

Appropriatezza prescrittiva, uso e consumo degli antibiotici in Italia

Un estratto del Rapporto Nazionale 2018 sull'uso degli antibiotici in Italia

AGNESE CANGINI¹, CARLO GAGLIOTTI², FILOMENA FORTINGUERRA¹, ROBERTO DA CAS³, FEDERICO VILLA¹, MARIA PAOLA TROTTA¹, MARIA LUISA MORO², FRANCESCO TROTTA¹

¹Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni, Agenzia Italiana del Farmaco; ²Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Regione Emilia-Romagna; ³Centro Nazionale Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci (CNRVF), Istituto Superiore di Sanità.

Pervenuto su invito il 9 dicembre 2019.

Riassunto. Introduzione. L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale. In Italia nel 2017 è stato approvato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR 2017-2020), in coerenza con il Piano d'Azione Globale "One Health". Nonostante il trend in riduzione, il consumo degli antibiotici in Italia continua a essere superiore alla media europea, con una grande variabilità tra le Regioni. Nelle indagini europee relative alla distribuzione dei batteri resistenti in Europa, l'Italia detiene insieme alla Grecia il primato per diffusione di germi resistenti. **Obiettivo.** Il presente studio, dedicato agli antibiotici a uso umano, fornisce l'andamento dei consumi e della spesa in Italia con l'obiettivo di identificare le aree di potenziale inappropriatezza d'uso. **Metodi.** Le analisi presentate riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con focus sui consumi nella popolazione pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. Infine, oltre all'analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, è stata inclusa anche quella sull'acquisto privato di antibiotici di fascia A e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva. Le analisi sono basate sulla lettura e sull'integrazione dei dati raccolti attraverso diversi flussi informativi: assistenza convenzionata, acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, distribuzione diretta e per conto, consumo ospedaliero, monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche, acquisto privato a carico del cittadino, flusso SDO (schede di dimissione ospedaliera), sorveglianza Influnet. **Risultati.** Il consumo di antibiotici in Italia nel 2018 si è attestato a 21,4 DDD/1000 ab. *die* e, nonostante il trend in riduzione, è ancora superiore alla media europea. Per i consumi in ambito territoriale (assistenza convenzionata), si registrano 16,1 DDD/1000 ab. *die* a livello nazionale, con una notevole varietà regionale – range da 8,9 della Provincia Autonoma di Bolzano a 23,4 DDD/1000 ab. *die* della Campania valori più elevati al Sud e nelle Isole e inferiori al Nord. Le differenze d'uso non riguardano solo il numero delle prescrizioni ma anche la tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole; spettro ampio vs ristretto). L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è l'antibiotico più utilizzato sia in ambito territoriale sia in quello ospedaliero. Nella popolazione pediatrica (0-13 anni) si osserva un picco di prevalenza d'uso del 50% nel primo anno di vita del bambino, senza differenze tra maschi e femmine. Il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero è in crescita nel triennio 2016-2018 e presenta un'ampia variabilità tra le diverse aree geografiche.

Prescribing appropriateness, use and consumption of antibiotics in Italy. An extract from the National Report 2018.

Summary. Introduction. Antimicrobial resistance is a major global public health concern. In Italy, in 2017, the National Plan to Fight Antimicrobial Resistance (PNCAR 2017-2020) was approved, in line with the Global One Health Action Plan. Despite the decreasing trend, the consumption of antibiotics in Italy continues to be higher than the European average, with a great variability between regions. In the European investigation on the distribution of resistant bacteria in Europe, Italy holds together with Greece the record for the spread of resistant germs. **Objective.** The present study, dedicated to antibiotics for human use, allows to monitor the trend of consumption and expenditure in Italy and at the same time to identify areas of potential inappropriateness of use. **Methods.** The analyses presented concern the use of antibiotics in the community setting, with a focus on consumption in the paediatric population and on the prescription of fluoroquinolones in specific population subgroups. In addition, the analysis on the use of antibiotics in hospital settings, the analysis on the private purchase of reimbursed antibiotics and the evaluation of indicators of appropriateness of antibiotic prescribing were also included. The analyses are based on the reading and integration of the data collected through different administrative healthcare databases: OsMed, Purchase by public health facilities, Direct distribution, Hospital consumption, Monitoring of pharmaceutical prescriptions, Private purchase by citizens, Hospital Discharge Records (Schedule of Dismission Ospedaliera, SDO), Influnet surveillance. **Results.** The consumption of antibiotics in Italy in 2018 stood at 21.4 DDD/1000 ab. *die* and, despite the downward trend, is still above the European average. In terms of consumption within the territory (community setting), there is a considerable regional variety – ranging from 8.9 of the provincial government of Bolzano to 23.4 DDD/1000 ab. *die* of Campania (national average 16.1 DDD) – with higher values in the South and the Islands and lower in the North. The differences in drug use concern not only the number of prescriptions but also the type of antibiotics prescribed (type of molecules; broad spectrum vs. narrow spectrum). The association amoxicillin/clavulanic acid is the most widely used antibiotic both in the community and in hospitals. In the paediatric population (0-13 years) there is a peak prevalence of use of 50% in the first year of life of the child, with no differences between males and females. The consumption of antibiotics in hospitals is increasing in the three-year period 2016-2018 and presents a wide variability between different geographical areas.

Introduzione

L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale. In ogni regione del mondo si stanno sperimentando nella pratica clinica gli effetti della resistenza, ovvero l'incapacità di un antibiotico, somministrato alle dosi terapeutiche, di inibire la crescita o la replicazione di un microrganismo. La perdita di efficacia degli antibiotici attualmente disponibili rischia di mettere in difficoltà i sistemi sanitari, causando sia l'aumento della mortalità per infezioni sia maggiori costi sanitari e sociali.

Poiché l'antibiotico-resistenza è un fenomeno multifattoriale e multisettoriale, interventi singoli e isolati hanno un impatto limitato. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), riconoscendo che si tratta di un problema complesso da affrontare esclusivamente con interventi coordinati e globali, ha presentato già nel 2015 un Piano d'Azione Globale, in un'ottica "One Health", ovvero un approccio mirato a promuovere l'uso appropriato degli antibiotici che coinvolga in modo integrato sia l'ambito umano sia quello veterinario.

La Commissione Europea ha pubblicato nel 2018 il Piano "2017 European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance"¹, con il duplice obiettivo di ridurre il divario tra gli Stati membri per quanto riguarda l'uso degli antibiotici e incoraggiare l'adozione e l'attuazione di piani nazionali di contrasto.

Infine, il Gruppo di Coordinamento inter-agenzie sulla Resistenza Antimicrobica (IACG) ha pubblicato nel 2019 il rapporto "No Time to Wait. Securing the future from drug-resistant infections"², in cui si richiede un'azione immediata, coordinata e ambiziosa per scongiurare una potenziale crisi determinata dalla resistenza microbica ai farmaci.

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

In Italia nel 2017 è stato approvato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR 2017-2020)³, in coerenza con il Piano d'Azione Globale "One Health". Successivamente è stato istituito un Gruppo Tecnico di Coordinamento con il compito di vigilare sull'attuazione degli obiettivi previsti dal piano. Tra gli ambiti di intervento, il PNCAR prevede la sorveglianza dei consumi sia nel settore umano sia in quello veterinario.

La situazione italiana è problematica sia per quanto riguarda la diffusione dell'antibiotico-resistenza sia per il consumo degli antibiotici; infatti, nonostante il trend in riduzione, il consumo continua a essere superiore alla media europea, con una grande variabi-

lità tra le regioni. Nelle indagini europee relative alla distribuzione dei batteri resistenti in Europa, l'Italia detiene insieme alla Grecia il primato per diffusione di germi resistenti. Una delle ragioni per cui si sta assistendo in Italia e nel mondo a questo aumento di resistenze batteriche è l'uso non sempre appropriato degli antibiotici. Utilizzare gli antibiotici con attenzione deve essere un impegno e un dovere per tutti, dai professionisti sanitari alla popolazione generale.

Il Rapporto Nazionale 2018⁴ (di cui il presente lavoro è un ampio estratto)* è dedicato agli antibiotici a uso umano e consente di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriata d'uso. Le analisi presentate riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con focus sui consumi nella popolazione pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici di popolazione. Infine, oltre all'analisi sull'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, è stata inclusa anche quella sull'acquisto privato di antibiotici di fascia A e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva.

Fonti e metodi

La descrizione del consumo di farmaci antibiotici in Italia offerta dal Rapporto si basa sulla lettura e sull'integrazione dei dati raccolti attraverso diversi flussi informativi: il flusso OsMed, per i consumi in regime di assistenza convenzionata, il flusso della Tracciabilità del Farmaco, per gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, il flusso della distribuzione diretta e per conto, il flusso delle prescrizioni farmaceutiche (c.d. Tessera Sanitaria) per l'analisi delle prescrizioni territoriali a livello di paziente, il flusso delle schede di dimissione ospedaliera (Flusso SDO) e, infine, il sistema di sorveglianza Influnet.

Uso di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale

Nel 2018 il consumo di antibiotici a carico del SSN è stato pari a 18,0 DDD/1000 ab. *die*, con una lieve riduzione dello 0,3% rispetto al 2017. L'analisi per area geografica ha confermato un maggior consumo al Sud (21,9 DDD/1000 ab. *die*) e al Centro (18,8 DDD/1000 ab. *die*), rispetto al Nord (15,0 DDD/1000 ab. *die*).

La spesa pro capite nazionale è stata pari a 14,3 euro ed è stata registrata una riduzione dello 0,3% rispetto all'anno precedente. Analizzando i dati per area geografica, si evidenzia una spesa pro capite di 11,0 euro al Nord, di 15,8 euro al Centro e di 18,1 euro al Sud e nelle Isole, dove si registra la maggiore riduzione di spesa e di consumo (rispettivamente -1,0% e -0,9%) (Tabella 1.1).

Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia, emerge che la Campa-

*Per quanto riguarda la numerazione di Figure e Tabelle, è stata mantenuta quella originale del Rapporto per una più facile lettura.

Tabella 1.1. Indicatori di consumo (DDD/1000 ab. *die*) e spesa (pro capite) di antibiotici sistemici (J01) nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab. <i>die</i>	18,0	15,0	18,8	21,9
$\Delta\%$ 2018-2017	-0,3	0,7	-0,8	-0,9
Spesa pro capite	14,3	11,0	15,8	18,1
$\Delta\%$ 2018-2017	-0,3	0,3	-0,1	-1,0

nia ha presentato un consumo e un costo più elevati rispetto alla media nazionale; all'opposto la Provincia Autonoma (PA) di Bolzano ha registrato consumi e un costo medio per DDD inferiore alla media nazionale (Figura 1.1). L'Umbria è invece la Regione con il costo medio DDD più alto.

Le Regioni che hanno osservato le maggiori riduzioni nei consumi rispetto al 2017 sono state Puglia (-4,1%) e Calabria (-3,0%), mentre gli incrementi più elevati sono stati osservati in Abruzzo (+3,7%) e Valle d'Aosta (+3,0%) (Tabella 1.2).

Per quanto concerne la spesa, Sardegna (-9,7%), Veneto e Puglia (-3,4%) sono quelle con la maggiore riduzione rispetto all'anno precedente, mentre gli incrementi maggiori sono stati registrati in Molise, Abruzzo (+5,5%) e Liguria (+4,5%) (Tabella 1.3).

I tre gruppi ATC al IV livello più prescritti nel 2018 sono, in ordine decrescente, le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (7,6 DDD/1000 ab. *die*), i macrolidi (3,7 DDD/1000 ab. *die*) e i fluorochinoloni (3,0 DDD/1000 ab. *die*), che insieme costituiscono circa il 79% del totale dei consumi a carico del SSN (Tabella 1.4). I tre gruppi ATC al IV livello a maggior

spesa sono stati: penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (3,5 euro pro capite), cefalosporine di III generazione (3,37 euro pro capite) e fluorochinoloni (2,10 euro pro capite) (Tabella 1.5).

Con l'obiettivo di valutare il ricorso a farmaci appropriati è stata utilizzata la classificazione dell'OMS che raggruppa gli antibiotici in tre categorie ("access", "watch" e "reserve"), allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche⁵. Gli antibiotici del gruppo "access" (penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofurantoinici, come la nitrofurantoina) dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo "watch" comprende, invece, antibiotici (per es., cefalosporine di III generazione, macrolidi e fluorochinoloni) con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo "reserve" comprende antibiotici (per es., cefalosporine di IV generazione) di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.

Dall'analisi della distribuzione del consumo di antibiotici sistemici, in base alla classificazione OMS emerge che 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. 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).

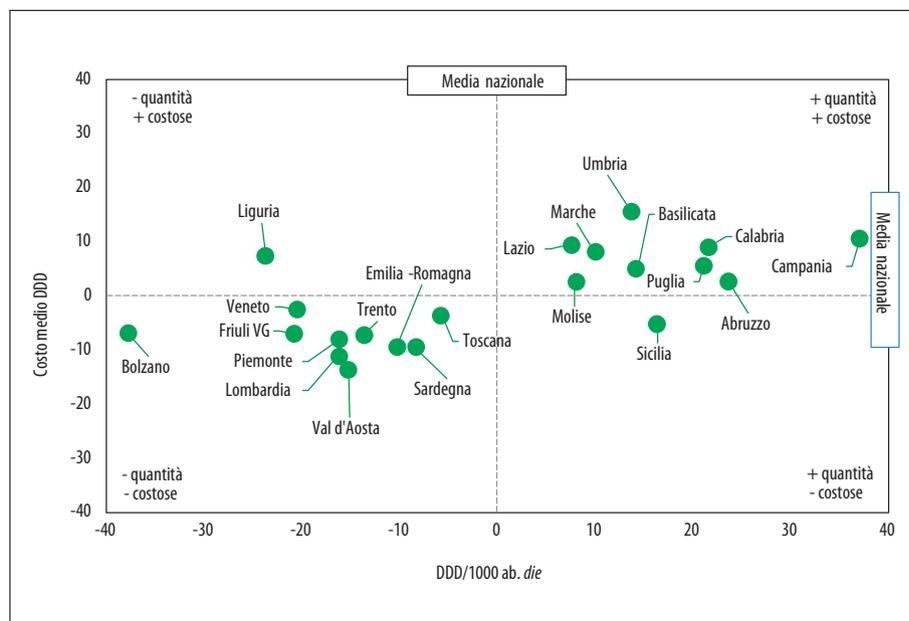


Figura 1.1. Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab. *die*) di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

Tabella 1.2. Andamento regionale del consumo (DDD/1000 ab. *die*) degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

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

Uso di antibiotici in regime di assistenza convenzionata

Gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione di medici di medicina generale (MMG) e di pediatri di libera scelta (PLS), pertanto la medicina generale rappresenta il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci e per l'implementazione di iniziative di informazione e formazione per migliorare l'appropriatezza prescrittiva.

Nell'anno 2018 il consumo di antibiotici in regime di assistenza convenzionata è stato pari a 16,1 DDD/1000 ab. *die*, con una riduzione dello 0,5% ri-

spetto all'anno precedente e una spesa pro capite di 10,80 euro, corrispondente a una diminuzione dello 0,9% rispetto al 2017 (Tabella 2.1).

Su base nazionale, l'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere conferma un maggiore consumo di antibiotici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 54,6% nei maschi e 52,0% nelle femmine) e dopo i 75 anni (prevalenza d'uso 50,7% negli uomini e 50,4% nelle donne fino ad arrivare a una prevalenza di 64,3% negli uomini e 58,1% nelle donne nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni); si riscontra anche un più frequente utilizzo di antibiotici per le donne nelle fasce d'età intermedie (verosimilmente per il tratta-

Tabella 1.3. Andamento regionale della spesa pro capite degli antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

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

mento di infezioni delle vie urinarie), mentre per gli uomini in quelle estreme (dove gli antibiotici trovano impiego in caso di sovrainfezioni batteriche nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva) (Figura 2.1).

Da un'analisi combinata dei consumi e del costo medio per giornata di terapia emerge che la Campania è la Regione con i maggiori consumi (+45,3% rispetto alla media nazionale) e costo medio per DDD (+18,7% rispetto alla media), mentre la PA di Bolzano presenta un costo medio per DDD inferiore alla media nazionale (-15,4%) e il consumo più basso (-44,7%) (Figura 2.3).

Oltre a un trend lineare decrescente (variazione del -12,5% tra 2018 e 2013) (Figura 2.4), nel periodo

2013-2018 si può osservare un andamento stagionale molto marcato dei consumi (Figura 2.5). Nel 2018 si conferma l'ampia variazione percentuale tra i consumi nei mesi estivi e quelli registrati nei mesi invernali, passando da un minimo di 11,4 DDD/1000 ab. *die* nel mese di agosto a un massimo di 24,5 DDD/1000 ab. *die* nel mese di gennaio.

Analizzando i consumi su base regionale, il Sud risulta più incline all'utilizzo di antibiotici con valori di DDD/1000 ab. *die* e di spesa pro capite più elevati. In particolare Campania, Calabria e Puglia mostrano il più alto consumo (rispettivamente di 23,4, 20,6 e 20,5 DDD/1000 ab. *die*) e la più alta spesa pro capite (rispettivamente 18,6 euro, 16,1 euro e 14,8 euro). Le Regioni del Nord si distinguono per un consumo

Tabella 1.4. Consumo (DDD/1000 ab. *die*) di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	0,3	0,3	0,4	0,3
Amfenicoli	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	7,6	6,6	7,8	8,8
Penicilline ad ampio spettro	1,2	1,2	1,0	1,5
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Associazione di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	6,3	5,4	6,8	7,3
Altri antibatterici beta-lattamici	2,5	1,9	2,7	3,3
Cefalosporine di prima generazione	0,1	0,1	0,1	0,1
Cefalosporine di seconda generazione	0,2	0,2	0,2	0,2
Cefalosporine di terza generazione	2,1	1,5	2,3	2,9
Cefalosporine di quarta generazione	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Monobattami	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Carbapenemi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altre cefalosporine e penemi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sulfonamidi e trimetoprim	0,4	0,4	0,3	0,4
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	3,7	3,0	3,8	4,6
Macrolidi	3,7	3,0	3,8	4,6
Lincosamidi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Antibatterici aminoglicosidici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Antibatterici chinolonici	3,0	2,3	3,1	3,9
Fluorochinoloni	3,0	2,3	3,1	3,8
Altri chinoloni	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	0,5	0,5	0,6	0,6
Antibatterici glicopeptidici	0,1	0,1	0,1	0,1
Polimixine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati imidazolici	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Derivati nitrofuranci	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	0,4	0,3	0,5	0,5
Totale	18,0	15,0	18,8	21,9

e una spesa pro capite inferiore rispetto alla media nazionale, in particolare PA di Bolzano, Liguria e Veneto mostrano i consumi più bassi (rispettivamente di 8,9, 11,3 e 11,7 DDD/1000 ab. *die*), mentre la spesa pro capite più bassa si riscontra nella PA di Bolzano, in Friuli-Venezia Giulia e in Veneto (rispettivamente di 5,1, 6,2 e 6,8 euro pro capite). Da sottolineare che, nell'anno 2018, la PA di Bolzano si caratterizza per

valori corrispondenti a circa la metà di quelli medi nazionali, sia in termini di DDD/1000 ab. *die* sia di spesa pro capite.

Si registra, comunque, una progressiva tendenza a un uso più attento di tali medicinali con particolari riduzioni dei consumi proprio nelle aree di maggior utilizzo. Risulta una contrazione dei consumi per le Regioni Puglia e Calabria (rispettivamente -4,5% e

Tabella 1.5. Spesa pro capite di antibiotici sistemici (J01) per area geografica e categoria terapeutica nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

Livello ATC III/IV	Italia	Nord	Centro	Sud
Tetracicline	0,45	0,30	0,61	0,57
Amfenicoli	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	3,83	3,35	4,08	4,35
Penicilline ad ampio spettro	0,30	0,30	0,24	0,33
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	0,01	0,02	0,01	0,01
Penicilline resistenti alla beta-lattamasi	0,02	0,03	0,02	0,01
Associazione di penicilline, inclusi inibitori beta-lattamasi	3,50	3,01	3,81	4,0
Altri antibatterici beta-lattamici	4,19	2,80	4,83	5,79
Cefalosporine di prima generazione	0,13	0,12	0,15	0,11
Cefalosporine di seconda generazione	0,13	0,11	0,12	0,14
Cefalosporine di terza generazione	3,37	2,01	3,90	4,96
Cefalosporine di quarta generazione	0,08	0,06	0,10	0,10
Monobattami	0,04	0,04	0,05	0,03
Carbapenemi	0,24	0,23	0,27	0,25
Altre cefalosporine e penemi	0,18	0,18	0,19	0,17
Sulfonamidi e trimetoprim	0,7	0,7	0,7	0,7
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	1,59	1,23	1,62	2,10
Macrolidi	1,55	1,21	1,58	2,01
Lincosamidi	0,04	0,01	0,04	0,09
Antibatterici aminoglicosidici	0,21	0,15	0,21	0,29
Antibatterici chinolonici	2,11	1,51	2,32	2,82
Fluorochinoloni	2,10	1,51	2,32	2,81
Altri chinoloni	<0,005	<0,005	<0,005	0,01
Altri antibatterici	1,87	1,60	2,10	2,12
Antibatterici glicopeptidici	0,21	0,17	0,18	0,27
Polimixine	0,01	0,01	0,02	0,02
Derivati imidazolici	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Derivati nitrofurani	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Altri antibatterici	1,14	1,05	1,33	1,17
Totale	14,33	11,01	15,84	18,11

-3,3%) e della spesa per Puglia e Toscana (-4,4% e -4,3% rispettivamente).

Le considerazioni sopra espresse sul dato generale permangono anche nelle analisi successive specifiche per le principali classi di antibiotici. In particolare, il trend temporale dei consumi (DDD/1000 ab. *die*) di cefalosporine parenterali in assistenza convenzionata mostra nel 2018 una stabilità nell'u-

tilizzo, rispetto al 2017 (+0,9%), determinata principalmente da una diminuzione dei consumi al Nord (-1,8%) e, a livello regionale, nella PA di Trento (-12,4%) e in Toscana (-7,1%); le Regioni che presentano, invece, un marcato aumento del consumo rispetto all'anno precedente sono il Molise, l'Abruzzo e la Campania (rispettivamente del +7,2%, +4,4% e +4,4%).

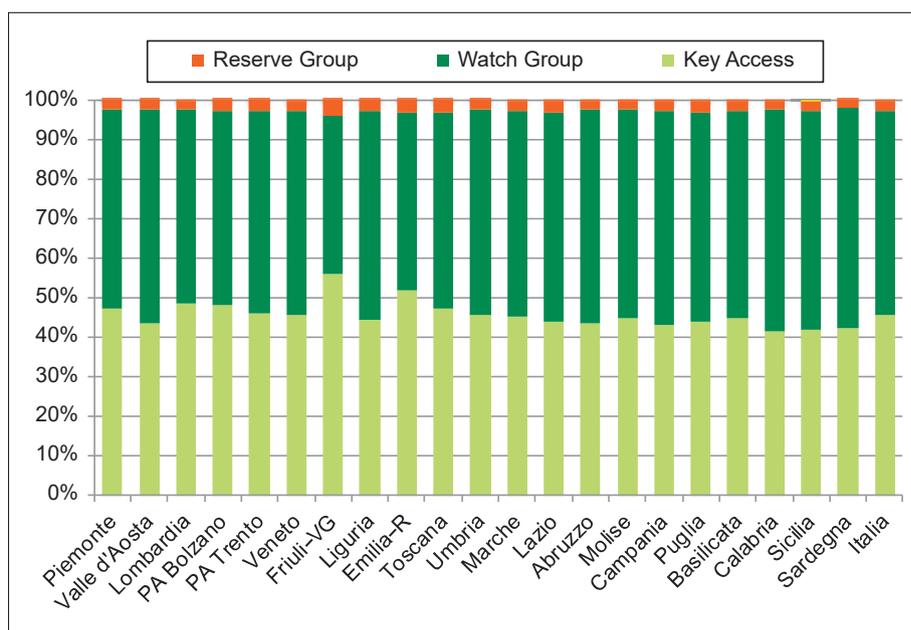


Figura 1.2. Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab. die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell’OMS nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

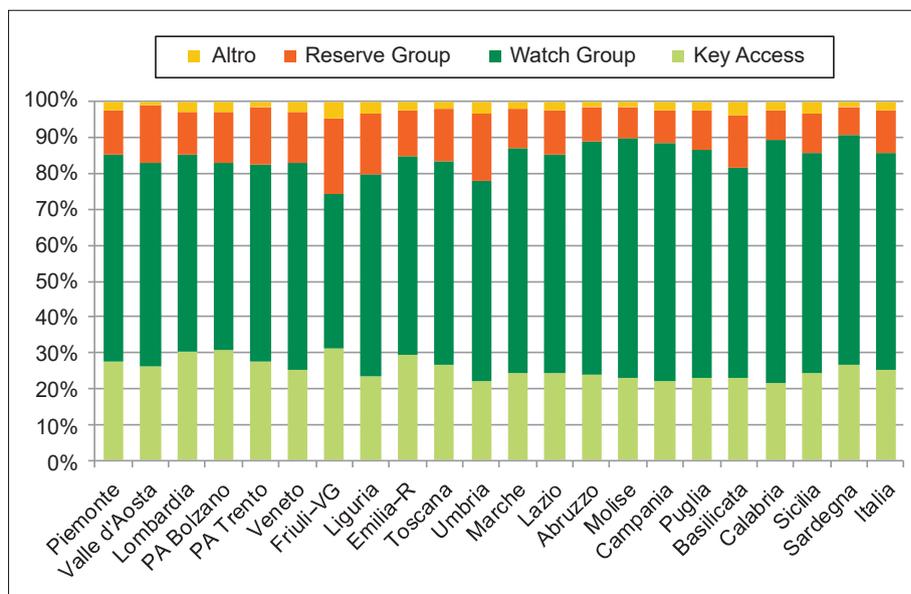


Figura 1.3. Variabilità regionale della spesa degli antibiotici sistemici per classificazione AWaRe dell’OMS nel 2018 (convenzionata e acquisti strutture sanitarie pubbliche).

Tabella 2.1. Indicatori di consumo e spesa di antibiotici sistemici (J01) nel 2018 (convenzionata).

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab. die	16,1	12,7	16,9	20,4
Δ% 2018-2017	-0,5	0,4	-1,0	-1,1
Spesa pro capite	10,80	7,51	11,83	14,93
Δ% 2018-2017	-0,9	-0,3	-1,6	-1,0

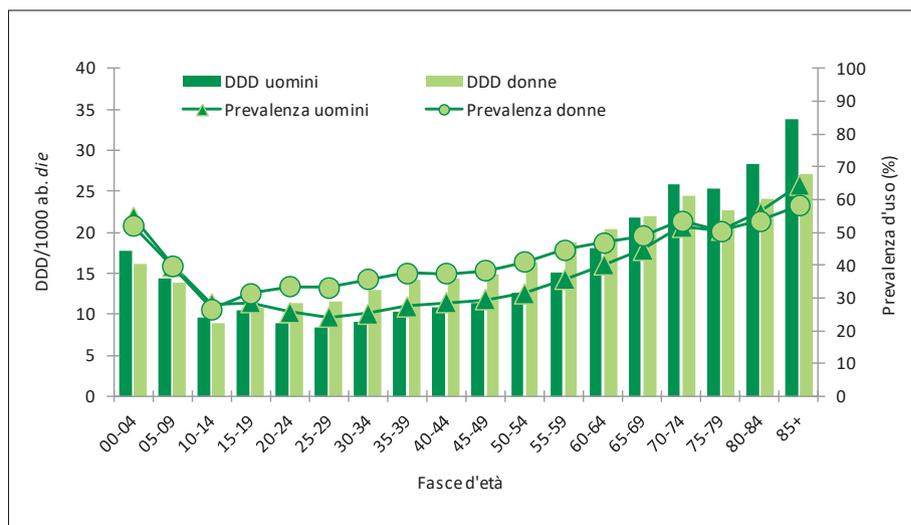


Figura 2.1. Consumo e prevalenza d'uso di antibiotici sistemici (J01) per classe età e genere nel 2018 (convenzionata).

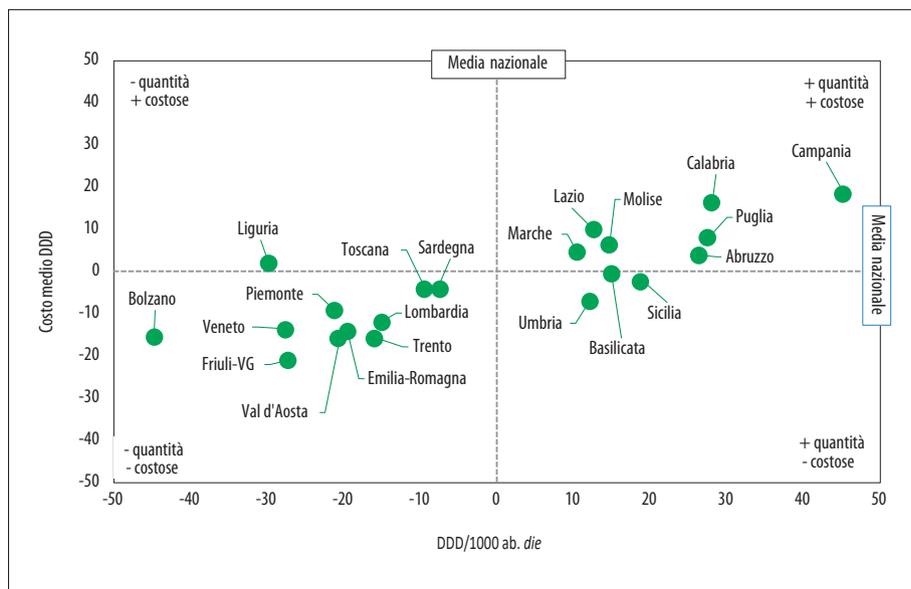


Figura 2.3. Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2018 (convenzionata).

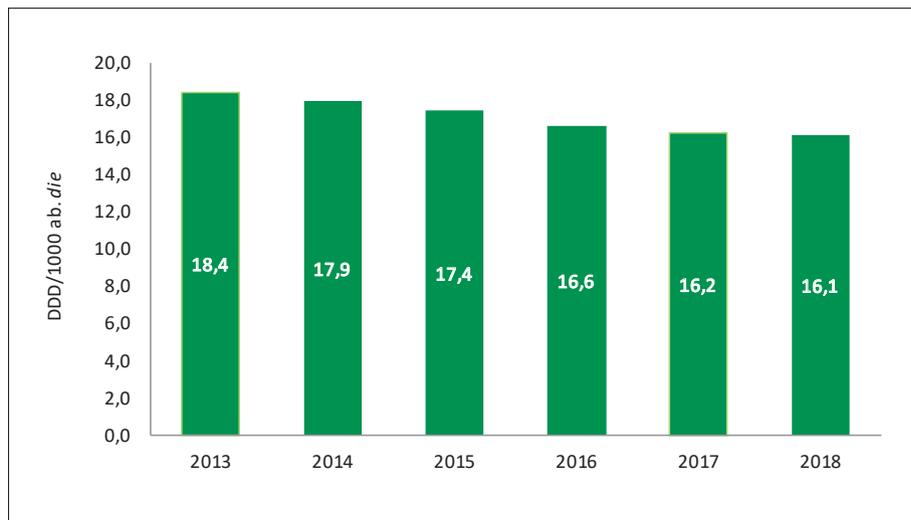


Figura 2.4. Andamento temporale su base annuale del consumo (DDD/1000 ab. die) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2013-2018 (convenzionata).

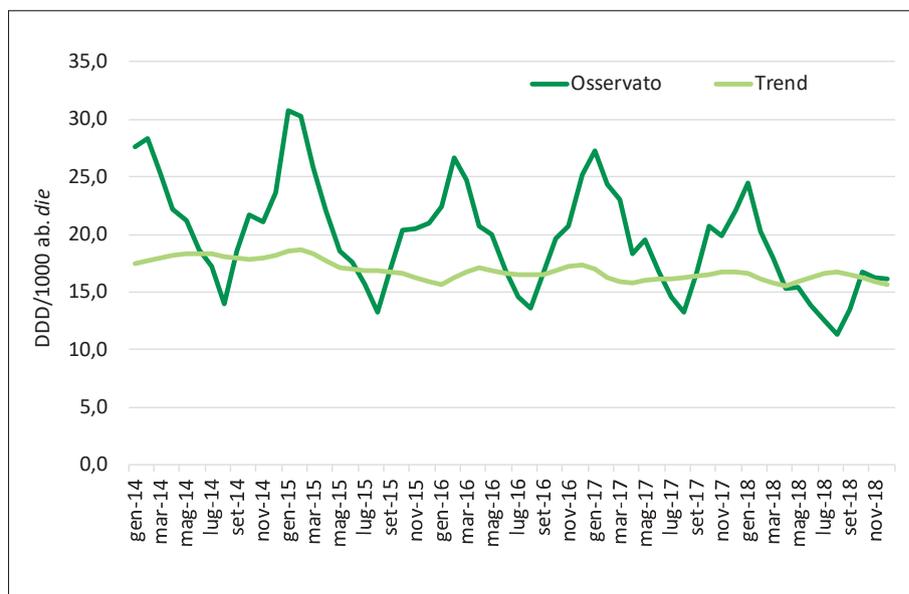


Figura 2.5. Andamento temporale su base mensile del consumo (DDD/1000 ab. *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2018 (convenzionata).

Il trend temporale dei consumi (DDD/1000 ab. *die*) di fluorochinoloni in assistenza convenzionata mostra nel 2018 un minore utilizzo (-4,7%) rispetto al 2017 in quasi tutte le Regioni (Nord -5,3%, Centro -5,9% e Sud -3,5%), a eccezione della Valle d'Aosta, che presenta un aumento dei consumi (+2,1%). Le Regioni che presentano una maggiore contrazione dei consumi nel 2018, rispetto al 2017, sono il Friuli-Venezia Giulia, la Toscana e la PA di Bolzano (rispettivamente -10,9%, -10,7% e -10,6%). Anche in questa analisi le regioni del Nord e del Centro mostrano nel 2018 un consumo inferiore in confronto a quelle del Sud (rispettivamente 1,9 e 2,8 DDD/1000 ab. *die* rispetto a 3,5 DDD/1000 ab. *die*). Una riduzione dei consumi nel 2018 rispetto al 2017 è stata registrata anche per le penicilline ad ampio spettro (-4,6%), in tutte le Regioni (Nord -3,2%, Centro -1,7% e Sud -7,1%), a eccezione della Toscana (+11,2%).

Per quanto riguarda i fluorochinoloni e i chinolonici è stato valutato l'impatto sui consumi della comunicazione EMA del 16 novembre 2018⁶, che ha raccomandato una restrizione di uso per questi farmaci a seguito di effetti indesiderati gravi. Sono stati stimati i consumi in regime di assistenza convenzionata relativi al periodo gennaio 2013-ottobre 2018 dei fluorochinoloni attraverso un modello SARIMA, che riesce a interpolare il trend dei consumi con un tasso di errore trascurabile. I consumi effettivamente registrati da novembre 2018 a maggio 2019 sono stati confrontati con la previsione derivante dal modello. L'analisi ha evidenziato uno scostamento statisticamente significativo tra i consumi attesi, qualora non fosse intervenuta la comunicazione EMA, e quelli realmente osservati. La comunicazione EMA potrebbe, quindi, aver contribuito alla riduzione del 24% dei consumi dei fluorochinoloni osservata da novembre 2018 a maggio 2019.

Le analisi dei consumi di antibiotici per ATC al IV livello evidenziano una diversificazione delle categorie di farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata. In tale ambito, nel 2018, le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi rappresentano la classe di antibiotici a maggior consumo con 5,8 DDD/1000 ab. *die*, seguita dai macrolidi con un consumo di 3,5 DDD/1000 ab. *die*.

Come per l'anno precedente l'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico si conferma il primo principio attivo sia per consumo (5,8 DDD/1000 ab. *die*) sia per spesa pro capite (2,87 euro), mentre il ceftriaxone risulta la cefalosporina iniettiva più utilizzata e la seconda voce di spesa pro capite più elevata (1,28 euro).

In regime di assistenza convenzionata e tenuto conto degli antibiotici iniettivi disponibili sul mercato, le cefalosporine rappresentano la classe di antibiotici per via parenterale con maggiore incidenza sul consumo. Rispetto alla media nazionale (16,9%), i valori più alti si riscontrano in Calabria, Campania e Molise (rispettivamente 29,3%, 28,9% e 24,8%), mentre i valori più bassi sono rilevabili nella PA di Bolzano, nella PA di Trento e nel Friuli-Venezia Giulia (rispettivamente 0,7%, 3,1% e 3,3%).

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

1. la variazione stagionale del consumo dei farmaci antibiotici, con particolare riferimento ai chinolonici (J01M);
2. la percentuale di consumo di fluorochinoloni sul consumo totale di antibatterici per uso sistemico (J01MA_%);

3. il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto nell'ambito delle categorie penicilline, cefalosporine e macrolidi (J01 B/N).

Per quanto riguarda l'analisi della variazione stagionale del consumo di antibiotici, si conferma la marcata stagionalità nel consumo. La variazione stagionale rilevata nel consumo generale di antibiotici si osserva anche nella classe specifica degli antibatterici chinolonici, dove maggiormente potrebbe emergere un utilizzo inappropriato. Tale variabilità stagionale è abbastanza costante nel periodo 2013-2018 e, incrociando i dati con le segnalazioni di sindromi influenzali derivate dalla rete InFluNet, appare evidente una correlazione tra i picchi di incidenza di queste ultime e l'aumento del consumo di antibiotici. Viceversa, negli anni con picco meno evidente di sindromi influenzali (periodi 2013-2014 e 2015-2016), la variazione stagionale dei consumi di antibiotici è risultata meno accentuata. Tali dati devono essere ulteriormente analizzati per valutare nel dettaglio l'eventuale utilizzo improprio di antibiotici e per poter disporre di elementi di conoscenza utili al fine di definire eventuali interventi correttivi efficaci.

Invece, per quanto riguarda la variabilità dei consumi relativi ai fluorochinoloni 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%).

Questi risultati, integrando quanto già riportato in precedenza, mostrano come le Regioni in cui i consumi di fluorochinoloni sono in termini assoluti (DDD/1000 ab. *die*) al di sopra della media nazionale tendono anche a privilegiare questi antibiotici rispetto ad altri a minor impatto sulle resistenze. Viceversa, nelle Regioni che usano meno fluorochinoloni in termini assoluti, questi antibiotici hanno anche un minor peso relativo sul totale dei consumi.

Il rapporto tra i consumi di antibiotici ad ampio spettro e quelli a spettro ristretto consente di monitorare il ricorso degli antibiotici ad ampio spettro, associati all'insorgenza delle resistenze. Si rileva che Friuli-Venezia Giulia, Umbria e Lazio mostrano i valori del rapporto più bassi (rispettivamente 1,8, 2,0 e 2,2), mentre Sardegna, Piemonte e Liguria si distinguono per avere i valori più alti (rispettivamente 9,6, 8,1 e 7,2).

Questo indicatore, essendo incentrato sul tipo di molecole prescritte limitatamente a tre classi (penicilline, cefalosporine e macrolidi), mostra risultati non sempre in linea con i consumi complessivi di antibiotici; si osserva, infatti, che alcune Regioni, pur avendo bassi consumi, hanno un elevato rapporto tra molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto, e viceversa.

Un ultimo focus è relativo all'utilizzo dei farmaci equivalenti. Nel 2018 gli antibiotici a brevetto scadu-

to (compresi gli ex-originator e i farmaci equivalenti) hanno costituito, in termini di incidenza, il 93,2% dei consumi in regime di assistenza farmaceutica convenzionata. Gli antibiotici equivalenti, ossia quelli a base di principi attivi con brevetto scaduto, a esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, hanno rappresentato il 23,9% dei consumi, mentre per gli antibiotici ancora coperti da brevetto l'incidenza si attesta al 6,8%.

I dati confermano che l'utilizzo dei farmaci equivalenti è maggiormente concentrato al Nord, con valori che raggiungono quasi il 40%, rispetto al Centro e al Sud e Isole, con il valore minimo in Calabria (13,5%).

PRESCRIZIONE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Nel corso del 2018, il 40,8% della popolazione italiana fino ai 13 anni di età ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici, con una media di 2,6 confezioni per ogni utilizzatore. Le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) rappresentano la classe a maggior prevalenza d'uso (21,6%), seguite dai macrolidi (12,1%) e dalle cefalosporine (11,8%), antibiotici considerati di seconda scelta secondo le linee guida per il trattamento delle infezioni pediatriche più comuni⁷. Il tasso di prescrizione per 1000 bambini passa da 399 prescrizioni (in media 2 confezioni per bambino) delle associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) alle 228 delle cefalosporine (1,9 confezioni per bambino), mentre per i macrolidi il tasso di prescrizione è stato pari a 187 prescrizioni per 1000 bambini (1,6 confezioni per bambino). Le penicilline ad ampio spettro, antibiotici considerati di prima scelta nel trattamento delle infezioni pediatriche più comuni secondo le principali linee guida, sono invece i farmaci meno utilizzati, con un tasso di 175 prescrizioni per 1000 bambini (2 confezioni per bambino).

Tali dati potrebbero indicare un uso inappropriato di questi farmaci per condizioni cliniche non severe a sospetta eziologia virale, come già rilevato da studi di letteratura sul profilo prescrittivo degli antibiotici nella popolazione pediatrica, suggerendo quindi la necessità di migliorarne la razionalità dell'uso⁸⁻¹⁰.

Nel corso del 2018 si riscontra una maggiore prevalenza d'uso di antibiotici nella regione Abruzzo (52,9%), seguita dal Molise (51,6%) e dalle Marche (48,6%); al contrario la Valle d'Aosta e le PA di Bolzano e Trento sono quelle con la prevalenza più bassa (rispettivamente 29,6%, 29,9% e 33,2%). Nel complesso, tra le Regioni del Sud e quelle del Nord vi è una differenza di oltre nove punti percentuali (45,9% *vs* 36,6%). Al contrario per quanto riguarda le penicilline ad ampio spettro al Nord vi è una maggiore prevalenza d'uso, in particolare in Emilia-Romagna (20,5%) e in Friuli-Venezia Giulia (19,1%), mentre in Calabria e in Campania l'uso di questi farmaci è più limitato (4,6% e 4,9%

rispettivamente). Differenze meno marcate tra le aree geografiche si riscontrano per le associazioni di penicilline, anche se l'Abruzzo evidenzia una prevalenza d'uso del 31,4%, ovvero tre volte superiore a quella del Friuli (11,0%). Nelle Regioni del Sud vi è un maggior ricorso sia alle cefalosporine sia ai macrolidi, con valori rispettivamente del 15,9% e 16,3%, rispetto a una media nazionale di 11,8% e 12,1%. Per le cefalosporine la prevalenza d'uso passa da un minimo del 3,5% in Friuli a un massimo del 18,1% in Sicilia, mentre per quanto riguarda i macrolidi la variabilità è compresa tra il 7,1% sempre in Friuli e il 20,7% in Abruzzo.

L'approfondimento per fascia di età evidenzia il maggior livello di esposizione nel primo anno di vita, in cui un bambino su due riceve almeno una prescrizione di antibiotici senza sostanziali differenze tra maschi e femmine. Questo valore si mantiene pressoché costante fino ai sei anni di età, sottolineando la necessità di porre una particolare attenzione all'uso degli antibiotici nei bambini di questa fascia, per poi diminuire progressivamente fino ai 13 anni, età in cui si osserva una prevalenza del 27%. In tutte le fasce di età il tasso di prescrizione è sempre lievemente superiore nei maschi rispetto alle femmine.

Il tasso di prescrizione degli antibiotici nel 2018 evidenzia un picco prescrittivo in tutte le aree geografiche nel primo anno di vita, con una media di 1459 prescrizioni per 1000 bambini e un massimo di 1631 prescrizioni al Sud. Questi valori si dimezzano nella fascia di età 7-10 anni (media italiana: 737 prescrizioni per 1000 bambini), per poi ridursi ulteriormente negli adolescenti fino ai 13 anni (518 prescrizioni). Nelle Regioni del Sud si registrano tassi di prescrizione superiori rispetto alle Regioni del Nord e del Centro per tutte le fasce di età considerate. Nelle Regioni del Sud il consumo totale di antibiotici è dell'11% superiore alla media nazionale (1122 *vs* 1010).

Se si considera la prevalenza d'uso degli antibiotici nel corso del 2018 per area geografica e classe terapeutica, si evidenzia per tutte le classi un valore maggiore nelle Regioni del Sud, rispetto a quelle del Centro e del Nord, a eccezione delle penicilline ad ampio spettro, che invece fanno registrare una prevalenza d'uso maggiore nelle regioni del Nord (11,8%), rispetto a quelle del Sud (6,8%) e del Centro (6,9%). Al Centro si osserva invece una maggiore prevalenza delle associazioni di penicilline (25,1% rispetto alla media nazionale di 21,6%).

Prendendo in considerazione alcuni indicatori relativi a specifici gruppi di antibiotici, emerge che le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) sono la classe di antibiotici con la più alta percentuale di prescrizione (39,5% rispetto a 40,1% rilevato nel 2017), seguite dalle cefalosporine (22,6% rispetto a un valore del 23,0% nel 2017) e dai macrolidi (18,5%). Le penicilline ad ampio spettro risultano invece gli antibiotici a più bassa prescrizione (17,4%). Va sottolineato come nelle Regioni del Nord venga utilizzata in media più amoxicillina rispetto alle altre aree geografiche (rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico pari a 0,7 al Nord;

0,3 al Centro e al Sud), valori simili a quelli osservati nell'anno precedente.

È utile ricordare che nelle due condizioni cliniche più frequenti nella popolazione pediatrica, faringotonsillite e otite, viene raccomandata l'amoxicillina come farmaco di prima scelta rispetto all'associazione amoxicillina+acido clavulanico. Nell'otite l'aggiunta di acido clavulanico è prevista nei casi severi/complicati e recidivanti, mentre nella forma non complicata e non recidivante il farmaco di scelta dovrebbe essere l'amoxicillina.

Gli antibiotici sono i farmaci più prescritti, soprattutto a livello ambulatoriale, nella popolazione pediatrica¹¹. Un utilizzo così frequente è in parte dovuto all'elevata incidenza delle malattie infettive in questa fascia d'età (per es., infezioni delle alte vie respiratorie, come bronchite, faringotonsillite, otite media acuta). Vi possono essere diversi fattori che contribuiscono a un uso eccessivo e spesso inappropriato degli antibiotici nella popolazione pediatrica, tra i quali la difficoltà a effettuare una diagnosi microbiologica dell'infezione, la preoccupazione da parte dei pediatri di una scarsa compliance per antibiotici che richiedono 2 o 3 somministrazioni giornaliere e infine le pressioni da parte dei genitori, che inducono spesso il pediatra a una scarsa aderenza alle raccomandazioni delle linee guida esistenti¹²⁻¹⁴.

In caso di necessità di una terapia antibiotica, il farmaco di prima scelta dovrebbe essere l'amoxicillina, evitando il più possibile il ricorso ad antibiotici di seconda scelta come per esempio i macrolidi, così come sottolineato dall'OMS nella lista dei farmaci essenziali per uso pediatrico¹⁵.

Dall'analisi della distribuzione delle prescrizioni di antibiotici sistemici nella popolazione pediatrica in Italia, nel corso del 2018, in base alla classificazione OMS⁵, emerge che oltre il 40% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta, con un gradiente crescente da Nord (33,3%) a Sud (51,8%); mentre la prescrizione di antibiotici del gruppo "reserve" è per tutte le aree geografiche di circa l'1%. Molto limitato è il ricorso ad antibiotici non inclusi nella lista AWaRe dell'OMS (categoria "altro").

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

PRESCRIZIONE DI FLUOROCHINOLONI IN SOTTOGRUPPI SPECIFICI DI POPOLAZIONE

L'indicazione alla prescrizione dei fluorochinoloni ha recentemente subito drastiche restrizioni da parte delle autorità regolatorie, dovute al riscontro di importanti problemi di tossicità^{6,16}. In base alle nuove raccomandazioni, questi antibiotici devono essere evitati per il trattamento di infezioni non severe, se sono disponibili opzioni terapeutiche alternative, e per la prevenzione della diarrea del viaggiatore e delle infezioni ricorrenti delle basse vie urinarie. Particolari cautele devono inoltre essere riservate ai gruppi di pazienti con aumentato rischio di danni ai tendini, quali pazienti anziani, con insufficienza renale, sottoposti a trapianto di organo solido o in trattamento con corticosteroidi. Oltre che per i problemi di tossicità, i fluorochinoloni andrebbero utilizzati con moderazione perché potenti induttori della diffusione di resistenze batteriche. A questo proposito è importante sottolineare che i dati epidemiologici disponibili mostrano come l'Italia, con un alto livello di consumo di fluorochinoloni, sia uno dei Paesi europei con la più alta prevalenza di resistenza a questi antibiotici¹⁷. Per i suddetti motivi, la riduzione dei consumi di fluorochinoloni è stata inclusa tra gli obiettivi prioritari del Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-resistenza³. Vengono qui mostrati i consumi di due sottopopolazioni numericamente rilevanti (le donne con età compresa tra 20 e 59 anni e gli anziani con età ≥ 75 anni), scelte in base alla frequenza di uso inappropriato di fluorochinoloni e al profilo di rischio associato; questi gruppi sono da considerarsi prioritari per il contrasto all'uso eccessivo dei fluorochinoloni nell'ambito del PNCAR.

L'utilizzo dei fluorochinoloni nel 2018 risulta ancora frequente in tutte le Regioni, con un gradiente incrementale Nord-Sud. A livello nazionale la prevalenza d'uso nelle donne tra i 20 e 59 anni è stata pari all'8,4%, mentre negli over 75 quasi una persona su quattro (22,5%) ha ricevuto almeno una prescrizione di questi farmaci. La prevalenza di prescrizione nelle Regioni del Sud risulta pari al 10,2% nelle donne di 20-59 anni e raggiunge il 30,5% negli over 75, mentre nelle Regioni del Nord questi valori si attestano rispettivamente al 6,8% e al 16,7%. La forbice Sud-Nord si accentua ulteriormente quando si considerano i consumi in DDD invece della prevalenza. I dati del 2018 sulla motivazione clinica della prescrizione confermano inoltre quanto già osservato in passato¹⁸ riguardo al frequente e inappropriato ricorso ai fluorochinoloni per il trattamento della cistite non complicata.

Il consumo di fluorochinoloni mostra comunque una riduzione nel 2018 rispetto al 2017 del 4,1% nelle donne tra i 20 e 59 anni e del 6,9% negli over 75, più marcata nelle Regioni del Nord e del Centro. Questa variazione potrebbe in parte essere stata influenzata dalla comunicazione EMA per la restrizione del ricorso ai fluorochinoloni. Confrontando, infatti, i consumi registrati da novembre 2018 a maggio 2019 con quelli previsti sulla base dei dati degli anni precedenti, si è osservata una riduzione statisticamente significativa

dell'uso di questi antibiotici. Quando saranno disponibili i dati completi del 2019 si potrà valutare l'andamento dei consumi in una prospettiva più ampia considerando tutti i fattori che possono aver influito sui trend (introduzione degli obiettivi del PNCAR e restrizioni di uso raccomandate da EMA e AIFA).

Acquisto privato di antibiotici di Fascia A

Nel 2018 ogni giorno sono state acquistate privatamente 3,4 dosi di antibiotici (classe A) ogni 1000 abitanti, corrispondenti a una spesa pro capite di 1,69 euro.

I consumi e la spesa più elevati si registrano nelle Regioni del Nord (4,0 DDD/1000 ab. *die* e 2,06 euro pro capite), mentre il Centro registra i consumi più bassi (2,7 DDD/1000 ab. *die*) e le Regioni del Sud la spesa meno elevata (1,29 euro pro capite) (Tabella 3.1).

In Italia l'acquisto privato rappresenta il 17,4% del consumo territoriale di antibiotici (comprensivo del consumo in regime di assistenza convenzionata e dell'acquisto privato), con ampia variabilità tra le aree geografiche: l'acquisto privato incide per il 24,0% nelle Regioni del Nord, per il 13,8% al Centro e per il 12,1% nelle Regioni del Sud.

La categoria che ha registrato i maggiori consumi e spesa è stata quella degli antibatterici beta-lattamici, penicilline (2,2 DDD/1000 ab. *die* e 0,88 euro pro capite), con valori più elevati al Nord (2,6 DDD/1000 ab. *die* e 1,04 euro pro capite) rispetto al Centro e al Sud (1,8 DDD/1000 ab. *die*, 0,80 e 0,70 euro pro capite rispettivamente), ai quali contribuiscono prevalentemente le penicilline in associazione, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi (che comprendono l'amoxicillina in associazione all'acido clavulanico).

Seguono sia nella spesa sia nei consumi i macrolidi, con, rispettivamente, 0,5 DDD/1000 ab. *die* e 0,24 euro pro capite. Tra i primi 10 principi attivi per consumo compaiono due farmaci appartenenti alla categoria dei macrolidi: azitromicina (0,2 DDD/1000 ab. *die*) e claritromicina (0,2 DDD/1000 ab. *die*).

Considerando i consumi, l'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico rappresenta il primo farmaco antibiotico acquistato privatamente dal cittadino, con 1,3 DDD/1000 ab. *die*. Il consumo privato rappresenta il 19% del consumo totale della molecola.

Anche in termini di spesa, l'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico (0,68 euro pro capite), seguita dalla fosfomicina (0,19 euro pro capite), è il farmaco maggiormente acquistato dal cittadino.

Tabella 3.1. Indicatori di consumo (DDD/1000 ab. *die*) e spesa (pro capite) di antibiotici sistemici (J01) nel 2018 acquistati privatamente da cittadino.

	Italia	Nord	Centro	Sud
DDD/1000 ab. <i>die</i>	3,4	4,0	2,7	2,8
Spesa pro capite	1,69	2,06	1,50	1,29

I farmaci antibiotici che presentano una quota maggiore di acquisto privato sono rappresentati dalla doxiciclina (47% sul totale dei consumi in ambito territoriale), dall'amoxicillina (41%) e dall'associazione trimetoprim/sulfametoxazolo (24%).

Uso di antibiotici in regime di assistenza ospedaliera

In questa sezione vengono presentati i risultati dell'analisi dei consumi di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche al netto dell'erogazione in distribuzione diretta. I dati ottenuti forniscono una stima abbastanza accurata dei consumi ospedalieri, poiché includono prevalentemente farmaci utilizzati durante il ricovero più una quota ridotta relativa ad altri usi (per es., ambulatorio, day hospital). I tassi di consumo ospedalieri sono calcolati in DDD per 100 giornate di degenza. Il denominatore è ricavato dal flusso delle schede di dimissione ospedaliera e include le giornate di ricovero in ospedali pubblici. Tale indicatore è stato inserito nel PNCAR, prevedendo un obiettivo di riduzione minima dell'indicatore del 5% nel 2016 rispetto al 2010.

I consumi ospedalieri di antibiotici sistemici (J01) hanno mostrato, sia a livello nazionale sia nelle tre macro-aree del Paese, un incremento nel corso del triennio 2016-2018, passando da 70,2 DDD/100 giornate di degenza del 2016 alle 77,7 del 2018 (+10,7%), anche se la tendenza varia in base alla classe di antibiotici considerata. I consumi complessivi sono risultati più elevati al Centro (83,7 DDD/100 giornate di degenza), seguito dal Nord (78,4 DDD/100 giornate di degenza) e dal Sud (72,9 DDD/100 giornate di degenza) (Tabella 4.1 e Figura 4.2).

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. 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.

Le tre classi di antibiotici (ATC IV livello) più prescritte nel 2018 sono, in ordine decrescente, le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (23,0

DDD), i fluorochinoloni (14,4 DDD) e le cefalosporine di III generazione (14,1 DDD), che insieme costituiscono poco meno dei due terzi del totale dei consumi ospedalieri a livello nazionale. Tra i dieci principi attivi più utilizzati sono inclusi due penicilline, due cefalosporine, due fluorochinoloni, due macrolidi, la teicoplanina e il metronidazolo.

Nel 2018 la spesa per giornata di degenza relativa agli antibiotici sistemici (J01) è aumentata del 2,2% a livello nazionale rispetto all'anno precedente, con le Regioni del Centro che registrano valori più elevati (5,46 euro), rispetto a quelle del Sud (4,56 euro) e del Nord (3,90 euro). La classe ATC III livello "Altri antibatterici", che include anche alcuni antibiotici di recente introduzione in commercio, ha la spesa per giornata di degenza più elevata (1,44 euro) in tutte le aree geografiche, con il Centro che registra valori più elevati (1,74 euro) rispetto al Sud (1,63 euro) e al Nord (1,21 euro).

La lista dei 10 principi attivi a maggior spesa per giornata di degenza, che comprende soprattutto molecole più recenti e/o utilizzate per il trattamento di infezioni da microrganismi resistenti e per la profilassi chirurgica, include quattro dei principi attivi a maggior consumo: piperacillina+tazobactam, teicoplanina, amoxicillina+acido clavulanico e cefazolina. I dati relativi al costo medio per DDD dei 10 principi attivi maggiormente utilizzati e di quelli a maggior spesa sono suddivisi per macro-aree geografiche. Tra i primi dieci principi attivi per spesa, quelli che hanno un più elevato costo sono ceftazidima+avibactam e ceftolozano+tazobactam. L'analisi della relazione tra costo medio per DDD e consumi degli antibiotici in ospedale mostra una notevole variabilità tra Regioni in assenza di un evidente pattern geografico (Figura 4.1).

I principi attivi rilevanti per la terapia di infezioni causate da Multiple Drug Resistance (MDR) costituiscono circa il 21% dei consumi totali, con consumi più elevati al Centro (15,4 DDD/100 giornate di degenza), seguito dal Nord (14,5 DDD/100 giornate di degenza) e dal Sud (14,2 DDD/100 giornate di degenza). Considerando gli antibiotici rilevanti per il trattamento delle infezioni da MDR, si osserva come il gruppo "Altri antibatterici", che include la daptomicina, il linezolid e il tedizolid, registri la spesa per giornata di degenza più elevata (0,62 euro), soprattutto nelle Regioni del Centro (0,75 euro) e del Nord (0,63 euro). Ampicillina e ceftarolina sono, invece, i principi attivi a maggior variazione di spesa nel 2018 rispetto all'anno precedente.

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

Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici

Considerando i dati dei MMG forniti dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, è stata valutata la prevalenza d'uso inappropriato degli antibiotici nelle patologie infettive delle vie respiratorie, di fluorochinoloni, macrolidi o cefalosporine nella faringite e tonsillite acuta, fluorochinoloni o cefalosporine iniettive nella bronchite non complicata e dei fluorochinoloni come prima linea nella cistite non complicata

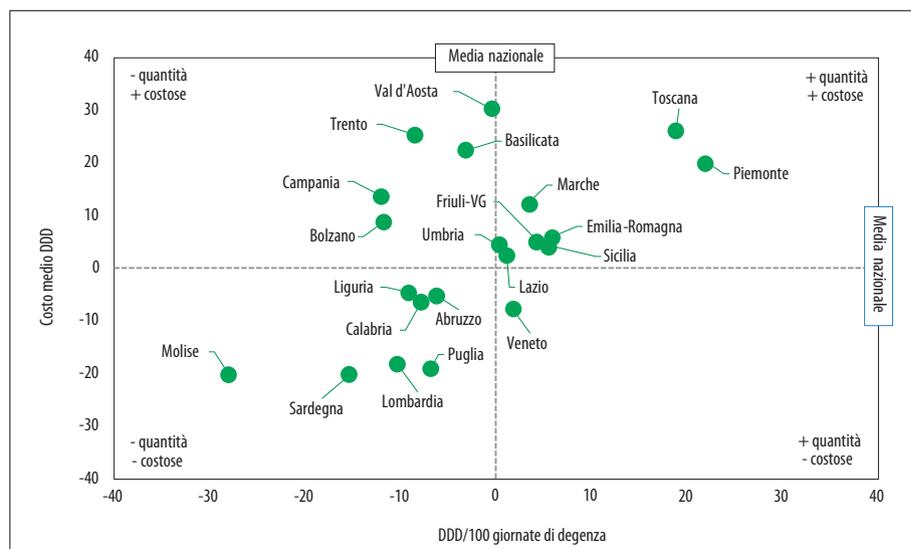


Figura 4.1. Variabilità regionale del consumo di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2018 (assistenza ospedaliera).

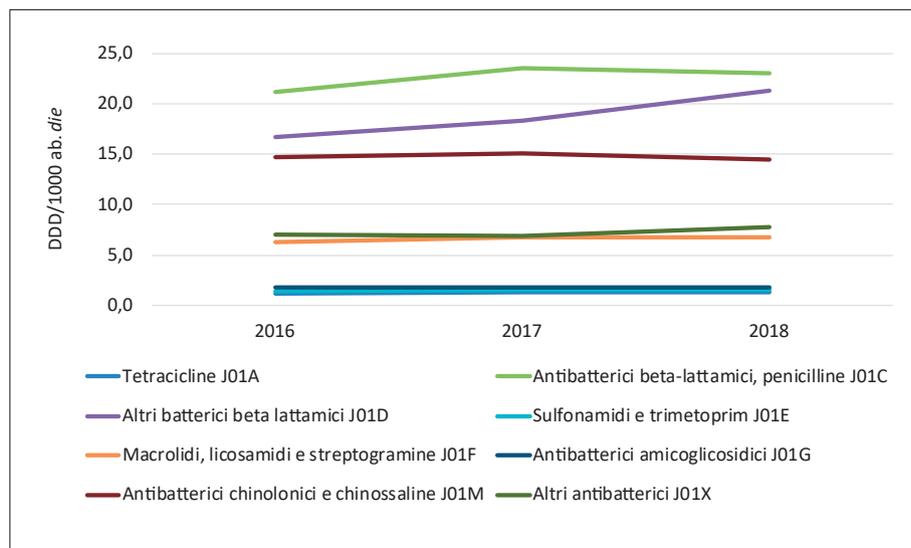


Figura 4.2. Andamento del consumo (DDD/100 giornate di degenza) per gruppo di antibiotici sistemici nel periodo 2016-2018 (assistenza ospedaliera).

L'impiego inappropriato di antibiotici supera il 30% in tutte le condizioni cliniche studiate, a eccezione della bronchite acuta. In particolare, nel 2018 il 33,1% dei soggetti con diagnosi di affezioni virali delle prime vie respiratorie (influenza, raffreddore, laringotracheite acuta) ha ricevuto una prescrizione di antibiotico. L'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine e macrolidi, per il trattamento della faringite o tonsillite acuta, è avvenuto nel 30,9% dei soggetti con queste diagnosi. È opportuno tenere in considerazione che per alcuni di questi soggetti, in particolare quelli trattati con macrolidi, non è possibile affermare con certezza che il trattamento ricevuto fosse inappropriato, in quanto nell'indicatore misurato non è stata valutata la linea di trattamento (prima o seconda scelta). L'impiego inappropriato di cefalosporine iniettive o fluorochinoloni per il trattamento di bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO è stato pari al 29,8%. Da un confronto con i dati

dell'anno 2017 è possibile osservare come tutti i tassi d'inappropriatezza d'uso degli antibiotici siano in calo; per esempio, l'impiego inappropriato degli antibiotici per la bronchite acuta si è ridotto dal 32,9% del 2017 al 29,8% del 2018. Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud e nelle Isole, nella popolazione femminile e negli individui di età avanzata. Infine, la quota d'impiego inappropriato di fluorochinoloni in terapia di prima linea per la cistite non complicata è stata pari al 34,2% delle donne con età inferiore ai 65 anni, con stime maggiori nel Centro (36,8%), seguito dal Sud (34,3%) e dal Nord (32,6%) e con una diminuzione della quota di inappropriatezza dal 36,5% del 2017 al 34,2% del 2018. La prevalenza d'uso inappropriato di fluorochinoloni per tale patologia nelle donne di età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è risultata del 32,3% (Nord: 31,2%, Centro: 33,6%, Sud e Isole: 32,6%).

Confronto internazionale anno 2018

Al fine di effettuare un'analisi di confronto sul consumo degli antibiotici in Italia rispetto a quello registrato nei Paesi Europei (sia in ambito territoriale sia in quello ospedaliero), sono stati estratti i dati dal Report pubblicato nel 2019 dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)¹⁸.

Premesso che nel rapporto europeo il consumo territoriale include sia l'erogazione a carico del SSN sia gli acquisti a carico del cittadino, tale consumo in Italia è risultato pari a 19,5 DDD/1000 ab. *die* nel 2018 e si è mantenuto superiore rispetto a quello della media europea, pari a 18,4 DDD/1000 ab. *die*. La differenza rispetto alla media europea si è tuttavia ridotta notevolmente nell'ultimo quinquennio, passando dal 16,5% del 2014 al 6% del 2018. I Paesi europei con i consumi più bassi sono risultati Olanda ed Estonia (rispettivamente 8,9 e 10,2 DDD/1000 ab. *die*), mentre quelli con i consumi più elevati sono risultati Romania e Grecia (rispettivamente 25 e 32,4 DDD/1000 ab. *die*).

Nel quinquennio 2014-2018 è stato registrato in Europa un andamento stabile del consumo territoriale (variazione media annua -0,01%). I Paesi in cui è stata osservata una riduzione statisticamente significativa sono l'Austria (-2,9%), la Svezia (-2,6%), la Finlandia (-2,5%) e l'Italia (-2,2%). Un aumento dei consumi statisticamente significativo è stato invece rilevato in Islanda (+4,6%), in Lettonia (+2,3%) e in Bulgaria (+2,2%). In Italia, rispetto alla media europea, si è osservato un consumo territoriale maggiore di chinoloni (2,7 vs 1,5) e macrolidi (3,9 vs 3,0) e un consumo minore di tetracicline (0,5 vs 2,1).

Il consumo ospedaliero registrato in Italia (1,90 DDD/1000 ab. *die*) è allineato a quello della media europea (1,79 DDD/1000 ab. *die*). La variazione media annua, rilevata in Italia nel periodo 2014-2018, pari a +0,3%, non è statisticamente significativa ed è paragonabile a quella europea, pari a +0,2%. I Paesi in cui è stata osservata una riduzione statisticamente significativa sono la Finlandia (-3,1%) e il Lussemburgo (-2,5%). Un aumento dei consumi statisticamente significativo è invece stato rilevato a Malta (+7,2%), in Islanda (+4,2%), in Croazia (+3,7%) e nel Regno Unito (+3,6%).

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Take home messages

- Il consumo di antibiotici in Italia si è attestato a 21,4 DDD/1000 ab. *die* e, nonostante il trend in riduzione, è ancora superiore alla media europea. Per i consumi in ambito territoriale (assistenza convenzionata), si osserva una notevole varietà regionale – range da 8,9 della PA di Bolzano a 23,4 DDD/1000 ab. *die* della Campania (media nazionale 16,1 DDD) – con valori più elevati al Sud e nelle Isole e inferiori al Nord. Le differenze d'uso non riguardano solo il numero delle prescrizioni ma anche la tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole; spettro ampio vs ristretto).
- I fluorochinoloni rappresentano una classe di antibiotici di particolare rilevanza, sia per la capacità di indurre resistenza sia per il rischio di effetti indesiderati. Si osservano consumi ancora molto elevati anche nelle sottopopolazioni in cui il loro uso è spesso inappropriato (donne con età compresa tra 20 e 59 anni, trattate per infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o laddove vi è un particolare profilo di rischio associato (anziani con età ≥ 75 anni ad aumentato rischio di danni tendinei). È emersa una riduzione statisticamente significativa dell'utilizzo dei fluorochinoloni in regime di assistenza convenzionata a seguito della comunicazione EMA, intervenuta a novembre 2018.
- L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è l'antibiotico più utilizzato sia in ambito territoriale sia ospedaliero. I dati contenuti nel Rapporto suggeriscono un probabile sovra-utilizzo di questa associazione, laddove potrebbe essere indicata la sola amoxicillina, che ha uno spettro d'azione più selettivo e quindi un minor impatto sulle resistenze. Tale fenomeno è in contrasto con l'indicazione contenuta in molte linee guida, secondo la quale l'amoxicillina è considerata la terapia di prima scelta per il trattamento in ambito territoriale delle infezioni batteriche più frequenti in pediatria, quali la faringotonsillite streptococcica e l'otite media acuta.
- Nella popolazione pediatrica (0-13 anni) si osserva un picco di prevalenza d'uso di antibiotici del 50% nel primo anno di vita del bambino, senza differenze tra maschi e femmine. Questo valore si mantiene pressoché costante fino ai sei anni di età, sottolineando la necessità di porre una particolare attenzione all'uso degli antibiotici in questa fascia di popolazione.
- Una parte rilevante di prescrizioni potrebbe essere evitata. Ciò è suffragato dall'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni virali nei mesi freddi e dai più accentuati picchi di sindromi influenzali registrati in alcuni anni. Ciò viene anche confermato dai dati sull'appropriatezza prescrittiva della medicina generale. Considerando anche che la gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene su prescrizione del MMG o del PLS, questi ambiti dovrebbero rappresentare il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa categoria di farmaci e per l'implementazione di iniziative di informazione e formazione per migliorare l'appropriatezza prescrittiva.
- Il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero è in crescita nel triennio 2016-2018 e presenta un'ampia variabilità tra le diverse aree geografiche. Si riducono i consumi di fluorochinoloni anche in ambito ospedaliero, in particolare modo nelle Regioni del Centro. Dall'altro lato, si registra un rilevante incremento nei consumi dei carbapenemi, con le percentuali più elevate nelle Regioni del Nord.

Bibliografia

1. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017. Disponibile su: <https://bit.ly/36za35E> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
2. World Health Organization. No Time to Wait: securing the future from drug-resistant infections. Aprile 2019. Disponibile su: <https://bit.ly/2PGPWvH> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
3. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Anno 2017. Disponibile su: <https://bit.ly/35mg8lO> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
4. AIFA. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
5. World Health Organization. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization, 2019. (WHO/EMP/IAU/2019.11).
6. European Medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018), 16 November 2018. Disponibile su: <https://bit.ly/2t9P1w8> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
7. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea Guida Regionale, Marzo 2015. Disponibile su: <https://bit.ly/2YKcvDP> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
8. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multi-level design for healthcare decision support. *BMC Public Health* 2017; 17: 886.
9. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M; Antibiotic Collaborative Group. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 997-1005.
10. Piovani D, Clavenna A, Sequi M, et al.; PeFAB group. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 373-8.
11. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018. Disponibile su: <https://bit.ly/38yaa3n> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
12. Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, Di Mario S, Resi D. Progetto Bambini a Antibiotici [ProBA]. Regional Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. *BMC Pediatr* 2009; 9: 69.
13. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011; 96: 590-5.
14. Barbieri et al. 2019.
15. World Health Organization (WHO). 20th WHO Model List of Essential Medicines for Children 6th edition, March 2017. Disponibile su: <https://bit.ly/2YPRY0H> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
16. Nota Informativa Importante Concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio: Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2019. Disponibile su: <https://bit.ly/38z3guB> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibile su: <https://bit.ly/38yZ4Lx> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
18. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2016. Disponibile su: <https://bit.ly/2RPm0Am> (ultimo accesso 12 dicembre 2019).
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report 2017. Stockholm: ECDC, 2018.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Agnese Cangini e Dott. Francesco Trotta
Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica
e Rapporti con le Regioni
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone 181
00187 Roma
E-mail: acangini@aifa.gov.it
f.trotta@aifa.gov.it