGIA & MAC	0	0	1	0
MALATTIE INFETTIVE & MAC	7	7	12	9
MEDICINA ENDOCRINO-METABOLICA & MAC	8	10	5	10
MEDICINA GEN. E CURE AVANZATE	12	16	14	10
MEDICINA ONC.T.SOLIDI/1Q-A	0	0	0	0
MEDICINA 1Q-B	1	2	0	3
ONCOLOGIA MAC	0	0	0	0
MEDICINA TRAPIANTI 1C	2	2	1	0
MEDICINA TRAPIANTI 2N	1	1	4	7
NEFROLOGIA + Serv. DIALISI	3	4	6	3
NEONATOLOGIA	0	1	0	1
NEUROCHIRURGIA	6	9	7	6
NEUROLOGIA	7	2	2	2
NIDO	0	0	0	0
OCULISTICA & OCULISTICA UNITA' CORNEA	0	0	0	1
ORTOPEDIA	1	2	1	1
OSTETRICA	0	0	0	1
OTORINOLARINGOIATRIA	2	0	0	0
PEDIATRIA	0	1	0	1
PRONTO SOCCORSO	9	5	5	8
PSICHIATRIA	1	1	1	0
RIAB.SPEC. 2 NCM	1	2	6	4
RIAB.SPEC. A	1	1	0	1
RIAB.SPEC. B	1	0	0	2
RIAB.SPEC. C (Riabilitazione motoria)	3	0	1	2
SOLVENTI	7	3	7	8
SOLVENTI SRT	1	0	1	0
T.I. CARDIOCHIRURGICA	4	8	9	7
T.I. GENERALE	7	5	6	5
T.I. NEUROCHIRURGICA	2	3	2	3
UROLOGIA & UROLOGIA SOLVENTI	6	2	2	4
UROLOGIA SRT	2	3	1	3
Altro (Medicina del sonno SRT)	0	0	0	1
Totale	116	112	126	133



Medicinali carenti

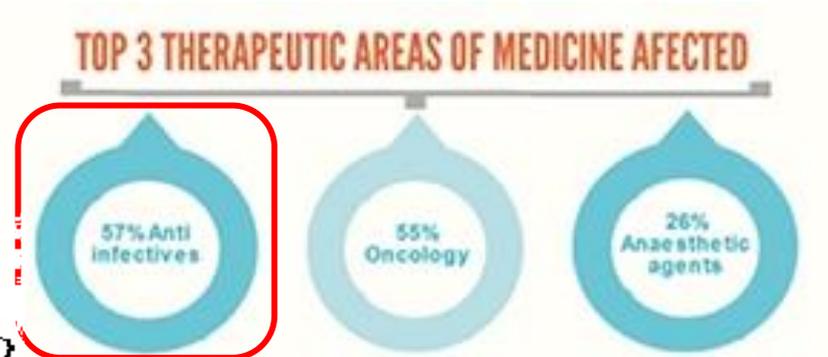


Are medicines shortages a current problem?

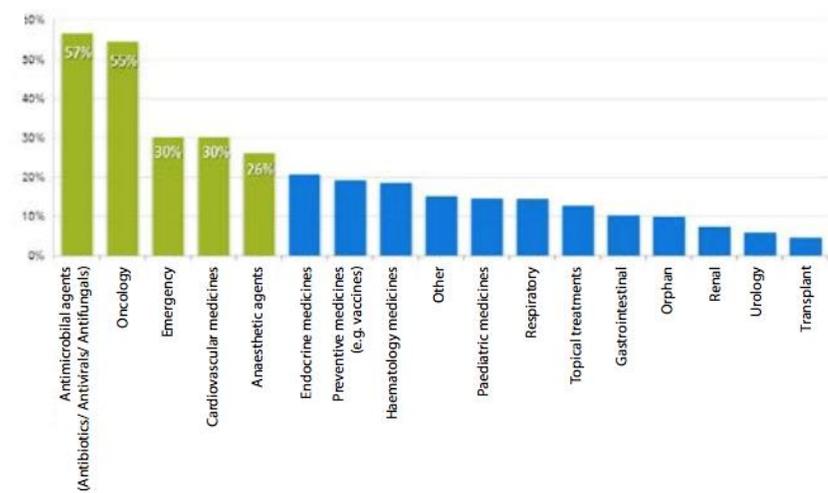
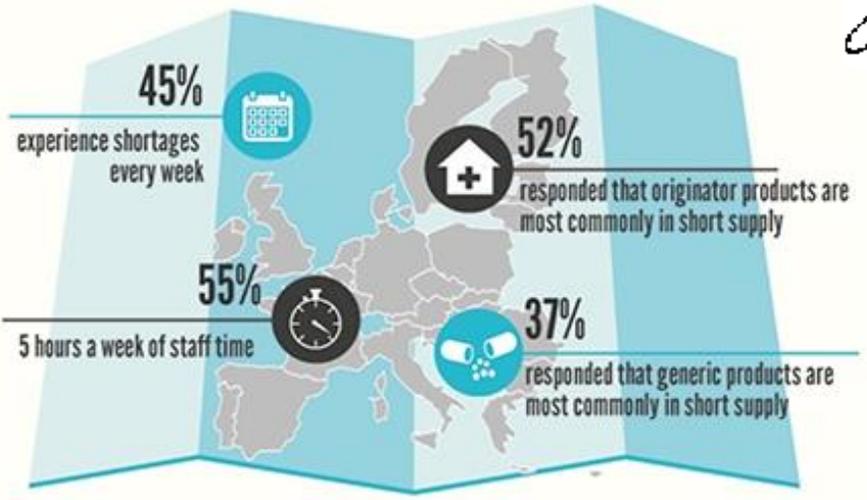


Over 600 hospital pharmacists from 36 countries responded

Questions relating to: impact of shortages, supply to hospitals and proposed solutions



32



Medicines shortages in european hospitals. Results of the largest pan-European survey on medicines supply shortages in the hospital sector, its prevalence, nature and impacts for patient care. European Association of Hospital Pharmacists. October 2014

NB: I medicinali carenti, per i quali il Titolare AIC non abbia provveduto a comunicare la data effettiva di fine carenza, continueranno ad essere presenti nella "Lista dei farmaci temporaneamente carenti", anche oltre la "data di fine presunta" inizialmente comunicata e indicata nella presente

ELENCO MEDICINALI CARENTI AGGIORNATO AL 04/02/2020										
NOME COMMERCIALE	AIC	PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	TITOLARE A.I.C.	DATA INIZIO	DATA DI FINE PRESUNTA	EQUIVALENTI	MOTIVAZIONI	SUGGERIMENTI	NOTE
ABACAVIR MYLAN	045354040	ABACAVIR	300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM, 60 COMPRESSE	MYLAN S.p.A.	20/12/2020	28/02/2020	SI	Problemi produttivi	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G	
ABACAVIR E LAMIVUDINA MYLAN	043971011	LAMIVUDINA/ABACAVIR	600 MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM, 30 COMPRESSE	MYLAN S.p.A.	02/12/2019	28/02/2020	SI	Problemi produttivi	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G	
ABACAVIR E LAMIVUDINA TEVA	044286021	LAMIVUDINA/ABACAVIR	600 MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM, 30 COMPRESSE	TEVA ITALIA S.r.l.	02/04/2020		SI	cessata commercializzazione	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G	

ABIM0	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	NB: I medicinali carenti, per i quali il Titolare AIC non abbia provveduto a comunicare la data effettiva di fine carenza, continueranno ad essere presenti nella "Lista dei farmaci temporaneamente carenti", anche oltre la "data di fine presunta" inizialmente comunicata e indicata nella presente lista									
ABSTRA	IBITAZINA	038110019	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	2 G/250 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM 1 FL	IBIGEN S.r.l.	28/02/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
ABSTRA	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM AUROBINDO	039786037	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	4G/0,5G POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE, 1 FLAONCINO DA 48 ML	AUROBINDO PHARMA ITALIA SRL	28/08/2018		SI	Cessata commercializzazione permanente	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G
ACCAR	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM IBIGEN	038476038	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	4 G/0,5 G POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 FLAONCINO	IBIGEN S.r.l.	28/02/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
ACCOFI	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM IBIGEN	038476040	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	4 G/0,5 G POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 FLAONCINO	IBIGEN S.r.l.	28/02/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
ACICLO	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM IBIGEN	038476026	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	2 G/0,25 G POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE, 10 FLAONCINI	IBIGEN S.r.l.	28/02/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM IBIGEN	038476014	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	2 G/0,25 G POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 FLAONCINO	IBIGEN S.r.l.	28/02/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM SANDOZ	038717017	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	2 G/250 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE, 1 FLAONCINO IN VETRO DA 30 ML	SANDOZ S.p.A.	07/02/2018		SI	Cessata commercializzazione permanente	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM SANDOZ	038717082	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	4 G/500 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE 10 FLACONI IN VETRO DA 100 ML	SANDOZ S.p.A.	07/02/2018		SI	Cessata commercializzazione permanente	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
	PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA	037666029	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	4 G/0,5 G POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 FLAONCINO	TEVA ITALIA S.r.l.	28/02/2019	31/05/2020	SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero
	TAIPER	037667021	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM	4G+500MG POLVERE PER SOLUZIONE PER	ERREKAPPA EUROTERRAPICI SPA	30/05/2020	30/06/2020	SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione
	TAZOCIN	028249023	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM	2 G / 250 MG POLVERE SOLVENTE PER	PFIZER ITALIA S.r.l.	08/02/2018		SI	Cessata commercializzazione	Si rilascia autorizzazione
	TAZOCIN	028249050	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM	2 G / 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER	PFIZER ITALIA S.r.l.	08/02/2018		SI	Cessata commercializzazione	Si rilascia autorizzazione
	TEXTAXO	038558019	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM	2 G + 0,5G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER	PHARMATEX	05/04/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione
	TEXTAXO	038558021	PIPERACILLINA SODICA/TAZOBACTAM SODICO	4 G + 0,25G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE 4ML	PHARMATEX	05/04/2017		SI	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero

GEMCITABINA SUN	038815027	GEMCITABINA CLORIDRATO	1G POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 FLACONCINO DA 50ML	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES EUROPE BV	01/01/2020		SI	Problemi produttivi	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G
GEMCITABINA SUN PHARMA	044167029	GEMCITABINA CLORIDRATO	10MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 SACCA DA 160ML	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES EUROPE BV	01/11/2019	01/01/2020	NO	Problemi produttivi	Rilasciata determinazione per l'importazione al titolare A.I.C.
GEMCITABINA SUN PHARMA	044167043	GEMCITABINA CLORIDRATO	10MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE, 1 SACCA DA 180ML	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES EUROPE BV	01/12/2019		NO	Problemi produttivi	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G

PQ-PhCC/OTB/DDG

0012547-03/02/2020-AIFA-AIFA_PQ_PhCC-P

 **AIFA**
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico

Roma,

Alla Spett.le SUN PHARMA
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano

e

Agli Assessorati alla Sanità presso
le Regioni e le Province Autonome
LORO SEDI

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE DEL MEDICINALE "GEMCITABINE SUN® (gemcitabine)" 10 mg/ml, solution pour perfusion, 1 poche à usage unique (1600mg/160ml)

Si trasmette in copia la determinazione AIFA PQ-PhCC/N. 09/2020 del 03/02/2020, con la quale la SUN PHARMA è stata autorizzata ad importare il medicinale in oggetto.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale, la SUN PHARMA e gli Assessorati dovranno trasmettere in formato Excel ad AIFA, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite.

Si invita a darne massima diffusione alle strutture interessate.

Il Dirigente
Domenico Di Giorgio



Si richiama l'attenzione alla sezione del portale AIFA relativa alle carenze dei medicinali, nella quale sono fornite le informazioni relative ai medicinali carenti ed a quelli revocati a partire dal 1 gennaio 2008. Tale sezione è consultabile all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/carenze-e-indisponibilita>.
NB: le future domande di autorizzazione dovranno essere inviate per PEC al seguente indirizzo: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

PQ-PhCC/OTB/DDG

N° Det:09/2020

 **AIFA**
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

UFFICIO QUALITÀ DEI PRODOTTI E CONTRASTO AL CRIMINE FARMACEUTICO

DETERMINAZIONE AIFA PQ-PhCC N°09/2020

AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE DEL MEDICINALE "GEMCITABINE SUN® (gemcitabine)" 10 mg/ml, solution pour perfusion, 1 poche à usage unique (1600mg/160ml)

IL DIRIGENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del D.L.vo 30 luglio 1999, n. 300 e s.m.i.;

Visto l'art. 48 del D.L. n. 326, con il quale è s

DETERMINAZIONE

la SUN PHARMA è autorizzata ad importare il medicinale:

"GEMCITABINE SUN® (gemcitabine)" 10 mg/ml, solution pour perfusion, 1 poche à usage unique (1600mg/160ml)

n° 200 confezioni; n° Lotto JKT3095A; scadenza Agosto 2020;

in confezionamento e in francese.

Pagina 3 di 6 



Medicinali carenti



Farmacia		HOME INTRANET	
Domenica, 9 Dicembre 2018		Cerca in Farmacia <input type="text"/>	Ricerche complesse
<ul style="list-style-type: none"> > Il Servizio di Farmacia <i>Presentazione del Servizio di Farmacia</i> > Avvisi Importanti <i>Avvisi Importanti</i> > Antiblastici <i>Manipolazione e stabilità dei farmaci</i> > Disinfettanti <i>Guida all'uso dei disinfettanti</i> > Modulistica <i>Modulistica per la gestione dei farmaci e dei dispositivi medici</i> > Nutrizione Artificiale <i>Informazioni sui prodotti per nutrizione enterale e parenterale e modalità di attivazione NAD</i> > Prescrivibilità SSN <i>Note di prescrivibilità dei farmaci</i> > Procedure <i>Procedure operative</i> > Prontuario farmaci <i>Prontuario terapeutico ospedaliero</i> > Regolamento Interno <i>Politica del farmaco e regolamento interno</i> > Repertorio dispositivi medici <i>Repertorio dei dispositivi medici</i> > Sperimentazione clinica <i>Sezione in costruzione</i> 		VETRINA > Carenze e indisponibilità 13/09/2018 > Nota Informativa Importante su IDROCLOROTIAZIDE 18/10/2018	
		RIFERIMENTI > CONTATTACI @ ✉ 📞 > Ministero della Salute > Banca Dati MICROMEDEX > Banca dati del Farmaco CODIFA > Agenzia Italiana del Farmaco	
			
		HOME INTRANET Cerca in Farmacia <input type="text"/> Ricerche complesse	
		← BACK	
		<ul style="list-style-type: none"> > Il Servizio di Farmacia > Avvisi Importanti > Antiblastici > Disinfettanti > Vigilanza su Farmaci e Dispositivi Medici > File F > Modulistica > Nutrizione Artificiale > Prescrivibilità SSN > Procedure > Prontuario farmaci 	Carenze e indisponibilità La temporanea irreperibilità sul mercato nazionale di medicinali è monitorata costantemente. In questa sezione è riportato l'elenco dei farmaci di cui il Servizio di Farmacia non può assicurare una fornitura appropriata e continua. Il personale di Farmacia è disponibile per ulteriori informazioni. Prodotti attualmente carenti FLEBOCORTID 100 mg e 500 mg fiale QUESTRAN buste TAVOR fiale FLUBASON 0,25% emulsione cutanea

<http://farmacia.hsr.it/>



Home > L'agenzia > Modulistica > Moduli carenze

Autorizzazione all'importazione medicinali carenti

Nella presente sezione si rende disponibile la modulistica utile per le segnalazioni.

Per gli operatori sanitari

Tale modulistica è riservata alle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate.

Il modulo di richiesta dei medicinali autorizzati in Italia e temporaneamente carenti deve essere inoltrato a mezzo posta certificata all'indirizzo PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

Si precisa che la competenza autorizzativa in materia di importazione di farmaci dall'estero da parte di AIFA è limitata ai seguenti casi:

- o medicinali carenti autorizzati in Italia e loro analoghi, salvo specifici provvedimenti presi a tutela della salute pubblica e riportati nell'Elenco dei medicinali non registrati in Italia per i quali l'AIFA ha adottato specifici provvedimenti;
- o vaccini ed emoderivati.

L'importazione di medicinali carenti rientranti nella categoria degli stupefacenti e sostanze psicotrope, ai sensi del D.P.R. 309/1990 e s.m.i., rientra nelle competenze del Ministero della Salute – Ufficio Centrale Stupefacenti.

Per tutte le altre categorie di medicinali il nulla osta all'importazione è rilasciato dagli Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera (USMAF) del Ministero della Salute.

Per le Aziende Farmaceutiche

Le Aziende Farmaceutiche hanno la possibilità di richiedere l'autorizzazione all'importazione di un medicinale temporaneamente carente di cui sono titolari, con indicazioni specifiche per gli emoderivati.

Le informazioni richieste devono essere inoltrate a mezzo posta certificata all'indirizzo PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

[Documenti correlati](#)

All'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico
PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

Modulo di richiesta per l'autorizzazione all'importazione di medicinali regolarmente registrati in Italia e temporaneamente carenti sul territorio nazionale (D.M. 11/05/2001) o di vaccini o medicinali emoderivati (D.M. 02/12/2016).

Il sottoscritto Medico curante Dr. _____ operante presso il Reparto/Divisione di _____ dell'Ospedale/ASL: _____;

considerato che in Italia il medicinale _____ A.I.C. _____ risulta:

regolarmente registrato in Italia, ma temporaneamente carente sul territorio nazionale *;

non registrato in Italia, ma legalmente in commercio nel Paese di provenienza (solo per vaccini o medicinali emoderivati)*;

CHIEDE

l'autorizzazione ad importare dall'estero il seguente medicinale:

Principio attivo _____

Nome commerciale _____

Forma farmaceutica _____

Dosaggio e via di somministrazione _____

Quantità: _____ N°Fiale/N°Confezioni _____ (numero) /

_____ (lettere)

per n. pazienti* _____ ovvero per scorta reparto*

Indicazione terapeutica/diagnostica per la quale verrà utilizzato il medicinale: _____

Paese di provenienza del medicinale (in cui è regolarmente autorizzato alla immissione in commercio): _____

Titolare estero _____ n. AIC – n. Codice di Licenza e n. lotto nel Paese di provenienza _____

Ditta estera produttrice _____

Eventuali intermediari _____

A tal fine dichiara che non sono disponibili al momento in Italia valide alternative terapeutiche e che tale medicinale:

1) verrà utilizzato esclusivamente per le indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2) verrà impiegato sotto la diretta responsabilità dello scrivente medico curante dopo aver ottenuto, ai sensi della normativa vigente, il consenso informato dei pazienti o, in caso di minori o incapaci, di chi ne esercita la tutela o curatela.

A cura del responsabile dell'importazione viene assicurato che il prodotto è preparato secondo i requisiti di qualità e sicurezza equivalenti a quelli previsti dalla normativa vigente e che, in caso di prodotti per i quali è previsto in Italia l'obbligo di controllo di stato (medicinali immunologici e emoderivati) i lotti importati saranno accettati solo se corredati di copia del Certificato del controllo di Stato rilasciato dalle autorità competenti.

Data _____

* (barrare la voce applicabile)

Il Medico Curante
(firma per esteso e timbro)

Il Dirigente del Servizio Farmaceutico
(firma per esteso e timbro)

Recapiti del Servizio Farmaceutico

Regione: _____ **A.S.L. /A.O.** _____

Tel: _____ **E-Mail:** _____

P.E.C.: _____



Conclusioni



- Gli antibiotici hanno cambiato la storia della medicina, ma l'uso estensivo e spesso inappropriato rischia di neutralizzare i benefici apportati
- La criticità nella gestione di un gruppo così delicato di farmaci esige competenze multidisciplinari
- I farmacisti devono svolgere un ruolo attivo nei molteplici ambiti di intervento di un programma di antimicrobial stewardship

