



# IX Congresso Regionale SIPPS

Bambini oggi...  
Adulti domani

24 marzo 2018 / Catania

Hotel Nettuno

# Gli antibiotici uso, abuso e disuso

Renato Bernardini

**24 marzo 2018**

**Centro Congressi Hotel Nettuno, Catania**

# AIFA: i dati sull'uso dei farmaci in età pediatrica nel 2015

- Nella lista dei primi 30 principi attivi per consumo quasi la metà appartengono alla categoria dell'apparato respiratorio (13 principi attivi), *seguono per numerosità i farmaci appartenenti alla categoria degli antimicrobici (6 principi attivi).*



Tabella 1.12.2. Primi trenta principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2015

ATC	Principio attivo	Consumi (DDD)	Inc. % consumo pediatrico*	Consumi (%)**	
				Maschi	Femmine
A	Colecalciferolo	25.886.105	1,3%	51,2%	48,8%
R	Beclometasone	12.428.267	7,9%	54,2%	45,8%
J	Amoxicillina/acido clavulanico	12.119.188	2,9%	53,8%	46,2%
R	Salbutamolo	5.731.127	8,0%	62,3%	37,7%
R	Cetirizina	5.672.920	4,5%	59,7%	40,3%
B	Acido folico	4.111.115	0,3%	39,1%	60,9%
R	Budesonide	3.977.115	14,3%	57,6%	42,4%
J	Amoxicillina	3.462.332	7,6%	52,2%	47,8%
J	Clarithromicina	3.294.212	5,7%	54,5%	45,5%
R	Mantelulact	1.580.747	5,7%	64,1%	35,9%

**'90**

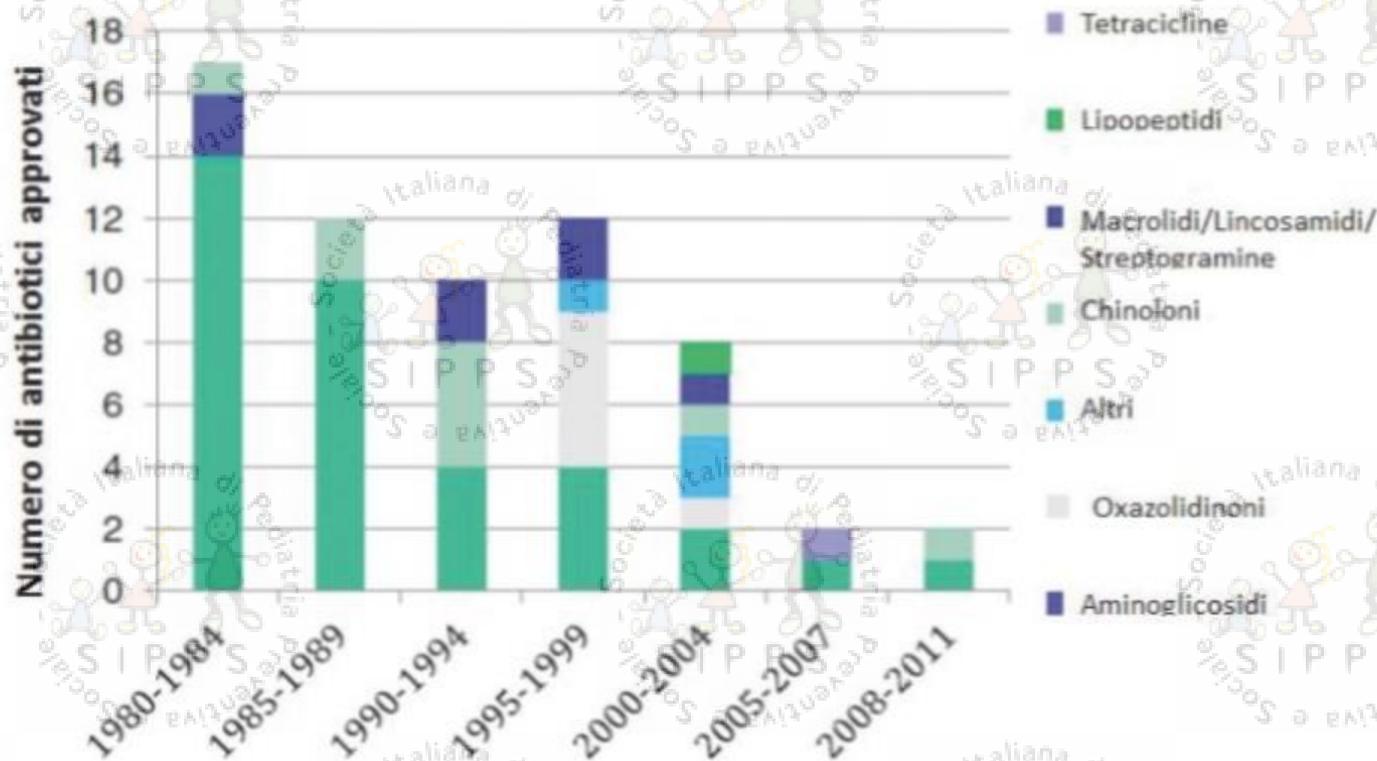
- Immissione sul mercato di nuovi antibiotici per contrastare l'antibiotico-resistenza

**CUT OFF**

**2000**

- dopo il 2000 solo un numero estremamente ridotto di antibiotici sono stati registrati

# Numero di antibiotici approvati per l'uso clinico negli ultimi 30 anni



Fonte: Novità in tema di terapia antibiotica in età pediatrica: S. Esposito, C. Tagliabue, S. Bosis, N.

Principi Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; SIP - *Prospettive in pediatria* Aprile-Giugno 2014, Vol. 44 - N. 174: 105-111.

## Tassi di resistenza alle principali classi di antibiotici da parte dei più comuni batteri

Agente patogeno	Cefalosporine di terza generazione	Fluorochinoloni	Carbapenemi	Meticillina	Penicillina
Escherichia coli	19.8%	40.5%	---	---	---
Klebsiella pneumoniae	45.9%	---	26.7%	---	---
Staphylococcus aureus	---	---	---	38.2%	---
Streptococcus pneumoniae	---	---	---	---	6.3%
Salmonella non tifoidea	---	11.3%	---	---	---
Neisseria gonorrhoeae	3.0%	---	---	---	---

Fonte: World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance (2014).

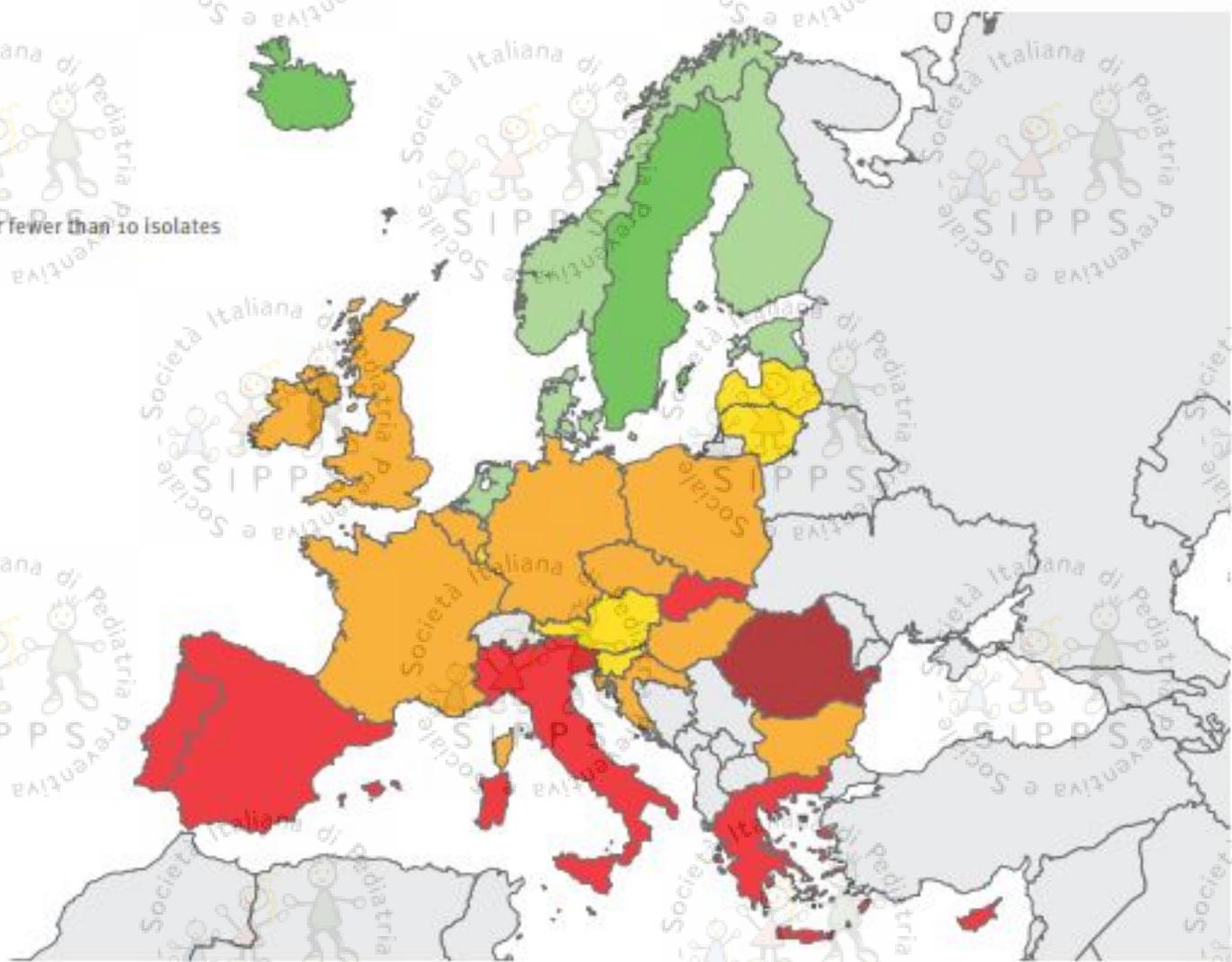
# Rapporto ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE IN EUROPE 2015

In Europa, la resistenza agli antibiotici mostra grandi differenze in base a:

- batteri
- gruppo antimicrobico
- regione geografica

Per molti gruppi antimicrobici e combinazioni specie batterica/antibiotico è evidente un gradiente Nord-Sud ed Est-Ovest: in generale nei Paesi settentrionali sono riportate percentuali di resistenza più basse mentre nei Paesi meridionali o orientali si registrano percentuali più alte.

**Figure 3.22. *Staphylococcus aureus*.** Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2015



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

# Staphylococcus aureus MRSA

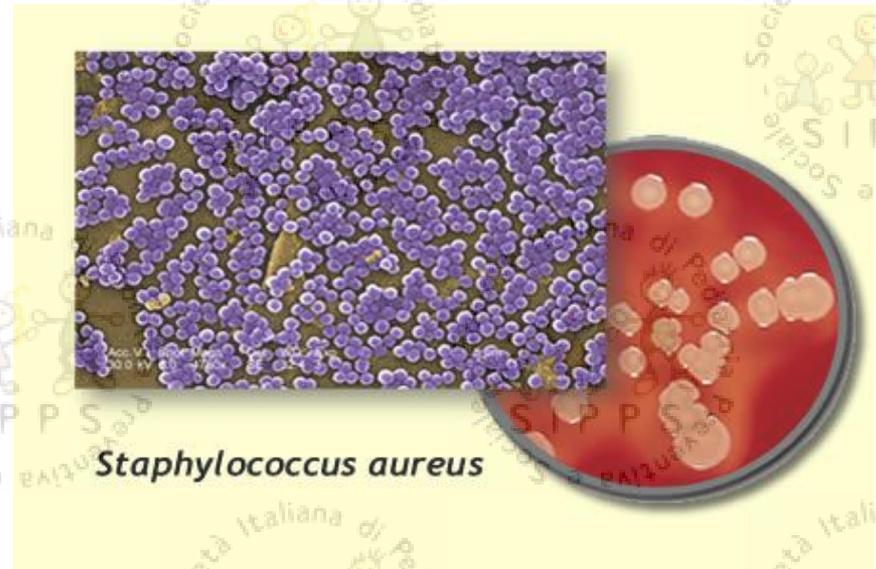
Infezioni della cute, tessuti molli, polmoniti, sepsi

**Teicoplanina** registrata per l'uso pediatrico in Italia

**Vancomicina** registrata per l'uso pediatrico in Italia

**Daptomicina** non registrata per l'uso pediatrico in Italia

**Linezolid (Ossazolidinone)** non registrata per l'uso in età pediatrica in Italia



Arch Argent Pediatr. 2017 Oct 1;115(5):470-475. doi: 10.5546/aap.2017.eng.470

## Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children.

[Article in English, Spanish; Abstract available in Spanish from the publisher]

Bayram N<sup>1</sup>, Düzgöl M<sup>2</sup>, Kara A<sup>2</sup>, Özdemir FM<sup>3</sup>, Devrim İ<sup>2</sup>.

### ⊕ Author information

**Abstract** in [English](#), [Spanish](#)

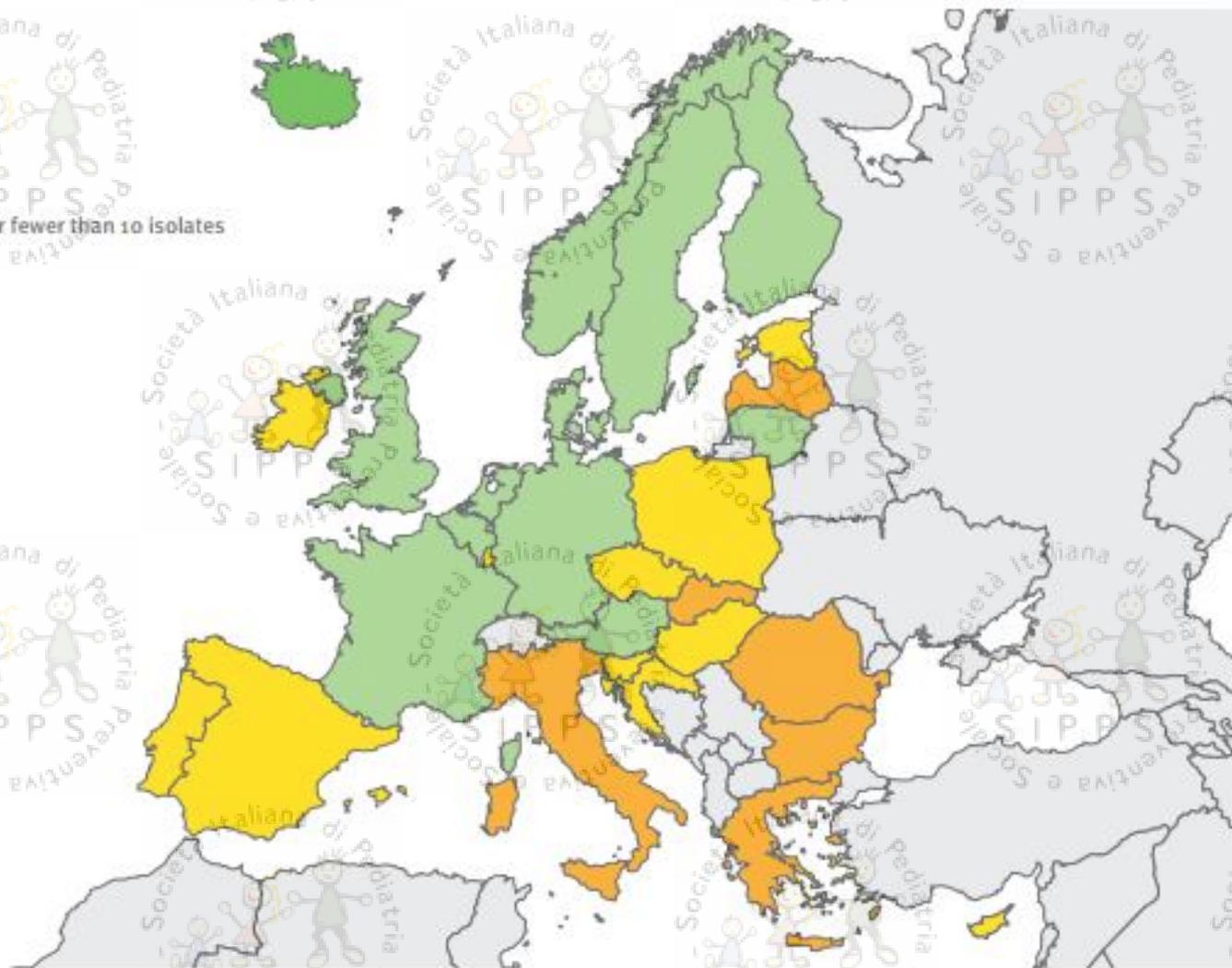
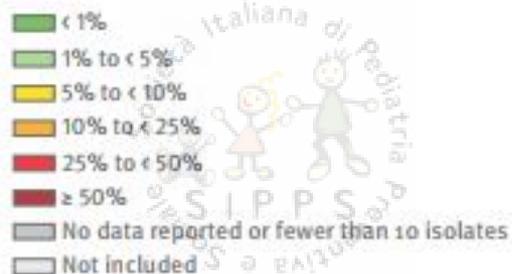
**INTRODUCTION:** Linezolid may cause adverse effects such as thrombocytopenia, which were found to be dependent on receiving linezolid for longer than 2 weeks. There are limited studies concerning the safety and timing of linezolid-related adverse effects in children. Objective of this study was to evaluate the incidence of adverse effects associated with linezolid, with especially focusing on the time of occurrence.

**POPULATION AND METHODS:** All children (<18 years of age) who received >3 days of linezolid therapy were included in this study. Adverse effects attributed to linezolid and time of occurrence of side effects was evaluated.

**RESULTS:** A total of 179 children were enrolled to the study. The patients' median age was 4 years (6 days to 17 years). During linezolid treatment, 36 (20.1%) patients experienced adverse effects. The most common adverse effect was thrombocytopenia that was detected in 26 patients (14.5%). Other adverse effects were as following; elevated liver enzymes in 4 patients, leucopenia and anemia in 2 patients, renal function impairment in one patient, and serious skin reactions in 3 patients. Adverse effects were detected within median 7.5 days of therapy (ranging from 4 to 18 days). Among 36 patients, 26 (72.2%) patients had adverse effect on the first 10 days of therapy.

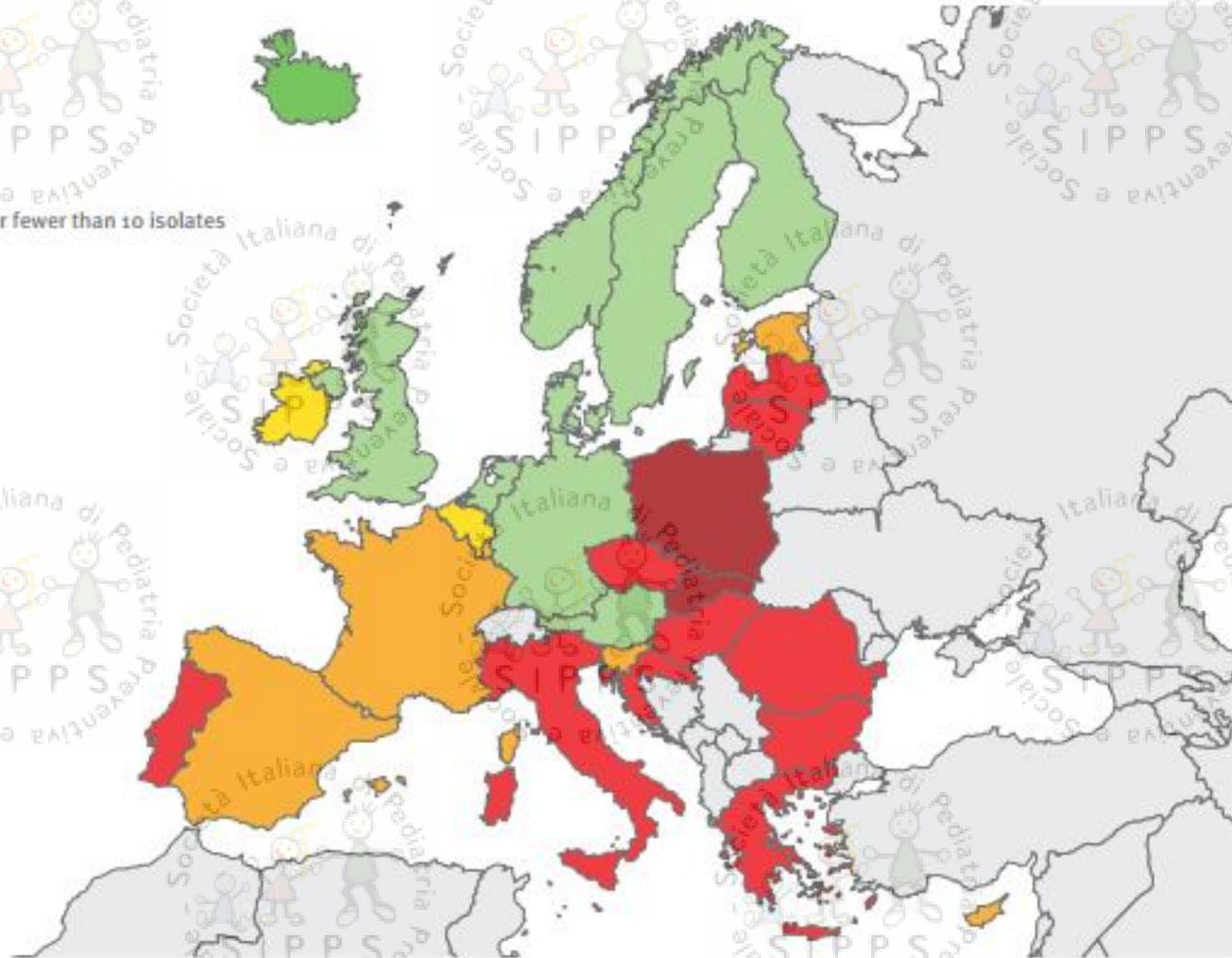
**CONCLUSION:** Transient adverse effects were detected in 20.1% of the patients during linezolid therapy. These adverse effects may be detected earlier than ten days of treatment. Linezolid should be prescribed safely in children with monitoring adverse effects especially platelet count and level of liver enzymes.

**Figure 3.5. *Escherichia coli*.** Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015



**Figure 3.10. *Klebsiella pneumoniae*.** Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015

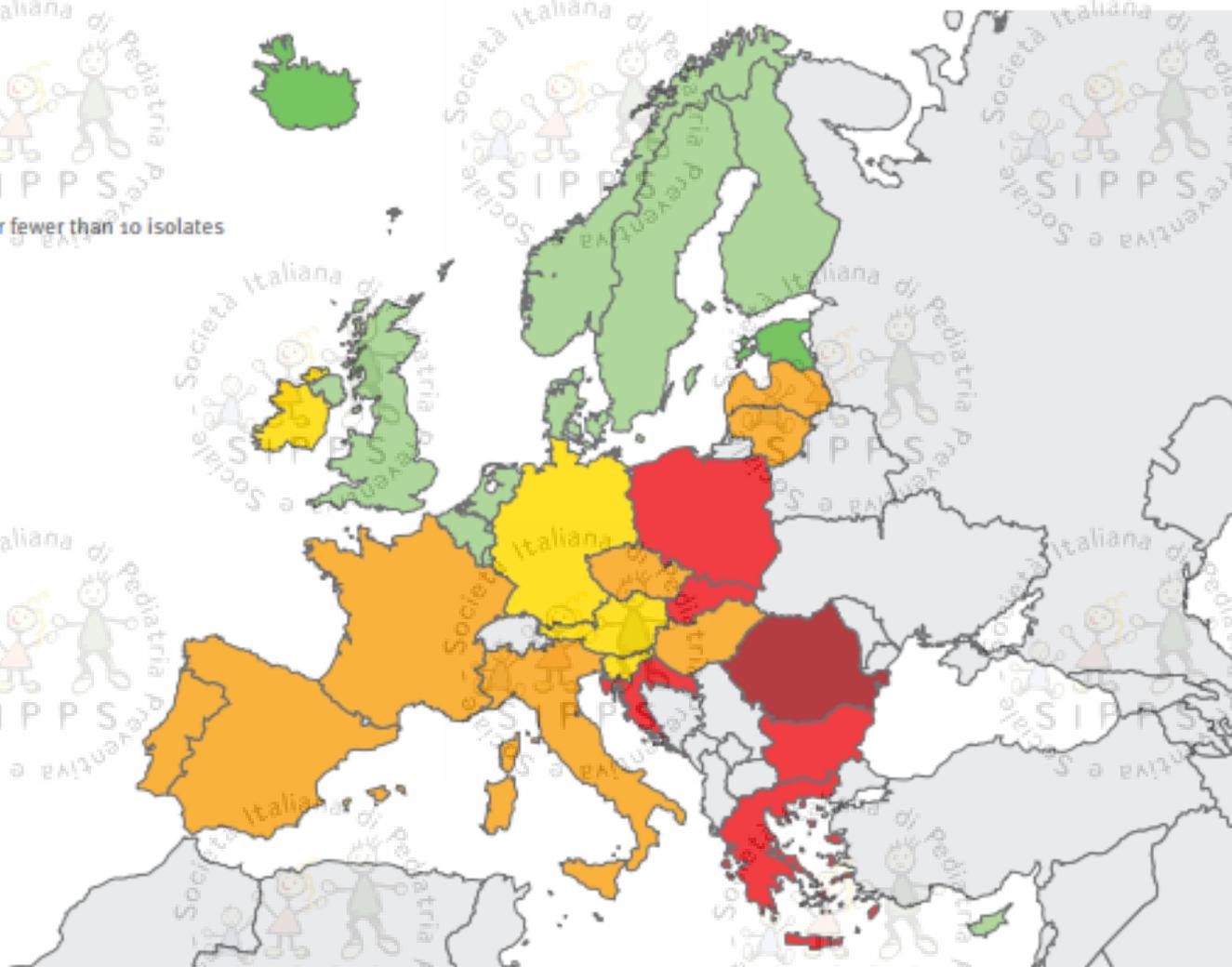
- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included



- Non-visible countries
- Liechtenstein
  - Luxembourg
  - Malta

**Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*.** Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2015

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included



J Pediatr Infect Dis Soc. 2017 Feb 22. doi: 10.1093/jpids/piw093. [Epub ahead of print]

## Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007-2015.

Meropol SB<sup>1,2,3</sup>, Haupt AA<sup>3</sup>, Debanne SM<sup>4</sup>.

### POPOLAZIONE IN STUDIO

- circa 94.000 pazienti di età < 18 anni.
- 48 ospedali pediatrici degli Stati Uniti
- diagnosi di infezione da batteri della famiglia Enterobatteriacee

### RISULTATI

- percentuale di infezioni dovute a batteri resistenti agli antibiotici è passata dallo 0,2% del 2007 all'1,5% nel 2015
- prolungamento del tempo di ospedalizzazione del 20%

### CONCLUSIONI

- Lo studio dimostra che oggi i batteri resistenti sono in aumento in molte comunità.
- La crescente resistenza agli antibiotici limita le nostre opzioni di trattamento, peggiora i risultati clinici e rappresenta un'emergente crisi per la salute pubblica globale.
- Lo sviluppo di nuovi farmaci antibatterici, specialmente quelli specifici per i bambini, resta essenzialmente stagnante.
- Dobbiamo smettere di fare un uso eccessivo degli antibiotici negli animali e nell'uomo e svilupparne di nuovi, se vogliamo fermare un problema che continua ad aggravarsi.

- In Italia le ospedalizzazioni per infezioni antibiotico-resistenti (78.570) corrispondono al 36% delle infezioni ospedaliere e al 2,3% delle ospedalizzazioni totali con un costo di circa 320 milioni di euro.
- <https://www.sip.it/dieci-cose-da-sapere-per-luso-corretto-e-consapevole-degli-antibiotici/>
- <https://www.sip.it/2017/11/13/il-quiz-delloms-per-verificare-quanto-ne-saisullantibiotico-resistenza/>

## Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project.

Maria Luisa Moro *et al.*

*BMC Pediatrics* 2009, **9:69**

**Background:** to investigate determinants of antibiotic prescription in paediatric care, as a first step of a multilevel intervention to improve prescribing for common respiratory tract infections.

**Results:** this study confirms that the high volume of antibiotic prescription in the paediatric population observed in the region is due, at least partly, to inappropriate prescribing: paediatricians' attitudes tend to be biased towards antibiotic overuse.

*Regarding physicians, two principal determinants of overprescribing were identified: 1. diagnostic uncertainty and 2. perceived parental expectations of an antibiotic prescription.*

# PRINCIPALI CAUSE DI INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Usò di  
antibiotici per il  
trattamento di  
infezioni **NON**  
batteriche

Ricorso a  
molecole ad  
**ampio spettro**  
anche quando  
disponibili  
antibiotici  
specifici per  
determinati  
patogeni

**Non corretta**  
**durata**  
della terapia

**Sovraprescrizione**



# EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY

A European Health Initiative



- Il crescente impiego degli antibiotici per il trattamento di infezioni ad eziologia principalmente virale rappresenta la causa più frequente di **inappropriatezza terapeutica** a carico di questa classe di farmaci.

...l'elevata prescrizione di antibiotici in pediatria  
come  
**INDICATORE DI INAPPROPRIATEZZA  
PRESCRITTIVA**

*Le patologie respiratorie infantili come:*

- mal di gola
- otite media acuta
- tosse acuta
- sinusite
- raffreddore
- bronchite acuta

**sono prevalentemente causate da virus e non si  
risolvono con la terapia antibiotica.**

# Consumo di antibiotici per fascia di età secondo dati dell'Osservatorio ARNO

- **42%** dei bambini di età < 1 anno
- **66%** dei bambini di età  $\geq$  1 anno
- **65%** dei bambini tra i 2 e i 5 anni
- **41%** dei bambini tra i 6 e gli 11 anni

Cineca, Dipartimento SISS - Sanità. Osservatorio ARNO Bambini: i profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011. Volume XVI. <http://sip.it/> 15. Versporten A, Sharland M, Bielicki J et al.

# Rapporto ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE IN EUROPE 2015

- I dati delineano lo scenario sulla diffusione delle resistenze agli antibiotici nel 2015 e forniscono un quadro sul trend osservato tra il 2012 e il 2015 in 30 Paesi dell'UE.
- Il documento presenta i dati relativi a: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.

# Medicine sotto accusa

**OFF LABEL** = letteralmente fuori-etichetta, indica un farmaco utilizzato al di fuori delle modalità d'uso

## LE PRESCRIZIONI

Tasso di prescrizioni di farmaci off label nei bambini

■ In Europa ■ In Italia



**1** bambino su **3**

a casa è curato con farmaci off label

**2 su 100**

finiscono in ospedale per  
sovradosaggio  
uso sbagliato  
non si rispetta l'età consigliata

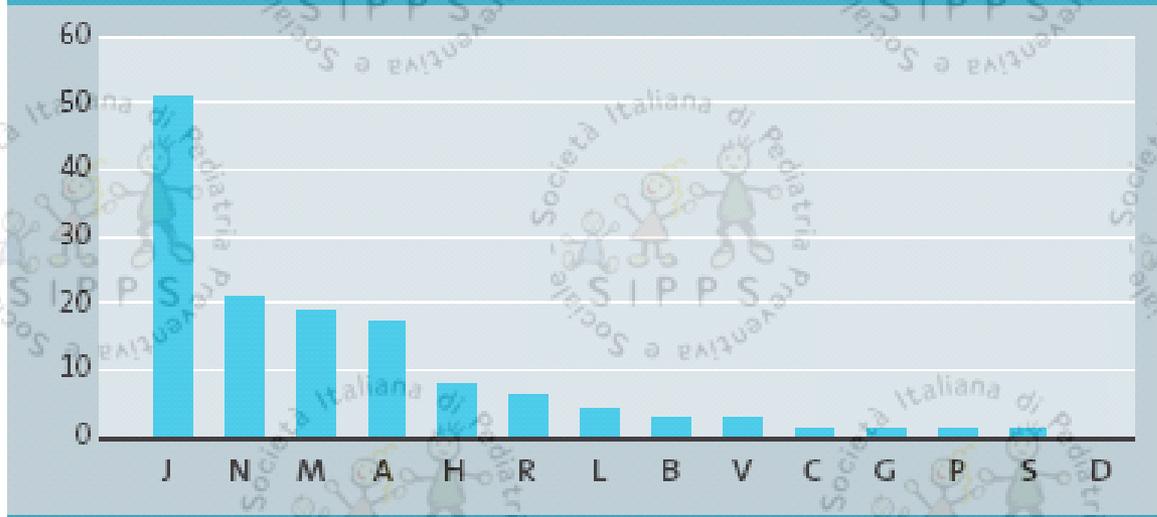
## GLI ERRORI E LE RICETTE

dati in %

- 11,2** Tipo di malattia
- 0,6** Farmaco non pediatrico
- 2,9** Nessun riferimento ai bambini
- 1,9** Età sbagliata
- 0,2** Errore su età e malattia
- 0,5** Malattia + nessun riferimento ai bambini
- 0,1** Malattia + farmaco non pediatrico



## 2. CLASSE ATC DEI FARMACI SOSPETTATI DI REAZIONI AVVERSE PEDIATRICHE (1 GENNAIO - 22 OTTOBRE 2007)



J: antimicrobici

N: sistema nervoso

M: app. muscoloscheletrico

A: app. gastroenterico e metabolismo

H: ormoni

R: app. respiratorio

L: antineoplastici ed immunomodulatori

B: sangue

V: vari

C: app. cardiovascolare

G: app. genitourinario

P: antiparassitari e insetticidi

S: organi di senso

D: dermatologici

## I MALESSERI PER ETÀ



TOTALE

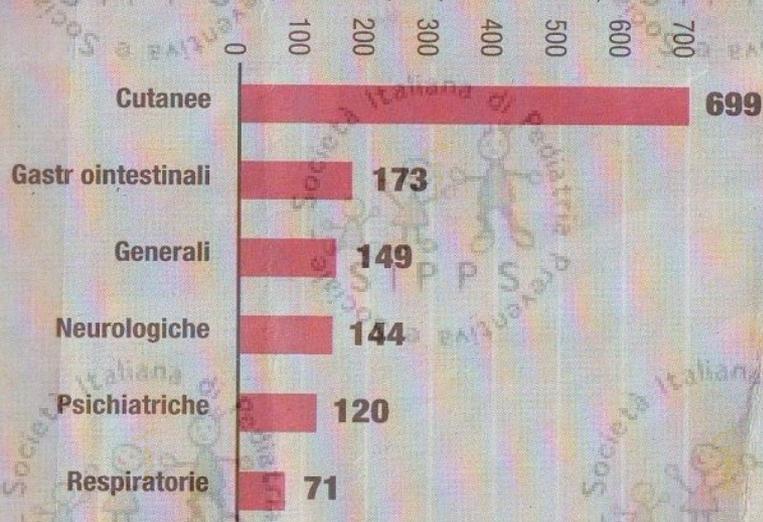
1.059

GRAVI

39

## I PROBLEMI

Segnalazioni (campione di 1.589)



## I FARMACI PIÙ A RISCHIO

Segnalazioni



## Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluocinolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial.

Spektor Z<sup>1</sup>, Pumarola F<sup>2</sup>, Ismail K<sup>3</sup>, Lanier B<sup>4</sup>, Hussain I<sup>5</sup>, Ansley J<sup>6</sup>, Butehorn HF 3rd<sup>7</sup>, Esterhuizen K<sup>8</sup>, Byers J<sup>9</sup>, Douglis F<sup>10</sup>, Lansford B<sup>11</sup>, Hernández FJ<sup>12</sup>.

### Author information

#### Abstract

**IMPORTANCE:** Acute otitis media with tympanostomy tubes (AOMT) in children commonly presents with otorrhea and negatively affects their daily activities.

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of topical ciprofloxacin, 0.3%, plus fluocinolone acetonide, 0.025%, otic solution relative to ciprofloxacin, 0.3%, otic solution alone and fluocinolone acetonide, 0.025%, otic solution alone in the treatment of AOMT in children.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** Two twin multicenter, randomized, double-blind clinical trials with identical designs were conducted from June 24, 2011, through June 23, 2014, at ear, nose, and throat pediatric practices, general practices, hospitals, and clinical research centers. The study population comprised 662 children (331 in each trial) with AOMT in at least 1 ear who presented with moderate or severe purulent otorrhea for 3 weeks or less. Data analyses were performed on an intention-to-treat basis.

**INTERVENTIONS:** Patients were randomly assigned to receive ciprofloxacin plus fluocinolone, ciprofloxacin alone, or fluocinolone alone twice daily for 7 days and were evaluated on days 1 (baseline), 3 to 5 (undergoing therapy), 8 to 10 (end of therapy), and 18 to 22 (test of cure).

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** The primary efficacy measure was time to cessation of otorrhea. The principal secondary end point was sustained microbiological cure, defined as eradication or presumed eradication at end-of-therapy and test-of-cure visits.

**RESULTS:** A total of 662 children participating in the 2 studies were randomized to receive ciprofloxacin plus fluocinolone (n = 223), ciprofloxacin alone (n = 221), or fluocinolone alone (n = 218). The median age was 2.5 years (range, 0.6-12.7 years). The median time to cessation of otorrhea was 4.23 days (95% CI, 3.65-4.95 days) in patients receiving ciprofloxacin plus fluocinolone compared with 6.95 days (95% CI, 5.66-8.20 days) in those receiving ciprofloxacin and not estimable findings in those receiving fluocinolone alone (P < .001). The clinical cure rate at the test-of-cure visit was 80.6% in the ciprofloxacin plus fluocinolone group, 67.4% in the ciprofloxacin group (difference, 13.2%; 95% CI, 5.0%-21.4%; P = .002), and 47.6% in the fluocinolone group (difference, 33.0%; 95% CI, 24.0%-42.0%; P < .001). The sustained microbiological cure rate was 79.7% in the ciprofloxacin plus fluocinolone group vs 67.7% in the ciprofloxacin group (difference, 12.0%; 95% CI, 0.8%-23.0%; P = .04) and 37.6% in the fluocinolone group (difference, 42.1%; 95% CI, 29.3%-54.8%; P < .001). Only 7 (3.1%) of the patients receiving ciprofloxacin plus fluocinolone, 8 (3.6%) of the patients receiving ciprofloxacin, and 10 (4.7%) of the patients receiving fluocinolone presented with adverse events related to study medication.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** The combination of ciprofloxacin plus fluocinolone is more effective than treatment with ciprofloxacin or fluocinolone alone for AOMT, and it is safe and well tolerated in children.

# Antibiotici “off label”

- Difficoltà di utilizzo di molti antibiotici in pediatria per la mancata registrazione ufficiale
- Assunzione di responsabilità da parte del pediatra
- Consenso informato dei genitori
- Autorizzazione commissione farmaci dell'ospedale
- Rischio di errori posologici, da cui consegue un mancato effetto terapeutico
- Aumentata probabilità di insorgenza di eventi avversi

Auspicabile avvio di un maggior numero di sperimentazioni controllate rivolte al bambino antibiotici “off label”

# Antibiotici... trial clinici in pediatria

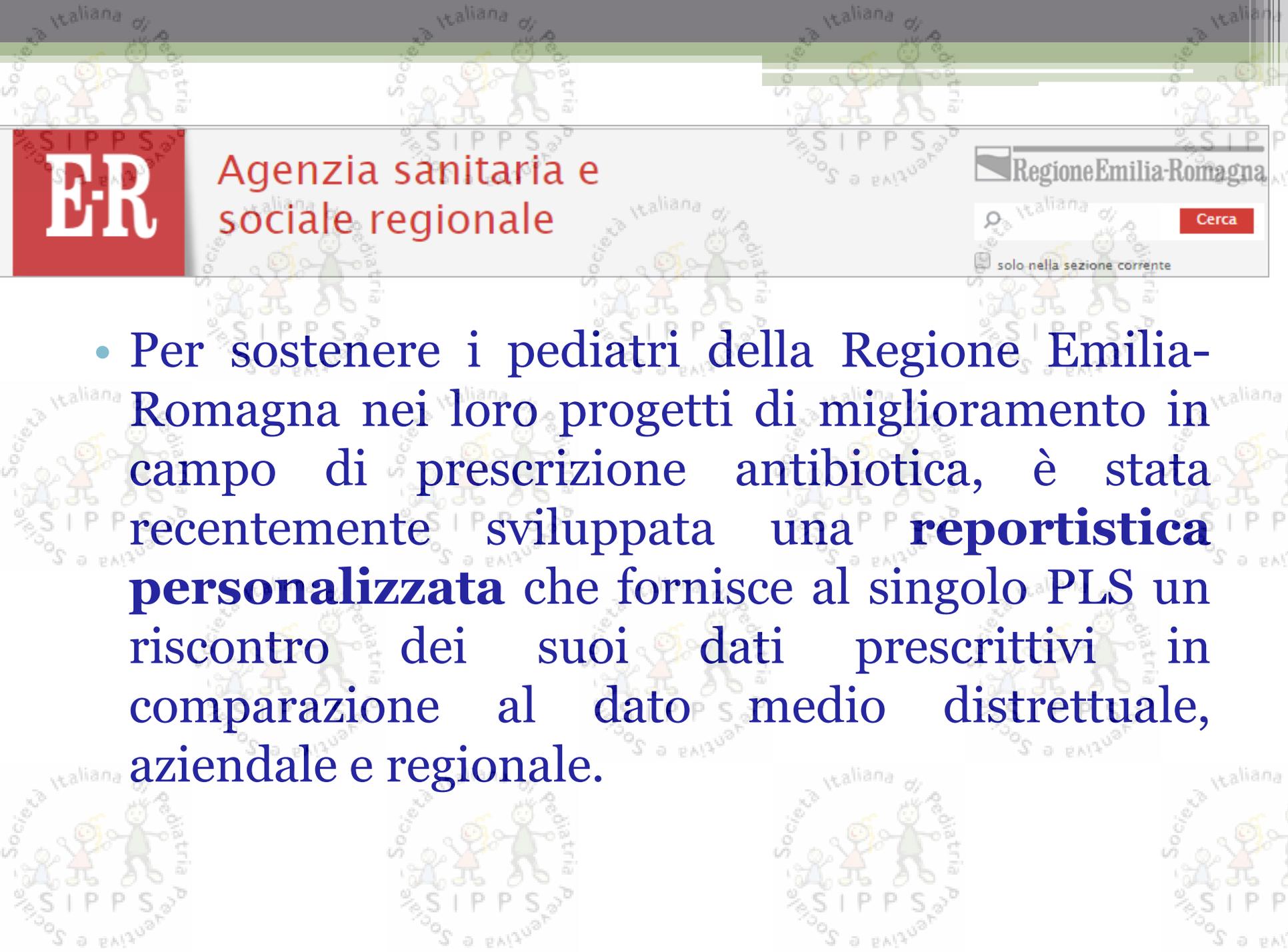
- L'utilizzo di antibiotici in ambito pediatrico sarebbe di fatto quasi impossibile perché i farmaci vengono registrati per l'impiego nel soggetto adulto, l'unico per il quale esistano adeguati studi di farmacocinetica e farmacodinamica che consentano di stabilire con precisione la posologia più corretta, e di ottenere un rapporto beneficio-rischio favorevole.

- *Uso off-label*

**SPESSO LE PRESCRIZIONI OFF-LABEL CAUSANO  
ADR GRAVI, A CUI CONSEGUONO RICOVERI:  
STIMA DEI COSTI.**

Un danno al paziente genera, dal punto di vista economico, una serie di costi la cui entità è direttamente proporzionale alla gravità della reazione avversa che si è determinata.

Tali costi sono distinguibili in **DIRETTI** e **INDIRETTI**.



E-R

Agenzia sanitaria e  
sociale regionale

Regione Emilia-Romagna



Cerca

solo nella sezione corrente

- Per sostenere i pediatri della Regione Emilia-Romagna nei loro progetti di miglioramento in campo di prescrizione antibiotica, è stata recentemente sviluppata una **reportistica personalizzata** che fornisce al singolo PLS un riscontro dei suoi dati prescrittivi in comparazione al dato medio distrettuale, aziendale e regionale.



ER

Agenzia sanitaria e  
sociale regionale

Regione Emilia-Romagna



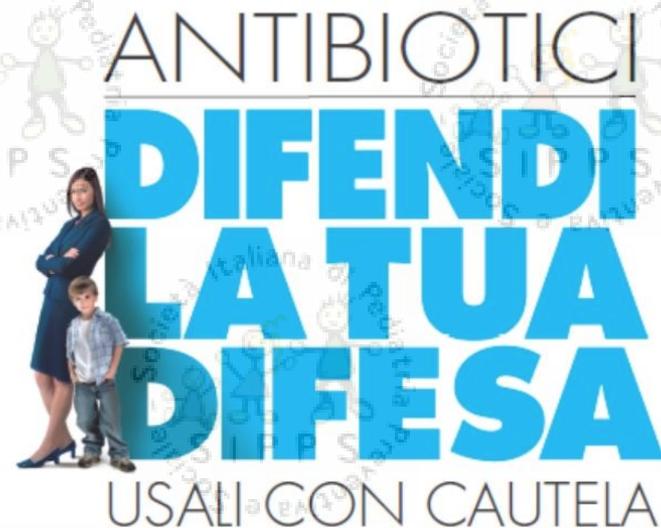
Cerca

solo nella sezione corrente

## Il nuovo rapporto su uso di antibiotici e andamento delle resistenze antimicrobiche in età pediatrica in Emilia-Romagna nel 2016 conferma un **trend prescrittivo in miglioramento**

- **riduzione nella prescrizione di antibiotici in ambito territoriale** osservata a partire dal 2010
- riscontro di una stabilizzazione della sensibilità agli antibiotici
- **per il primo anno dal 2008, le prescrizioni di amoxicillina** (antibiotico di prima scelta per le più frequenti infezioni batteriche in pediatria territoriale) **hanno superato quelle dell'associazione amoxicillina+acido clavulanico.**

- Allo scopo di arginare i rischi connessi alla farmaco-resistenza EMA, FDA, diverse agenzie europee, inclusa AIFA e numerose società scientifiche hanno prodotto documenti volti ad invitare l'industria farmaceutica ad investire nella ricerca di nuovi agenti antinfettivi.



Non usarli in caso di raffreddore o influenza, assumerli solo dietro prescrizione medica, nei tempi e nelle dosi indicate, altrimenti rischi di rendere i batteri più resistenti alle difese e di neutralizzare la nostra arma preziosa.

# Take home message

- L'Italia si conferma tra i peggiori paesi europei per il tasso di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici, ed è uno dei pochi in cui la situazione è in peggioramento, mentre altrove c'è per lo meno una stabilizzazione (Centro Europeo per il Controllo delle Malattie – Ecdc)
- L'antibiotico-resistenza è riconosciuto come un problema di sanità pubblica, che impone una reazione tempestiva per convertire l'allarme in un piano di azione concreto.

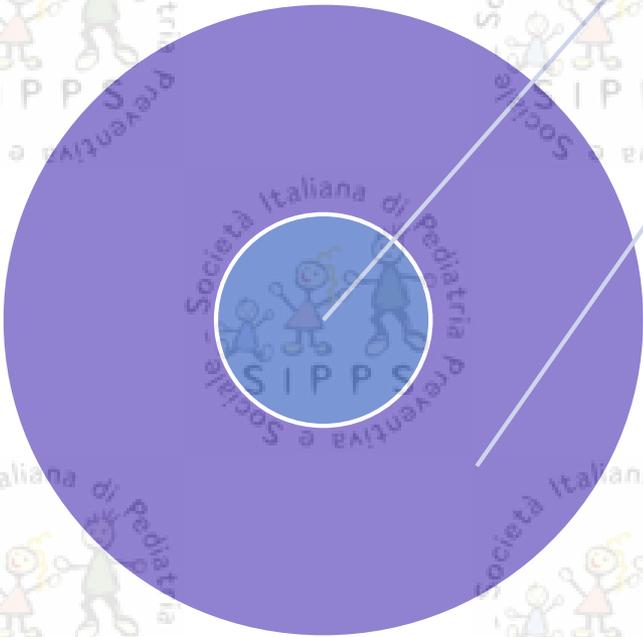
# Take home message



Clinical Trials in  
Children



**USAGE OF  
OFF-LABEL  
DRUG**

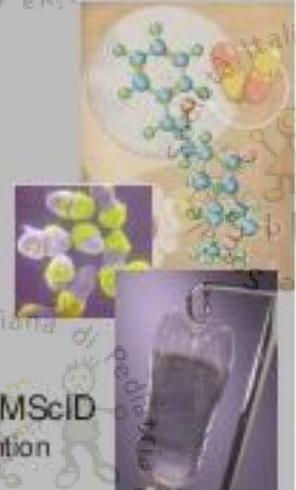


# Posologia linezolid

- 10 mg/kg 3 volte al giorno nei pazienti da 0-10 anni
- 10 mg/kg ogni 12 ore nei pazienti di età >10 anni

## Off-Label Utilization of Antibiotics in Pediatrics

Cecilia C. Maramba, MD, MScID  
PIDSP 16<sup>th</sup> Annual Convention  
February 5, 2009  
Crowne Plaza Galleria Manila

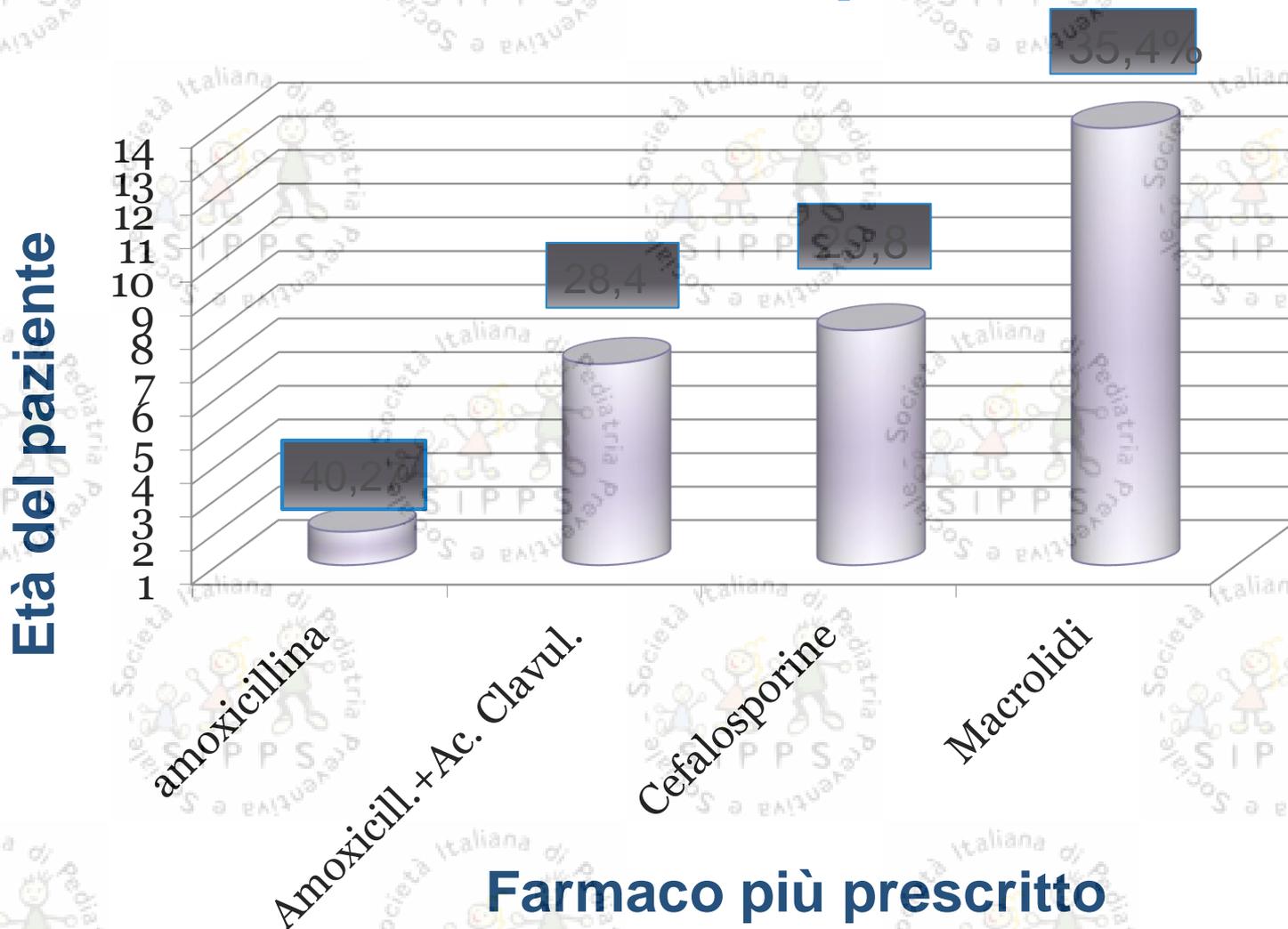


## *Antibiotici*

Prendendo in esame la popolazione pediatrica, ci si accorge che in un anno è prescritto un antibiotico ad almeno il 56% di essa, considerando i bambini dai 5 anni in su.

L' amoxicillina risulta l'antibiotico più utilizzato al di sotto dei 2 anni (40,7% dei trattamenti), mentre nell'età di massima esposizione al consumo di antibiotici (2-7 anni) i farmaci più prescritti sono l'associazione amoxicillina – acido clavulanico e le cefalosporine (28,4% e 29,8% dei trattamenti); nella fascia di età 8-14 anni prevalgono invece i macrolidi (35,4% dei trattamenti).

# Classi di antibiotici più frequentemente prescritti in relazione all'età del paziente



Tra gli strumenti per far fronte alla diffusione della antibioticoresistenza, si annoverano la riduzione del consumo di antibiotici, soprattutto in quegli ambiti in cui tale uso è più frequentemente non appropriato (es. infezioni delle alte vie aeree) e la riduzione del ricorso ad antibiotici di ultima generazione tra i medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, qualora siano disponibili terapie parimenti efficaci e congrue nei confronti dell'agente eziologico da trattare. Fra i maggiori utilizzatori di antibiotici sono spesso indicati i bambini, soprattutto per quadri sintomatologici riconducibili a infezioni delle alte vie aeree.

# Prescrizione off-label: a carico di chi?

- A carico del **SSN** (648/96, malattie rare, studi no-profit finalizzati al miglioramento della pratica clinica)
- A carico dell'**azienda produttrice** (uso terapeutico secondo DM 8/5/2003)
- A carico del **cittadino** (Legge 8/4/1998 n. 94)
- A carico della **Azienda sanitaria** in caso di ricovero (compreso nel DRG di ricovero) (Legge 8/4/1998 n. 94)