



LA SEPSI: INFEZIONI MICOTICHE E NUOVE PROSPETTIVE SULL'ANTIBIOTICO TERAPIA

Palermo, 28 giugno 2016

**L'ACCESSO AI NUOVI ANTIBIOTICI:
DAL PTORS AL PAZIENTE**

**Maurizio Pastorello
Dipartimento Farmaceutico ASP Palermo**

Antibiotici: obiettivo di campagne da parte di molti sistemi sanitari europei, per evitare il frequente ricorso all'automedicazione al primo cenno di raffreddore



ITAL



UNITED KINGDOM



FRAN



ESPAÑA

ANTIBIOTICI ed APPROPRIATEZZA

In alcune classi di farmaci, i limiti relativi ai dati non disponibili da parte delle farmacie ospedaliere e territoriali (in primis l'indicazione d'uso) rendono più difficoltoso accertare le reali inappropriatezze...

... soprattutto per gli antibiotici!

Ricordiamo che, ad esempio, nel 2013, la categoria J01 è stata una delle due dove le ASP regionali non hanno giunto il target del D.A. 569/13...



Agrigento



Caltanissetta



Catania



Enna



Messina



Ragusa



Palermo



Siracusa



Trapani

RISPARMIO RICHIESTO: - € 53.393.909
RISPARMIO EFFETTIVO: - € 55.587.821

**RISPARMIO ULTERIORE DI
€ 2.193.912**

M05 - osteoporosi

R03 - respiratorio

A02BC - IPP

C09 - ipertensione

C10 - colesterolo

OK

J01- antibiotici

A10- diabete

NO

A LIVELLO TERRITORIALE ...

Gli antibiotici rappresentano in media circa l'8% della spesa farmaceutica a carico dell'SSN

Dai report relativi all'attività prescrittiva dei MMG si possono evidenziare solo queste situazioni anomale:

1. numero elevato di confezioni prescritte ad un unico paziente
2. medici caratterizzati da una spesa elevata rispetto alla media

A cosa porta il monitoraggio territoriale

CASO NUMERO 1.

MEDICO "BASSOSPENDENTE" e OPERANTE IN CONFORMITÀ A TUTTE LE DISPOSIZIONI ASSESSORIALI

MA...

PAZIENTE 1929, F

PRESCRITTE 126 FIALE DI CEFTRIAXONE BRAND IN 5 MESI

SPESA LORDA € 874,44

MESE	CONFEZIONI
GENNAIO	18
FEBBRAIO	24
MARZO	24
APRILE	36
MAGGIO	24



NON AVENDO A DISPOSIZIONE ABBASTANZA DATI PER
CONTESTARE LA PRESCRIZIONE A PRIORI VIENE
CONTATTATO IL MEDICO.

RISCONTRO:

LA PAZIENTE È ALLETTATA, CON CATETERE A PERMANENZA E
PIAGHE DA DECUBITO E L'ANTIBIOTICO VIENE UTILIZZATO PER
PREVENIRE LE INFEZIONI.

DALLA SCHEDA TECNICA DI CEFTRIAXONE:

- Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi “difficili” o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.
- In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi.
- Profilassi delle infezioni chirurgiche.

Cosa avreste fatto?

... ?

Il medico di medicina generale ha consultato lo specialista
chirurgo per la definizione di un nuovo protocollo o per
vagliare ulteriori opzioni di terapia

Caso numero 2

Il medico XXX contatta la propria paziente cui aveva prescritto un numero altissimo di antibiotici per fibrosi cistica, tentando esclusivamente di limitare lo spreco ...

... la paziente decide di cambiare il medico

A LIVELLO OSPEDALIERO

Solo gli ospedali dotati di cartella clinica informatizzata o di sistema di dose unitaria nominativa possono compiere un monitoraggio certo sull'utilizzo degli antibiotici a livello di reparto

... persino nei piccoli ospedali è estremamente complicato valutare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici una volta erogati dalla farmacia ospedaliera

Lo STRUMENTO più classico per garantire l'appropriatezza per gli antibiotici

Da anni vengono utilizzate in gran parte degli ospedali le **schede di richiesta nominativa**, per alcune classi di antibiotici o ad alto costo o a limitata indicazione d'uso...

Tali strumenti sono per lo più stabiliti a livello aziendale, poiché solo negli ultimi anni, in alcuni prontuari, sono previste schede uniche regionali o addirittura nazionali

QUINDI IL PRONTUARIO PUO'
DEFINIRE DEI CRITERI DI
APPROPRIATEZZA D'USO?

Alcuni esempi su recenti antibiotici immessi in commercio

CEFTAROLINA...

COSA HA FATTO AIFA?

SCHEDA DI PRESCRIZIONE NAZIONALE

LE REGIONI



REGIONE DEL VENETO

3/10

In conclusione	<p>Efficacia: <u>sovrapponibile</u> rispetto al comparator utilizzato nello studio clinico per <u>l'indicazione polmoniti</u>. Potrebbe rappresentare <u>un'alternativa nelle infezioni complicate della cute e tessuti molli</u>.</p> <p>Sicurezza: <u>sovrapponibile</u> rispetto ai comparator utilizzati negli studi clinici.</p> <p>Costo: incremento <u>elevato</u> rispetto ai comparator utilizzati negli studi clinici.</p>
-----------------------	---

LE REGIONI



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

CONCLUSIONI

Ceftarolina è una cefalosporina iniettabile ad ampio spettro attiva in vitro nei confronti di *stafilococchi*, *streptococchi beta-emolitici*, *Haemophilus* e *Moraxella* ed *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*). E' battericida e a differenza delle altre cefalosporine disponibili, si lega ad alcune delle penicillin binding proteins (PBP) modificate che caratterizzano la meticillino-resistenza negli stafilococchi (PBP 2A) e la non sensibilità alle penicilline nei pneumococchi (PBP 2X/2B). E' stata autorizzata per il trattamento di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI) sulla base dei risultati di studi CANVAS 1 e CANVAS 2 e per la terapia di polmonite acquisita in comunità (CAP) sulla base dei risultati degli studi FOCUS 1 e FOCUS 2.

Nel **trattamento delle infezioni complicate della cute e tessuti molli (cSSSI)** ceftarolina si è dimostrata non inferiore al comparator (vancomicina 1g + aztreonam 1 g ogni 12 ore) nell'indurre una guarigione clinica a 8-15 giorni dalla fine della terapia (esito primario).

Anche nel **trattamento delle CAP** ceftarolina si è dimostrata non inferiore al comparator (ceftriaxone 1 g ev ogni 24 ore) nell'indurre una guarigione clinica a 8-15 giorni dalla fine della terapia (esito primario) in pazienti ospedalizzati con uno score di gravità PORT III o IV .

La CRF dopo aver valutato gli studi registrativi ed in considerazione delle criticità sopra esposte, esprime un parere favorevole all'inserimento di ceftarolina in PTR nel trattamento delle cSSSI e delle CAP in pazienti ospedalizzati limitandone la prescrizione su consulenza dell'infettivologo. Limitatamente alle CAP, ceftarolina dovrà essere impiegata dopo fallimento di una precedente terapia antibiotica empirica e su compilazione del PT AIFA (cartaceo).

LE REGIONI



J ANTIMICROBICI PER USO SISTEMICO

Sono inseriti i principi attivi:

J01DI02 CEFTAROLINA FOSAMILE

J05AR09 ELVITEGRAVIR, COBICISTAT, EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL

J01D ALTRI ANTIBATTERICI BETALATTAMICI

J01DI	Altre Cefalosporine e Carbapenemi			
J01DI02	Ceftarolina fosamile	p	1,2 g.	<i>Da utilizzare in caso di necessità quando altre terapie antibiotiche <u>non hanno dato opportune risposte</u>:</i> <ul style="list-style-type: none">- nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI),- nelle polmonite acquisita in comunità (CAP). <i>Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici. Nelle CAP è obbligo redigere la scheda di prescrizione riportata nella determina AIFA del 01.08.2013.</i>

Altro esempio...

CEFTOBIPROLO

COSA HA FATTO AIFA?

NESSUNA SCHEDE NAZIONALE

REGIONE SICILIA

J01DI01

CEFTOBIPROLO

Inserito in PTORS riservandone l'uso solo su richiesta motivata, per singolo paziente, nelle polmoniti ospedaliere e nelle polmonite acquisite in comunità in stadio IV o V della classificazione PSI che richiedono ricovero ospedaliero, dopo aver inoltrato le richieste delle necessarie indagini microbiologiche.

Altro esempio

FIDAXOMICINA...

COSA HA FATTO AIFA?

SCHEDA DI PRESCRIZIONE NAZIONALE

VENETO

Parere CTRF

Fidaxomicina ha dimostrato un profilo di efficacia simile a quello di vancomicina in termini di tasso di guarigione clinica, che dall'analisi combinata dei due studi registrativi è stato dell'87,9% per i pazienti trattati con fidaxomicina rispetto all'86,2% per i pazienti trattati con vancomicina. Si è dimostrata invece superiore in termini di tasso di ricorrenza, che è stato del 14,1% rispetto al 26,0% per i pazienti trattati con vancomicina. Il profilo di sicurezza è risultato paragonabile a quello di vancomicina. Si evidenzia che fidaxomicina ha un costo terapia molto più alto rispetto alle alternative, con un costo di trattamento di circa € 1.300 per paziente, rispetto ad un costo variabile tra € 5 e € 20 rispettivamente per metronidazolo e vancomicina. L'utilizzo dovrebbe essere riservato ai pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di prima scelta (vancomicina e metronidazolo), pazienti ad alto rischio di recidiva o nel trattamento delle infezioni ricorrenti da clostridium difficile, come previsto dalla scheda AIFA di terapia presente nella GU del farmaco. I pazienti ad alto rischio di recidiva si considerano essere i pazienti che rispondono ad una delle seguenti caratteristiche: pazienti trapiantati, soggetti in chemioterapia antitumorale, soggetti con HIV/AIDS, soggetti con pregressi episodi di infezioni da C. Difficile, presenza di comorbidità (malattie infiammatorie intestinali, cirrosi, cancro del colon, pregressa chirurgia addominale, grave ipoalbuminemia, grave insufficienza renale, uso prolungato di antibiotici e inibitori di pompa).

Si raccomanda l'utilizzo dell'algoritmo in allegato nella selezione dei pazienti da mettere in trattamento con il farmaco, al fine di evitare comportamenti disomogenei ed un utilizzo non appropriato delle terapie (allegato I).

In conclusione

Efficacia: miglioramento modesto rispetto al comparator utilizzato nello studio clinico. Nessun miglioramento in termini di tasso di guarigione. Miglioramento in termini di riduzione del tasso di ricorrenza.

Sicurezza: sovrapponibile rispetto al comparator utilizzato nello studio clinico.

Costo: molto elevato rispetto alle alternative.

Algoritmo terapeutico delle coliti da *Clostridium difficile*

- **1° episodio**

- Vancomicina o metronidazolo

- **Pazienti intolleranti ai due farmaci :**

- Fidaxomicina

- **Pazienti ad alto rischio di recidiva*:**

- Fidaxomicina

- **Recidiva**

- Fidaxomicina

- **Terapia orale impossibile**

- Metronidazolo ev
- Metronidazolo ev + vancomicina intracolica (forma clinica grave)

* pazienti trapiantati,
soggetti in chemioterapia antitumorale,
soggetti con HIV/AIDS,
soggetti con pregressi episodi di infezioni da C. Difficile,
presenza di comorbidità (malattie infiammatorie intestinali, cirrosi, cancro del colon, pregressa chirurgia addominale, grave ipoalbuminemia, grave insufficienza renale, uso prolungato di antibiotici e inibitori di pompa).

Regione Sicilia:

2/12/2015

Nelle more della predisposizione del provvedimento di aggiornamento del PTORS, dopo aver esaminato i pareri forniti dalla Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale nella seduta del 10/11/2015 ed effettuato il controllo circa la valenza economica ed organizzativa degli stessi, ai sensi del D.A. 1561/15 art. 3, ad integrazione della nota prot. n. 90997 del 26/11/2015, si stabilisce quanto segue:

ATC	Principio attivo	
A07AA12	fidaxomicina	<u>Viene eliminata la limitazione d'uso relativa all'attestazione di resistenza microbica alla vancomicina tramite antibiogramma.</u> Viene altresì ribadito l'obbligo da parte dei prescrittori di attenersi rigorosamente a quanto previsto dalla scheda di monitoraggio AIFA.

... purtroppo in questa Regione spesso l'assessorato è costretto a pretendere documenti a supporto delle prescrizioni (vedi ecocardio per NAO, ad esempio) per i troppi utilizzi off label del passato e il mancato rispetto delle regole di rimborsabilità e prescrivibilità da parte degli specialisti...

“... al fine di evitare comportamenti disomogenei...” Veneto

**“... si invitano le aziende ospedaliere ad elaborare un protocollo di utilizzo del farmaco Fidaxomicina e a trasmetterlo all’Assessorato Salute”
Sicilia**

Altri esempi di
ricerca
dell'appropriatezza

Da parte dell'Assessorato, nel corso del 2015..

Scheda di prescrizione per
ceftriaxone


D.D.G. n. 202/2015



REPUBBLICA ITALIANA
REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE

IL DIRIGENTE GENERALE

"Scheda di monitoraggio per la prescrizione di medicinali a base di Ceftriaxone"


REGIONE SICILIA
Scheda per la prescrizione di CEFTRIAXONE

Centro prescrittore: Medico prescrittore Tel. _____ e-mail _____	
Paziente (nome e cognome) _____ Data di nascita _____ sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice fiscale _____ Residente a _____ *Tel. _____ Regione _____ ASP di residenza _____ Medico di Medicina Generale _____	
La prescrizione di CEFTRIAXONE è per: <input type="checkbox"/> Uso elettivo e specifico in infezioni _____ <input type="checkbox"/> Uso in infezioni _____ comuni antibiotici somministrata: _____ nelle suddette infezioni, in pazienti defedati s/o immunodepressi. _____ chirurgiche	
Farmaco prescritto <input type="checkbox"/> CEFTRIAXONE	
Dose e durata del trattamento Dose/die: _____ Durata del trattamento: _____ <small>* campo non obbligatorio</small>	
Data _____	Timbro e firma del Medico _____

**REVOCATO IN SEGUITO ALLE PROTESTE DEI
MMG**

NELLA PROVINCIA DI PALERMO

SCHEDE DI APPROPRIATEZZA DEL PTP

NOTE LIMITATIVE NEL PTP

Con la dicitura “scheda di appropriatezza” si intende che, per alcune categorie ATC o per alcuni farmaci, è presente nel PTP una scheda allegata riportante alcune informazioni utili atte a garantire l’appropriatezza della prescrizione e dell’uso sia in reparto sia in dimissione. Tali schede prevedono, ad esempio, indicazioni registrate e rimborsate, posologie come da schede tecniche ministeriali e/o confronto costo/terapia per particolari categorie terapeutiche, considerate a maggior rischio di inappropriatazza.

QUALE LO SCOPO DELLE SCHEDE

IL SUPPORTO DELLA FARMACIA OSPEDALIERA è FONDAMENTALE!

- PER PROMUOVERE L'UTILIZZO ON LABEL
- PER FAVORIRE IL CONFRONTO TRA LE TERAPIE
- FAR CONOSCERE I COSTI DELLE DIVERSE ALTERNATIVE



J01M ANTIBATTERICI CHINOLONICI E CHINOSSALINE

Terapia	Ciprofloxacina	Pefloxacina	Norfloxacina *	Lomefloxacina	Rufloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina **	Prulifloxacina	Acido Pipemidico	Cinoxacina ***
Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi	✓	✓ vie respiratorie		✓	✓					
Bronchite Cronica: riacutizzazione						✓	✓	✓		
Polmoniti acquisite in comunità						✓	✓ Vcon l'esclusione delle forme gravi per la terapia orale			
Otite media cronica purulenta	✓									
Sinusite batterica						✓	✓	✓		
Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram negativi	✓									
Infezioni delle vie urinarie	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Pielonefrite e infezioni complicate delle vie urinarie						✓				
Prostatite batterica cronica						✓				
Cistite non complicata						✓				
Infezioni dell'apparato genitale	✓									
Malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata non associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico.							✓ In associazione con un altro antibatterico appropriato (ad es. una cefalosporina)			
Infezioni del tratto gastroenterico (ad es. diarrea del viaggiatore)	✓									
Infezioni intraddominali	✓									
Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi	✓					✓	✓			
Otite esterna maligna	✓									
Infezioni ossee ed articolari	✓									
Profilassi di infezioni invasive da Neisseria meningitidis	✓									
Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)	✓					✓				
neutropenia con febbre da infezione batterica.	✓									
Bambini e adolescenti										
Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica, causate da Pseudomonas aeruginosa	✓									
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	✓									
Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)	✓									
infezioni gravi	✓									

* NORFLOXACINA: Infezioni delle vie urinarie superiori o inferiori, complicate o non complicate, acute o croniche (inclusa la pielonefrite non complicata, ma esclusa la pielonefrite acuta e cronica complicata); infezioni urinarie associate a chirurgia urologica o a nefrolitiasi

** MOXIFLOXACINA 400 mg compresse rivestite con film può essere usato anche per completare un ciclo di terapia in pazienti che abbiano manifestato un miglioramento durante un trattamento iniziale con moxifloxacina per via endovenosa per le seguenti indicazioni: Polmonite acquisita in comunità; infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Moxifloxacina 400 mg compresse rivestite con film non deve essere usato come terapia iniziale per qualsiasi tipo di infezione della cute e dei tessuti molli o nella polmonite acquisita in comunità, grave.

*** CINOXACINA. Terapia preventiva, in quanto è risultato in grado di ridurre il numero degli episodi infettivi in donne soggette ad infezioni ricorrenti del tratto urinario.

CONCLUSIONI ...

discussione ancora aperta su:

- PARERI DISCORDI SULLE SCHEDE NOMINATIVE tra medici e farmacisti?
- I PIANI TERAPEUTICI AIFA HANNO MIGLIORATO L'APPROPRIATEZZA?
- LE DECISIONI DEI VARI PRONTUARI SONO OSSERVATE ALL'INTERNO DELLE STRUTTURE OSPEDALIERE?