



RETE CURE SICURE FVG



**REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA**

Il consumo di antibiotici in Friuli Venezia Giulia - 2018

27/11/2019

Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità

Redazione, coordinamento, verifica, disponibile on-line	
Redazione	Luca Arnoldo ASUI UD Sarah Samez DCSPSD - Servizio assistenza farmaceutica
Coordinamento	Barbara Lavia DCSPSD Paola Rossi DCSPSD - Servizio assistenza farmaceutica Luca Arnoldo ASUI UD
Verifica	Gruppo Risk Manager-Rete Cure Sicure FVG
Disponibile on-line	https://arcs.sanita.fvg.it/it/aree-tematiche/rete-cure-sicure-fvg/documenti-tecnici-per-professionisti-sanitari/

Indice

Metodi	pag. 4
Introduzione	pag. 6
Consumo ospedaliero nelle aziende del Friuli Venezia Giulia	pag. 9
Consumo territoriale nelle aziende del Friuli Venezia Giulia	pag. 17
Monitoraggio delle sospette reazioni avverse (ADR)	pag. 22
Bibliografia	pag. 26

Metodi

Il seguente documento riporta i dati regionali di consumo degli antibiotici sia a livello ospedaliero che territoriale.

Per consumo si è intesa la quantità di farmaco prescritto, calcolato per classi di antibiotici secondo la classificazione ATC ed espresso secondo Defined Daily Dose (DDD).

I dati riguardanti le giornate di ricovero ordinario e la popolazione residente sono stati forniti dal Servizio Programmazione Attuativa della Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità. Sono stati considerate le giornate di ricovero in regime ordinario escludendo i reparti di pediatria, neonatologia e nido.

I dati sui consumi sono stati forniti dal Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità:

- per la parte ospedaliera sono stati inclusi tutti i consumi ospedalieri (esclusi quelli provenienti dai reparti di pediatria, neonatologia e nido ed i consumi forniti in distribuzione diretta);
- per la parte territoriale sono stati inclusi tutti i consumi dei farmaci erogati dalle cinque aziende pubbliche (AAS2, AAS3, AAS5; ASUI Trieste e ASUI Udine) ad esclusione dei precedenti;
- per consumo complessivo (territoriale+ospedaliero) si è tenuto conto di tutti i consumi, senza nessuna restrizione.

Le unità di misura con cui sono espressi i consumi sono le seguenti:

- il consumo ospedaliero in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria =

$$\frac{\text{numero totale di DDD consumate nell'anno}}{\text{numero di giornate di degenza ordinaria nell'anno indice}} \times 100$$

- il consumo territoriale in DDD x 1.000 abitanti (ab.) die =

$$\frac{\text{numero totale di DDD consumate nell'anno}}{\text{numero di abitanti} \times 365} \times 1.000$$

Per rendere agevole il confronto con i dati europei ed italiani forniti dall'Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) gestito dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) i dati ospedalieri sono stati standardizzati come:

$$\frac{\text{numero totale di DDD consumate nell'anno}}{\text{numero di abitanti} \times 365} \times 1.000$$

I dati relativi alle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) relative alla classe ATC J01 (anti-batterici per uso sistemico) e inserite nella rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono stati forniti dal Centro Regionale di Farmacovigilanza. Per l'estrazione e l'analisi dei dati è stato utilizzato l'applicativo web VigiSegn, che viene alimentato direttamente dalla RNF. Le segnalazioni prese in considerazione riguardano la Regione Friuli Venezia Giulia e comprendono le sospette reazioni avverse da farmaco ad esclusione di quelle provenienti dalla letteratura.

Il grado di severità di una reazione avversa è stato valutato secondo la normativa vigente che per considerare una ADR come grave deve soddisfare una delle seguenti condizioni:

- ha provocato decesso,
- ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa,
- ha provocato invalidità grave o permanente,
- ha messo in pericolo di vita,
- ha provocato anomalie congenite/deficit nel neonato,
- ha provocato altra condizione clinicamente rilevante (IME - Important Medically Event).

Per valutare il nesso di causalità tra farmaco e ADR è stato utilizzato l'algoritmo di Naranjo, ovvero una serie di domande, a cui è assegnato un punteggio prefissato che vanno a contribuire alla determinazione del valore cumulativo (somma) a cui è associato un parametro di causalità (dubbio, possibile, probabile, molto probabile). L'algoritmo di Naranjo corrisponde ad una scala di probabilità, in cui più alto è il punteggio, maggiore sarà la probabilità che la reazione avversa sia collegata al farmaco.

La descrizione della tipologia di reazione è effettuata per MedDRA SOC (*System Organ Class*, Classificazione Sistemica Organica) del dizionario MedDRA, in modo da consentire una maggiore comprensibilità.

Introduzione

Il consumo di antibiotici in Friuli Venezia Giulia (FVG) nel 2018 si è attestato **complessivamente** a 19,2 DDD x 1.000 abitanti die in relazione a una media EU/EEA nel 2018 di 20,1 e un dato italiano di 21,4 (ECDC).

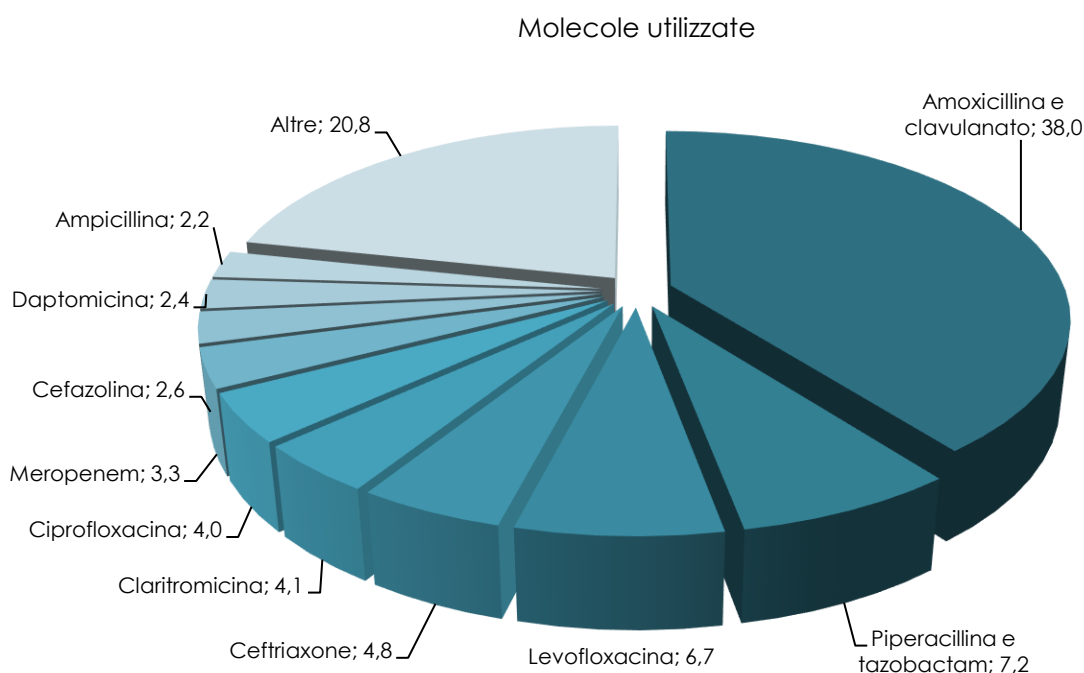
Per quanto concerne il consumo **ospedaliero** si sono utilizzate 96,1 DDD x 100 giornate di ricovero ordinario nel 2018 rispetto alle 96,5 consumate nel 2017. Se standardizzato x 1.000 abitanti die il risultato del 2018 si attesta a 2,07 DDD in relazione a un dato EU/EEA e italiano del 2018 di 1,79 e 1,90 rispettivamente. La Tabella 1 sintetizza, per singola classe e per alcune sottoclassi ATC, la variazione in FVG su base annua; il consumo totale della classe di questi farmaci (J01) in queste strutture si è ridotto nel 2018 dell'0,5%.

Tabella 1. Variazione su base annua del consumo di antibiotici ospedaliero stratificato per classe ATC.

Classe ATC	DDD x 100 giornate di ricovero ordinario		Variazione ±%
	Anno 2017	Anno 2018	
J01A - Tetracicline	1,29	1,20	- 7,0%
J01B - Amfenicoli	0,01	0,01	-
J01C - Antibatterici beta-lattamici, penicilline	51,04	51,46	+ 0,8%
J01D - Altri antibatterici beta-lattamici, di cui:	13,75	14,53	+ 5,7%
<i>J01DB - Cefalosporine di 1° gen.</i>	2,70	2,75	+ 1,9%
<i>J01DC - Cefalosporine di 2° gen.</i>	0,40	0,47	+ 17,5%
<i>J01DB - Cefalosporine di 3° gen.</i>	6,91	7,22	+ 4,5%
<i>J01DH - Carbapenemi</i>	3,49	3,64	+ 4,3%
J01E - Sulfonamidi e trimetoprim	1,64	1,74	+ 6,1%
J01F - Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	7,65	6,77	- 11,5%
J01G - Antibatterici aminoglicosidici	1,32	1,17	- 11,4%
J01M - Antibatterici chinolonici	12,30	11,07	- 10,0%
J01X - Altri antibatterici, di cui:	7,55	8,16	+ 8,1%
<i>J01XA - Glicopeptidi</i>	2,15	2,15	-
<i>J01XB - Polimixine</i>	0,30	0,25	- 16,7%
J01 - Antibiotici	96,55	96,11	- 0,5%

Le tipologia di molecole più utilizzate a livello ospedaliero nel 2018 sono raffigurate in Figura 1.

Figura 1. Molecole più utilizzate negli ospedali nel 2018 espresse in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.



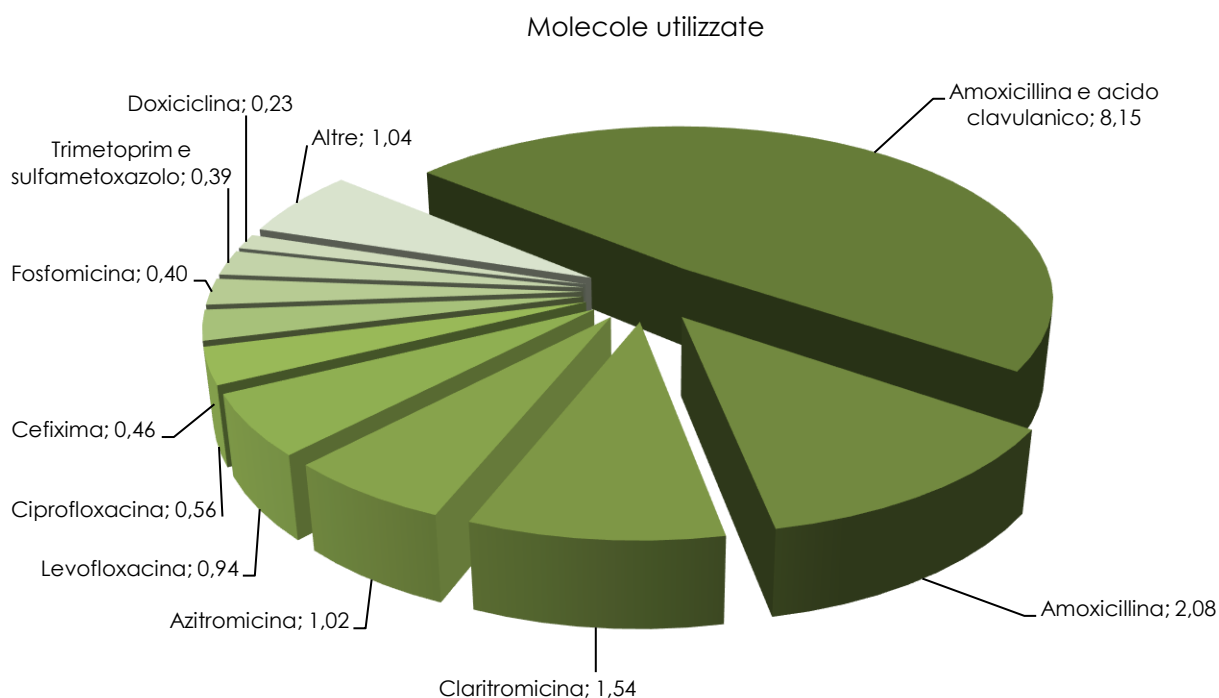
Il consumo a livello **territoriale** si è attestato nel 2018 a 16,8 DDD x 1.000 abitanti die in rapporto ad un dato nel 2018 di 18,4 in EU/EEA e 19,5 in Italia (ECDC). Vi è stata una diminuzione su base annua del 1,1% rispetto al valore di 17,0 DDD x 1.000 abitanti die del 2017. La Tabella 2 mostra i dati della variazione stratificati per classe ATC.

Tabella 2. Variazione su base annua del consumo di antibiotici territoriale stratificato per classe ATC.

Classe ATC	DDD x 1.000 abitanti die		Variazione ±%
	Anno 2017	Anno 2018	
J01A - Tetracicline	0,39	0,41	+ 5,1%
J01C - Antibatterici beta-lattamici, penicilline, di cui:	10,17	10,27	+ 1,0%
<i>J01CR – Associazioni di penicilline, incl. inibitori</i>	8,03	8,16	+ 1,6%
<i>J01CA - Penicilline ad ampio spettro</i>	2,12	2,10	- 0,9%
J01D - Altri antibatterici beta-lattamici	1,07	0,98	- 8,4%
J01E - Sulfonamidi e trimetoprim	0,36	0,39	+ 8,3%
J01F - Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	2,73	2,65	- 2,9%
J01G - Antibatterici aminoglicosidici	0,018	0,017	- 5,6%
J01M - Antibatterici chinolonici	1,87	1,67	- 10,7%
J01X - Altri antibatterici	0,40	0,43	+ 7,5%
J01 - Antibiotici	17,00	16,82	- 1,1%

Le tipologia di molecole più utilizzate a livello territoriale è mostrata in Figura 2.

Figura 2. Molecole più utilizzate nel territorio nel 2018 espresse in DDD x 1.000 abitanti die.



Le Figure dalla 3 alla 18 mostrano il consumo complessivo di J01 (Figura 3) e delle singole classi e sottoclassi ATC (Figura 4-17) nelle strutture ospedaliere (presidi ospedalieri-P.O., Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico-IRCCS, e Istituto di Medicina Fisica e Riabilitazione-IMFR), mentre le Figure dalla 18 alla 26 presentano l'utilizzo nel territorio degli antibiotici stratificato per azienda. La Figura 18 riporta il consumo complessivo (J01) e le successive (Figure 19-26) le singole classi ATC.

Consumo ospedaliero nelle aziende del Friuli Venezia Giulia

Figura 3. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) complessivo di Antibiotici-J01 espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

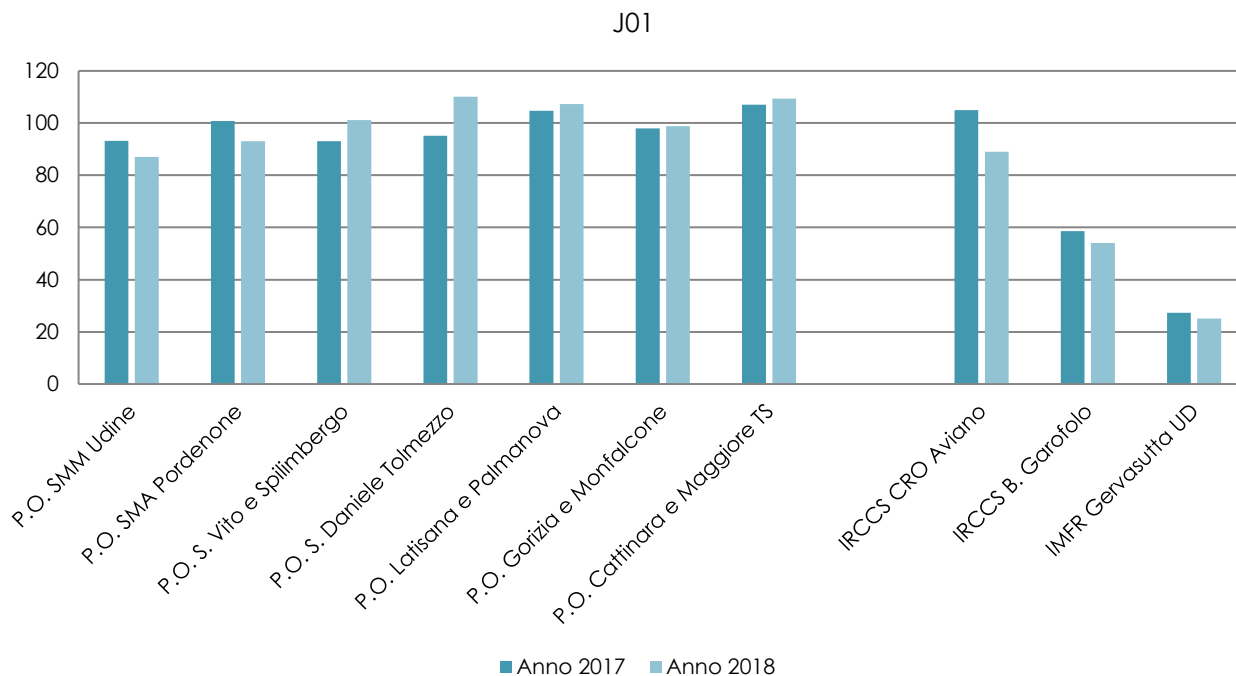


Figura 4. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Tetraciline-J01A (es. doxaciclina, minociclina, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

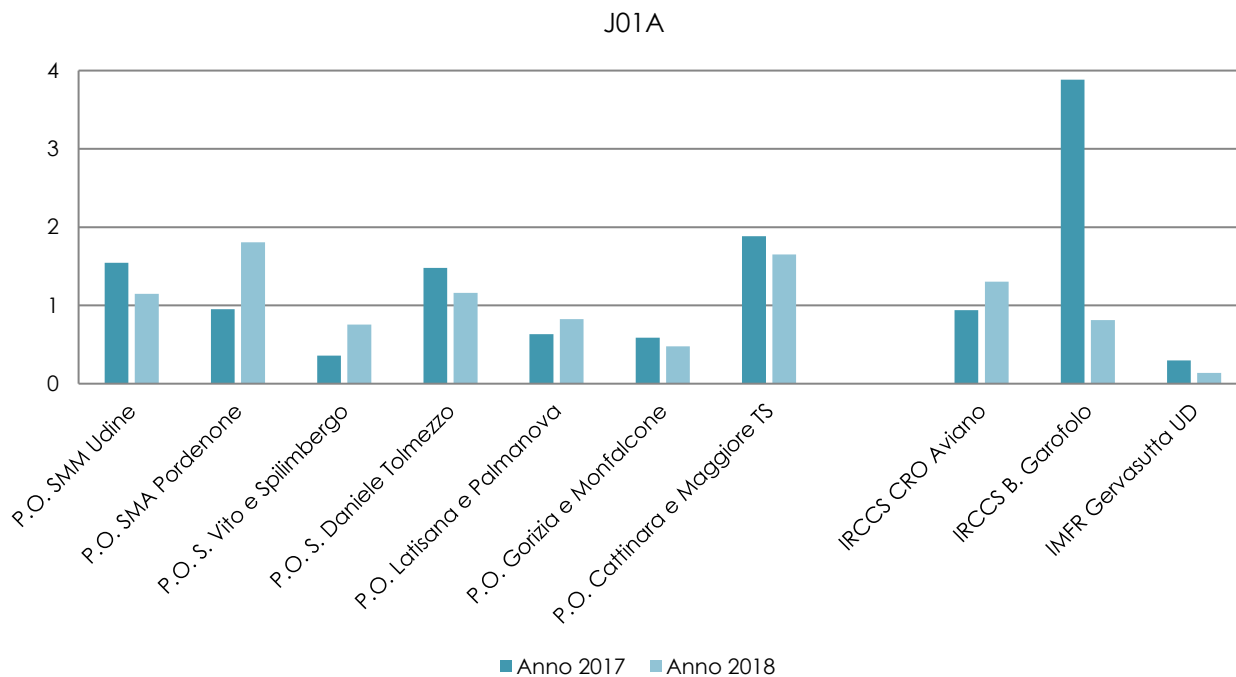


Figura 5. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Beta-lattamici, penicilline-J01C (es. ampicillina, amoxicillina, piperacillina, etc. incluse combinazioni con inibitori enzimatici) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

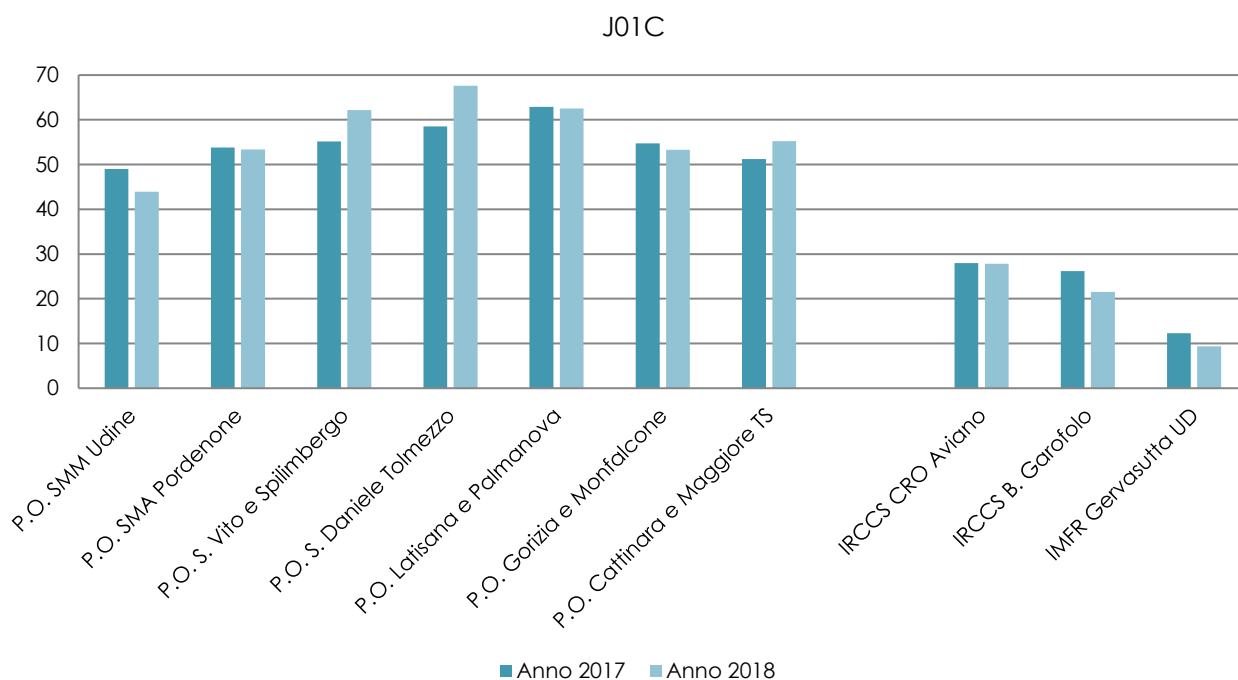


Figura 6. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Altri beta-lattamici-J01D espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

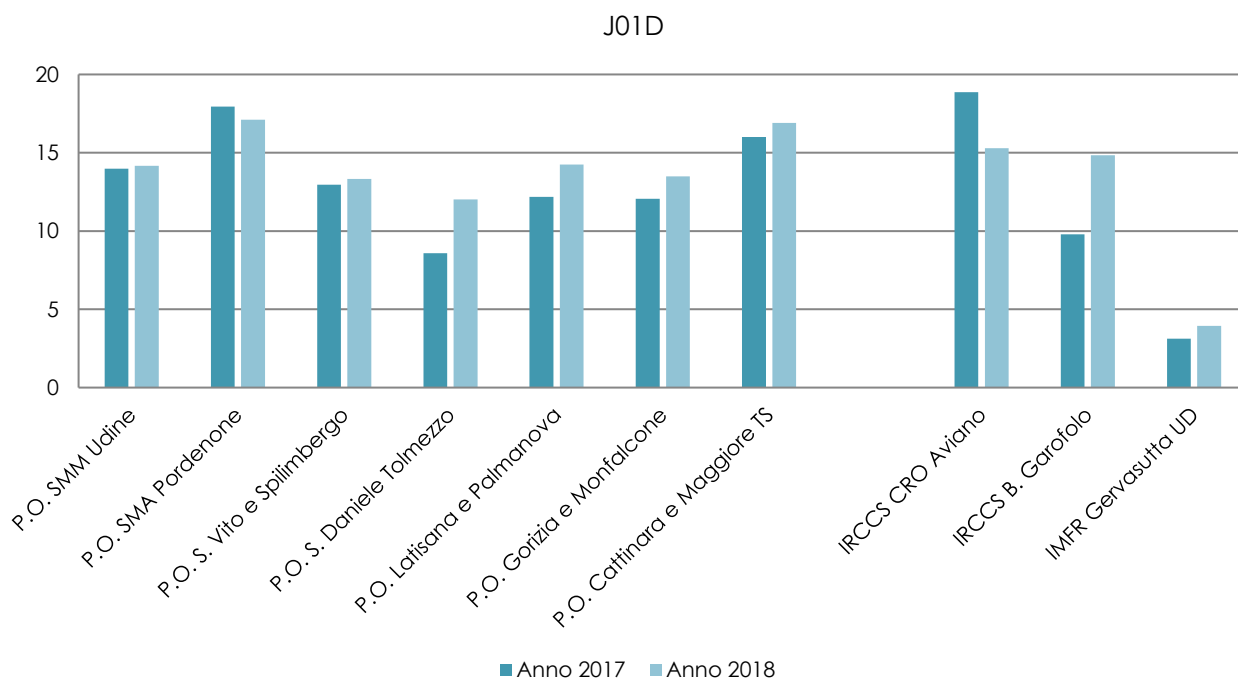


Figura 7. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Cefalosporine di 1° generazione-J01DB (es. cefazolina, etc) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

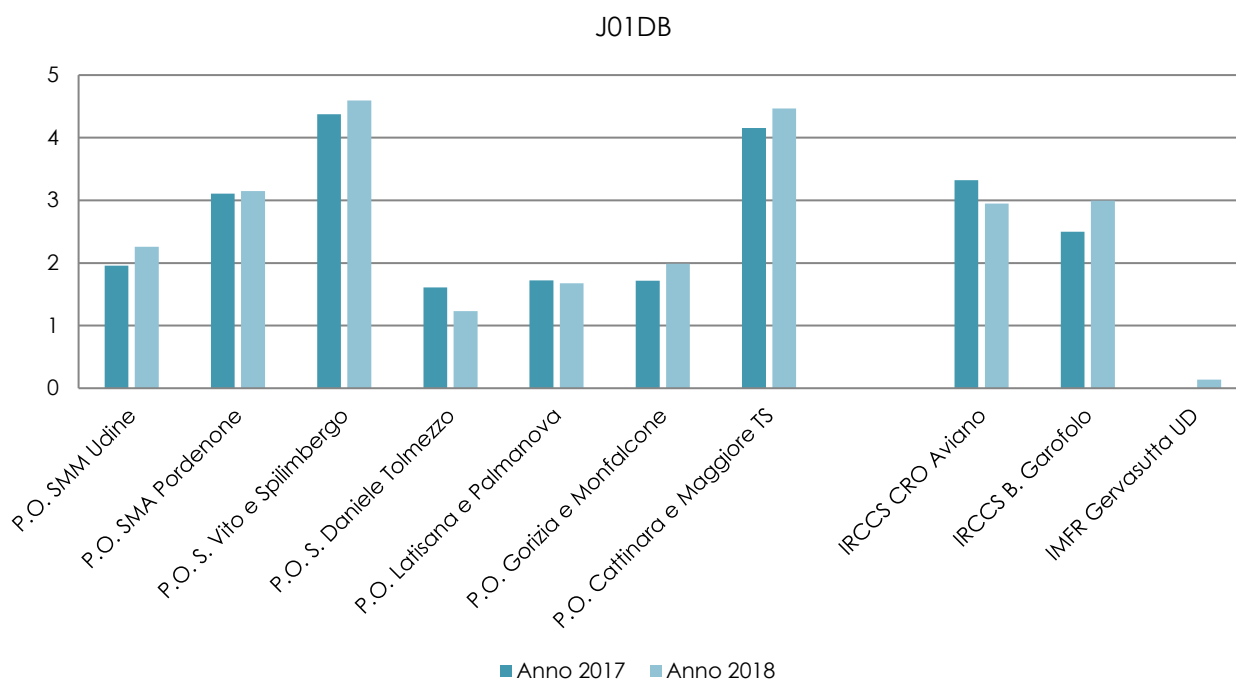


Figura 8. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Cefalosporine di 2° generazione-J01DC (es. cefoxitina, cefuroxima, etc) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

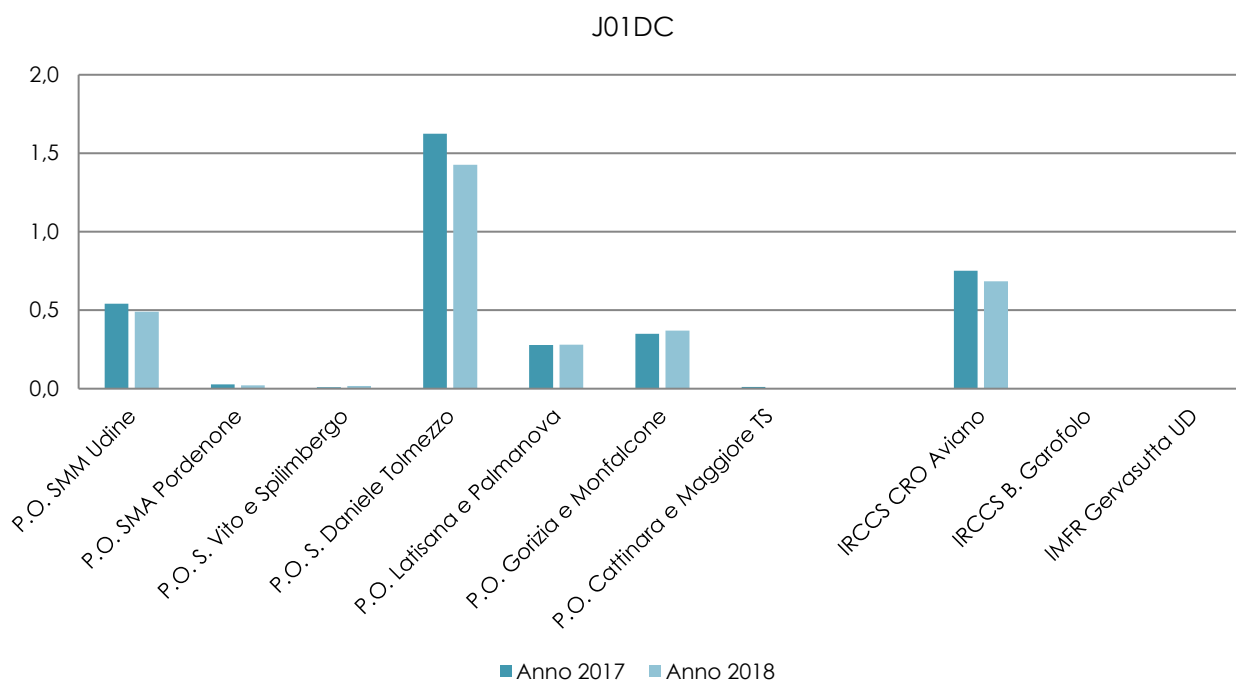


Figura 9. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Cefalosporine di 3° generazione-J01DD (es. ceftriaxone, cefotaxima, ceftazidima, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

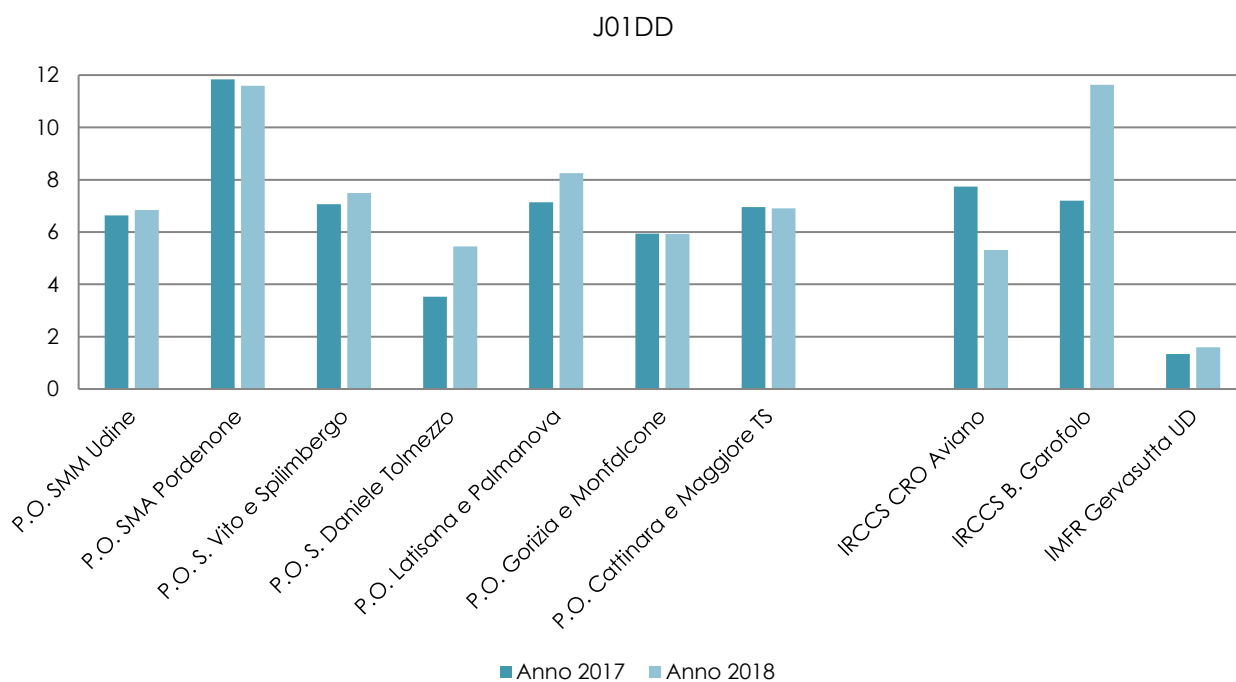


Figura 10. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Carbapenemi-J01DH (es. meropenem, ertapenem, imipenem etc. incluse combinazioni con inibitori enzimatici) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

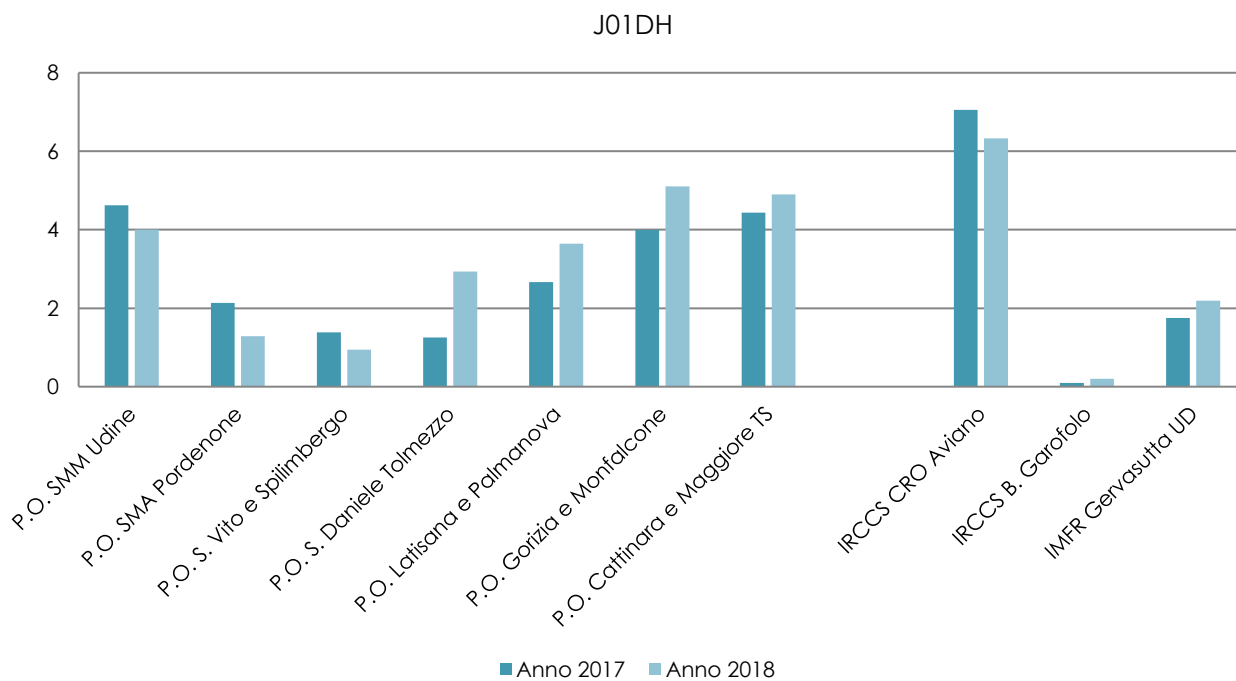


Figura 11. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Sulfonamidi e trimetoprim-J01E espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

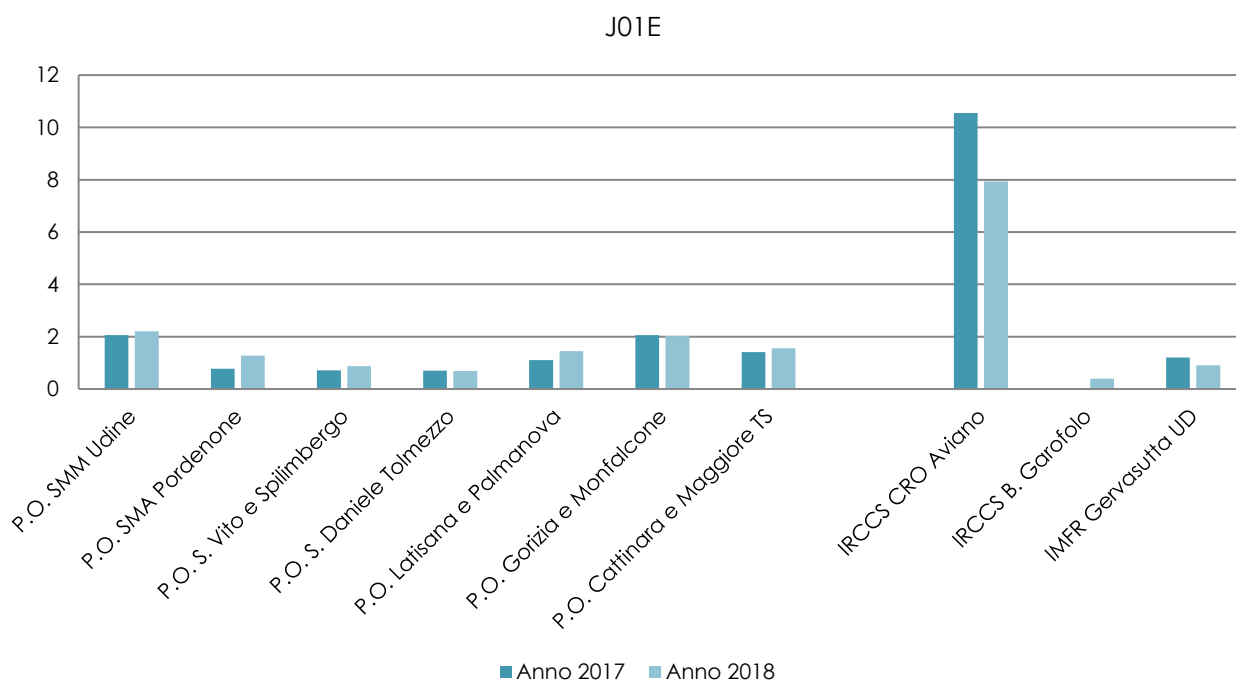


Figura 12. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Macrolidi, lincosamidi e streptogramine-J01F (es. claritromicina, eritromicina, clindamicina, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

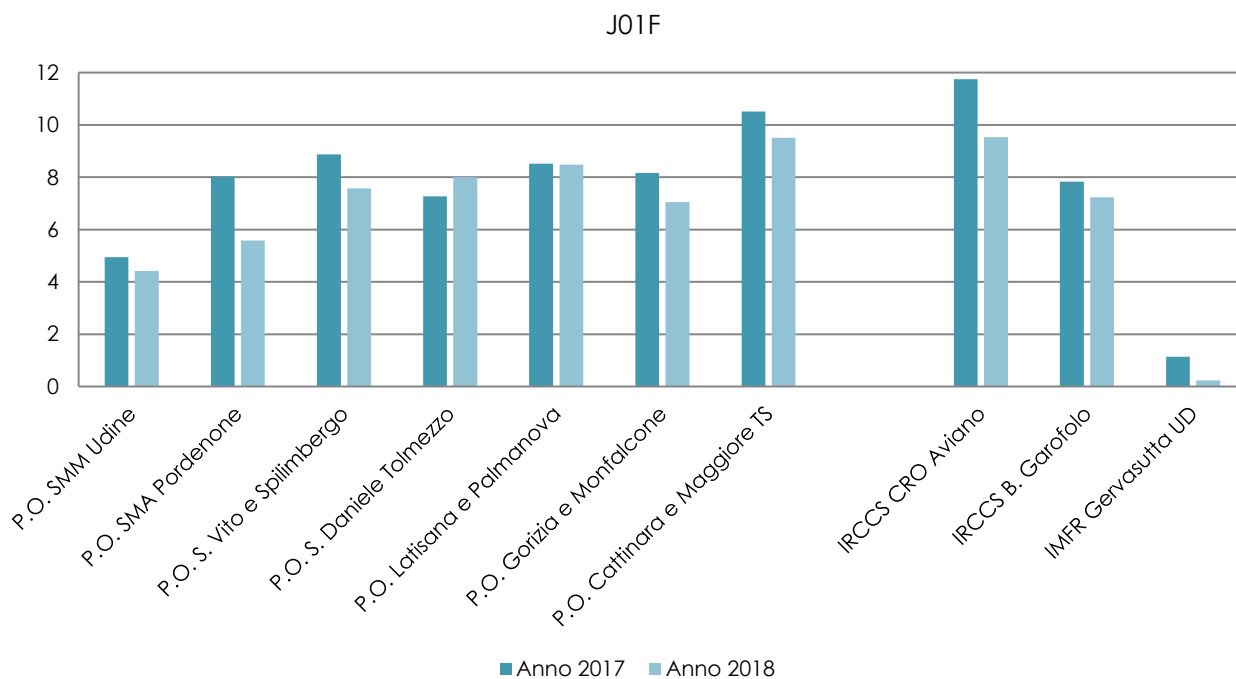


Figura 13. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Aminoglicosidi-J01G (es. amikacina, gentamicina, streptomina, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

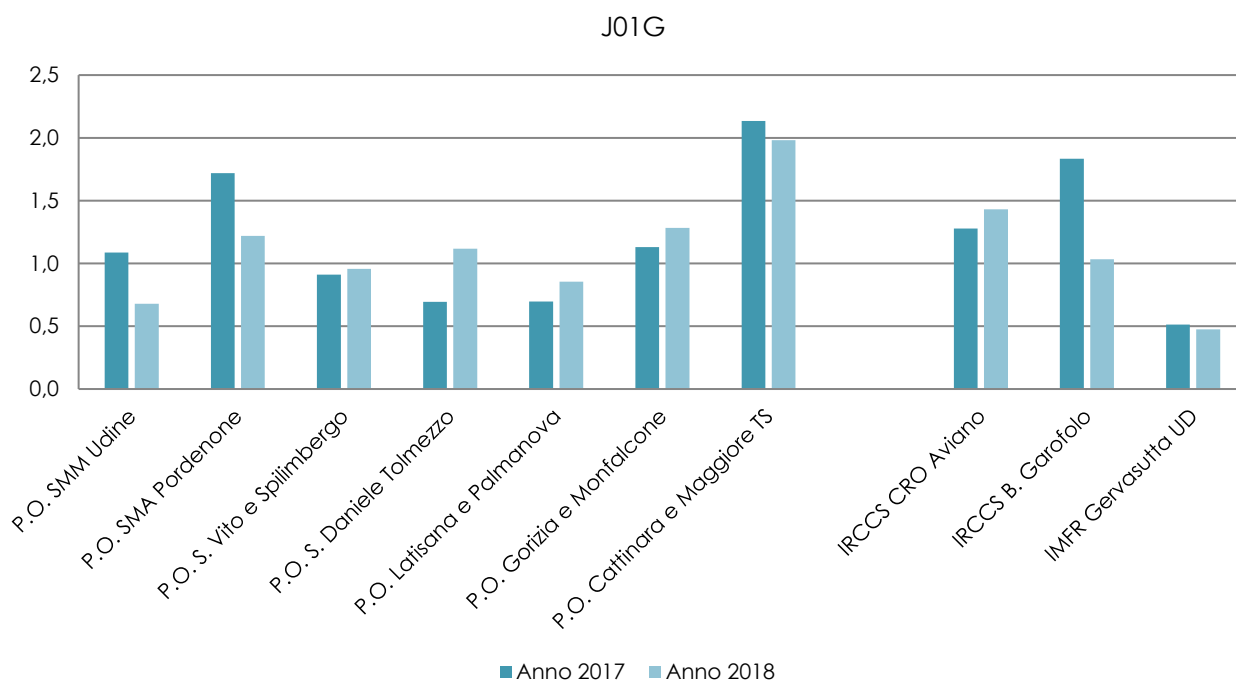


Figura 14. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Antibatteri chinolonici-J01M (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza.

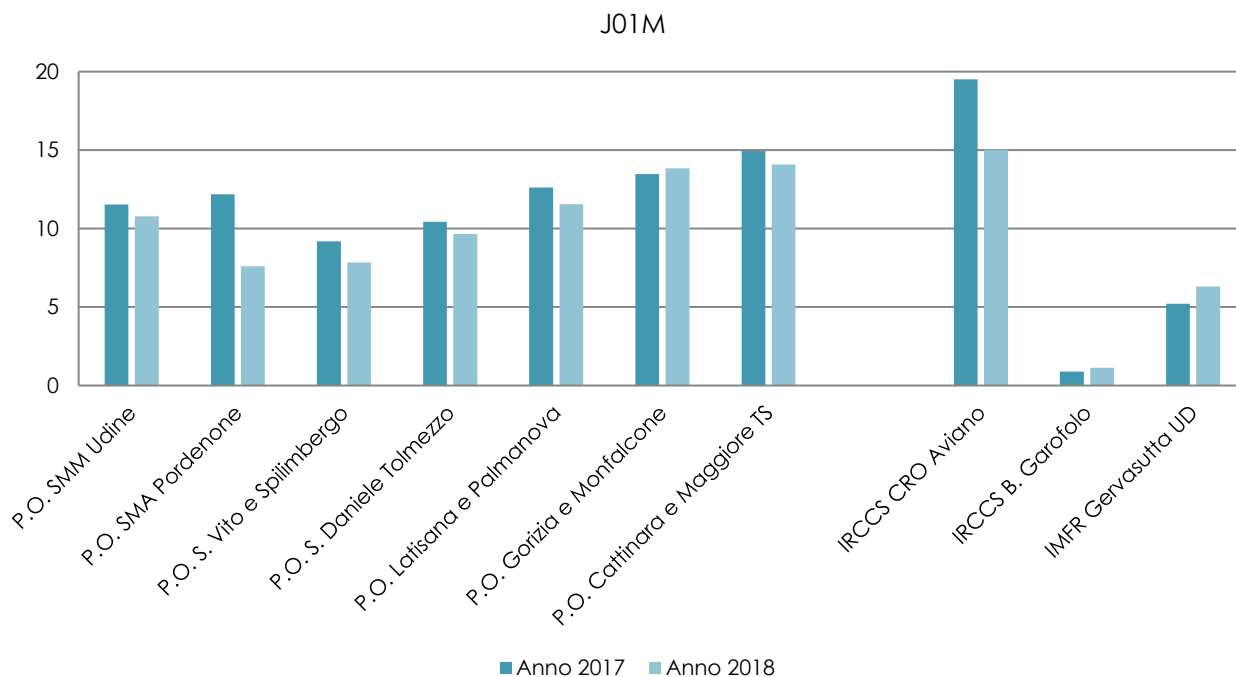


Figura 15. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Altri antibatterici-J01X (es. vancomicina, teicoplanina, colistina, metronidazolo, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

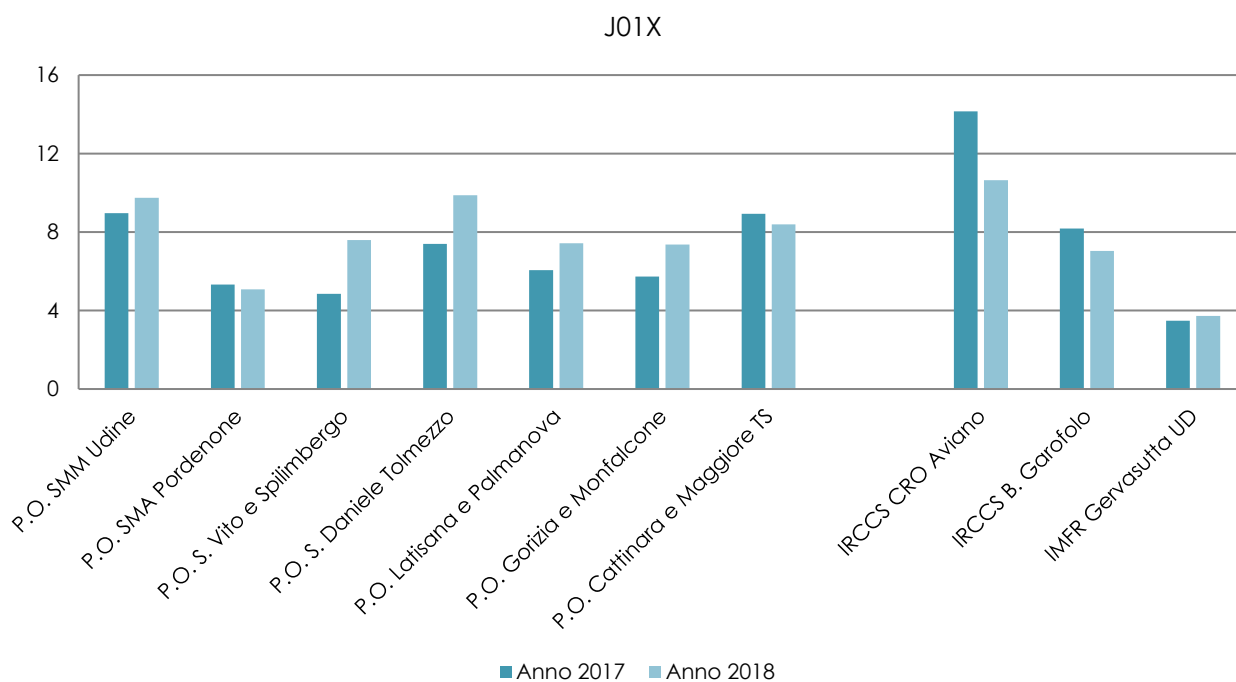


Figura 16. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Glicopeptidi-J01XA (es. vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.

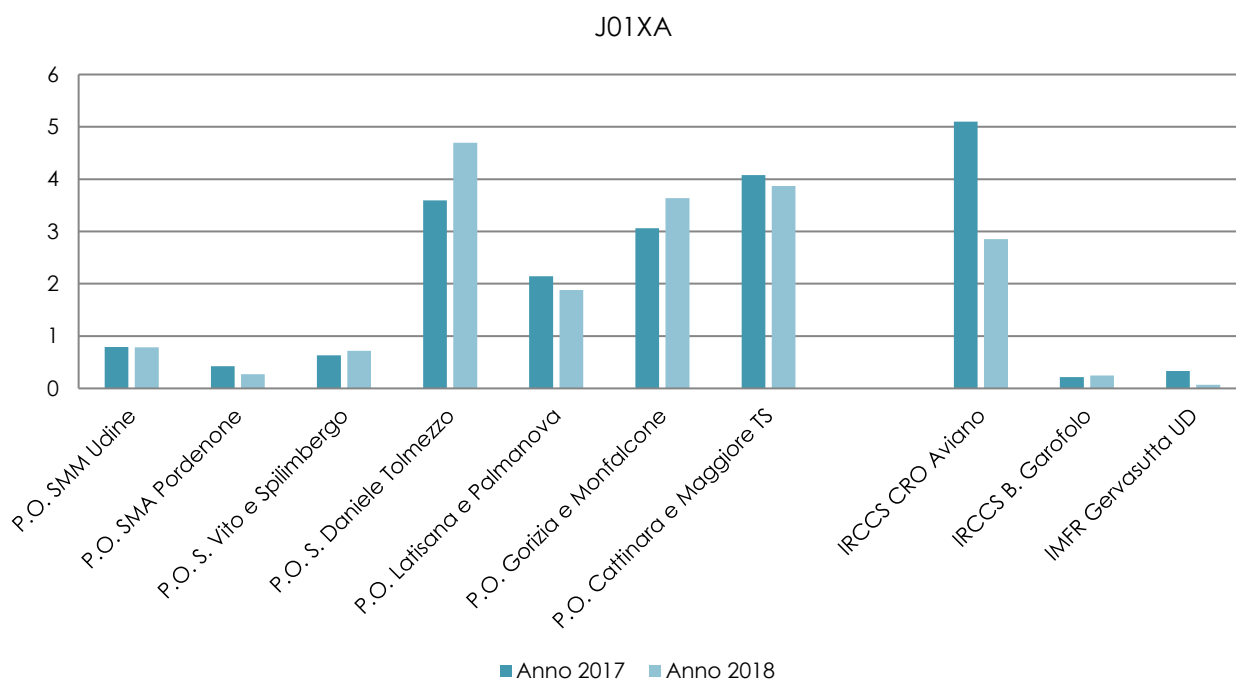
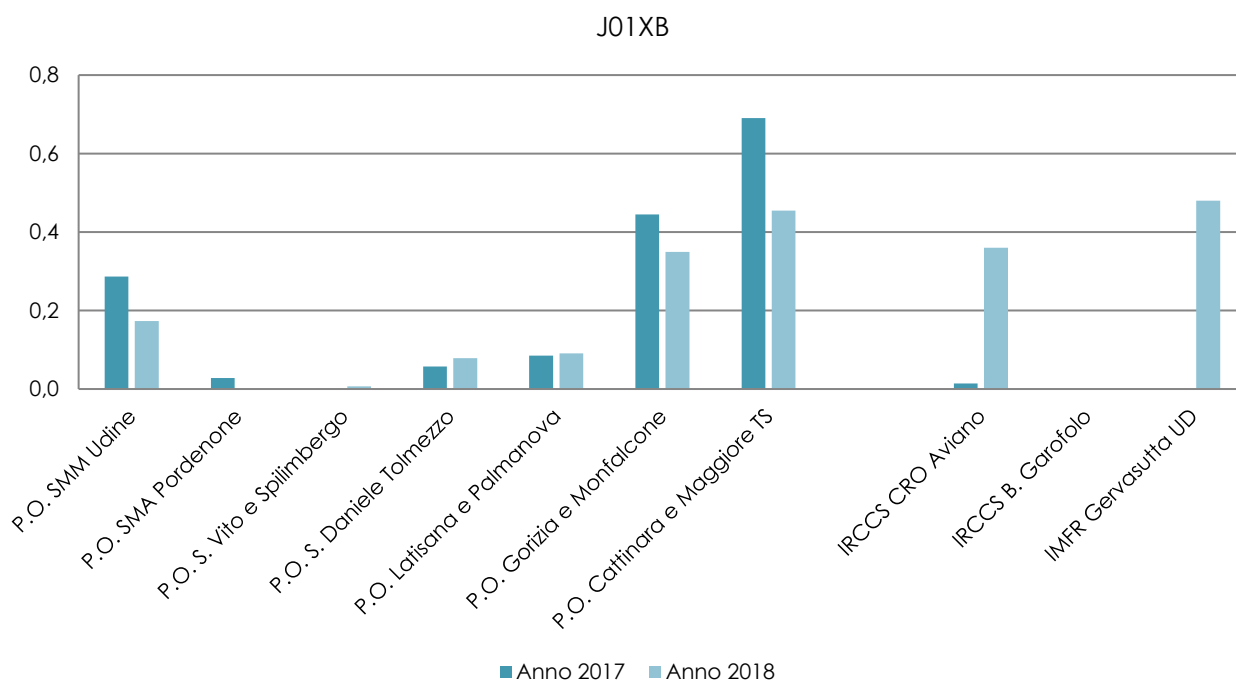


Figura 17. Consumo ospedaliero regionale (2017-2018) di Polimixine-J01XB (es. colistina, etc.) espresso in DDD x 100 giornate di degenza ordinaria.



Consumo territoriale nelle aziende del Friuli Venezia Giulia

Figura 18. Consumo territoriale regionale (2017-2018) complessivo di Antibiotici-J01 espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

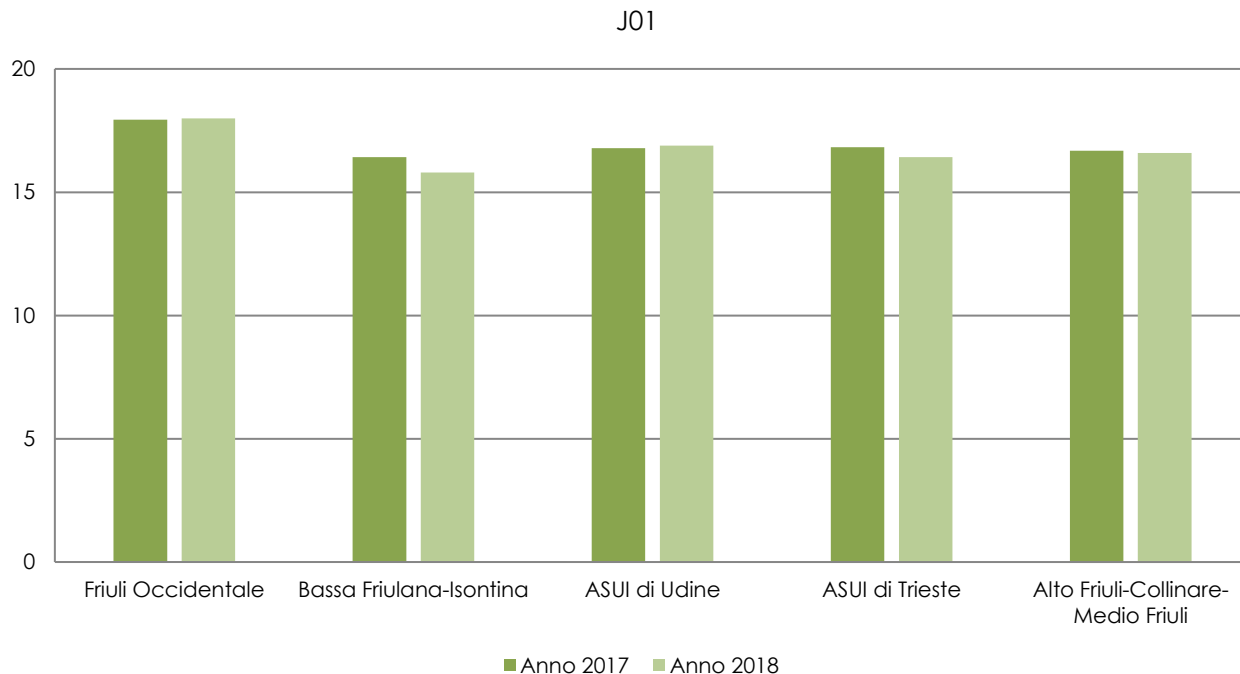


Figura 19. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Tetraciline-J01A (es. doxaciclina, minociclina, etc.) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

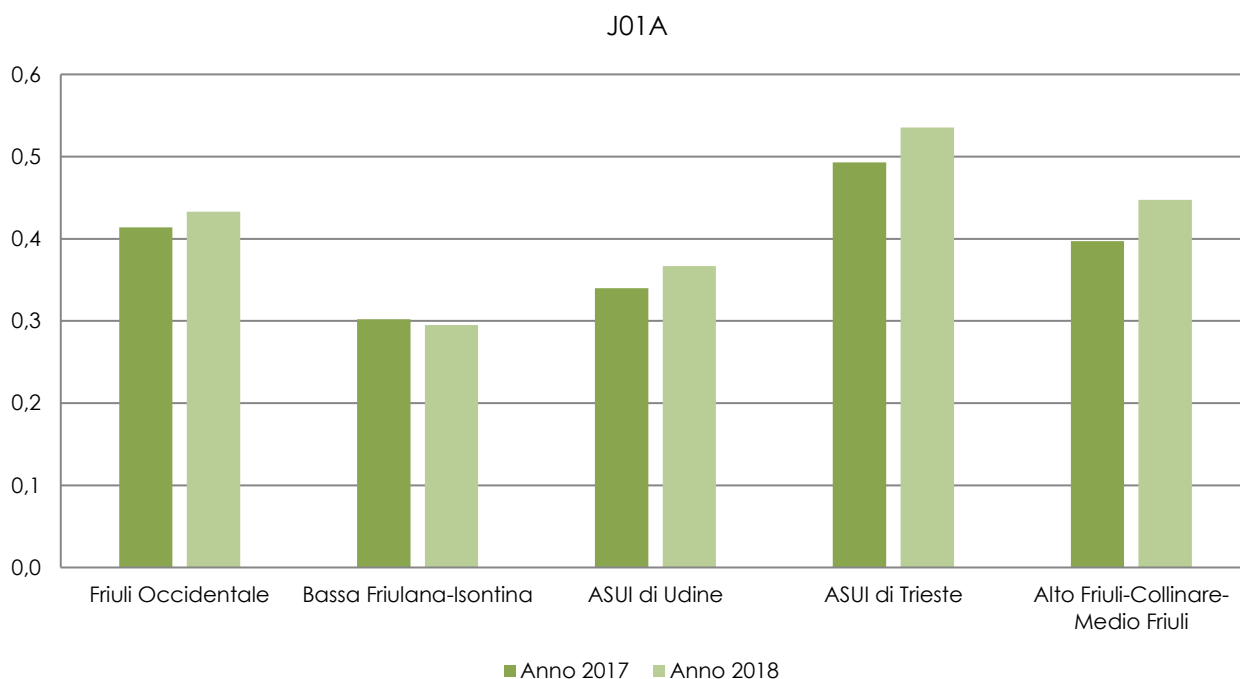


Figura 20. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Beta-lattamici, penicilline-J01C (es. ampicillina, amoxicillina, etc. incluse combinazioni con inibitori enzimatici) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

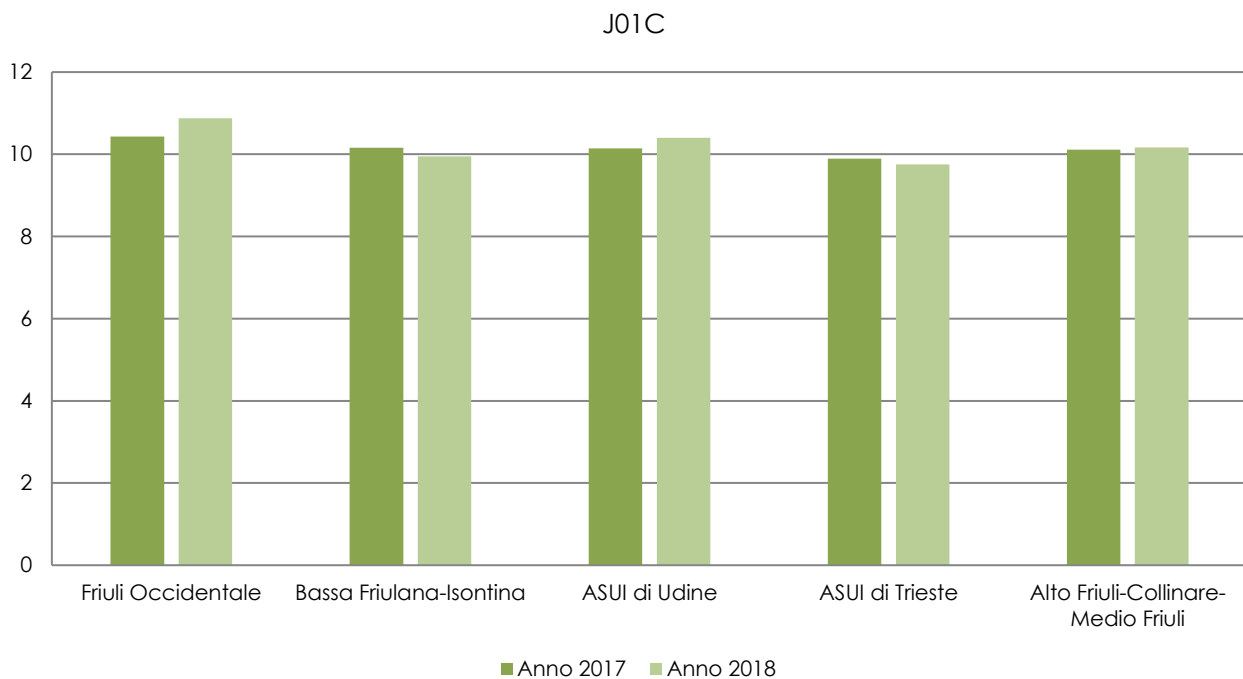


Figura 21. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Altri beta-lattamici-J01D (es. cefalosporine, carbapenemi, monobattami, etc.) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

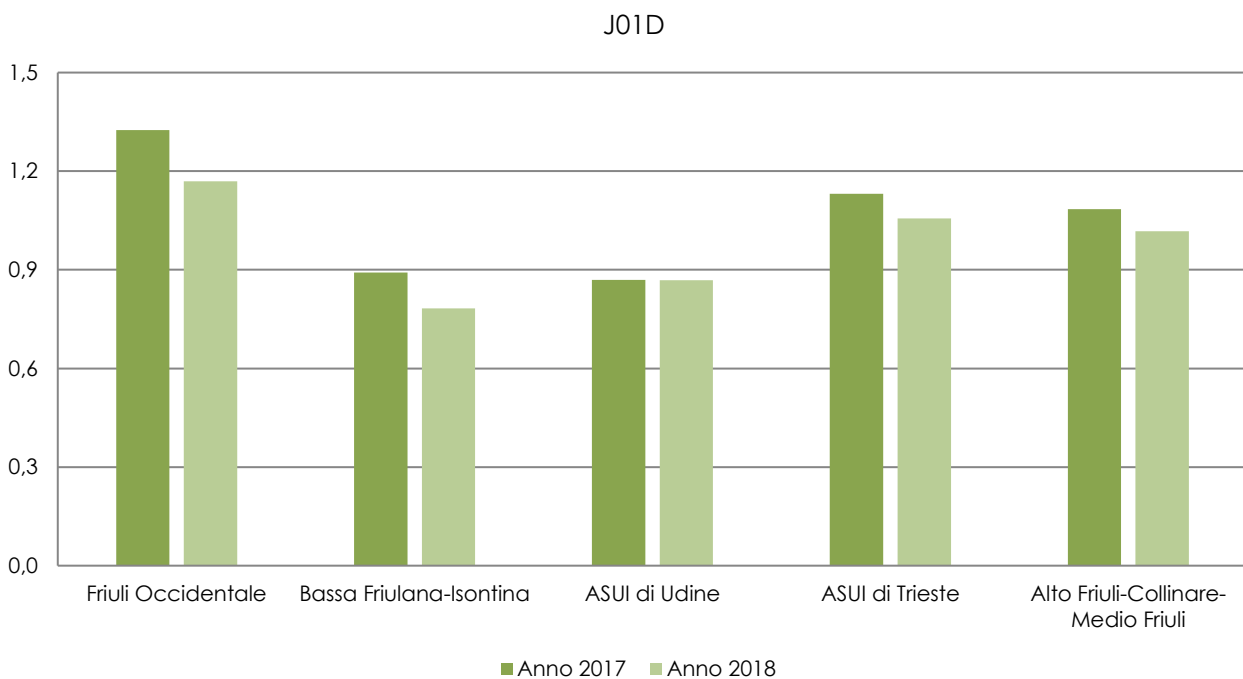


Figura 22. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Sulfonamidi e trimetoprim-J01E espresso in DDD x 1.000 abitanti die.



Figura 23. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Macrolidi, lincosamidi e steptogramine-J01F (es. eritromicina, spiramicina, clindamicina, etc.) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

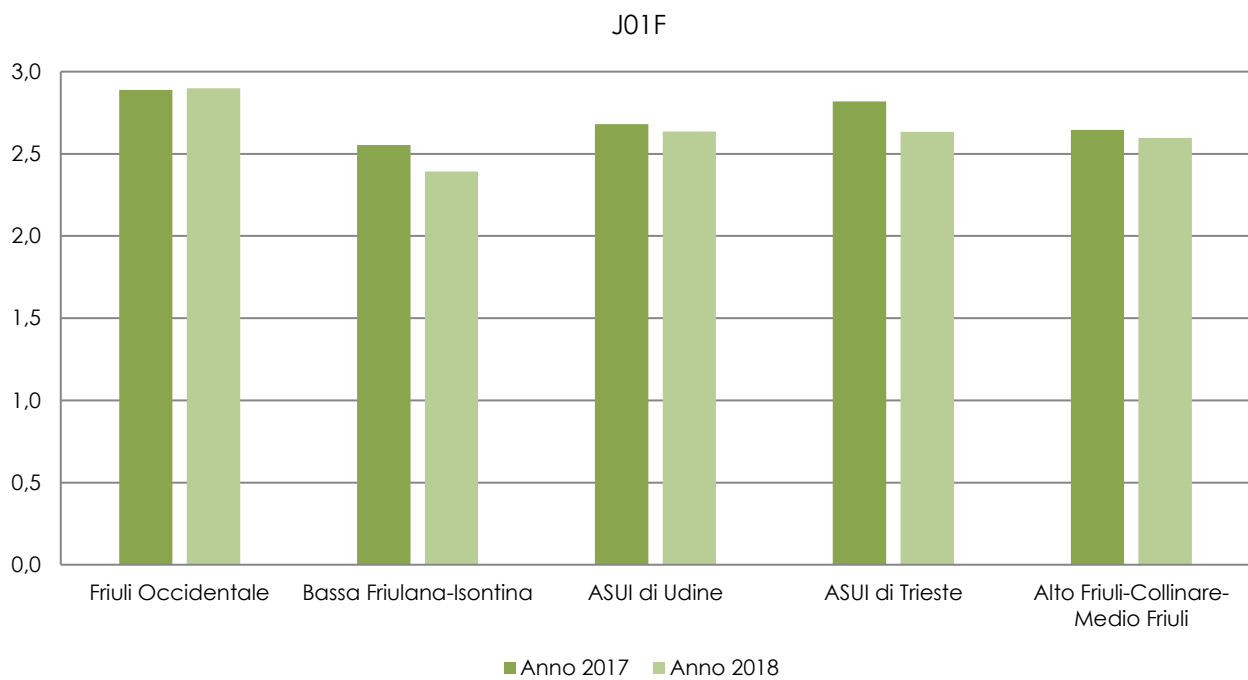


Figura 24. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Aminoglicosidi-J01G (es. neomicina, gentamicina, etc.) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

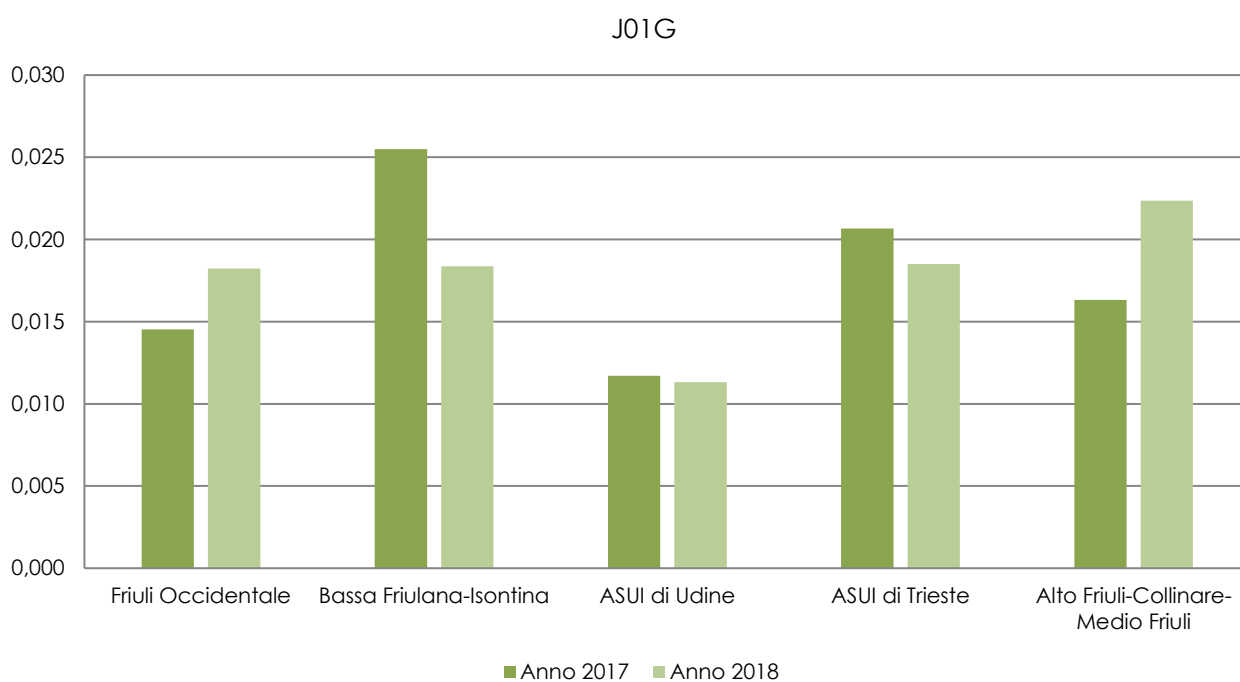


Figura 25. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Chinoloni-J01M (es. levofloxacina, ciprofloxacina, etc.) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.

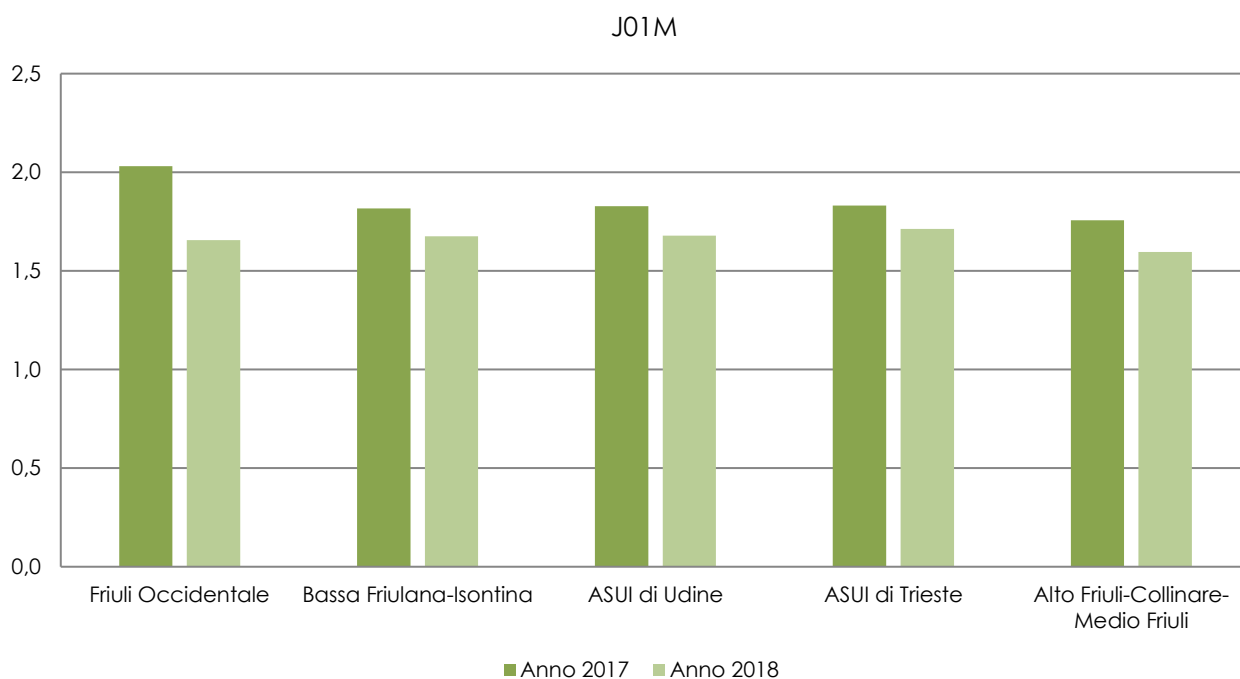
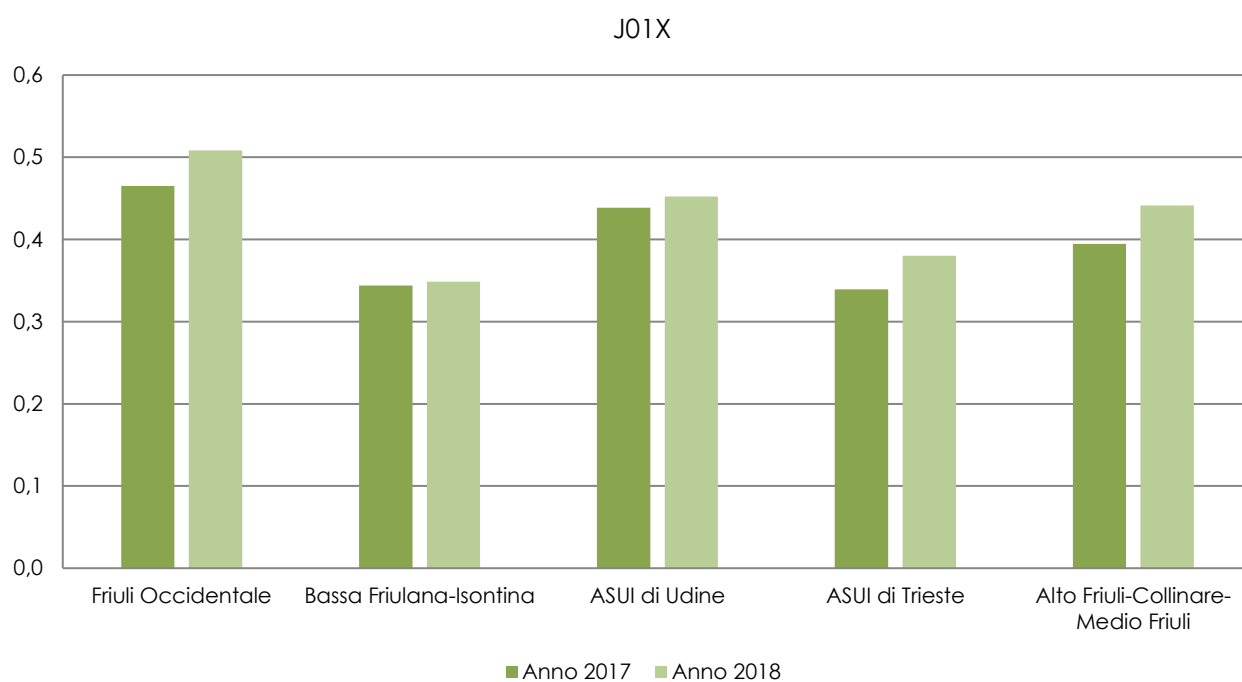


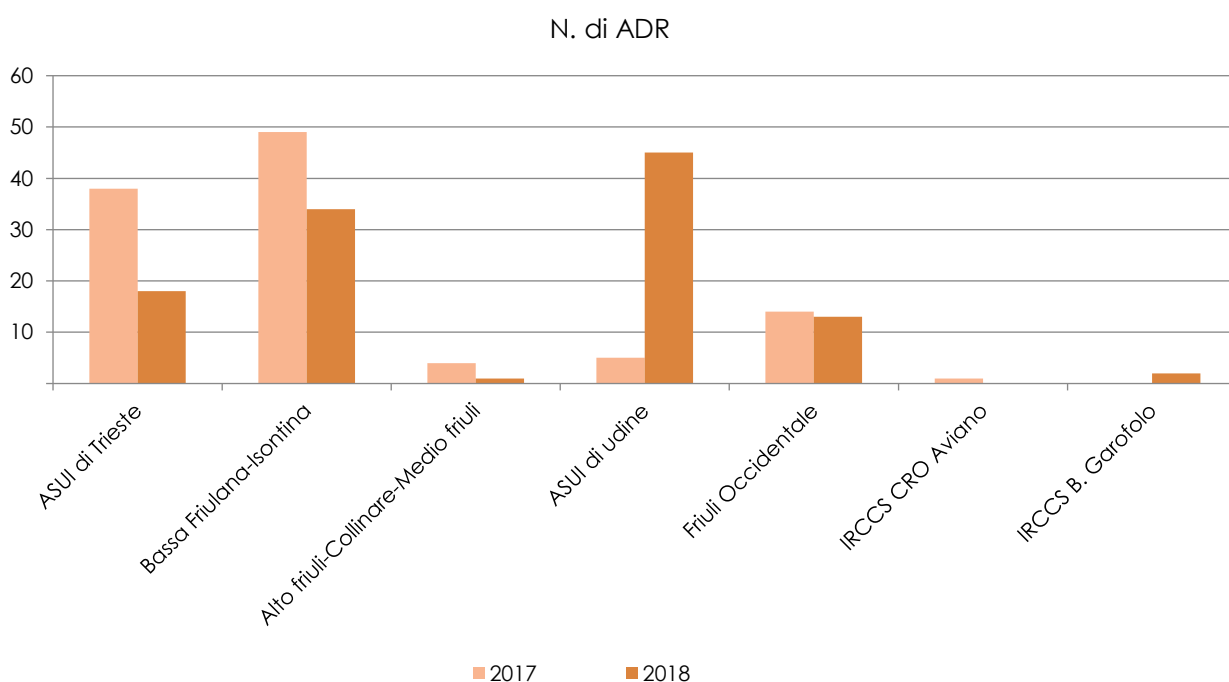
Figura 26. Consumo territoriale regionale (2017-2018) di Altri antibatterici-J01X (es. fosfomicina, etc.) espresso in DDD x 1.000 abitanti die.



Monitoraggio delle sospette reazioni avverse (ADR)

Nel corso del 2018 sono state segnalate complessivamente 113 segnalazioni di sospetta ADR da antibiotici per uso sistemico (ATC J01) rispetto alle 111 del 2017. La Figura 27 illustra il dato relativo al numero di segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di farmacovigilanza nel 2017 e nel 2018, stratificato per Ente.

Figura 27. Distribuzione del numero di segnalazioni nelle aziende sanitarie delle sospette reazioni avverse da farmaci appartenenti alla classe ATC J01 segnalate negli anni 2017 (n. 111) e 2018 (n. 113) in FVG.



Nella Tabella 3 è illustrata la distribuzione delle segnalazioni sospette del FVG da farmaci antibiotici per uso sistemico (ATC J01), suddivisa per classe ATC e per singolo principio attivo.

Tabella 3. Segnalazioni (n. 113) da farmaci antibiotici dell'anno 2018 stratificate per classe ATC (%) e per tipologia di molecola.

Classe ATC	% classe ATC	Principio Attivo	Numero di casi
J01A-Tetracicline	3%	Minociclina	2
		Tigeciclina	1
J01C-Antibatterici beta-lattamici, penicilline	59%	Amoxicillina/acido clavulanico	58
		Piperacillina/tazobactam	6
		Amoxicillina	1
		Ampicillina/sulbactam	1
		Oxacillina	1
J01D-Altri antibatterici beta-lattamici	19%	Ceftriaxone	10
		Ceftolozano/tazobactam	4
		Cefixima	2
		Cefotaxima	2
		Ceftazidima	1
		Cefuroxima	1
		Meropenem	1
J01E-Sulfonamidi e trimetoprim	6%	Trimetoprim/sulfametoxazolo	7
J01G-Antibatterici aminoglicosidi	1%	Gentamicina	1
J01M-Antibatterici chinolonici	4%	Levofloxacina	3
		Ciprofloxacina	2
J01X-Altri antibatterici	8%	Linezolid	3
		Nitrofurantoina	3
		Fosfomicina	2
		Teicoplanina	1

In base alla MedDRA SOC, le reazioni segnalate più frequentemente, a seguito dell'assunzione di antibiotici per uso sistemico, sono per il 60,3% a carico della "cute e del tessuto sottocutaneo" come l'orticaria, eruzioni cutanee e prurito. Seguono reazioni avverse che coinvolgono l'"apparato gastrointestinale", come il vomito e la nausea, e rappresentano l'8,9% delle ADR segnalate.

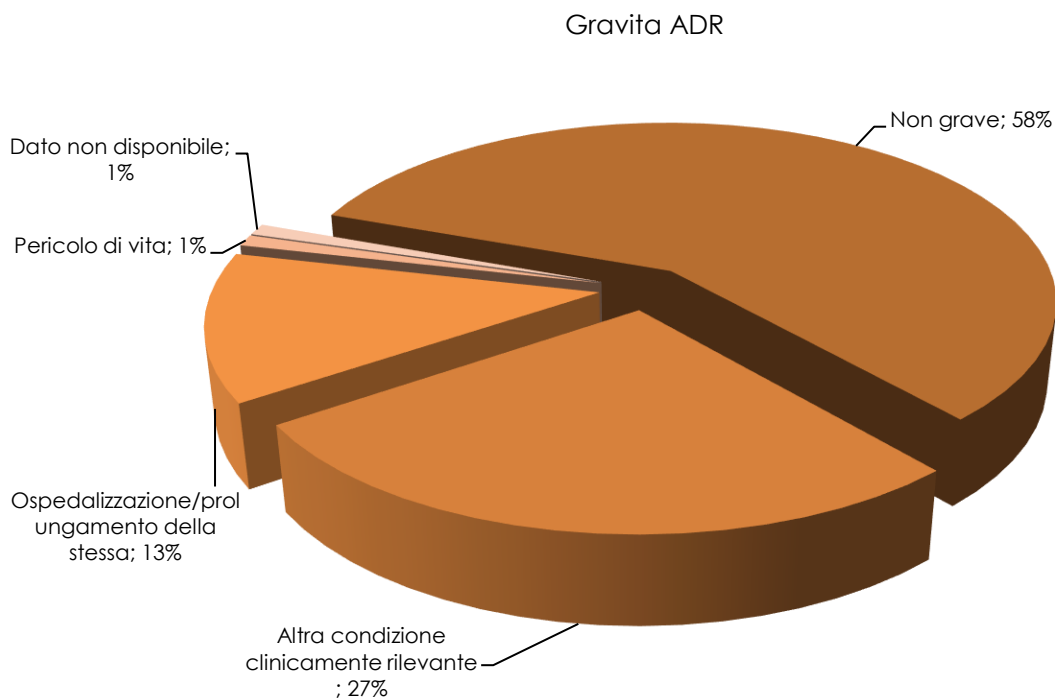
Il 7,2% delle reazioni è dato da "patologie respiratorie e toraciche e mediastiniche" come il broncospasmo e la dispnea. Altre come l'edema, la febbre e reazioni in sede di somministrazione, le quali rientrano nel gruppo delle "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", sono il 6,7% .

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel definire un sistema efficiente di farmacovigilanza, indica il gold standard della segnalazione spontanea pari a:

- 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti,
- almeno il 30% di segnalazioni gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici.

La distribuzione percentuale relativa alla codifica della gravità delle ADR è raffigurata nella Figura 28. La percentuale relativa alle reazioni non gravi è stata pari al 58,4% (n. 66) del totale delle reazioni, mentre le reazioni gravi sono state il 40,7% (n. 46). Per una reazione la gravità non è stata definita.

Figura 28. Distribuzione percentuale della categoria di gravità delle 113 ADR segnalate nell'anno 2018



In accordo con le linee guida AIFA per i Centri regionali di Farmacovigilanza è stato valutato il nesso di causalità, attraverso l'algoritmo di Naranjo, delle 46 schede di reazione avverse gravi ATC J01, che è risultato nel:

- 61% possibile (n. 28)
- 37% probabile (n. 17)
- 2% dubbio (n. 1)

Analizzando la distribuzione delle 113 segnalazioni delle ADR da antibiotici per uso sistemico in funzione della qualifica del segnalatore, si rileva che l'85% (n. 96) sono state effettuate da medici, il

14% (n. 16) da “altro operatore sanitario”, come infermieri/operatori dei centri vaccinali e per l’1% (n. 1) da “paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria”.

Si invitano gli operatori sanitari e i cittadini a segnalare le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l’autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di Farmacovigilanza all’indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Bibliografia

- https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (ultimo accesso 14.11.2019)
- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf> (ultimo accesso 14.11.2019)
- Procedura operativa AIFA per i responsabili locali di Farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Disponibile presso: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Procedura_Operativa_RLFV_ottobre-2018.pdf/dc65d38c-7a5b-8de0-dec0-6493c69bb2cf (ultimo accesso 14.11.2019)
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45
- Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018. Disponibile presso: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf;jsessionid=2DBD965A0AF4D75B934E0FA48A9E864F?sequence=1> (ultimo accesso 14.11.2019)