



# Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 3

LUGLIO-SETTEMBRE 2025

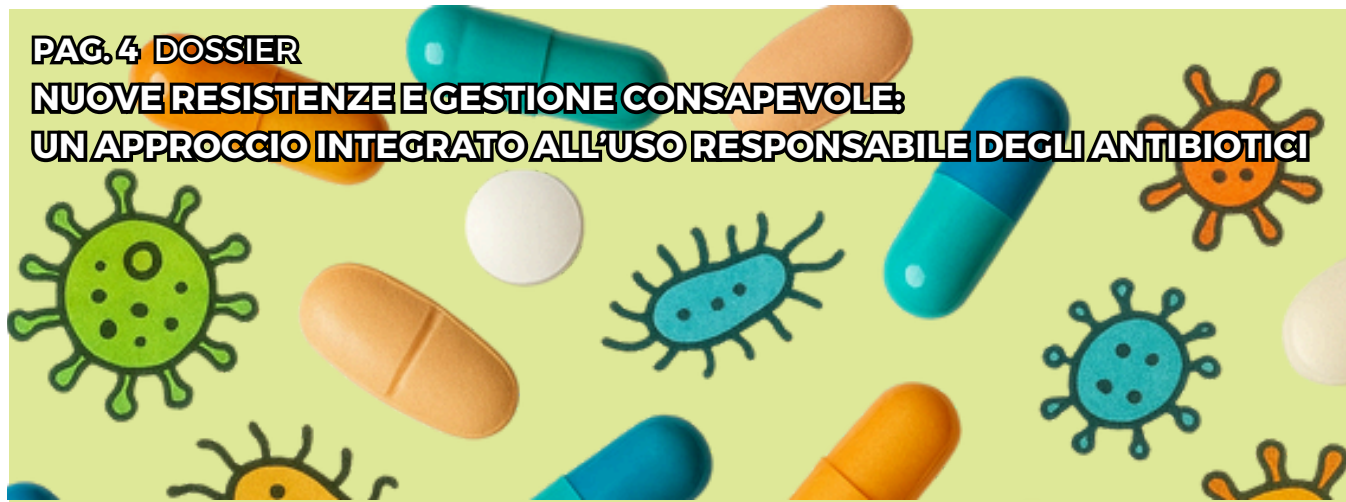


Con la collaborazione di:



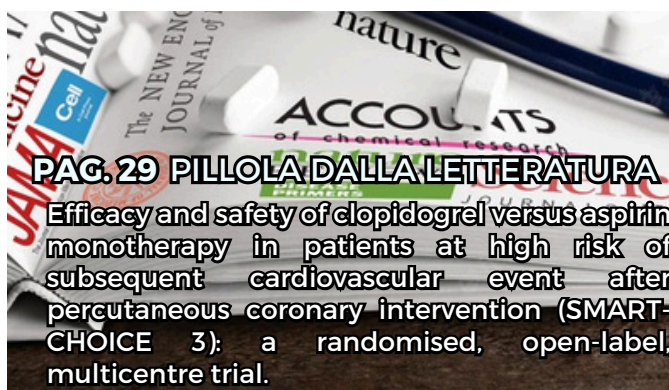
# INDICE

PAG. 3 EDITORIALE



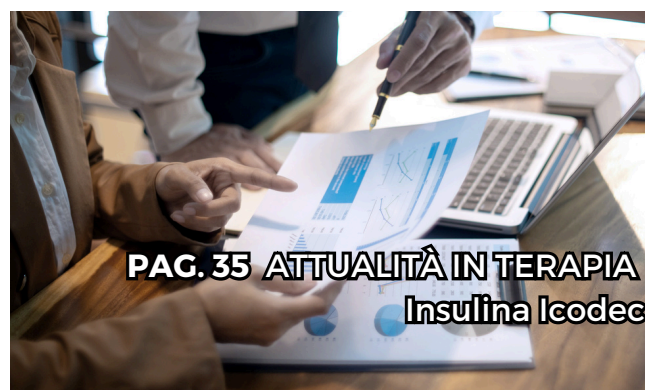
**PAG. 4 DOSSIER**  
**NUOVE RESISTENZE E GESTIONE CONSAPEVOLE:**  
**UN APPROCCIO INTEGRATO ALL'USO RESPONSABILE DEGLI ANTIBIOTICI**

This block features a light green background with various colorful pills (orange, white, blue) and stylized germs (green, blue, orange) scattered across it.



**PAG. 29 PILLOLA DALLA LETTERATURA**  
Efficacy and safety of clopidogrel versus aspirin monotherapy in patients at high risk of subsequent cardiovascular event after percutaneous coronary intervention (SMART-CHOICE 3): a randomised, open-label, multicentre trial.

This block shows a stack of medical journals, including 'The NEW ENGLAND JOURNAL of medicine' and 'nature', with several white pills resting on top.



**PAG. 35 ATTUALITÀ IN TERAPIA**  
Insulina Icodec

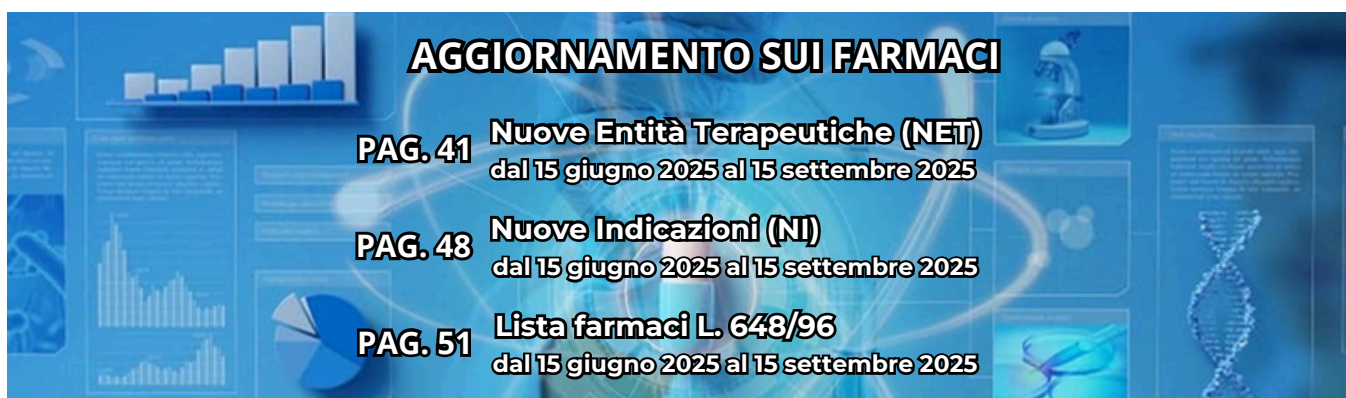
This block depicts a medical professional in a white coat pointing at a document on a desk, with a laptop and other medical supplies visible in the background.



**PAG. 40 APPROFONDIMENTO**  
Farmaci antineoplastici senza reale progresso terapeutico: una fonte ancora rilevante di profitti

**Oncology**

This block features the word 'Oncology' in large, bold, black letters on a white background. In the foreground, there are several pills, including yellow and red ones, and a blister pack containing two green pills.



**AGGIORNAMENTO SUI FARMACI**

**PAG. 41** Nuove Entità Terapeutiche (NET)  
dal 15 giugno 2025 al 15 settembre 2025

**PAG. 48** Nuove Indicazioni (NI)  
dal 15 giugno 2025 al 15 settembre 2025

**PAG. 51** Lista farmaci L. 648/96  
dal 15 giugno 2025 al 15 settembre 2025

This block has a blue background with various medical and scientific icons, including a bar chart, a microscope, a DNA double helix, and a pie chart.

# EDITORIALE

Care Lettrici

Cari Lettori

Il dossier del terzo numero del 2025 di Infofarma mette al centro un tema cruciale per la salute pubblica: l'antimicrobico-resistenza (AMR). I dati italiani restano allarmanti, con circa 11.000 decessi l'anno legati a infezioni da batteri resistenti. L'Italia registra consumi di antibiotici ancora troppo elevati e sbilanciati verso le molecole ad ampio spettro, in contrasto con gli obiettivi fissati dall'Unione Europea. Il quadro epidemiologico nazionale e regionale conferma la persistenza di resistenze elevate tra i principali patogeni. A fronte di ciò, si rileva una crescente attenzione delle istituzioni sanitarie e un rafforzamento delle strategie di antimicrobial stewardship, con strumenti concreti come l'app Firstline di AIFA, linee guida regionali, audit sulla prescrizione e sistemi di supporto decisionale per i medici di medicina generale, quali le infografiche presentate in questo numero e dedicate alle principali infezioni respiratorie e urinarie che interessano l'ambito territoriale.



In pediatria, la sfida è anche culturale: educare genitori e famiglie a non associare automaticamente febbre e infezione virale a una terapia antibiotica, ribadendo un messaggio chiave, valido per bambini e adulti: **nella maggior parte dei casi - raffreddori, faringiti, bronchiti e sinusiti non complicate - la terapia antibiotica non è necessaria.**

Inoltre, il dossier di questo numero di Infofarma pone un particolare accento sul ruolo delle strutture residenziali, dove il consumo di antibiotici continua a crescere, evidenziando la necessità di formazione e monitoraggio continui.

Come sottolinea l'ultima versione del PNCAR, la lotta all'AMR richiede un approccio One Health che integri l'ambito umano, veterinario e quello ambientale, dove anche le farmacie di comunità sono chiamate a svolgere un ruolo attivo. La loro capillarità sul territorio e la prossimità al cittadino le rendono fondamentali nel promuovere comportamenti responsabili, in sinergia con i medici di medicina generale. In quest'ottica, la diffusione e l'esposizione, all'interno delle strutture sanitarie, di una infografica chiara e accessibile sul corretto utilizzo e smaltimento degli antibiotici può rappresentare un efficace strumento di educazione e sensibilizzazione. **Solamente un uso prudente, mirato e consapevole degli antibiotici potrà arginare una delle più insidiose emergenze sanitarie del nostro tempo.**

La rubrica "Pillola dalla letteratura" di questo numero è dedicata allo studio SMART-CHOICE 3 che ha valutato il ruolo del clopidogrel in monoterapia dopo doppia terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) come possibile alternativa all'aspirina. Dopo il posizionamento di uno stent medicato è raccomandata la DAPT per la prevenzione di eventi ischemici, seguita da monoterapia con aspirina tuttavia, la strategia ottimale a lungo termine resta dibattuta. SMART-CHOICE 3 ha indagato se clopidogrel, rispetto ad aspirina (entrambi raccomandati dalle Linee Guida ESC 2024), possa offrire una maggiore protezione nei pazienti ad alto rischio.

La rubrica "Attualità in terapia" riporta un'analisi dell'Insulina Icodec (Ico), un'insulina a lunga durata d'azione che si somministra settimanalmente, autorizzata per il trattamento del diabete mellito 1 (DM1) e 2 (DM2) negli adulti. La valutazione condotta da Infofarma evidenzia che, sulla base dei dati attualmente disponibili Ico non presenta un vantaggio terapeutico nel trattamento del diabete mellito, rispetto ad altri analoghi a lunga durata d'azione.

La rubrica dedicata agli "Approfondimenti" riporta un'analisi pubblicata sul "La Revue Prescrire", che richiama l'attenzione su farmaci antineoplastici che non rappresentano un avanzamento terapeutico ma che sono tutt'ora altamente redditizi.

Conclude anche questo numero la rubrica "Aggiornamento sui farmaci": Nuove Entità Terapeutiche, Nuove Indicazioni e le Novità incluse nell'elenco di farmaci della L.648/96.

*Buona lettura!*

**Francesca Bano**  
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica  
Territoriale AULSS6

*Francesca Bano*

**Roberta Joppi**  
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica  
Territoriale AULSS9

*Roberta Joppi*

# Nuove resistenze e gestione consapevole: un approccio integrato all'uso responsabile degli antibiotici

## 1. Nuove resistenze emergenti agli antibiotici: una minaccia in evoluzione

*S. Nardi - UOSD Malattie Infettive Ulss 9 Scaligera*

*C. Cutone - UOSD Malattie Infettive Ulss 9 Scaligera*

### 1. Introduzione

La resistenza agli antibiotici (Antimicrobial Resistance, AMR) è attualmente riconosciuta come una delle principali priorità globali per la salute pubblica: l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la inserisce tra le prime dieci minacce al benessere umano. Se in passato gli antibiotici hanno rappresentato una delle conquiste più straordinarie della medicina moderna, capaci di salvare milioni di vite da infezioni potenzialmente letali, oggi il loro utilizzo diffuso – e spesso inappropriato – ha portato alla comparsa e alla rapida diffusione di microrganismi resistenti. Nuovi ceppi resistenti si sviluppano e si diffondono in risposta alle pressioni selettive esercitate dall'uso – e spesso dall'abuso – di antibiotici in ambito umano, veterinario e ambientale. L'uso eccessivo o inappropriato di antibiotici nella comunità è tra le cause principali dell'aumento delle resistenze emergenti.

### 2. Epidemiologia

#### 2.1 Territorio nazionale

L'Italia presenta uno dei più elevati tassi di resistenza in Europa, con circa 11.000 morti all'anno dovuti a infezioni da batteri resistenti agli antibiotici.

In ambito ospedaliero, le infezioni correlate all'assistenza (ICA) colpiscono circa l'8,2% dei pazienti ricoverati, superando la media UE del 6,5%. Secondo le stime pubblicate dal Centro Europeo per il Controllo delle Infezioni (ECDC), l'Italia è il paese europeo con l'incidenza maggiore di casi (201.584 nel 2015) e di decessi (10.762 nel 2015) associati ad infezioni causate da batteri MDR (multi-drug resistance).

Per combattere il fenomeno della resistenza agli antibiotici occorre una strategia condivisa a tutti i livelli che, secondo un approccio One Health, promuova l'uso ottimale e parsimonioso degli antibiotici nel compartimento umano, animale e nell'ambiente.



In Italia, il fenomeno richiede l'adozione urgente del Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR 2022-2025), che promuove misure di prevenzione, sorveglianza e uso appropriato dei farmaci.

Nel 2023, i consumi complessivi di antibiotici per uso sistemico in Italia hanno raggiunto 22,4 dosi medie giornaliere per 1.000 abitanti (DDD/1.000 ab. die), con un aumento del 5,4% rispetto al 2022; per gli antibiotici erogati a livello territoriale (comunità), la crescita è stata del 6,3%.

Nel 2023, quasi il 40% della popolazione a livello nazionale ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici. L'Italia utilizza importanti quantità di antibiotici ad ampio spettro, in proporzione circa doppia rispetto alla media europea (rapporto consumo ampio/ristretto = 13,6 vs 5,5), avendo inoltre l'obiettivo minimo europeo del 65% dell'uso di molecole "Access" (a spettro ristretto) fissato dalla UE.

Le campagne nazionali e regionali di sensibilizzazione e formazione su "antimicrobial stewardship" sono attive, ma gli ostacoli legati a carenza di risorse, formazione adeguata degli operatori territoriali e disparità nell'attuazione dei protocolli rendono ancora incompleto il loro impatto.



## 2.2 Territorio regionale

Nel 2023, mediante il sistema di sorveglianza AR-ISS, il Veneto ha raggiunto una copertura del 71,5% delle giornate di degenza per i casi di batteriemie invasive monitorate. Questo ne fa una delle Regioni più attive nella raccolta di dati AR-ISS. In Veneto, nello stesso anno, le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli otto patogeni sotto sorveglianza continuano a mantenersi elevate (Tabella 1). Relativamente ai patogeni isolati da urinocoltura, il 14,8% degli isolati di E. Coli sono risultati resistenti alle cefalosporine di terza generazione mentre per K. pneumoniae l'11,1% degli isolati è risultato resistente ai carbapenemi.

## 3. Conclusioni

In conclusione, si può affermare che, se il problema

dell'antimicrobico resistenza rimane di primaria importanza alla luce del quadro epidemiologico, sia nazionale che locale, sicuramente negli ultimi anni si è assistito a una presa di coscienza da parte delle istituzioni sanitarie e dei singoli operatori. Il PNCAR, rinnovato nel 2022, ha posto in primo piano le problematiche dell'antimicrobico resistenza e le ricadute sulla salute dei singoli e delle comunità, senza ignorare il notevole impatto farmaco-economico provocato da un utilizzo non adeguato degli antibiotici, in ambito umano e veterinario. Un'attenta stewardship nell'impiego degli antibiotici, soprattutto delle categorie Watch e Reserve, aiuterà, nel medio-lungo periodo, a contenere lo sviluppo delle resistenze e, nel contempo, concorrerà a fornire nuovi strumenti decisionali ai medici del territorio per ottimizzare le scelte terapeutiche.

Classificazione AWaRe	
<b>ACCESS</b>	antibiotici che hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti.
<b>WATCH</b>	antibiotici a spettro d'azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche
<b>RESERVE</b>	antibiotici da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti

### Bibliografia:

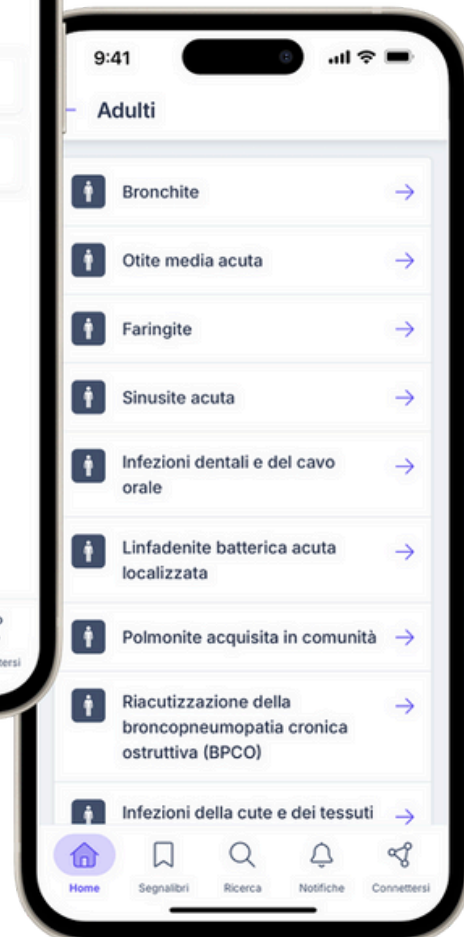
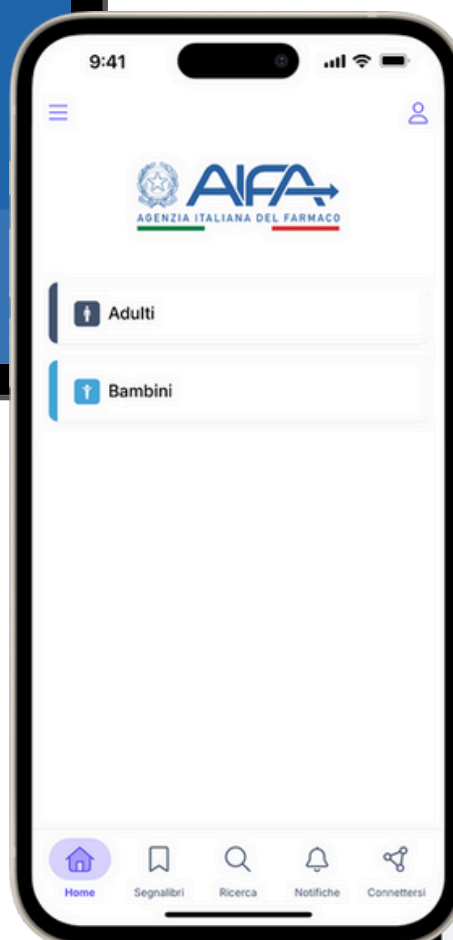
- [1. https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-le-raccomandazioni-sulla-terapia-mirata-delle-infezioni-resistenti](https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-le-raccomandazioni-sulla-terapia-mirata-delle-infezioni-resistenti)
- [2. https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-5\\_2024.pd](https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-5_2024.pd)



**Tabella 1 – RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI IN CASI ISOLATI DA EMOCOLTURE**

Patogeno	Resistenza Tipologia di Antibiotico	Tasso di resistenza	Trend
<b>Staphylococcus aureus (MRSA)</b>	<b>Meticillina</b>	<b>30% (2021-22) → 26,6% (2023)</b>	<b>In diminuzione</b>
<b>Enterococcus faecium</b>	<b>Vancomicina</b>	<b>11,1% (2015) → 32,5% (2023)</b>	<b>In costante aumento</b>
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>Penicillina</b>	<b>12,8% (2022) → 12,9% (2023)</b>	<b>Stabile</b>
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	<b>Carbapenemi</b>	<b>24,9% (2022) → 26,5% (2023)</b>	<b>In lieve aumento</b>
<b>Escherichia coli</b>	<b>Carbapenemi</b>	<b>0,4% (2023)</b>	<b>Molto bassa</b>
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	<b>Carbapenemi</b>	<b>16,4% (2022) → 16,0% (2023)</b>	<b>Stabile</b>
<b>Acinetobacter spp.</b>	<b>Carbapenemi</b>	<b>88,5% (2022) → 75,8% (2023)</b>	<b>In diminuzione, ma ancora alta</b>
<b>K. pneumoniae</b>	<b>Multiresistenza (cefalosporine di 3° generazione, aminoglicosidi, fluorochinoloni)</b>	<b>28,1% (2023)</b>	<b>In lieve diminuzione rispetto il 2022, e inferiore rispetto al periodo 2015-2023</b>
<b>E. coli</b>	<b>Multiresistenza (cefalosporine di 3° generazione, aminoglicosidi, fluorochinoloni)</b>	<b>9,1% (2023)</b>	<b>In lieve aumento rispetto il 2022, ma complessivamente in calo rispetto al 2015-2021</b>
<b>P. aeruginosa</b>	<b>Multiresistenza (≥3 antibiotici: piperacillina-tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, aminoglicosidi, fluorochinoloni)</b>	<b>10,1% (2023)</b>	<b>In lieve diminuzione</b>
<b>Acinetobacter spp.</b>	<b>Principali classi di antibiotici</b>	<b>75,8% (carbapenemi, 2023)</b>	<b>In diminuzione, ma ancora alta</b>
<b>K. pneumoniae, P. aeruginosa, Acinetobacter spp.</b>	<b>Carbapenemi-resistenti nelle Terapie Intensive (vs altri reparti)</b>	<b>37,6%, 24,6%, 86,4% (2023)</b>	<b>Più elevati rispetto ad altri reparti</b>

## 2. Uso consapevole degli antibiotici in età adulta



L'Agenzia, in collaborazione con società scientifiche e sindacati medici, ha selezionato alcune raccomandazioni dell'OMS nell'ambito dell'assistenza extra-ospedaliera, adattandole al contesto epidemiologico e alla disponibilità dei farmaci in Italia.

**Le modifiche rispetto alle indicazioni dell'OMS sono segnalate da apposite "Note introdotte da AIFA".** Queste informazioni sono confluite nell'app, una risorsa gratuita destinata ai medici e a tutto il personale sanitario.

Selezionando l'infezione da trattare, l'app fornisce un quadro di sintesi sulle principali caratteristiche della patologia, sui criteri diagnostici, sull'opportunità del trattamento antibiotico e sulla eventuale terapia farmacologica.

## 2.1 Antibiotici e Medicina del Territorio: Strategie Pratiche per una Stewardship Efficace

Umberto Gallo<sup>1</sup>, Luca Trentin<sup>2</sup>, M. Gallea<sup>3</sup>

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 6 Euganea
2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera
3. Medico di Medicina Generale Aulss 6 Euganea



### 1. Introduzione

Il più recente rapporto OsMed, riferito all'anno 2023, evidenzia come la maggior parte delle prescrizioni di antibiotici provenga dai Medici di Medicina Generale (MMG) e dai Pediatri di Libera Scelta (PLS). In particolare, quasi il 70% del consumo totale – pari a 15,3 DDD per 1.000 abitanti al giorno – è attribuibile agli antibiotici erogati sul territorio nell'ambito dell'assistenza convenzionata. L'analisi dell'andamento stagionale del consumo antibiotico suggerisce un uso non sempre appropriato di questi farmaci, spesso prescritti per infezioni delle vie respiratorie a prevalente eziologia virale e, in misura minore, per infezioni delle basse vie urinarie. Inoltre, nonostante l'Unione Europea abbia innalzato al 65% l'obiettivo di utilizzo degli antibiotici appartenenti al gruppo Access entro il 2030 (rispetto al 60% indicato dall'OMS), nel 2023 solo il 54,4% delle dosi totali di antibiotici per uso sistemico dispensate in Italia rientrava in tale categoria [1-2].

Questi dati confermano come le Cure Primarie rappresentino il «primo livello strategico» su cui intervenire per promuovere un uso più appropriato degli antibiotici e contrastare efficacemente l'antimicrobico-resistenza (AMR). In tale contesto, risulta fondamentale attivare team di antimicrobial stewardship (AMS), con l'obiettivo di fornire informazioni utili e aggiornate sia ai professionisti sanitari sia ai cittadini, al fine di favorire un utilizzo corretto e consapevole degli antibiotici [3].

### 2. Strumenti e azioni

Di seguito sono riportati alcuni strumenti e azioni utili a supportare il MMG/PLS nel migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici:

#### Aderenza a linee di indirizzo

L'applicazione di raccomandazioni sviluppate nell'ambito di iniziative di AMS rappresenta un valido supporto per ottimizzare la prescrizione antibiotica, anche in ambito territoriale [4]. A tal proposito, si segnalano le seguenti risorse:

#### **Manuale degli antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve)**

Elaborato dall'OMS, tratta oltre 30 sindromi infettive e infezioni cliniche comuni, descrivendo le principali caratteristiche cliniche ed epidemiologiche, i criteri diagnostici fondamentali, nonché fornendo indicazioni sull'opportunità della terapia antibiotica e sulla scelta dell'antibiotico più appropriato [5].

#### **Firstline**

Piattaforma sviluppata da AIFA sulla base delle raccomandazioni contenute nel manuale AWaRe, resa disponibile per il download sugli store ufficiali di Google e Apple, ma i cui contenuti sono stati resi accessibili anche per una versione web. L'applicazione consente, selezionando l'infezione da trattare, di ottenere una sintesi immediata delle principali caratteristiche della patologia, dei criteri diagnostici, dell'indicazione all'uso dell'antibiotico e dell'eventuale modalità per avviare la terapia farmacologica [6].

#### **Raccomandazioni della Regione Veneto**

Redatte dal Gruppo Multidisciplinare Regionale, tratta la gestione della polmonite comunitaria e delle infezioni delle vie urinarie [7].

#### Sistemi di supporto decisionali: strumenti chiave per migliorare la prescrizione

I CDSS (Clinical Decision Support Systems) sono moduli o applicazioni che forniscono suggerimenti, avvisi o raccomandazioni durante il processo di prescrizione, basandosi su linee guida, dati clinici del paziente (es. allergie o funzionalità renale) e, quando disponibili, anche su informazioni relative alle resistenze locali agli antibiotici. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) raccomanda alle Regioni di individuare e promuovere l'adozione di tecnologie informatiche a supporto della prescrizione appropriata, sia in ambito

ospedaliero che territoriale, integrandole nelle cartelle cliniche informatizzate [8]. La letteratura internazionale evidenzia come i CDSS possano rappresentare strumenti efficaci per migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, sebbene le evidenze relative al loro utilizzo nelle cure primarie siano ancora limitate. In tale prospettiva, sarebbe auspicabile l'integrazione di questi strumenti nei gestionali utilizzati dai MMG/PLS, al fine di supportare concretamente il miglioramento della qualità prescrittiva e contribuire al contrasto dell'antimicrobico-resistenza [9].

### ➔ «Monitorare per migliorare»: il ruolo della reportistica nel self-audit

Il self-audit, ovvero l'analisi autonoma delle proprie prescrizioni, permette al MMG/PLS di individuare pattern comportamentali, riconoscere eventuali prescrizioni eccessive o inappropriate e riflettere criticamente sul proprio stile prescrittivo, confrontandolo con indicatori di appropriatezza o standard locali. L'audit attiva inoltre un «ciclo virtuoso di miglioramento continuo»: il medico analizza i propri dati, applica strategie correttive e monitora nel tempo gli effetti degli interventi messi in atto, promuovendo un cambiamento sostenibile delle abitudini prescrittive, in linea con gli obiettivi dei programmi di AMS [10-11]. In quest'ottica, diventa quindi fondamentale che il MMG/PLS riceva con cadenza regolare (idealmente almeno trimestrale) dalle Aziende Sanitarie i propri dati di prescrizione antibiotica, che potranno eventualmente essere discussi anche all'interno di gruppi di confronto tra pari.

### ➔ Decisione clinica e coinvolgimento del paziente nella prescrizione

Molti studi in ambito psicologico mostrano che il processo decisionale è fortemente influenzato da fattori cognitivi e che la stanchezza, anche dei medici, può condizionare in modo rilevante le decisioni cliniche. In queste condizioni, si attivano più facilmente



meccanismi euristici, ovvero “scorciatoie cognitive” di tipo intuitivo e non analitico, a scapito di un pensiero più riflessivo e deduttivo. Anche nell'ambito della prescrizione di antibiotici da parte dei MMG/PLS, è stata documentata l'influenza di tali fattori, in particolare nella gestione delle infezioni respiratorie virali [12-13]. La Figura 1 propone una breve check-list, concepita come uno strumento semplice e di rapido utilizzo, ma costruito secondo il cosiddetto “pensiero lento”, ovvero un approccio razionale e ponderato. Questa check-list, che si può consegnare anche al paziente, include una serie di elementi comunicativi che, secondo la letteratura, risultano efficaci nel trasmettere al paziente che il proprio disturbo non è “banale” ma piuttosto non grave, e comunque meritevole di attenzione medica e di indicazioni terapeutiche appropriate. In quest'ottica, è fondamentale evitare che una decisione di non prescrivere antibiotici venga percepita dal paziente come una sottovalutazione del problema, poiché ciò potrebbe generare insoddisfazione o minare la fiducia nei confronti del medico curante.

### **Bibliografia:**

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso degli antibiotici in Italia – Rapporto nazionale 2023. Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/l-uso-degli-antibiotici-in-italia%2%A0](http://www.aifa.gov.it/l-uso-degli-antibiotici-in-italia%2%A0) (accesso verificato il 01.09.2025)
2. Consiglio dell'Unione Europea (2023/C 220/01). Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio «One Health». G.U. Unione Europea del 22.06.2023
3. U. Gallo, S. Palcic. Dall'ospedale al territorio: costruire una cultura condivisa sull'uso appropriato degli antibiotici. TrendSanità, 04.08.2025. Disponibile al sito: <https://trendsanita.it/dallospedale-al-territorio-costruire-una-cultura-condivisa-sulluso-appropriato-degli-antibiotici> (accesso verificato il 01.09.2025)
4. Stenehjem E. et al. Implementation of an Antibiotic Stewardship initiative in a large urgent care network. JAMA Netw Open, 2023.
5. Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve). Edizione italiana del “The WHO AWaRe Antibiotic Book”. Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale\\_antibiotici\\_AWaRe.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf) (accesso verificato il 01.09.2025)
6. APP Firstline AIFA – Antibiotici. Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/app-firstline-aifa-antibiotici](http://www.aifa.gov.it/app-firstline-aifa-antibiotici) (accesso verificato il 01.09.2025)
7. Gruppo Multidisciplinare Regionale. Raccomandazioni regionali per la terapia antibiotica delle infezioni più comuni a livello ospedaliero, territoriale e nelle strutture residenziali. Disponibili al sito: [www.regione.veneto.it/web/sanita/antimicrobico-resistenza](http://www.regione.veneto.it/web/sanita/antimicrobico-resistenza) (accesso verificato il 01.09.2025)
8. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Disponibile al sito: [www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pncar-2022](http://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pncar-2022) (accesso verificato il 01.09.2025)
9. Laka M, Milazzo A, Merlin T. Can evidence-based decision support tools transform antibiotic management? A systematic review and meta-analyses. J Antimicrob Chemother, 2020; 5: 1099-1111.
10. Xu A. et al. Audit and feedback interventions for antibiotic prescribing in Primary Care: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis, 2025; 24; 2: 253-262.
11. Shuldiner J. et al. Evaluating audit and feedback strategies to reduce antibiotic prescribing in Primary Care: a Randomized Controlled Trial. Annals of Family Medicine, 2023.
12. Langford BJ, Daneman N, Leung V. Cognitive bias: how understanding its impact on antibiotic prescribing decisions can help advance antimicrobial stewardship. JAC Antimicrob Resist, 2020.
13. Ragni P. et al. Un'esperienza di antimicrobial stewardship nelle Cure Primarie. GImPIOS, 2016; 3: 77-84. Disponibile al sito: [www.gimpios.it/archivio/2468/articoli/25830](http://www.gimpios.it/archivio/2468/articoli/25830) (accesso verificato il 01.09.2025)

**Figura 1: INFORMAZIONI SULLA TERAPIA ANTIBIOTICA PER INFEZIONI RESPIRATORIE**

**ANTIBIOTICO NON PRESCRITTO**



**ANTIBIOTICO PRESCRITTO OGGI**




**DA PRENDERE DOPO**  
..... GIORNI,  
SE I SINTOMI  
CONTINUANO  
O PEGGIORANO



**ATTENZIONE:**  
**L'ANTIBIOTICO DEV'ESSERE ASSUNTO NELLE DOSI E**  
**NEI TEMPI STABILITI DAL MEDICO**

### PERCHÉ NON È STATO PRESCRITTO L'ANTIBIOTICO?

Gli antibiotici non servono contro influenza o raffreddore così come nella maggior parte dei casi di otite media, mal di gola, sinusite o bronchite. Nelle malattie causate da virus, gli antibiotici non curano l'infezione, non fanno stare meglio e non proteggono gli altri dal contagio.

Malattia	Durata dei sintomi
 Otite Media	1 SETTIMANA
 Mal di gola	1 SETTIMANA
 Raffreddore	1 SETTIMANA
 Rinosinusite Acuta	2-3 SETTIMANE
 Tosse Bronchite	3-4 SETTIMANE
 Influenza	1 SETTIMANA

### COSA FARE PER ALLEVIARE I SINTOMI?

- riposare molto
- bere frequentemente
- seguendo il consiglio del medico curante è possibile assumere:

PARACETAMOLO

per abbassare la febbre o diminuire il dolore

ANTINFIAMMATORI

per ridurre il dolore e l'infiammazione

ANTITUSSIVI

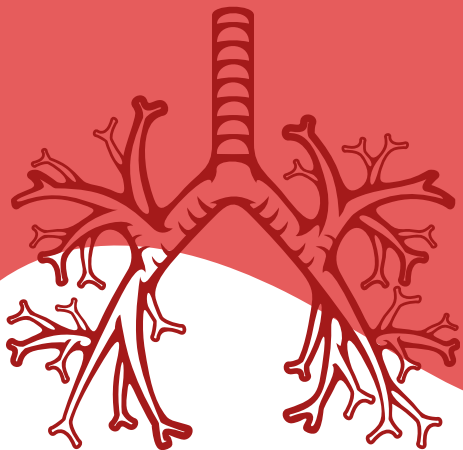
per alleviare la tosse (sconsigliato in età pediatrica, in particolare < 2 anni di vita, in caso di storia di asma/broncospasmi e in caso di tosse produttiva)

GOCCE AURICOLARI

negli adulti per ridurre il dolore in caso di otite media

Ricorda che gli antibiotici possono causare anche effetti collaterali, talora severi, dalla diarrea alle reazioni allergiche.

L'uso **scorretto** o **inutile** degli antibiotici ha portato ad avere batteri che sono divenuti resistenti a molti antibiotici. Se riusciamo ad usare gli antibiotici solo quando davvero necessari, li renderemo più efficaci quando serviranno per salvare la vita per gravi infezioni



# BRONCHITE (ADULTI)

## Considerazioni sul trattamento

### Gli antibiotici non sono necessari nella maggior parte dei casi.

La maggior parte dei casi  
l'infiammazione è autolimitante e a  
eziologia virale

La tosse può durare diverse settimane



## Manifestazione clinica

- Esordio acuto (<2 settimane) di tosse di durata > 5 giorni +/- produzione di espettorato e dispnea (il colore dell'espettorato non indica un'infezione batterica) +/- febbre
- Patologia lieve; la tosse di solito dura 10-20 giorni (può durare più a lungo)



**BRONCHITE**

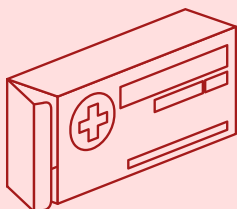


**POLMONITE**

I pazienti con polmonite:

- hanno una sintomatologia più grave e presentano segni e sintomi sistemici di infezione (es. aumento della frequenza cardiaca, aumento della frequenza respiratoria o segni toracici),
- riferiscono dispnea
- presentano tosse con produzione di espettorato.

## Trattamento sintomatico



### Ibuprofene

200 - 400 mg ogni 6 - 8 ore;  
600 mg 1-3 volte al dì;  
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

### Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli  
non inferiori a 4 ore;  
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Possono essere presi in considerazione anche:

- Broncodilatatori (in caso di dispnea),
- agenti mucolitici o antitussigeni

## Trattamento antibiotico

Gli antibiotici sono da utilizzare solo in caso di peggioramento recente e prolungato della dispnea e della tosse con aumento della produzione di espettorato e/o modifica delle caratteristiche dell'espettorato rispetto al basale dei pazienti con BPCO.



**Prima scelta:**

**AMOXICILLINA (ACCESS)**

1 g ogni 8 ore



**Durata del trattamento antibiotico:**  
**5 giorni**



**Seconda scelta:**

**CEFALEXINA (ACCESS)**

1 g ogni 12 ore



**Durata del trattamento antibiotico:** 5 giorni

oppure

**DOXICICLINA (ACCESS)**

100 mg ogni 12 ore



**Durata del trattamento antibiotico:** 5 giorni

*Tutti i dosaggi si intendono per adulti con una funzionalità renale ed epatica normale.*

*I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.*

*Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.*

*Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWARe dell'OMS, dall'app Firstline e riadattate.*

# FARINGITE (ADULTI)

## Considerazioni sul trattamento

**Il trattamento antibiotico non è richiesto nella maggior parte dei casi di faringite (eziologia spesso virale).**

Il sistema di punteggio clinico di Centor (da 0 a 4) può aiutare a identificare l'origine dell'infezione (batterica o virale) e se sono necessari antibiotici. Tuttavia, anche con un punteggio elevato (=4) la probabilità di infezione da streptococco di gruppo A (GAS) è solo del 50%.



### Segni e sintomi (1 punto ciascuno)

- Febbre >38,0°C
- No tosse
- Linfadenite cervicale anteriore dolente
- Essudati tonsillari

**Punteggio 0-2:** solo trattamento sintomatico (improbabile faringite da streptococco di gruppo A)

**Punteggio 3-4 in caso di basso rischio di febbre reumatica (FR)**  
(es. bassa prevalenza locale): il trattamento antibiotico può essere evitato anche in caso di probabile faringite da streptococco di gruppo A

**Punteggio 3-4 in caso di elevato rischio di febbre reumatica (FR)**  
(es. prevalenza locale medio/alta): trattamento antibiotico raccomandato

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica (FR) in contesti di epidemia (tuttavia, il rischio dopo i 21 anni è minore).

## Manifestazione clinica

Mal di gola e deglutizione dolorosa

**Virale:** i sintomi corrispondono a quelli di un'infezione virale delle vie aeree superiori, con tosse, mal di testa e mialgia

**Batterica:** presentazione più grave, febbre (>38,0°C), linfonodi cervicali dolenti ed essudati faringei ("Sistema di punteggio clinico Centor")



## Trattamento antibiotico



### Prima scelta:

**AMOXICILLINA (ACCESS)**

1 g ogni 8 ore



### Durata del trattamento:

5 giorni (basso rischio di FR)  
10 giorni (alto rischio di FR)

## Trattamento sintomatico



### Ibuprofene

200 - 400 mg ogni 6 - 8 ore;  
600 mg 1-3 volte al di;  
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

### Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;  
Dosaggio massimo: 3000 mg/die



### Seconda scelta:

**CEFALEXINA (ACCESS)**

1 g ogni 12 ore



### Durata del trattamento:

5 giorni

oppure

**CLARITROMICINA (WATCH)**

500 mg ogni 12 ore



### Durata del trattamento:

5 giorni

Tutti i dosaggi si intendono per adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.

Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWaRe dell'OMS, dall'app Firstline e riadattate.

# OTITE MEDIA ACUTA (ADULTI)

## Considerazioni sul trattamento

La maggior parte dei casi può essere trattata in modo sintomatico senza trattamento antibiotico.



## Manifestazione clinica

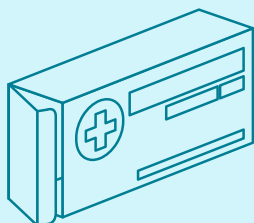
- Insorgenza acuta di dolore auricolare (mono o bilaterale)
- febbre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
- +/- secrezione auricolare



**Gli antibiotici vanno presi in considerazione in caso di sintomi gravi:**

importante malessere generale  
dolore all'orecchio nonostante gli analgesici  
febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$

## Trattamento sintomatico



### Ibuprofene

200 - 400 mg ogni 6 - 8 ore;  
600 mg 1-3 volte al dì;  
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

*oppure*

### Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli  
non inferiori a 4 ore;  
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

## Trattamento antibiotico



### Prima scelta:

#### AMOXICILLINA (ACCESS)

1 g ogni 8 ore



### Durata del trattamento:

5 giorni



### Seconda scelta:

#### AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO (ACCESS)

875 mg + 125 mg ogni 8 ore



### Durata del trattamento:

5 giorni

### In caso di allergie alle penicilline:

#### AZITROMICINA (WATCH)

500 mg al giorno



### Durata del trattamento:

3 giorni

*Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale*

*Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.*

*Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWaRe dell'OMS, dall'app Firstline, da RCP e riadattate.*

# SINUSITE ACUTA (ADULTI)



## Considerazioni sul trattamento

**Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi.**



Gli antibiotici devono essere considerati in caso di:

- Esordio in forma grave dei sintomi (febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  e secrezione nasale purulenta o dolore facciale per almeno 3-4 giorni consecutivi)
- Pazienti con aumentato rischio di complicanze es. concomitanti malattie croniche
- Segni e sintomi di allarme indicativi di infezione complicata, come sintomatologia sistemica, febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  persistente, arrossamento e gonfiore periorbitale, forte cefalea e stato mentale alterato

## Manifestazione clinica

I principali sintomi sono

- rinorrea,
- ostruzione o congestione nasale,
- dolore dentale o facciale unilaterale,
- sensazione di pienezza o pressione in viso
- a volte tosse

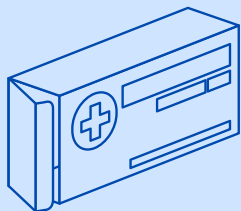


La localizzazione del dolore dipende dai seni interessati

Si può sospettare una sinusite batterica acuta se:

- i segni/sintomi persistono per  $\geq 10$  giorni senza miglioramento
- significativo peggioramento dei sintomi dopo una fase iniziale lieve

## Trattamento sintomatico



### Ibuprofene

200 - 400 mg ogni 6 - 8 ore;  
600 mg 1-3 volte al dì;  
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

### Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;  
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

## Trattamento antibiotico



### AMOXICILLINA (ACCESS)

1 g ogni 8 ore



**Durata del trattamento:**

5 giorni

oppure

### AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO (ACCESS)

875 mg + 125 mg ogni 8 ore



**Durata del trattamento:**

5 giorni

**In caso di allergie alle penicilline:**

### LEVOFLOXACINA (WATCH)

500 mg/die



**Durata del trattamento:**

10 giorni

*Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale*

*I farmaci sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato*

*Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.*

*Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWaRe dell'OMS, dall'app Firstline e riadattate.*

# POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA' (ADULTI)

## Considerazioni sul trattamento

Consigliato l'uso del DS-CRB-65 severity scoring system



### Segni e sintomi

(1 punto ciascuno)

- Patologia concomitante: insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, neoplasia attiva, insufficienza renale cronica, epatite cronica.
- Saturazione: SpO<sub>2</sub> ≤ 90%
- Confusione: confusione mentale di nuova insorgenza
- Frequenza respiratoria: frequenza ≥ 30 atti/min
- Pressione arteriosa: pressione sistolica <90 mmHg o pressione diastolica ≤ 60 mmHg
- età: ≥65 anni

**Punteggio 0-1 (lieve):** considerare trattamento ambulatoriale

**Punteggio 2 (moderato):** valutare se è opportuno il trattamento ospedaliero

**Punteggio ≥3 (severo):** trattamento ospedaliero

## Manifestazione clinica

- Tosse di nuova insorgenza (<2 settimane) o in peggioramento
- Febbre >38°C
- Espettorato
- Dispnea e/o tachipnea
- Ridotta saturazione di ossigeno (SpO<sub>2</sub> < 90%)
- Fastidio toracico in assenza di spiegazione alternativa
- Crepitii all'auscultazione polmonare



Possono essere presenti sintomi extrapolmonari (es. confusione, disorientamento), prevalentemente nei pazienti anziani o immunocompromessi.

Nei pazienti anziani e immunocompromessi la febbre può essere attenuata o assente.

## Treatmento antibiotico - Polmonite non-severa

SENZA  
COMORBIDITA'

### 1° linea

#### AMOXICILLINA (ACCESS)

1 g ogni 8 ore



Durata del trattamento antibiotico:  
5 giorni (7 - 10 giorni se Legionella)

### 2° linea

#### DOXICICLINA (ACCESS)

100 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento antibiotico:  
5 giorni (7 - 10 giorni se Legionella)

*In alternativa alle penicilline o se forte sospetto di polmonite da batteri atipici\* (infiltrato interstiziale, alterazione dello stato di coscienza, non risposta a terapia precedente con beta lattamici, esposizione a fattori di rischio ambientali)*

CON  
COMORBIDITA'

### 1° linea

#### AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO (ACCESS)

875 mg + 125 mg gni 8 ore



Durata del trattamento antibiotico:  
7 giorni (7 - 10 giorni se Legionella)

Se sospetto di polmonite da batteri atipici\*

+

#### AZITROMICINA (WATCH)

500 mg/die



Durata del trattamento antibiotico:  
3 giorni

### 2° linea

#### CEFDITOREN (WATCH)

200-400 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento antibiotico:  
7 giorni (7 - 10 giorni se Legionella)

Se sospetto di polmonite da batteri atipici\*

+

#### AZITROMICINA (WATCH)

500 mg/die



Durata del trattamento antibiotico:  
3 giorni

oppure in alternativa ai betalattamici

#### LEVOFLOXACINA (WATCH)

500 mg/die



Durata del trattamento antibiotico:  
7 giorni (7 - 10 giorni se Legionella)

*Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale*

**Comorbidità:** malattie croniche (renali, cardiache, polmonari, epatiche, diabete), neoplasie, alcolismo, asplenia

*Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.*

*Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWaRe dell'OMS, dall'app Firstline, dalle Schede effettuate dalla Regione Veneto e riadattate.*

# INFEZIONE DELLE VIE URINARIE INFERIORI (ADULTI)

## Considerazioni sul trattamento

Il **trattamento antibiotico è raccomandato in caso di manifestazione clinica compatibile e test positivo** (leucociti urinari/esterasi leucocitaria positivi o uinocoltura positiva).

NB. *Urinocoltura in caso di rischio di IVU complicate e/o ricorrenti.*

Se non è possibile eseguire i test trattare in base alla manifestazione clinica



## Manifestazione clinica

I **sintomi** comprendono una combinazione di disuria acuta (< 1 settimana), aumento dell'urgenza e della frequenza della minzione, dolore o disagio addominale inferiore e talvolta ematuria marcata



- Nelle donne deve essere esclusa in primo luogo una fonte vaginale dei sintomi (perdita o irritazione vaginale)
- Nei pazienti anziani con sintomi urinari pre-esistenti, i sintomi più indicativi dell'infezione sono cambiamenti urinari acuti non presenti in precedenza

## Treatmento antibiotico

### 1° linea

#### NITROFURANTOINA (ACCESS)

50 - 100 mg ogni 6 ore


 Durata del trattamento antibiotico: 5 giorni

*Nitrofurantoina è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni del tratto urinario inferiore acute ed è attiva contro la maggior parte degli isolati che producono beta-lattamasi ad ampio spettro*

### 2° linea

#### FOSFOMICINA (WATCH)

3 g

 Durata del trattamento antibiotico: dose unica

oppure

#### COTRIMOSSAZOLO (ACCESS)

orale 800 mg + 160 mg ogni 12 ore

 Durata del trattamento antibiotico: 3 giorni

*La resistenza è elevata nei ceppi che producono beta-lattamasi ad ampio spettro.*

**SENZA  
FATTORI  
DI  
RISCHIO**

**CON  
FATTORI  
DI  
RISCHIO**

### 1° linea

*Preferibile attendere l'Antibiogramma*

### Alternative

(se non disponibile l'antibiogramma)

#### COTRIMOSSAZOLO (ACCESS)

orale 800 mg + 160 mg ogni 12 ore

 Durata del trattamento antibiotico: 7 giorni

oppure

#### AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO (ACCESS)

875 mg + 125 mg ogni 8 ore

 Durata del trattamento antibiotico: 7 giorni

*Attivi contro alcuni isolati che producono beta-lattamasi ad ampio spettro*

Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

### Fattori di rischio:

presenza di catetere urinario, stent ureterale, derivazioni urinarie; uropatia ostruttiva (ipertrofia prostatica benigna, vescica neurogena, calcolosi, neoplasie); reflusso vescico-ureterale o altre anomalie funzionali; anamnesi positiva per radioterapia o procedura chirurgica del tratto urinario; insufficienza renale cronica; trapianto; diabete mellito; immunodepressione; sesso maschile

### 3. Uso consapevole degli antibiotici in età pediatrica

#### 3.1 La comunicazione efficace con i genitori per spiegare quando non è necessario l'antibiotico

L. Pisanello - Pediatra di libera scelta Ulss 6 Euganea

#### L'antibiotico resistenza: cos'è e perchè riguarda anche me


##### 1. Introduzione

L'antibiotico-resistenza è la capacità di un microrganismo (batterio, ma anche fungo o altro patogeno) di sopravvivere e moltiplicarsi nonostante la presenza di uno o più antibiotici che, normalmente, sarebbero in grado di inibirne la crescita o ucciderlo.

È una delle principali sfide attuali in medicina, perché rende meno efficaci (o del tutto inefficaci) le terapie standard, aumentando il rischio di fallimento terapeutico, complicanze e mortalità.

Questo problema riguarda tutti noi perché, se non si pongono dei rimedi, si stima che nel 2035 il 90% delle infezioni sarà causato da batteri multiresistenti e nel 2050 le infezioni da batteri multiresistenti saranno la prima causa di morte superando l'incidenza di tumori e malattie cardiovascolari.

L'uso sconsiderato degli antibiotici contribuisce allo sviluppo dell'antibiotico resistenza ed in questo ambito ognuno può e deve contribuire all'uso consapevole di questi farmaci.



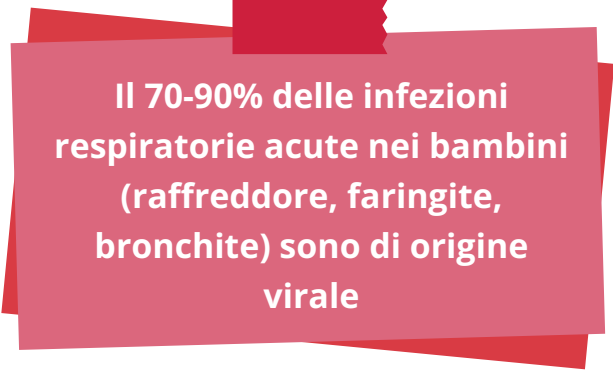
**In Italia ogni anno  
oltre 11.000 decessi  
per antibiotico-  
resistenza**

##### 2. Cosa sono gli antibiotici e a cosa servono

Gli antibiotici sono farmaci in grado di ridurre o di impedire la crescita dei batteri.

Non è facile distinguere un'infezione virale da un'infezione batterica perché i sintomi sono spesso simili: febbre, stanchezza, malessere, dolori ossei e dolori muscolari diffusi.

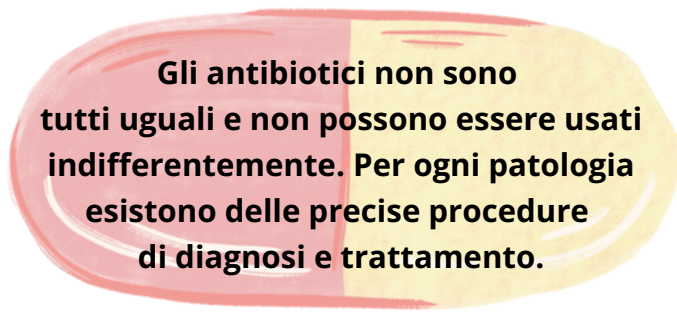
Mentre nel caso delle infezioni batteriche gli antibiotici sono strumenti di guarigione preziosi e insostituibili, nel caso delle infezioni virali non contribuiscono in alcun modo alla guarigione e alla risoluzione dei sintomi.



**Il 70-90% delle infezioni  
respiratorie acute nei bambini  
(raffreddore, faringite,  
bronchite) sono di origine  
virale**

Le infezioni batteriche nei bambini sono meno frequenti delle infezioni virali: la maggior parte delle infezioni che i bambini contraggono, soprattutto al nido o alla scuola d'infanzia, sono sostenute da virus; pertanto **l'uso di antibiotici deve essere limitato SOLO per i casi in cui il Pediatra sospetti una infezione batterica.**

Distinguere il tipo di infezione può non essere semplice, pertanto è necessario che sia un Pediatra a valutare i sintomi e i dati clinici e a volte necessita anche di semplici esami per definirne la natura.



**Gli antibiotici non sono  
tutti uguali e non possono essere usati  
indifferentemente. Per ogni patologia  
esistono delle precise procedure  
di diagnosi e trattamento.**

Un errore molto comune e molto grave consiste nel dare al proprio bambino un antibiotico, in caso di febbre, solo perché lo si è già utilizzato in passato con successo. Usare gli antibiotici a sproposito non è soltanto inutile, può essere dannoso e pericoloso. Contribuisce a creare la cosiddetta "resistenza batterica".

### 3. L'uso consapevole degli antibiotici

Gli antibiotici sono uno strumento di salute potente, ma per continuare a rimanere tali bisogna usarli con cautela e grande consapevolezza.

Assumere un antibiotico, se non necessario, non serve a far passare prima la febbre e inoltre, per effetto di questo, possono manifestarsi effetti collaterali legati al farmaco. Quando prescritto l'antibiotico va somministrato secondo le dosi e le modalità prescritte dal Pediatra e va assunto per il numero di giorni indicati anche se non ci sono più febbre e sintomi.

Molte infezioni sia virali che batteriche possono essere evitate eseguendo le vaccinazioni disponibili ed ancora, semplici norme igieniche, come lavarsi spesso le mani, coprire il naso e la bocca quando si tossisce o starnutisce può ridurre la diffusione delle infezioni delle vie respiratorie.



# NO!

## DIAGNOSI E TERAPIA FAI DA TE

Trattare una infezione antibiotico-resistente è più difficile. Può richiedere più tempo, più farmaci e talvolta un ricovero protratto in ospedale.

#### Bibliografia:

1. Hersh AL. et al. Principles of Judicious Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Tract Infections in Pediatrics. Pediatrics. 2013; 6: 1146-54.
2. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2023.
3. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014; 6: 229-41
4. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2023 - 2022 data. <https://www.ecdc.europa.eu>



#### KEY MESSAGES



**Gli antibiotici sono utili solo per curare le infezioni batteriche.** Usali solo quando servono e non far assumere un antibiotico a tuo figlio se non è stato prescritto dal pediatra. Assumere un antibiotico, se non necessario, non aiuta a far passare prima la febbre.

**Somministra l'antibiotico alla dose giusta con la frequenza e la durata prescritta per ridurre il rischio di sviluppare resistenze batteriche.**

Dare più antibiotico non serve a guarire prima.



**Esegui le vaccinazioni consigliate:** la vaccinazione è l'unico strumento efficace per prevenire numerose malattie.

Preveni le infezioni con alcune semplici regole: *lavati le mani, copri naso e bocca quando tossisci o starnutisci.*



**L'uso scorretto degli antibiotici contribuisce all'instaurarsi dell'antibiotico resistenza.**



# OTITE MEDIA ACUTA (BAMBINI)

## Considerazioni sul trattamento

La maggior parte dei casi non gravi può essere gestita in modo sintomatico e senza trattamento antibiotico specialmente nei bambini di età >2 anni



## Manifestazione clinica

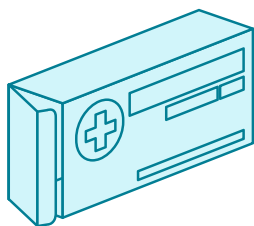
- Insorgenza recente di dolore auricolare (mono o bilaterale)
- febbre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
- +/- secrezione auricolare



### Gli antibiotici devono essere considerati se:

- sintomi gravi (es. importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )
- bambini immunocompromessi
- otite media acuta bilaterale in bambini di età <2 anni
- bambini con anomalie dell'orecchio interno o portatori di impianti cocleari o sospetta sordità
- < 6 mesi

## Trattamento sintomatico



### Paracetamolo

controllo del dolore/trattamento antipiretico

15 mg/kg/dose ogni 6 ore;

oppure

### Ibuprofene

(non usare se età < 3 mesi)

controllo del dolore/trattamento antipiretico

10 mg/kg/dose ogni 8 ore;  
da assumere durante i pasti

## Trattamento antibiotico



### Prima scelta:

#### AMOXICILLINA (ACCESS)

80-90 mg/kg/die suddivisi in 3 somministrazioni\*\*



### Durata del trattamento:

5 giorni se >2 anni, in assenza di complicanze o comorbidità  
7-10 giorni se <2 anni o in presenza di comorbidità o complicanze



### Seconda scelta:

in caso di esposizione recente ad amoxicillina (< 3 mesi) o > 4 episodi/anno di otite

#### AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO (ACCESS)

80-90\* mg/kg/die suddivisi in 3 somministrazioni\*\*

\*In età pediatrica la dose massima di acido clavulanico è di 11 mg/Kg/die; pertanto va considerato che per un utilizzo di amoxicillina a 80-90 mg/Kg/die con la formulazione di amoxicillina/acido clavulanico disponibile in Italia, è necessario prevedere la somministrazione combinata con amoxicillina non protetta



### Durata del trattamento:

5 giorni se >2 anni, in assenza di complicanze o comorbidità  
7-10 giorni se <2 anni o in presenza di comorbidità o complicanze

### In caso di allergie alle penicilline:

#### AZITROMICINA (WATCH)

10 mg/kg/die



### Durata del trattamento:

3 giorni

\*\*la sospensione deve essere conservata in frigorifero (fra 2° e 8° C) ed utilizzata entro 7 giorni

Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.

Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWaRe dell'OMS, dall'app Firstline, da RCP e riadattate.



# FARINGOTONSILLITE (BAMBINI)

## Considerazioni sul trattamento

**Il trattamento antibiotico non è richiesto nella maggior parte dei casi di faringite (eziologia spesso virale).**

Il sistema di punteggio clinico Mc-Isaac (da 0 a 5) può aiutare a indicare l'origine dell'infezione (batterica o virale) e se sono necessari antibiotici. Tuttavia, anche con un punteggio elevato (=5) la probabilità di infezione da streptococco di gruppo A (GAS) è solo del 50%.



### Segni e sintomi (1 punto ciascuno)

- Febbre >38,0°C
- No tosse
- Linfadenite cervicale anteriore dolente
- Essudati tonsillari
- Età 3-12 anni

**Punteggio 0-1:** solo trattamento sintomatico (improbabile faringite da streptococco di gruppo A)

**Punteggio 2:** solo trattamento sintomatico

**Punteggio 3-4:** il trattamento antibiotico può essere evitato (consigliato tampone faringeo)

**Punteggio 5:** trattamento antibiotico raccomandato (elevata probabilità di infezione da streptococco di gruppo A)

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica (FR) in contesti di endemia.

## Manifestazione clinica

La manifestazione clinica non è sufficiente per definire l'eziologia batterica o virale della patologia

**≥ 3**

Un punteggio di MC-Isaac maggiore o uguale a 3 indica l'opportunità di eseguire un test rapido

## Trattamento antibiotico



### Prima scelta:

#### AMOXICILLINA (ACCESS)

50 mg/kg/die suddivisi in 2 somministrazioni\*



### Durata del trattamento:

10 giorni



### Seconda scelta:

#### CEFALEXINA (ACCESS)

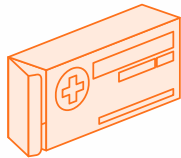
50 mg/kg/die suddivisi in 2 somministrazioni\*



### Durata del trattamento:

5 giorni

## Trattamento sintomatico



### Paracetamolo

controllo del dolore/trattamento antipiretico  
15 mg/kg/dose ogni 6 ore;

oppure

### Ibuprofene

(non usare se età < 3 mesi)  
controllo del dolore/trattamento antipiretico

10 mg/kg/dose ogni 8 ore;  
da assumere durante i pasti

### In caso di allergie alle penicilline:

#### AZITROMICINA (WATCH)

10 mg/kg/die in singola dose\*



### Durata del trattamento:

3 giorni

oppure

#### CLARITROMICINA (WATCH)

15 mg/kg/die suddivisi in 2 somministrazioni\*



### Durata del trattamento:

5 giorni

\*la sospensione deve essere conservata in frigorifero (fra 2° e 8° C) ed utilizzata entro 7 giorni dalla preparazione per amoxicillina e 14 giorni per cefalexina. Per azitromicina e claritromicina la sospensione può essere conservata a temperatura ambiente per 10-14 giorni

Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente.

Le informazioni riportate sono state estratte dal manuale AWaRe dell'OMS, dall'app Firstline e riadattate.

## 4. I dati di utilizzo degli antibiotici nei Centri Servizi Anziani (CSA): analisi critica dei dati di prescrizione

P. Toscano<sup>1</sup>, X. Taci<sup>2</sup>, G. Mezzapelle<sup>3</sup>

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 6 Euganea

2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

3. UOC Laboratorio Analisi - Aulss 6 Euganea



### 1. Peculiarità cliniche ed epidemiologiche dei pazienti ospiti nei CSA in tema di infezioni

Le persone anziane ricoverate nelle strutture residenziali hanno un rischio maggiore di contrarre infezioni correlate all'assistenza (ICA) e di manifestare un decorso della malattia più severo rispetto ad altri setting a causa di malattie croniche sottostanti, compromissione funzionale, malnutrizione e polifarmacoterapia.

Inoltre, la presenza di un evento acuto, come un'infezione, determina nel soggetto fragile un rapido deterioramento delle capacità funzionali e una ripresa più difficoltosa, e talvolta non completa, delle condizioni iniziali [1].

Le ICA sono associate ad alti tassi di morbilità e mortalità e a notevoli costi sanitari, soprattutto se contratte da anziani residenti nelle case di riposo. Nel dicembre 2008 l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), con l'obiettivo di stimare la frequenza e la tipologia delle ICA e l'uso di antibiotici nelle strutture di assistenza socio-sanitaria extra-ospedaliera (Long Term Care Facilities - LTCFs), ha avviato il «progetto HALT». Nel corso degli anni, attraverso un approccio standardizzato di studi di prevalenza puntuale, il progetto ha coinvolto anche alcune residenze sanitarie italiane [2], compresi 40 Centri Servizi (CS) della Regione Veneto (anno 2024).

I risultati dello studio HALT in Veneto, pubblicati dalla UOC Servizio Epidemiologico Regionale (Az. Zero) [3], confermano i dati nazionali e locali relativi alle caratteristiche degli ospiti: la popolazione è risultata molto anziana (56,6% di età pari o superiore a 85 anni), di sesso prevalentemente femminile (maschi 28,7%). Il carico assistenziale è risultato elevato: il 77,3% dei residenti presentava incontinenza urinaria/fecale, il 71% era disorientato (nel tempo e/o nello spazio) e il 70,3% soffriva di una mobilità ridotta.

La prevalenza delle ICA, è risultata leggermente inferiore rispetto ad altre Regioni italiane (2,0% vs 2,2%) come anche il numero di soggetti trattati con antibiotico (2,4% vs 3,0%).

Le infezioni più frequenti erano quelle delle vie respiratorie (40% del totale), seguite da quelle del tratto urinario (34%), di cui la metà confermate da urinocoltura positiva, e dalle infezioni cutanee (12%). La diagnosi di un'infezione era correlata alle condizioni generali dell'ospite, in particolare alla presenza di specifici fattori di rischio (es. catetere urinario, lesioni da decubito, altre ferite).

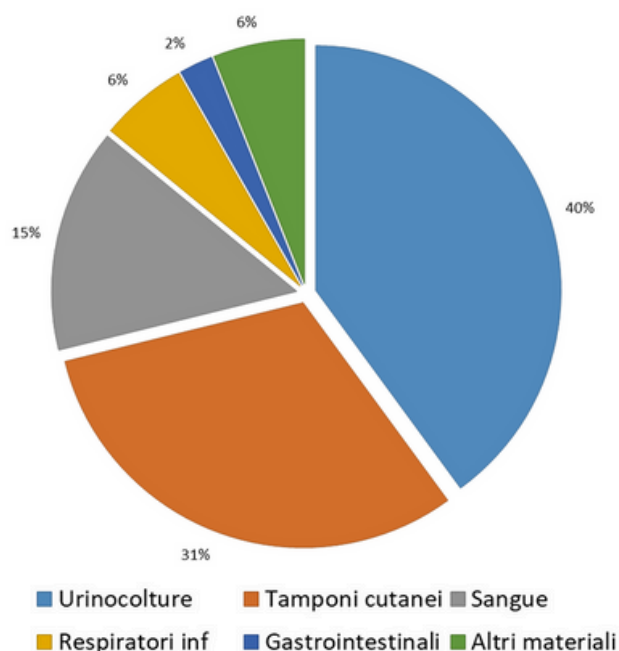
Le classi di antibiotici più prescritti sono risultate essere:

- ▶ le cefalosporine di terza generazione (28%),
- ▶ i beta-lattamici +/- inibitori delle beta-lattamasi (28%),
- ▶ i fluorochinoloni (12%).

Il principio attivo maggiormente prescritto è risultato essere il ceftriaxone, seppur con una prevalenza diversa tra le diverse realtà regionali (24% in Veneto vs. 48% nelle altre Regioni).

Da una rilevazione retrospettiva condotta nei CSA dell'Ulss 6 Euganea (anno 2024), è emerso che le ICA sono state 1757. Le infezioni più frequentemente riscontrate (Figura 1) sono state quelle del tratto urinario (n.702, 40%), seguite da quelle cutanee (n. 548, 31%) e da infezioni del sangue (n. 260, 15%).

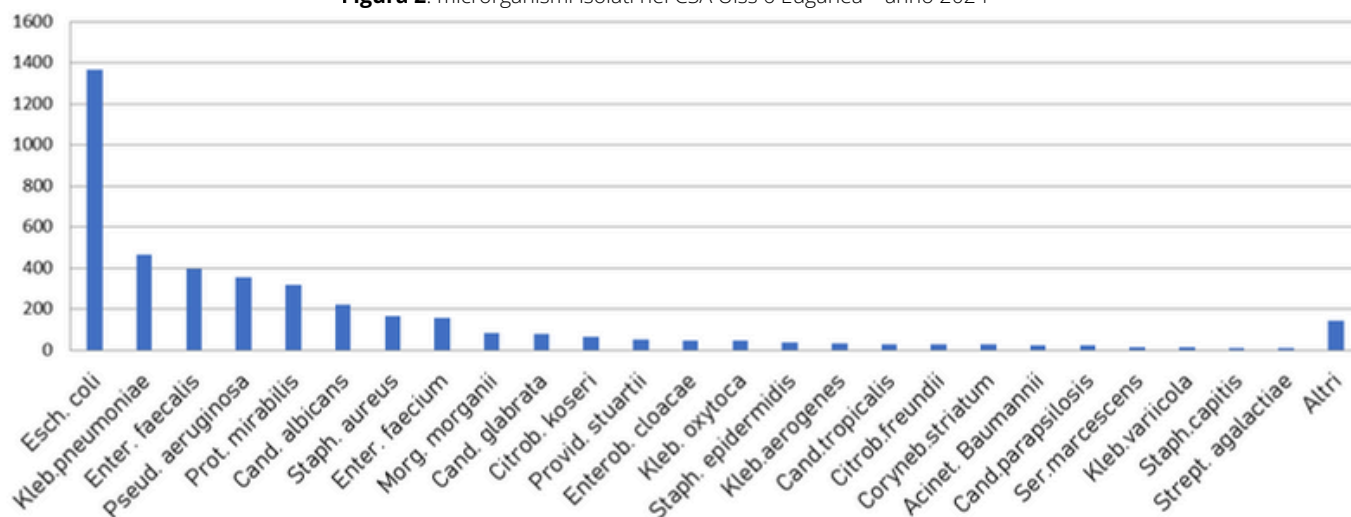
Figura 1: distribuzione delle ICA nei CSA Ulss 6 Euganea – anno 2024



I microrganismi più frequentemente isolati (figura 2) sono stati l'Escherichia coli (n. 1364, 32%) e la Klebsiella Pneumoniae (465, 11%), i cui tassi di resistenza alle Cefalosporine di 3° generazione sono stati rispettivamente del 41% e del 55%, mentre i ceppi resistenti al Meropenem sono stati, rispettivamente, dello 0% e del 15%. Il tasso di resistenza dello Staphylococcus aureus alla Meticillina (MRSA) è stato del 42%.

I risultati delle indagini microbiologiche riportate, a livello regionale e locale (Ulss 6), suggeriscono un quadro microbiologico complesso e di difficile gestione per la presenza di numerose resistenze batteriche che rende spesso difficoltosa la gestione terapeutica del paziente. Ne consegue la necessità di interventi strutturati di antimicrobial stewardship, al fine di indirizzare i medici verso terapie efficaci e sicure per il paziente.

**Figura 2:** microrganismi isolati nei CSA Ulss 6 Euganea – anno 2024



## 2. Analisi critica dei dati di prescrizione degli antibiotici nei CSA

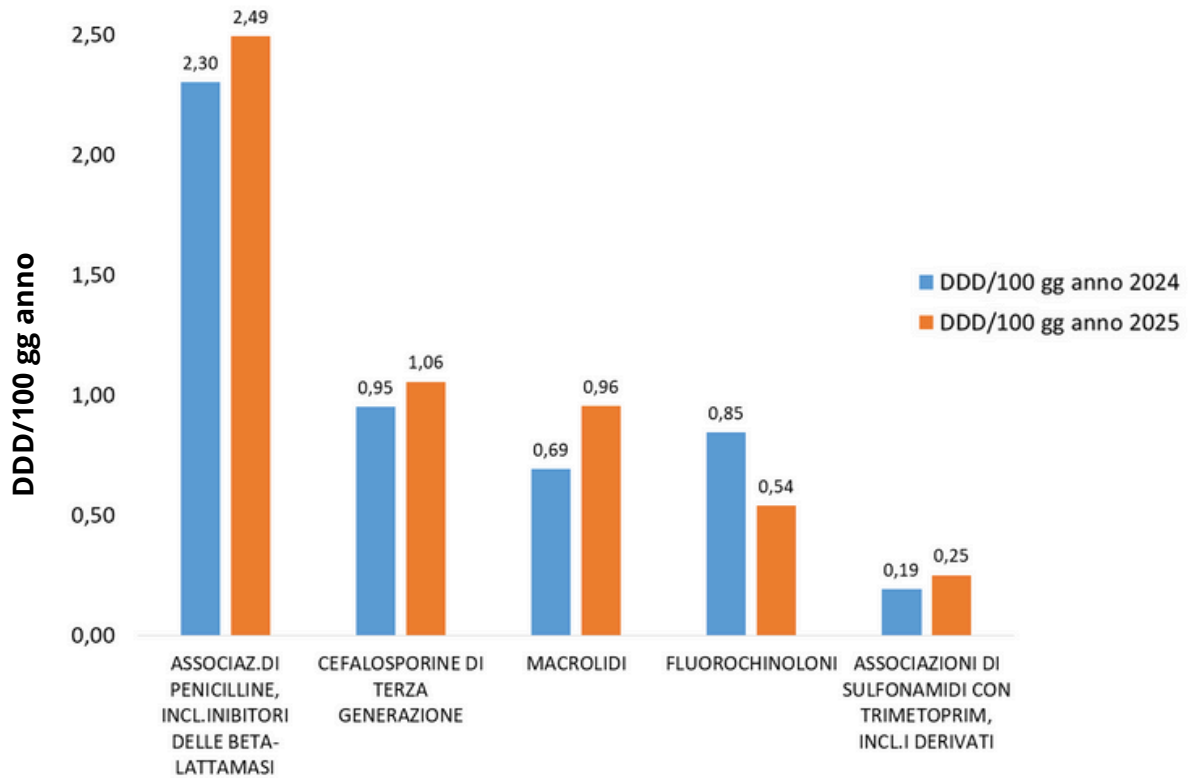
L'analisi è stata effettuata sui dati di consumo degli antibiotici sistemici (ATC J01) estratti dai flussi della distribuzione diretta (fonte DataWareHouse regionale) nei CS convenzionati con le Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera. Il consumo degli antibiotici è stato espresso in termini di DDD (Dose Definita Die), un metodo raccomandato dall'OMS per le analisi di farmacoutilizzazione. I consumi sono stati valutati sia in termini quantitativi, rapportando le DDD alle giornate di presenza (DDD/100 gg) nei periodi analizzati, sia qualitativi, utilizzando la classificazione "Aware" proposta dall'OMS, che classifica gli antibiotici in tre classi, in base alla loro probabilità di indurre resistenze batteriche (Access, Watch e Reserve), con l'obiettivo di aumentare la prescrizione di antibiotici del gruppo Access (>65% entro il 2030 [4]), limitando l'uso di quelli Watch e Reserve.

Nel 2025 si osserva un sensibile aumento nell'utilizzo di antibiotici nei CS con valori che passano da 5,74 DDD/100 gg a 5,92 DDD/100 gg (+3%). Questo dato, coerente con i dati regionali che registrano una crescita dei consumi di questa classe di farmaci nei CS di tutto il Veneto, con incrementi medi pari al 4,9% nel 2024 vs il 2023, indica la necessità di rafforzare, o avviare laddove non esistenti, attività di formazione e monitoraggio sul corretto uso degli antibiotici in questo contesto clinico-assistenziale.

Analizzando i consumi per classe terapeutica (ATC di quarto livello), emerge come, nel 2025, gli antibiotici più utilizzati siano stati le associazioni di penicilline ed inibitori delle beta-lattamasi, seguiti da cefalosporine di terza generazione, macrolidi, fluorochinoloni e associazioni di sulfonamidi con trimetoprim. Queste classi rappresentano il 90% delle DDD consumate nel 2025. Rispetto all'anno precedente, per tutte queste classi si registra un aumento dei consumi, ad eccezione dei fluorochinoloni, che passano dalla terza alla quarta voce (Figura 3).



**Figura 3:** consumo di antibiotici nei CSA per classe terapeutica (prime 5 categorie)



Questo dato è coerente con le raccomandazioni internazionali relative alle restrizioni d'uso di queste molecole, dovute sia all'elevata probabilità di gravi eventi avversi, soprattutto nei pazienti anziani, sia alla loro capacità di indurre resistenze batteriche [5].

Il dettaglio per principio attivo, mostra che l'antibiotico più utilizzato nei CS è l'amoxicillina associata ad acido clavulanico, con il 41% delle DDD prescritte nel 2025

(gruppo Access), seguita da ceftriaxone, azitromicina, claritromicina, levofloxacina (gruppo Watch), che, complessivamente, rappresentano il 33% delle DDD (Tabella 1). L'analisi di dettaglio effettuata sul totale delle DDD consumate, suddivise sulla base della classificazione Aware, indica che, nel 2025, la prescrizione degli antibiotici del gruppo Access è aumentata, in linea con le indicazioni internazionali e regionali, passando dal 49% al 53% delle DDD utilizzate.

**Tabella 1:** consumi di antibiotici nei CSA per principio attivo e classificazione Aware (prime 10 voci)

Principio attivo	DDD/100 gg 2024	DDD/100 gg 2025	Scost % 2025 vs 2024	Class. Aware
AMOXICILLINA ED INIB. DELLE BETA-LATTAMASI	2,22	2,42	9%	Access
CEFTRIAXONE	0,66	0,71	8%	Watch
AZITROMICINA	0,42	0,65	56%	Watch
CLARITROMICINA	0,28	0,3	10%	Watch
LEVOFLOXACINA	0,27	0,29	8%	Watch
SULFAMETOXAZOLO E TRIMETOPRIM	0,19	0,25	29%	Access
CIPROFLOXACINA	0,57	0,24	-57%	Watch
CEFIXIMA	0,2	0,21	6%	Watch
DOXICICLINA	0,12	0,2	75%	Access
FOSFOMICINA	0,27	0,14	-48%	Watch

### 3. Esempi pratici per un monitoraggio/audit dell'uso di antibiotici nei CSA

La complessità clinico-assistenziale degli ospiti dei CS richiede competenze sempre più specialistiche e l'ambito infettivologico rappresenta una priorità, tanto che la rete infettivologica del Veneto, istituita con DGRV 426/2020, ha ritenuto indispensabile la promozione dell'uso corretto degli antibiotici nelle strutture residenziali, favorendo l'interazione con gli ospedali della Rete, per una tempestiva presa in carico del paziente affetto da patologia infettiva. La necessità di individuare un setting specialistico per la cura del paziente spesso, tuttavia, è in contrasto con le priorità assistenziali dell'ospite e con i rischi legati all'ospedalizzazione [6]. A dicembre 2022, con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale della Regione Veneto n. 175, sono state pubblicate le procedure per una gestione integrata delle terapie antibiotiche tra ospedale e territorio, definendo un elenco omogeneo di antibiotici H-OSP da rendere disponibili nei CS da parte delle Aziende Sanitarie, introducendo, inoltre, per alcuni principi attivi la richiesta motivata e/o la consulenza infettivologica.

In questo contesto il farmacista ospedaliero svolge un ruolo essenziale nella gestione dei farmaci H-OSP, garantendo che il loro utilizzo sia sicuro, appropriato e conforme alla normativa. L'attività del farmacista ospedaliero inizia con l'acquisizione delle prescrizioni mediche seguita da un'attenta valutazione della loro appropriatezza clinica. A questo compito si affianca la garanzia della corretta erogazione dei farmaci H-OSP, nel rispetto della normativa vigente e con l'obiettivo di assicurare continuità terapeutica ai pazienti. Parallelamente, il farmacista svolge un monitoraggio periodico e sistematico delle prescrizioni. Questa attività permette, non solo di verificare l'appropriatezza d'uso dei medicinali, ma anche di individuare eventuali criticità cliniche o organizzative, favorendo interventi mirati al miglioramento della qualità dell'assistenza e alla razionalizzazione delle risorse disponibili.

L'attività di validazione ha consentito di modulare i consumi, indirizzando, laddove possibile, verso la prescrizione di antibiotici a spettro più ristretto (vedi Tabella 1), limitando la prescrizione di quelli del gruppo watch e reserve. Questo importante risultato è stato raggiunto attraverso l'applicazione locale del Decreto 175/2022 e grazie a una serie di azioni messe in atto a partire dall'anno 2023 per migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici nei CS, quali:

1 incontri di formazione con le strutture, nel corso dei quali sono stati presentati i Protocolli Aziendali relativi alla gestione terapeutica delle infezioni delle basse vie urinarie e delle alte vie respiratorie, infezioni tra le più diffuse in ambito territoriale e comunitario, e per la gestione della Polmonite Comunitaria

2 condivisione di una reportistica periodica sul consumo dei farmaci con focus specifici relativi all'impiego degli antibiotici, seguiti da audit con i prescrittori per le strutture con scostamenti significativi rispetto alla media aziendale

3 assegnazione di obiettivi di performance alle strutture (alle UUOO di Cure Primarie) e monitoraggio degli stessi, nonché aumento della % di utilizzo degli antibiotici Access e riduzione del totale delle DDD/100 gg prescritte.

#### Bibliografia:

1. Clegg A. et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 9868: 752-62.
2. Vicentini C. et al (working group "HALT pilota 2022"). Implementation of a centralized, web-based surveillance for healthcare associated infections among residents of long-term care facilities in Italy. *Public Health Pract*. 2023; 6: 100421.
3. UOC Servizio Epidemiologico Regionale - Azienda Zero. Studio HALT-4: sintesi dei risultati in Veneto. Accessibile al sito <https://www.ser-veneto.it/public/ReportHALT4Veneto.pdf>. (ultimo accesso 11 agosto 2025)
4. Il Consiglio dell'Unione Europea. Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio «One Health». Bruxelles: CE; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/3QISwGG>
5. Cosa sapere sugli antibiotici fluorochinoloni. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/cosa-sapere-sugli-antibiotici-fluorochinoloni> (ultimo accesso 19 settembre 2025)
6. Sanon M. Hazards of Hospitalization. In *Geriatric Practice: A Competency Based Approach to Caring for Older Adults*. Springer International Publishing 2020; pp. 403-423

# Guida pratica per il monitoraggio/audit dell'uso di antibiotici nei Centri Servizi

## Applicazione Decreto 175/2022

Gestione integrata antibiotici ospedale-territorio: garantire continuità terapeutica, uso appropriato e minori resistenze, con elenco unico di antibiotici H-OSP disponibili nei CS.



Erogazione su richiesta motivata con consulenza infettivologica.

Monitoraggio periodico e sistematico delle prescrizioni



## Incontri di formazione con le strutture



Presentare i Protocolli Aziendali relativi alla gestione terapeutica delle infezioni.

## Condivisione di reportistica periodica sul consumo degli antibiotici



Audit con i prescrittori per le strutture con scostamenti significativi rispetto alla media aziendale.



## Assegnazione di obiettivi di performance alle strutture (alle UUOO di Cure Primarie)



Aumento della % degli antibiotici Access.

Riduzione del totale delle DDD/100 gg prescritte.



## 5. Consigli utili per un uso appropriato degli antibiotici ed il loro corretto smaltimento (PNCAR 22-25 - pilastro 3)

### 5.1 La Farmacia di Comunità come punto di accesso per l'educazione e la sensibilizzazione della popolazione al corretto uso degli antibiotici

R. Bertin – Farmacista Aulss 6 Euganea

#### 1. Introduzione e background

L'Antimicrobial Stewardship (AMS) è un insieme coerente di azioni progettate per utilizzare gli antibiotici (AB) in modo responsabile [1]; richiede un approccio multidisciplinare ed è finalizzata a migliorare gli esiti clinici, ridurre la mortalità da infezioni e contenere la diffusione di ceppi resistenti.

Ritenere che l'AMS sia di esclusiva competenza ospedaliera è una convinzione del tutto sbagliata: si tratta di un modello che, nella pratica quotidiana, va declinato in tutti i settori che hanno a che fare con gli AB, allo scopo di ottimizzare l'outcome clinico, minimizzare le conseguenze dannose (come tossicità, selezione di germi patogeni, induzione di resistenze batteriche) e diminuire i costi sanitari senza compromettere la qualità di cura [2].

La Società Europea di Farmacia Clinica (ESCP) ha pubblicato un position statement che inquadra la farmacia clinica come una pratica professionale e un ambito di ricerca riservati alla figura del farmacista indipendentemente dal setting in cui opera (sia esso comunità, territorio o ospedale) [3].

In altri termini, il ruolo e le competenze cliniche del farmacista conferiscono alla retail pharmacy un'importanza cruciale nella corretta gestione degli AB e nella prevenzione delle antibiotico-resistenze (ABR).

Partendo da questi presupposti, abbiamo elaborato un breve vademecum che riassume alcune utili strategie per il farmacista che opera nell'ambito delle farmacie di comunità.



#### 2. Vademecum per il farmacista: le aree chiave di intervento

**Dispensazione responsabile e filtro prescrittivo**

I farmacisti sono i guardiani ("gatekeepers") degli AB [2]: agiscono sempre su base prescrittiva, verificano la correttezza formale delle ricette, gestiscono le richieste inadeguate e applicano criteri clinici per evitare terapie inappropriate. Nella maggior parte dei casi il farmacista non conosce la diagnosi clinica che sottende alla prescrizione dell'AB, ma è di fondamentale importanza il dialogo e il rapporto di reciproca collaborazione con il MMG per garantire l'appropriatezza prescrittiva e la corretta erogazione del farmaco. Un riferimento essenziale nella scelta dell'AB è rappresentato dal Manuale AWARe, un metodo di classificazione introdotto dall'OMS nel 2017 per supportare gli interventi di miglioramento della gestione degli AB secondo criteri evidence-based [4].

In particolare, gli AB appartenenti al gruppo "Access" sono quelli che dovrebbero essere prescritti come trattamento di prima o seconda scelta per le infezioni più frequenti, con un minor rischio di generare resistenze [4].

**Educazione e counseling del paziente**

Occorre sempre specificare rischi e benefici derivanti da una terapia antibiotica.

Non è sufficiente erogare l'AB prescritto limitandosi a riassumere in poche parole quanto riportato dal medico nella prescrizione (che deve essere sempre presente). È di fondamentale importanza ribadire le modalità con cui l'AB va assunto: lo schema posologico (ad es. "ogni 12 ore"), evitando frasi equivoche del tipo "lo assuma una volta al giorno": va specificato "sempre alla stessa ora", o "ogni 24 ore". Importante è anche ribadire i concetti riferiti alla durata della somministrazione, all'assunzione lontano o in concomitanza ai pasti, ad eventuali reazioni di ipersensibilizzazione e/o intolleranze al p.a. o ad alcuni eccipienti del farmaco.

Tutte le raccomandazioni utili da trasmettere al paziente sono contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - RCP di ciascun medicinale, consultabile in tempo reale direttamente dal gestionale di farmacia o da banche dati presenti on-line.

### Promozione di politiche di sensibilizzazione

Il problema dell'AMR non riguarda unicamente i "cattivi utilizzatori": riguarda chiunque. Non a caso sia l'OMS che il PNCAR (Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza) sviluppato dal Ministero della Salute prevedono l'attuazione di un approccio congiunto "One Health", ovvero di una visione globale che coinvolge tutti gli stakeholders (inclusi gli utilizzatori finali) per migliorare gli esiti di salute pubblica [5,6]. Per questo motivo è fondamentale promuovere una cultura del corretto impiego degli AB a tutti i livelli, oltre ad incentivare misure preventive come igiene, vaccinazioni e comportamento responsabile (soprattutto rispetto al tema dell'automedicazione).

L'Health care rappresenta l'insieme di attività che il farmacista di comunità può promuovere a tutela della salute del paziente, attraverso l'adesione a programmi locali e campagne pubbliche, all'organizzazione di giornate dedicate allo screening per la diagnosi precoce e alla promozione di progetti di audit e sensibilizzazione.



### Adozione dei POCT per la diagnosi differenziale

La legge n. 178/2020 (Art. 1 comma 420) ha introdotto la possibilità di effettuare prelievi di sangue capillare in farmacia superando il concetto di assistenza all'autodiagnosi, e la legge n. 52/2022 ha consentito al farmacista in farmacia di somministrare anche test diagnostici che prevedono il prelevamento del campione biologico a livello nasale, salivare o orofaringeo.

Tale quadro normativo permette di usufruire pienamente dei cosiddetti POCT ("Point Of Care Test") per valutare in prima istanza la reale necessità di una terapia AB. Alcuni test di facile implementazione negli ambulatori del MMG o in farmacia prevedono il monitoraggio della PCR su sangue capillare, l'esame completo delle urine mediante lettura

fotometrica di strisce reattive ad immersione, l'esecuzione di tampone orofaringeo per SBEGA e tampone nasale per il COVID. L'esito dei POCT consente di guidare il MMG nel processo interpretativo e decisionale verso la scelta clinicamente più appropriata coinvolgendo anche il farmacista di comunità nel percorso diagnostico [7].

### Collaborazione interprofessionale tra farmacisti, medici e personale sanitario

Il farmacista rientra a pieno titolo nel setting delle cure primarie: va incoraggiato il lavoro di squadra con medici, infermieri ed operatori sanitari al fine di perseguire il comune obiettivo del successo terapeutico in modo razionale e responsabile [8].

Si tratta dunque di sviluppare un processo di cooperazione e integrazione nelle cure primarie territoriali: **fare rete è INDISPENSABILE!**



### Fornire indicazioni sul corretto smaltimento dei leftovers

E' prassi piuttosto diffusa che i pazienti, al termine di una terapia AB, conservino le eventuali confezioni non esaurite. Questo nell'intenzione che le rimanenti unità posologiche possano, in futuro, tornare utili in caso di recidiva o di problemi di salute apparentemente analoghi. Al contrario, è necessario ribadire l'importanza di smaltire le rimanenze ("leftovers") negli appositi contenitori di farmaci scaduti. Questo per un duplice motivo: consente di evitare il rischio concreto di riutilizzo inappropriato in autonomia, senza consultare il medico, e riduce la contaminazione di suolo e acque che possono favorire la diffusione di batteri resistenti e causare danni ad ecosistemi ed animali.



### 3. Conclusioni

L'AMS è un contesto di azione nel quale anche il farmacista di comunità è chiamato a operare, assicurando un adeguato supporto al paziente per contribuire a combattere l'AMR nelle cure primarie.

La crescente minaccia della resistenza antimicrobica è un fenomeno che non può più essere ignorato o sottovalutato: il farmacista di comunità, in virtù del ruolo clinico che riveste a livello territoriale, ne deve essere pienamente consapevole e deve mettere in atto con fermezza tutte le misure per la corretta gestione delle terapie AB, adottando un approccio chiaro, sistematico e condiviso con gli altri professionisti delle cure primarie, al fine di garantire una lotta efficace all'AMR.

### Bibliografia:

1. Dyar OJ. et al. What is antimicrobial stewardship? Clin. Microbiol. Infect. 2017; 23: 793-798.
2. Rusic D. et al. Are we making the most of Community Pharmacies? Implementation of Antimicrobial Stewardship measures in Community Pharmacies: a narrative review. Antibiotics 2021; 10: 63.
3. Dreischulte T. et al. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. Int. J. Clin. Pharm. 2022.
4. World Health Organization (WHO). The WHO AWaRe Antibiotic Book.
5. World Health Organization (WHO). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report, 2022.
6. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025.
7. International Pharmaceutical Federation (FIP). Pharmacy-based point-of-care testing: A global intelligence report, 2023.
8. Lim K. et al. Community pharmacists as antimicrobial guardians and gatekeepers – A qualitative study of the perspectives of pharmacy sector stakeholders. Explor. Res. Clin. Soc. Pharm. 2022; 13:9

## 5.2 Antibiotici e ambiente: una sfida urgente tra uso, smaltimento e salute globale

*F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Aulss 6 Euganea*

L'uso non appropriato degli antibiotici e il loro smaltimento scorretto rappresentano criticità emergenti sia per la salute umana sia per l'ambiente. L'aumento della concentrazione di residui antibiotici nelle acque reflue e nel suolo, oltre che alterare gli ecosistemi acquatici, favorisce la selezione di microrganismi resistenti, contribuendo alla crescente minaccia dell'antibiotico-resistenza.

L'ultimo Rapporto OsMed 2023 (AIFA) ha evidenziato un aumento del 6,4% nel consumo di antibiotici in Italia rispetto al 2022 (espresso in DDD/1.000 abitanti/die). Questo incremento, se non accompagnato da corrette pratiche di smaltimento, comporta un rischio ambientale significativo.

Nel Rapporto è presente una sezione dedicata alla valutazione dell'impatto ambientale di alcuni farmaci ad alto utilizzo o tossicità. Tra i principi attivi a rischio elevato si riscontrano l'amoxicillina su tutto il territorio nazionale, e l'azitromicina segnalata in numerose regioni. **La presenza di questi farmaci nell'ambiente può contribuire alla selezione di ceppi batterici resistenti, compromettendo l'efficacia futura delle terapie antibiotiche.**

Implementare sistemi efficaci di raccolta, uniti a una prescrizione più responsabile e a campagne educative, è imprescindibile per mitigare l'inquinamento da farmaci e arginare l'antibiotico-resistenza. Questi interventi rappresentano uno dei pilastri della strategia One Health

del PNCAR 2022-2025, secondo il quale la salute umana, animale e ambientale devono essere tutelate in modo integrato.

Le farmacie di comunità costituiscono uno dei presidi sanitari più facilmente accessibili, grazie alla loro capillarità sul territorio; la prossimità al cittadino permette loro di svolgere un ruolo educativo continuo e diffuso, in stretta complementarità con l'attività del medico di medicina generale. **La farmacia può sensibilizzare la popolazione sulle corrette modalità di smaltimento degli antibiotici, promuovendo l'uso dei contenitori dedicati disponibili presso le farmacie stesse.**

È necessario aumentare la consapevolezza su questo tema, favorendo iniziative che coinvolgano attivamente tutti gli operatori sanitari. In quest'ottica, la diffusione e l'esposizione, all'interno delle strutture sanitarie, di un'infografica chiara e accessibile sul corretto smaltimento degli antibiotici può rappresentare uno strumento pratico ed efficace, per promuovere comportamenti responsabili e tutelare la salute collettiva.



# Studio SMART-CHOICE 3

Efficacia e sicurezza del clopidogrel rispetto alla monoterapia con aspirina nei pazienti ad alto rischio di successivi eventi cardiovascolari dopo intervento coronarico percutaneo\*

Choi KH et al.

\*Lancet 2025; 10486: 1252-1263

L'uso del clopidogrel in monoterapia può rappresentare un'alternativa all'aspirina offrendo una maggiore protezione contro gli eventi ischemici nei pazienti ad alto rischio?

Autori: Battaglia A.<sup>1</sup>, Baviera M.<sup>2</sup>, Joppi R.<sup>3</sup>

1. MMG; 2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS; 3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS9

## Risultati

follow-up mediano = 2,3 anni

### Caratteristiche soggetti arruolati:

- Età media: 65,5 anni, sesso maschile: 81,8%
- 62,6% ipertesi, 40,8% diabetici, lo 0,6% dei pazienti aveva una pregressa storia di sanguinamenti;
- Il 46,3% aveva avuto precedente infarto del miocardio

### End point 1

**MACCE** = -29% Clopidogrel vs Aspirina (n=92, 4,4% vs n=128, 6,6%; HR 0,71; [IC 95% 0,54-0,93]; p= 0,013).

La riduzione del rischio assoluto era di 2,2 e l'NNT di 45

### Infarto del miocardio

HR 0,54  
(IC 95% 0,33-0,90)

### End point 2

**SANGUINAMENTI:** 3% in entrambi i gruppi  
HR 0,97; [IC 95% 0,67-1,42]

#### Sanguinamenti maggiori

Gruppo	Incidenza	HR	IC 95%
Clopidogrel	1,6%	1,00	0,58-1,73
Aspirina	1,3%		

### Safety

#### Eventi avversi gastrointestinali

Gruppo	Incidenza
Clopidogrel	2,8%
Aspirina	4,9%

## Conclusioni degli autori

Tra i pazienti ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti sottoposti a PCI e che hanno completato la DAPT, la monoterapia con clopidogrel si è dimostrata superiore alla monoterapia con aspirina nella riduzione dei MACCE.

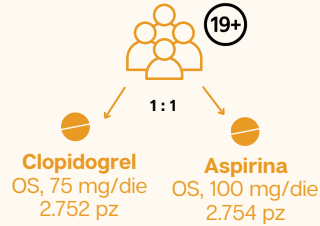
Questa differenza è stata determinata principalmente da una riduzione del rischio di infarto miocardico nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto al gruppo trattato con aspirina. Non sono state osservate differenze nell'incidenza di sanguinamenti tra i due gruppi.

## Materiali & Metodi

### Criteri di inclusione

Pazienti adulti (≥ 19 anni), sottoposti a PCI con stent medicato:

- trattati con DAPT
- NO eventi cardiovascolari post PCI
- ≥ una lesione coronarica complessa o una caratteristica clinica associata a un alto rischio di eventi ischemici ricorrenti



### Trial design

Studio di **superiorità**, randomizzato, in aperto, prospettico vs aspirina, multicentrico; condotto presso 27 centri in Corea del Sud dal 2020 al 2023

### Outcome primario

#### Outcome composito MACCE:

- morte per qualsiasi causa
- infarto del miocardio
- ictus

## Commenti ai risultati

### Vantaggi

- Gli endpoint clinici e gli eventi avversi sono stati valutati da un Clinical Event Adjudication Committee indipendente
- I tassi di drop-out e di non aderenza del trial sono molto bassi. I soggetti persi al follow-up (non hanno completato almeno un anno di follow-up) sono stati 62 (30 nel braccio di intervento, 32 nel braccio di controllo) con un tasso pari a 62/5.506 = 1,12%
- Le analisi di efficacia sono state condotte in base al principio dell'Intention To Treat (ITT) unitamente ad una sensitivity analysis per-protocol (PP) che rafforzano l'affidabilità dei risultati
- Nello Studio SMART-CHOICE 3 la numerosità del campione, la multicentricità e la definizione della popolazione a rischio sono fattori che proteggono la validità esterna dello studio stesso
- Gli endpoint clinici primari (morte, infarto, ictus) sono poco influenzabili da bias
- Gli autori hanno mostrato trasparenza metodologica dichiarando di non aver applicato un aggiustamento per molteplicità sugli endpoint secondari, evitando così interpretazioni fuorvianti.

Vs

### Limiti

- La popolazione arruolata era esclusivamente asiatica, con possibili differenze genetiche (in particolare legate al metabolismo del clopidogrel tramite il gene CYP2C19) e con un profilo di rischio emorragico potenzialmente diverso rispetto a quello delle coorti occidentali
- La riduzione significativa dell'endpoint primario è stata determinata quasi esclusivamente dalla minor incidenza di infarto miocardico, mentre mortalità e ictus non hanno raggiunto la significatività statistica
- Sono stati esclusi i pazienti a rischio molto alto, ossia pazienti in terapia anticoagulante, con comorbidità severa o con una ridotta aspettativa di vita, limitando la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica quotidiana
- Il confronto è stato limitato ad aspirina 100 mg/die e clopidogrel 75 mg/die, senza includere altri anti-P2Y12 come ticagrelor o prasugrel, per cui i risultati non possono essere estesi ad altre molecole della stessa classe
- L'interpretazione degli endpoint secondari richiede cautela, poiché non è stato applicato un aggiustamento formale per la molteplicità dei confronti statistici.



# Efficacia e sicurezza del clopidogrel rispetto alla monoterapia con aspirina nei pazienti ad alto rischio di successivi eventi cardiovascolari dopo intervento coronarico percutaneo (SMART-CHOICE 3): uno studio multicentrico randomizzato, in aperto

Choi KH, Park YH, Lee JY, Jeong JO, Kim CJ, Yun KH, Lee HC, Chang K, Park MW, Bae JW, Doh JH, Cho BR, Kim HY, Kim W, Kim U, Rha SW, Hong YJ, Lee HJ, Ahn SG, Kim DI, Cho JH, Her SH, Jeon DS, Han SH, Lee JB, Lee CW, Kang D, Lee JM, Park TK, Yang JH, Lee SY, Choi SH, Gwon HC, Song YB, Hahn JY. *Lancet* 2025; 10486: 1252-1263

Autori: A. Battaglia<sup>1</sup>, M. Baviera<sup>2</sup>, R. Joppi<sup>3</sup>

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

## Quesito clinico

Dopo un intervento coronarico percutaneo (PCI) con uno stent medicato è raccomandata la doppia terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) per la prevenzione di eventi ischemici nei pazienti affetti da coronaropatia. Al termine della DAPT, si raccomanda una monoterapia con aspirina. Tuttavia, la strategia antiaggregante ottimale a lungo termine, dopo PCI, rimane ancora dibattuta.

Lo studio "Choice of Optimal Anti-Thrombotic Strategy in Patients Undergoing Implantation of Coronary Drug-Eluting Stents (SMART-CHOICE) 3, ha dimostrato che il trattamento con clopidogrel in monoterapia ha ridotto significativamente il rischio di eventi cardio-cerebrovascolari rispetto all'aspirina, senza un aumento di sanguinamenti maggiori, nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici.

**L'uso del clopidogrel in monoterapia può rappresentare un'alternativa all'aspirina (entrambi raccomandati dalle Linee Guida ESC 2024 dopo la DAPT) offrendo una maggiore protezione contro gli eventi ischemici nei pazienti ad alto rischio?**

## Popolazione, disegno del trial, outcome

Sono stati inclusi soggetti di età pari o superiore a 19 anni, sottoposti a PCI con stent medicato, che erano stati trattati con DAPT, ( $\geq 12$  mesi per infarto miocardico e  $\geq 6$  mesi per qualsiasi altro evento che richiedesse PCI), che non avevano avuto eventi cardiovascolari dopo la PCI e che presentavano almeno una lesione coronarica complessa o una caratteristica clinica associata a un alto rischio di eventi ischemici ricorrenti (ad es. precedente infarto miocardico o diabete trattato con farmaci).

Al termine della DAPT, i soggetti eleggibili, inclusi in 27 centri in Corea del Sud, sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (75 mg una volta/die) o aspirina (100 mg una volta/die).

**Lo studio condotto era multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto, di superiorità.**

L'endpoint primario era l'incidenza cumulativa di eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (MACCE): morte per qualsiasi causa, infarto del miocardico o ictus.

Utilizzando un'ipotesi di superiorità della monoterapia con clopidogrel rispetto ad aspirina, e alla potenza del 82%, è stata ipotizzato un tasso annuo di MACCE del 4% nel gruppo aspirina rispetto al 3% nel gruppo clopidogrel, corrispondenti a una riduzione relativa del rischio del 25%, con un livello di significatività a due code  $\alpha = 0,05$  in presenza di un drop-out del 2,5%.

## Risultati principali del trial

Nel periodo 2020-2023, sono stati identificati 5.542 pazienti che hanno completato la DAPT e che erano ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti dopo PCI, di cui 5.506 sono stati randomizzati al gruppo clopidogrel ( $n=2.752$ ) o a quello aspirina ( $n= 2.754$ ).

L'età media della popolazione era di **65,5** anni, prevalentemente maschi (**81,8%**), il **46,3%** aveva avuto un precedente infarto del miocardio; gli interventi di PCI complicata sono stati riportati nel **76%** dei casi. Il **62,6%** della popolazione era ipertesa, il **40,8%** diabetica e meno del 1% (**0,6%**) aveva una storia pregressa di sanguinamenti.

A tre anni dalla randomizzazione, l'endpoint primario composito (analizzato con approccio Intention-To Treat), è stato registrato in 92 dei 2.752 pazienti nel gruppo trattato con clopidogrel (4,4% [IC 95%: 3,4-5,4]) e in 128 dei 2.754 pazienti nel gruppo trattato con aspirina (6,6% [IC 95%: 5,4-7,8]), con una riduzione significativa del 29% a favore del clopidogrel (HR= 0,71 (IC 95%, 0,54-0,93, p=0,013). La riduzione del rischio assoluto era di 2,2 e l'NNT di 45. **Nell'ambito dell'endpoint composito, una riduzione "significativa" si è raggiunta unicamente per l'infarto del miocardio (HR=0,54 IC 95%: 0,33-0,90).**

Il numero dei pazienti persi al follow-up (pazienti che non hanno completato almeno un anno di follow-up) sono stati, complessivamente, 62 (30 nel braccio di intervento, 32 nel braccio di controllo), con un tasso del 1,12% (62/5.506).

Il follow-up mediano è stato di 2,3 anni (IQR1: 1,6-3,0).

A tre anni dalla randomizzazione l'incidenza di sanguinamenti, valutati come endpoint secondari, era simile tra i due gruppi. I sanguinamenti secondo la classificazione BARC (Bleeding Academic Research Consortium) sono stati registrati nel 3% dei pazienti (considerando i livelli di gravità 2,3, o 5), in entrambi i bracci (HR: 0,97: IC 95%: 0,67-1,42). I sanguinamenti maggiori sono stati osservati nel 1,6% dei soggetti nel gruppo clopidogrel e nel 1,3% in quelli assegnati al gruppo aspirina (HR= 1,00: IC 95%: 0,58-1,73).

Gli eventi clinici a livello del tratto gastroenterico superiore erano meno frequenti nei pazienti trattati con il clopidogrel (2,8%) rispetto a coloro che assumevano aspirina (4,9%).



## Conclusioni degli autori

Tra i pazienti ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti sottoposti a PCI e che hanno completato la DAPT,

**la monoterapia con clopidogrel si è dimostrata superiore alla monoterapia con aspirina nella riduzione dei MACCE.**

Questa differenza è stata determinata principalmente da una riduzione del rischio di infarto miocardico nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto al gruppo trattato con aspirina. Non sono state osservate differenze nell'incidenza di sanguinamenti tra i due gruppi.

## Funding

Lo studio è stato finanziato da Dong-A ST

Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nel disegno, raccolta ed elaborazione dati, interpretazione dei risultati né sulla stesura del lavoro.

## Commenti ai risultati



### Punti di forza

#### RANDOMIZZAZIONE

Gli autori hanno adottato una randomizzazione centralizzata con schema a blocchi permutati, implementata tramite sistema web interattivo gestito dal Data Coordinating Center. La randomizzazione è stata stratificata per centro di arruolamento e per la presentazione clinica all'index PCI (Infarto del Miocardio vs. non-Infarto del Miocardio).

#### VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINT

Il trial non era condotto in doppio cieco; tuttavia, gli endpoint clinici e gli eventi avversi sono stati valutati da un **Clinical Event Adjudication Committee indipendente**, in cieco rispetto al trattamento. Inoltre, un **Data Safety Monitoring Board esterno** ha supervisionato la sicurezza e la conduzione dello studio, fornendo raccomandazioni in caso di eventi avversi o deviazioni di protocollo.

#### COMPLETEZZA DEL FOLLOW-UP

Gli autori riportano anche le visite programmate a 6 mesi, 12 mesi, e poi annualmente fino a 4 anni. Il follow-up mediano è stato di 2,3 anni (IQR 1,6-3,0). Questo trial riporta tassi molto bassi sia di drop-out che di non aderenza.

Su un totale di 5.506 randomizzati, i soggetti persi al follow-up (ovvero pazienti che non hanno completato almeno un anno di follow-up) sono stati 62 (30 nel braccio di intervento, 32 nel braccio di controllo) con un tasso pari a  $62/5.506=1,12\%$ .

I pazienti compliant inseriti nell'analisi Per Protocol (PP) sono stati 5.220 (2626+2594), corrispondenti a  $5.220/5.506 =94.8\%$  del campione. I pazienti non-compliant sono stati 126 nel braccio di intervento (2.752-2.626) e 160 nel braccio di controllo (2.754-2.594), per un totale di  $286/5.506$ , pari al 5.19% del campione.

### APPROCCIO Intention-To-Treat (ITT)

Gli autori hanno correttamente adottato un approccio ITT, riferendo gli eventi dei singoli bracci a tutti i pazienti inizialmente randomizzati, indipendentemente da eventuali deviazioni dal protocollo. In aggiunta, hanno eseguito una **sensitivity analysis per-protocol (PP)**, i cui risultati hanno confermato e rafforzato quelli dell'analisi ITT. In particolare, mentre nell'analisi ITT la riduzione della mortalità mostrava solo un trend, nell'analisi PP sarebbe risultata statisticamente significativa al livello convenzionale di confidenza del 95% (peraltro non adottabile in presenza di confronti multipli sullo stesso campione).

Endpoint	HR ITT (95% CI)	HR PP (95% CI)
<b>MACCE (primario)</b>	<b>0.71 (0.54-0.93)</b>	<b>0.63 (0.46-0.86)</b>
Morte per qualsiasi causa	0.71 (0.49-1.02)	0.62 (0.41-0.96)
Infarto miocardico	0.54 (0.33-0.90)	0.47 (0.28-0.80)
Ictus	0.79 (0.46-1.36)	0.86 (0.49-1.51)
Sanguinamenti maggiori (BARC 3 o 5)	0.97 (0.67-1.42)	0.98 (0.67-1.45)
NACE (MACCE + BARC 3/5)	0.75 (0.59-0.96)	0.70 (0.55-0.89)

Legenda: MACCE: Eventi Maggiori Cardiovascolari e Cerebrovascolari; NACE: Eventi Clinici Awersi Netti; BARC: Bleeding Academic Research Consortium (scala standardizzata utilizzata nella ricerca clinica per categorizzare la gravità degli eventi emorragici)

### ANALISI STATISTICA

Gli autori hanno prodotto gli Hazard Ratio pertinenti al confronto tra i due bracci per gli endpoint MACCE (primario) e per gli endpoint secondari fatali, morte per ogni causa, morte cardiovascolare e NACE, usando una survival analysis basata sul **modello semiparametrico di Cox**.

Correttamente, per altri endpoint secondari, non fatali, quali infarto, ictus, sanguinamenti maggiori ed eventi gastrointestinali, questo approccio è stato integrato tramite **competing risk analysis**, che ha tenuto conto nel confronto statistico tra i due bracci della impossibilità per un paziente che avesse già subito un evento fatale di subirne uno non fatale (endpoint secondario).

### NUMEROSITA' DEGLI EVENTI

In sede di calcolo della numerosità campionaria gli autori si attendevano, in un campione di 5.000 pazienti, un tasso di MACE a 3 anni pari al 4% nel gruppo ASA e del 3% nel gruppo clopidogrel per un totale complessivo di 175 eventi attesi; il numero di evento osservati è stato 220 (92 nel braccio di intervento, 128 nel braccio di controllo); ciò ha aumentato la potenza statistica programmata dello studio (82%) rendendo più precise le stime.

### CONTROLLO DELL' ERRORE DI TPO I

Nell'interpretazione della significatività statistica di analisi multiple eseguite sullo stesso campione il cut-off del valore della p deve essere aggiustato per il numero di analisi, in modo da non superare la quantità totale di errore alfa (errore di tipo I [1] programmata nel calcolo della numerosità campionaria. A questo proposito, gli autori sono stati molto corretti, dichiarando di non aver previsto alcun aggiustamento formale per confronti multipli pertinenti agli endpoint secondari. Pertanto, la significatività statistica va interpretata, alla confidenza abituale del 95%, unicamente sul risultato dell'endpoint primario (MACCE).

### VALIDITA' ESTERNA (GENERALIZZABILITA')

Fattori a protezione della generalizzabilità dei risultati del trial sono la **numerosità del campione**: 5.506 pazienti, (molto superiore rispetto ad altri trial simili -es. HOST-EXAM); la **multicentricità**: 26 centri in Corea del Sud (annulla il rischio che i risultati dipendano dal contributo di una singola istituzione); una **popolazione a rischio ben definita** (sono stati inclusi pazienti con pregresso infarto, diabete in trattamento o lesioni coronariche complesse,

overo pazienti frequenti e clinicamente rilevanti nella pratica); il **basso tasso di drop-out e l'alto tasso di aderenza** già citati; la scelta di outcome maggiori e clinicamente hard (overo, poco soggetti a definizioni imprecise) quali morte, infarto, ictus.



## Punti di debolezza

### INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI PRIMARI

I risultati sull'endpoint primario, a tre anni dalla randomizzazione, sono drenati da quanto ottenuto sull'infarto miocardico. Ciò può essere formalmente dimostrato spalmando l'errore alfa (errore di tipo I) programmato in sede di numerosità campionaria (0,05) sulle tre componenti dell'endpoint primario stesso [3].

Endpoint	HR ITT (95% CI)	Valore di P nominale calcolato dagli intervalli di confidenza
MACCE (primario)	0.71 (0.54-0.93)	13.525
Morte per qualsiasi causa	0.71 (0.49-1.02)	6.707
Infarto miocardico	0.54 (0.33-0.90)	16.064
Ictus	0.79 (0.46-1.36)	393.991

I metodi di correzione del cut-off di significatività per confronti multipli sullo stesso campione tengono conto sia del numero di analisi eseguite (in questo caso: tre) sia di quanto le analisi possano non essere indipendenti (overo di quanto gli stessi pazienti possano avere contribuito a più di un endpoint).

La tabella 1 confronta valori di P nominali (calcolati dagli intervalli di confidenza delle tre componenti dell'endpoint primario) con cut-off diversi rispetto al consueto  $p=0.05$ , calcolati con sei metodi diversi (Bonferroni, Sidak, Holm, Hochberg, Yekutieli).

I metodi di correzione del cut-off di significatività per confronti multipli sullo stesso campione tengono conto sia del numero di analisi eseguite (in questo caso: tre) sia di quanto le analisi possano non essere indipendenti (overo di quanto gli stessi pazienti possano avere contribuito a più di un endpoint).

La tabella 1 confronta valori di P nominali (calcolati dagli intervalli di confidenza delle tre componenti dell'endpoint primario) con cut-off diversi rispetto al consueto  $p=0.05$ , calcolati con sei metodi diversi (Bonferroni, Sidak, Holm, Hochberg, Yekutieli).

In sintesi, il confronto clopidogrel vs. ASA sembra apportare vantaggi solo per una minor incidenza di endpoint non fatali di pertinenza coronarica (infarto miocardico)

### VALIDITA' ESTERNA (GENERALIZZABILITA')

Possono costituire fattori limitanti la generalizzabilità: **la popolazione solo asiatica** (con diverso rischio di sanguinamento rispetto alle popolazioni occidentali e con eventuali differenze genetiche, ad es. prevalenza di CYP2C19 poor metabolizers); **l'esclusione di pazienti a rischio molto alto** (pazienti in terapia anticoagulante, con comorbidità severa e con aspettativa di vita <2 anni); **la qualità del contesto sanitario** (tutti i centri erano ospedali universitari coreani, con standard elevati di PCI e follow-up: i risultati potrebbero non essere identici in sistemi sanitari meno strutturati); **la natura del comparator** (unico confronto tra aspirina 100 mg/die e clopidogrel 75 mg/die; non sappiamo se i risultati valgano anche per altri anti-P2Y12 come ticagrelor o prasugrel).



**Tabella 1:** Confronto dei valori di P nominali calcolati dagli intervalli di confidenza dell'endpoint primario

Sottocomponenti dell' endpoint primario	Valore di P nominale calcolato dagli intervalli di confidenza	Cut off di significatività corretto con diverse metodiche spalmando l'errore alfa su tre endpoint				
		Bonferroni	Sidak	Holm	Hochberg	Yekutieli
		167	170	250	167	91
Morte per qualsiasi causa	6.707	Non significativo	Non significativo	Non significativo	Non significativo	Non significativo
Infarto miocardico	16.064	significativo	significativo	significativo	significativo	Non significativo
Ictus	393.991	Non significativo	Non significativo	Non significativo	Non significativo	Non significativo

## CONCLUSIONI

Lo SMART-CHOICE 3 si colloca come uno dei trial randomizzati più ampi e metodologicamente solidi di confronto tra clopidogrel e aspirina nella fase di monoterapia dopo DAPT in pazienti post-PCI.

La qualità interna dello studio è da considerarsi elevata: il disegno randomizzato multicentrico, l'eccellente retention dei pazienti, la doppia analisi ITT e PP, e la valutazione cieca degli endpoint garantiscono un livello di affidabilità elevata.

Il limite principale, rappresentato dal disegno open-label, appare mitigato dal fatto che gli endpoint erano "maggiori e hard" (morte, infarto, ictus), difficilmente influenzabili dallo sperimentatore. Tuttavia, va riconosciuto che la significatività dei risultati primari dipende sostanzialmente dalla riduzione di rischio di infarto miocardico: ciò ridimensiona in parte la forza dell'evidenza, perché la mortalità rimane non significativa. Nonostante ciò, la coerenza fra ITT e PP e l'assenza di differenze in termini di sanguinamento rafforzano l'affidabilità delle conclusioni.

Un altro punto di forza del trial è la numerosità di eventi superiore alle attese, che ha incrementato la potenza effettiva dello studio. La trasparenza nel dichiarare di non aver corretto per la "multiplicità" sugli endpoint secondari, dimostra onestà metodologica, ma obbliga a interpretare con prudenza tutte le analisi esplorative e i sotto-

componenti.

Per quanto riguarda la trasferibilità dei risultati, è necessaria una certa cautela. La popolazione esclusivamente asiatica, con un diverso profilo genetico (CYP2C19) e un rischio emorragico intrinsecamente più basso rispetto a quello delle coorti occidentali, rappresenta un fattore di incertezza rilevante. Allo stesso modo, l'esclusione sistematica dei pazienti più fragili (anticoagulati, con comorbidità severe, aspettativa di vita ridotta) riduce l'applicabilità in scenari clinici reali, dove la complessità dei pazienti è spesso maggiore.

Anche la qualità del contesto sanitario coreano – centri universitari altamente specializzati – costituisce un fattore che può aver contribuito ai bassi tassi di eventi osservati e che non è automaticamente replicabile in sistemi meno strutturati. Infine, il confronto limitato a clopidogrel e aspirina non consente di estendere i risultati ad altri anti-P2Y12 oggi disponibili (ticagrelor, prasugrel).

Pertanto, lo studio rappresenta dunque un passo avanti nella ridefinizione della monoterapia antiaggregante post-PCI, ma le sue conclusioni devono essere lette come un contributo importante e convincente in un contesto specifico, piuttosto che come evidenza definitiva e universale.

## Bibliografia:

1. Moyé Lemuel A. Multiple Analyses in Clinical Trials – Fundamentals for Investigators. Springer 2003 ISBN 0-387-00727-X
2. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? An update. Therapeutics Letter. 2010; 77:1-2.
3. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the False Discovery Rate in multiple testing under dependency 2001. Annals of Statistics 29 1165-1188.

## INSULINA ICODEC



**AWIQLI®:** soluzione sottocutanea iniettabile 700 U/ml 1 penna preriempita 1 ml + 14 aghi

**ATC:** A10AE07

**TITOLARE AIC:** Novo Nordisk SpA

**Indicazione autorizzata e rimborsata:** trattamento del diabete mellito in adulti

**PREZZO:** € 230,28 [1]

**CLASSE DI RIMBORSABILITÀ:** A PHT [1]

**REGIME DI FORNITURA:** RR – Ricetta Ripetibile 10 volte in 6 mesi [1]



L'insulina icodec (Ico) è un'insulina a lunga durata d'azione che si **somministra settimanalmente**.

E' autorizzata per il **trattamento del diabete mellito 1 (DM1) e 2 (DM2) negli adulti**. Nei pazienti con DM1 deve essere combinata con insulina in bolo per coprire il fabbisogno di insulina prandiale. Nei pazienti con DM2 può essere somministrata da sola o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo. Quando Ico viene aggiunta alla terapia con sulfonilurea, si deve prendere in considerazione la sospensione o la riduzione della dose di sulfonilurea [2].

Ico è stata valutata in **5 studi di fase 3 (ONWARDS 1-5)** [4-8] **nei pazienti con DM2 in confronto con insulina glargine (IGlar) e insulina degludec (IDeg)**, dimostrandosi superiore in termini di riduzione di HbA1c nei soggetti naive all'insulina (ONWARDS 1, 3 e 5). Nei soggetti con DM2 precedentemente trattati con insulina basale (ONWARDS 2) solo in uno dei due studi è stata riscontrata una differenza di HbA1c di circa lo 0,2% in termini assoluti a favore di Ico [5].

**Nei pazienti con DM1, uno studio di fase 3 (ONWARDS 6)** [9] **ha confrontato Ico vs IDeg e insulina aspart (IAsp)**. Fino alla settimana 18 i risultati sono stati simili in termini di riduzione di HbA1 ma sfavorevoli a Ico a partire dalla 26a settimana.

Per quanto riguarda il **profilo di sicurezza** nei pazienti con DM2 naive a terapia insulinica gli **episodi severi o clinicamente rilevanti di ipoglicemia sono stati maggiori con Ico** (9%-12%) rispetto all'insulina basale giornaliera (6%-11%) [3;4;6;8]. Nei soggetti già in trattamento con insulina una volta al giorno, tale percentuale è risultata circa doppia (14% vs 7%) [3]. Nei pazienti con DM1 il 15% ha riportato  $\geq 20$  episodi di ipoglicemia, a fronte del 6% nel gruppo di confronto alla 26 settimane. Rimane inoltre da approfondire il **potenziale rischio di insorgenza o peggioramento della retinopatia diabetica**.

Dai dati attualmente disponibili Ico, rispetto ad altri analoghi a lunga durata d'azione, **non presenta un vantaggio terapeutico nel trattamento del diabete mellito**.

**MECCANISMO D'AZIONE:** L'effetto ipoglicemizzante lento e costante è determinato dal legame dell'albumina nonché dalla riduzione del legame e della clearance dei recettori dell'insulina. L'emivita è estesa grazie ad un deposito inattivo nella circolazione e nel compartimento interstiziale. [2]

**POSOLOGIA:** 1 iniezione 1 volta/settimana sempre lo stesso giorno. La dose iniziale settimanale totale raccomandata (nei pazienti naive all'insulina) è di 70 UI, seguita da aggiustamenti posologici settimanali. Nei pazienti già in trattamento con insulina basale, la prima dose settimanale di Awiqli® deve essere somministrata il giorno successivo all'ultima dose dell'insulina basale somministrata una o due volte al giorno. [2]

## EFFICACIA

L'efficacia di Ico è stata valutata in sei RCT di fase 3 (ONWARDS 1-6) rispetto ad un analogo dell'insulina a lunga durata d'azione somministrato quotidianamente.

L'obiettivo primario era dimostrare la non inferiorità rispetto al comparatore con un margine dello 0,3% [3]. In 4 dei 6 studi, inoltre, Ico è stata confermata statisticamente superiore alle insuline basali giornaliere nel ridurre l'HbA1c [3].

Sono stati valutati anche diversi endpoint secondari, tra cui i più rilevanti per la pratica clinica sono: variazione del peso corporeo ed episodi di ipoglicemia.

### Studi nei soggetti con DM2

Tutti gli studi sono stati svolti in aperto, tranne lo studio ONWARDS 3 che è stato condotto in doppio cieco con la tecnica del doppio placebo [6]. Tre studi (ONWARDS 1, 3 e 5) hanno coinvolto partecipanti con diabete di tipo 2 naive all'insulina, mentre gli studi ONWARDS 2 e 4 hanno incluso partecipanti già in trattamento insulinico.

Nei soggetti insulino-naive arruolati negli studi ONWARDS 1 e 3, i criteri di eleggibilità prevedevano valori di HbA1c compresi tra 7,0% e 11,0% [4;6] mentre nello studio ONWARDS 5 non è stato definito alcun limite superiore di HbA1c al momento dello screening [8].

Nei trial ONWARDS 2 e 4, condotti in pazienti già in trattamento con insulina basale o con regime basale-bolo, il valore soglia massimo di HbA1c è stato fissato a 10,0% [5;7].

I pazienti con grave insufficienza renale (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sono stati esclusi dagli studi ONWARDS 1-4 [3].

In tutti gli studi i pazienti potevano continuare ad utilizzare anche la terapia ipoglicemizzante in corso, ad eccezione dei farmaci che inducono ipoglicemia, come glinidi o sulfoniluree, il cui trattamento doveva essere interrotto (ONWARDS 1, 2, e 4) o ridotto di circa il 50 % (ONWARDS 3 e 5).

I trattamenti non insulinici erano ben bilanciati tra i gruppi, ad eccezione di un leggero squilibrio non statisticamente significativo per quanto riguarda il trattamento con inibitori SGLT-2 (40% vs 32% per Ico vs IDeg e agonisti del GLP-1 (22% vs 16% per Ico vs IDeg) nello studio ONWARDS 3 [6].

La metformina è stata utilizzata dall'84-92% dei pazienti naive all'insulina.

A seconda dello studio la valutazione è stata effettuata a 6, 12 o 18 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Nello studio ONWARDS 4 non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa (Tabella 1) tra i due gruppi, mostrando la non inferiorità di Ico rispetto a IGLar U100 [7], mentre negli altri studi la riduzione media dei livelli di HbA1c è stata leggermente maggiore nei gruppi trattati con Ico di circa lo 0,2% in termini assoluti [3-6]. Inoltre, la superiorità statistica è stata confermata nei soggetti naive all'insulina (ONWARDS 1, 3 e 5) e in uno dei due studi nei soggetti con diabete di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale (ONWARDS 2) [3].

### Studio nei soggetti con DM1

ONWARDS 6 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di Ico somministrata una volta alla settimana rispetto a IDeg 100 unità/mL somministrata una volta al giorno, entrambe in combinazione con IAsp, in adulti con DM1 [9].

L'endpoint primario, come per gli altri studi, riguardava la variazione rispetto al basale dell'HbA1c ed erano stati inclusi soggetti con un valore di HbA1c <10,0% (la media di HbA1c al baseline era del 7,6%). Fino alla settimana 18, entrambe le insuline hanno ridotto l'HbA1c in modo simile. Alla settimana 26, la riduzione osservata con Ico risultava leggermente inferiore rispetto a IDeg (-0,47% vs -0,51%), senza differenze statisticamente significative. Alla settimana 52, invece, la differenza si è accentuata: l'HbA1c nel gruppo Ico era inferiore (-0,37%) rispetto al gruppo IDeg (-0,54%), con una differenza media stimata tra i trattamenti (ETD) di 0,17, indicante un risultato sfavorevole per Ico [3;9].

**Tabella 1: Studi pivotal di Ico nei pazienti con DM2**

Studio	Popolazione	Confronto	Durata	Media di HbA1c al Baseline	Riduzione HbA1c	P-value superiorità
<b>ONWARDS 1</b> [4]	~984 adulti con <b>DM2 insulino-naive</b> (solo terapia orale)	Ico vs <b>IGlar U100</b>	78 sett. (52 + 26)	8,50%	-1,55% vs -1,35%	0,021
<b>ONWARDS 3</b> [6]	~588 adulti con <b>DM2 insulino-naive</b> (solo terapia orale)	Ico vs <b>IDeg</b>	26 sett.	8,50%	-1,57% vs -1,36%	0,0016
<b>ONWARDS 5</b> [8]	~1.085 adulti con <b>DM2 insulino-naive</b> (solo terapia orale)	Ico vs <b>Trattamento standard</b> (IGlar U100, U300 o IDeg U100)	52 sett.	8,90%	-1,68% vs - 1,31%	0,0092
<b>ONWARDS 2</b> [5]	~526 adulti con <b>DM2 già trattati con insulina basale</b>	Ico vs <b>IDeg</b>	26 sett.	8,13%	-0,93% vs -0,71%	0,0028
<b>ONWARDS 4</b> [7]	~582 adulti con <b>DM2 già trattati con insulina basale</b>	Ico vs <b>IGlar U100</b>	26 sett.	8,30%	-1,16% vs -1,18%	/

DM2: diabete mellito 2; Ico: insulina icodex; IDeg: insulina degludec; HbA1c: emoglobina glicosilata; IGlar: insulina glargine

Un endpoint secondario comune a tutti i sei RCT era la variazione del peso corporeo dal basale. I dati hanno mostrato che nei pazienti trattati con Ico il peso è aumentato leggermente rispetto agli altri pazienti. La differenza stimata relativa all'aumento di peso è stata <1 kg in tutti gli studi, ad eccezione di ONWARDS 2, dove la variazione del peso corporeo rispetto al basale dopo 26 settimane è stata di +1,70 kg per Ico rispetto a IDeg [3].

### SICUREZZA

Gli effetti avversi noti delle insuline sono principalmente ipoglicemia, talvolta grave, aumento di peso e reazioni di ipersensibilità locale [10].

Nelle popolazioni insulina-naive (ONWARDS 1, 3 e 5) le percentuali di soggetti che hanno riportato episodi severi o clinicamente significativi sono state dell'8,9%-11,8% nei gruppi Ico rispetto al 6,1-10,6% nei comparator, mentre nella popolazione già trattata con insulina basale la differenza era più marcata (ONWARDS 2: 14,1% vs 7,2%) [3].

Queste evidenze indicano che l'aumento del rischio di ipoglicemia con Ico può essere più pronunciato in soggetti già abituati a regimi insulinici 1 volta/die.

Nello studio condotto su pazienti con **DM1** (ONWARDS 6) **l'ipoglicemia è stata doppia rispetto a IDeg**: a 26 settimane la percentuale di soggetti che hanno riportato  $\geq 20$  episodi era del 14,8% con Ico vs 5,8% con IDeg (14 SAE ipoglicemici con Ico vs 3 con IDeg) e anche gli episodi notturni clinicamente significativi sono risultati più frequenti con Ico (59,0% vs 47,9%). I tassi sono risultati approssimativamente il doppio nel gruppo Ico rispetto al gruppo IDeg durante l'intero periodo di studio di 52 settimane. Non sono stati riportati SAE di chetoacidosi diabetica (DKA) per iperglicemia [3;9].

#### **Ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2)** [3]

- <3,0 mmol/L (54 mg/dL)
- Valore sufficientemente basso da indicare un'ipoglicemia grave e clinicamente rilevante

#### **Ipoglicemia severa (livello 3)** [3]

- Nessuna soglia glicemica specifica
- Ipoglicemia associata a grave compromissione cognitiva, che richiede assistenza da parte di un'altra persona per il recupero

In tutti gli studi il rischio di retinopatia diabetica non è apparso più elevato nei gruppi con Ico [3]. Tuttavia, nello studio in doppio cieco (ONWARDS 3) a 6 mesi, la retinopatia diabetica è stata riscontrata nel 5% dei pazienti del gruppo Ico contro il 2% del gruppo IDeg, inoltre è stata riportata una frequenza maggiore di reazioni nel sito di

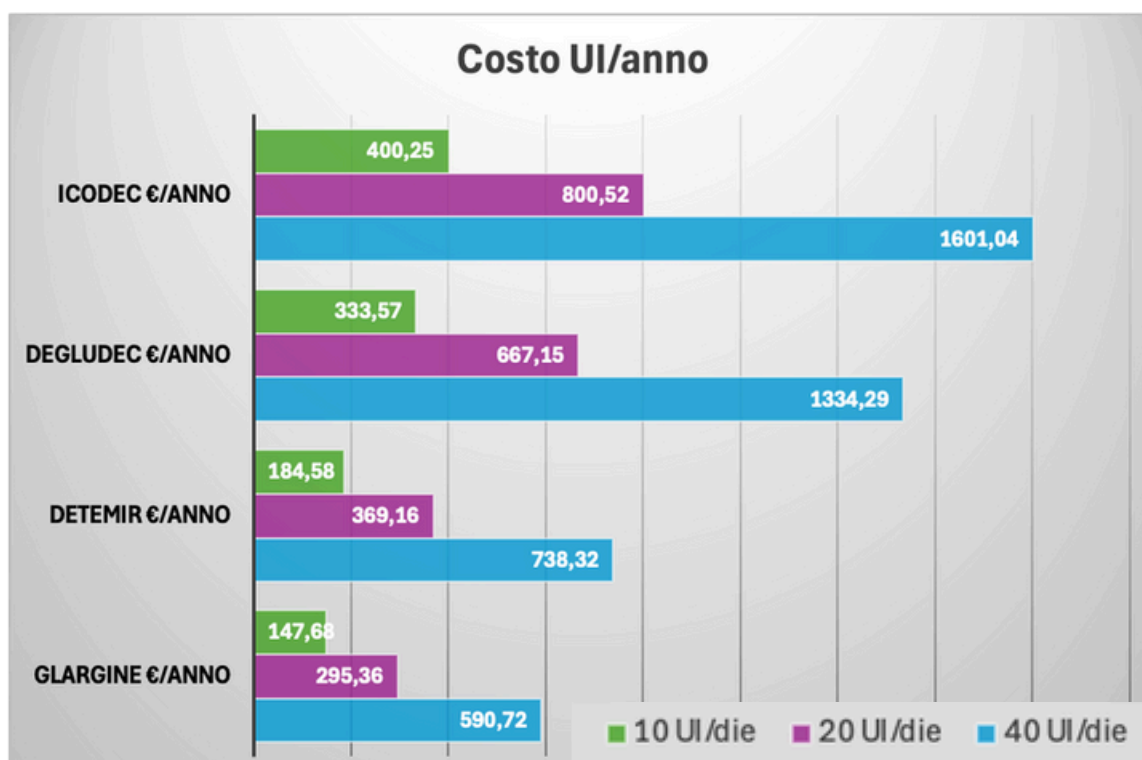
iniezione nel gruppo Ico (8,5%) rispetto al gruppo IDeg (4,4%) [3]. Questi risultati, che forniscono un livello di evidenza migliore rispetto a quelli ottenuti negli studi in aperto, suggeriscono che Ico espone i pazienti a un rischio maggiore di sviluppare o peggiorare la retinopatia diabetica e ad una minor tollerabilità.

## COSTI

Rispetto agli analoghi basali convenzionali (Tabella 2), che richiedono iniezioni giornaliere, Ico consente di ridurre la frequenza delle somministrazioni da 365 a 52 volte l'anno.

Nonostante ciò, comparando il prezzo al pubblico [11] per UI/anno necessarie ad un paziente, il costo di Ico risulta maggiore rispetto alle altre terapie (Figura 1).

**Figura 1:** Costo annuo delle insuline a lunga durata d'azione per il DM2 in Italia



**Tabella 2:** Farmaci considerati nell'analisi dei prezzi

INSULINA ICODEC	AWIQLI®	1 penna preriempita SC 700U/ml 3 ml + 14 aghi
INSULINA DEGLUDEC	TRESIBA®	5 penne flextouch preriempite SC 100U/ml 3 ml
INSULINA DETERMIR	LEVEMIR®	5 penne flexpen preriempite SC 100U/ml 3 ml
INSULINA GLARGINE	ABASAGLAR®	5 penne kwikpen preriempite SC 100U/ml 3 ml

## RUOLO IN TERAPIA

Le caratteristiche peculiari di Ico, in particolare la somministrazione settimanale e la lunga emivita, possono esporre i pazienti a un rischio più elevato di ipoglicemie, soprattutto in caso di aggiustamenti posologici necessari. Questo aspetto è particolarmente rilevante sia nei soggetti con DM2 già trattati con insulina che nei soggetti con DM1, nei quali il pericolo di episodi ipoglicemici prolungati risulta maggiore rispetto agli analoghi a somministrazione giornaliera.

Per tale ragione è fondamentale un monitoraggio glicemico più intensivo, in particolare nelle popolazioni vulnerabili.

Un ulteriore elemento critico riguarda il rischio di errori di dosaggio: il passaggio da un'iniezione quotidiana a una settimanale può infatti favorire fraintendimenti o somministrazioni non corrette, soprattutto nelle fasi iniziali della terapia, come evidenziato anche negli studi clinici [3].

### Posizione degli altri enti regolatori:

#### **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)**

La FDA ha stabilito che i dati disponibili non sono sufficienti per concludere che il rapporto beneficio-rischio nel DM1 sia positivo, in quanto il rischio di ipoglicemia grave è stato considerato troppo elevato per questi pazienti. Il farmaco al momento è stato approvato solo per i pazienti con DM2. [13]

#### **INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)**

Basandosi sui dati presentati finora, IQWiG non riconosce un beneficio aggiuntivo per l'insulina icodec rispetto alle insuline già in uso, né per DM1 né per DM2. [14]

#### **NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)**

Insulina icodec non è stata approvata e la valutazione è sospesa al momento, in attesa che il produttore fornisca aggiornamenti o ulteriori informazioni. [12]



## Bibliografia:

- 1-Gazzette: GU Serie Generale n. 70 del 25/03/2025
- 2-RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto AWIQLI®
- 3-EMA – CHMP “Public assessment report for Awikli. EMEA/H/C/005978/0000” 21 marzo 2024: 188 pagine.
- 4-Rosenstock J. et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. N Engl J Med. 2023; 4:297-308.
- 5-Philis-Tsimikas A. et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 6:414-425.
- 6-Lingvay I. et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023; 3: 228-237.
- 7-Mathieu C. et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. Lancet. 2023; 10392:1929-1940.
- 8-Bajaj HS. et al. Once-Weekly Insulin Icodec with Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5): A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2023; 11:1476-1485.
- 9-Russell-Jones D. et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. Lancet. 2023; 10413: 1636-1647.
- 10-Prescrire Redaction “Insulines” Interactions Medicamenteuses Prescrire 2025.
- 11-Gallery: <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx> (ultimo accesso 27/09/25)
- 12-<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11104> (ultimo accesso 27/09/25)
- 13-<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-panel-votes-against-use-novo-nordisks-weekly-insulin-type-1-diabetes-2024-05-24> (ultimo accesso 27/09/25)
- 14-<https://www.gesundheitsinformation.de/insulin-icodec-awikli-bei-diabetes-mellitus.html> (ultimo accesso 27/09/25)

## FARMACI ANTINEOPLASTICI SENZA REALE PROGRESSO TERAPEUTICO: UNA FONTE ANCORA RILEVANTE DI PROFITTI



**I farmaci antineoplastici che apportano pochi o nessun progresso per i pazienti rappresentano comunque una fonte significativa di entrate per le aziende farmaceutiche: tra il 1995 e il 2020, questi farmaci hanno generato la metà dei ricavi rispetto a quelli che hanno rappresentato un importante progresso terapeutico.**

Diversi studi hanno evidenziato come i farmaci antineoplastici siano altamente redditizi per le aziende farmaceutiche (1).

Uno studio pubblicato nel 2024 ha analizzato i ricavi delle industrie farmaceutiche derivanti dai farmaci antineoplastici autorizzati in Europa tra il 1995 e il 2020, valutando in che misura tali medicinali abbiano realmente migliorato la cura dei pazienti.



Gli autori hanno stimato i ricavi globali basandosi sui bilanci pubblici delle aziende e hanno attribuito un livello di "beneficio aggiuntivo" a ciascun farmaco, ossia il grado di miglioramento dell'assistenza rispetto alle alternative già disponibili. Le valutazioni sono state ricavate da diverse fonti, tra cui l'Haute Autorité de Santé (HAS) di Parigi, l'Institute for Clinical and Economic Review statunitense, alcune società oncologiche e la rivista Prescrire. Lo studio ha utilizzato quattro categorie di beneficio: negativo o non quantificabile, minore, sostanziale e maggiore (2).

Per 43 dei 131 farmaci analizzati, gli autori hanno raccolto un totale di 149 valutazioni.

### Bibliografia:

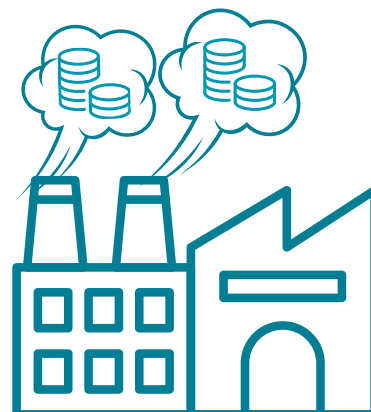
- 1.Prescrire Editorial Staff. "Cancer drugs: very profitable for drug companies". Prescrire Int 2020; 29 (211): 27
- 2.Brinkhins F. et al. "Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study". BMJ 2024; 384: e077391

È stato stimato il ricavo cumulativo di ciascun farmaco nei tre anni successivi all'immissione in commercio: il valore mediano è risultato pari a 1,2 miliardi di dollari per i farmaci con un beneficio aggiuntivo maggiore, e a 740 milioni per quelli con valutazioni negative o non quantificabili (2).

I costi mediani di ricerca e sviluppo per ogni antineoplastico sono stati stimati in circa 700 milioni di dollari (con un intervallo compreso tra 166 milioni e 2060 milioni, a seconda del farmaco), con un tempo mediano di recupero pari a 3 anni.

Per i farmaci autorizzati con procedura condizionata – che più spesso hanno ricevuto valutazioni negative o non quantificabili – il tempo mediano stimato per recuperare i costi è stato di 4 anni (2).

Pur presentando alcune limitazioni, come sottolineato dagli stessi autori, lo studio evidenzia che, anche quando non comportano un reale progresso per i pazienti, i farmaci antineoplastici autorizzati costituiscono comunque una notevole fonte di guadagno per le aziende farmaceutiche, e quindi una spesa rilevante per i sistemi sanitari. Coloro che sono responsabili dell'autorizzazione dei farmaci e della negoziazione dei prezzi dovrebbero tenerne conto.



## NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 15 giugno 2025 al 15 settembre 2025

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

### NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p><b>Apomorfina</b> Agonisti della dopamina N04BC07</p>	<p>Kynmobi® Bial Italia</p> <p>30 film subl <b>10 mg</b> (€ 275,71) 30 film subl <b>15 mg</b> (€ 275,71) 30 film subl <b>20 mg</b> (€ 275,71) 30 film subl <b>25 mg</b> (€ 275,71) 30 film subl <b>30 mg</b> (€ 275,71) 2 film subl <b>10 mg</b> + 2 film subl <b>15 mg</b> + 2 film subl <b>20 mg</b> + 2 film subl <b>25 mg</b> + 2 film subl <b>30 mg</b> (€ 91,90)</p> <p>Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento di pazienti degli episodi "OFF" in pazienti adulti con malattia di Parkinson (Parkinson's disease - PD) non sufficientemente controllata da farmaci orali anti-Parkinson</p>
<p><b>Fruquintinib</b> Inibitori della protein chinasi L01EK04</p>	<p>Fruzaqla® Takeda Italia</p> <p>21 cps <b>1 mg</b> (€ 902,50 prezzo ex-factory) 21 cps <b>5 mg</b> (€ 3.610,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista)</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>In monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) che sono stati precedentemente trattati con le terapie standard disponibili, incluse le chemioterapie a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, agenti anti-VEGF e agenti anti-EGFR e che hanno manifestato progressione o sono risultati intolleranti al trattamento con trifluridina-tipiracil o con regorafenib</p>
<p><b>Lonafarnib</b> Apparato gastrointestinale e metabolismo A16AX20</p>	<p>Zokinvy® TMC Pharma (EU) Limited</p> <p>30 cps <b>50 mg</b> (€ 16.956,65, prezzo ex-factory) 30 cps <b>75 mg</b> (€ 25.382,81, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri Regionali per le malattie rare)</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Trattamento di pazienti di età ≥12 mesi con diagnosi geneticamente confermata di sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford o laminopatia progeroide carente di elaborazione associata a una mutazione eterozigote di LMNA con accumulo di proteine progerin-simile o a una mutazione omozigote o eterozigote composta di ZMPSTE24.</p>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p><b>Oxibutinina</b> Farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza G04BD04</p>	<p>Vesoxx® Farco-Pharma GmbH</p> <p>soluz endovesicale 100 sir <b>1 mg/ml</b> 10 ml (€ 17,38)</p> <p>Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (urologo, nefrologo, pediatra, neurologo, neurochirurgo, chirurgo pediatrico)</p>	<p>Soppressione dell'iperattività del detrusore conseguente a lesione del midollo spinale o a mielomeningocele (spina bifida) in bambini dai 6 anni di età e negli adulti, che stanno gestendo lo svuotamento vescicale con cateterismo vescicale a intermittenza, non adeguatamente gestita con anticolinergici orali</p>

## NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p><b>Difelikefalin</b> Prodotti terapeutici V03AX04</p>	<p>Kapruvia® Vifor Fresenius</p> <p>ev 50 <b>mcg/ml</b> 12 fl 1 ml (€ 324,00 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento del prurito da moderato a severo associato a malattia renale cronica in pazienti adulti sottoposti a emodialisi</p>
<p><b>Iptacopan</b> Inibitori del complemento L04AJ08</p>	<p>Fabhalta® Novartis Farma</p> <p>56 cps <b>200 mg</b> (€ 26.308,49 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p><b>Emoglobinuria parossistica notturna</b> In monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che presentano anemia emolitica.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b> In monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) <u>che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.</u></p> <p><b>Glomerulopatia da C3 (indicazione non rimborsata SSN)</b> Trattamento dei pazienti adulti con glomerulopatia da C3 (C3G) in associazione con un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS), oppure in pazienti che sono intolleranti agli inibitori di RAS o per i quali un inibitore di RAS è controindicato</p>
<p><b>Niraparib/ Abiraterone</b> Inibitori della poli (ADP-RIBOSE) polimerasi (PARP) L01XK52</p>	<p>Akeega® Janssen Cilag</p> <p>56 cpr riv <b>50 + 500 mg</b> (€ 6.903,56 prezzo ex factory) 56 cpr riv <b>100 + 500 mg</b> (€ 6.903,56 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Con prednisone o prednisolone per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico e resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata.</p>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p><b>Rozanolixizumab</b> Anticorpi monoclonali L04AG16</p>	<p>Rystiggo® UCB Pharma</p> <p>sc <b>140 mg/ml</b> 2 ml (€ 7.629,01)  sc <b>140 mg/ml</b> 3 ml (€ 11.443,52)  sc <b>140 mg/ml</b> 4 ml (€ 15.258,03)</p> <p>Classe: H  Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA  Innovatività condizionata</p>	<p>Terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento della Miastenia Gravis generalizzata (gMG) nei pazienti adulti con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) o anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) positivi.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN  In aggiunta alla terapia standard, per il trattamento dei pazienti adulti con Miastenia gravis generalizzata (MGg) positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) o anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) con le seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravità di malattia <u>almeno di grado IIb alla MGFA</u>;</li> <li>- <u>Punteggio MG-ADL <math>\geq 5</math></u> (con &gt;50% del punteggio MG-ADL dovuto a sintomi non oculari)</li> <li>- <u>Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri</u>, nonostante il trattamento standard (timestomia se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressore, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata):</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmferesi o immunoglobuline;</li> <li>• necessità di ricorrere a plasmferesi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari;</li> <li>• effetti collaterali non tollerabili/comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori</li> </ul>

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Clotrimazolo</b> Otologici, antimicrobici S02AA	Clotic® InfectoPharm gtt auricolari <b>10 mg/ml</b> 30 monodosi (€ 31,00) Classe: Cnn Ricetta: RR	Trattamento dell'otite esterna micotica (otomicosi) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini oltre 1 mese di vita.
<b>Danicopan</b> Immunosoppressori L04AJ09	Voydeya® Alexion Pharma 90 cpr riv <b>50 mg</b> + 90 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 8.689,35) 180 cpr riv 100 mg (€ 11.585,80) Classe: Cnn Ricetta: Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo)	In associazione con ravulizumab o con eculizumab, per il trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che presentano anemia emolitica residua.
<b>Itopride</b> Procinetici A03FA07	Akeega® Janssen Cilag 56 cpr riv <b>50 + 500 mg</b> (€ 6.903,56 prezzo ex factory) 56 cpr riv <b>100 + 500 mg</b> (€ 6.903,56 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	Con prednisone o prednisolone per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico e resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata.
<b>Lazertinib</b> Inibitori della protein chinasi L01EB09	Lazcluze® Janssen Cilag 56 cpr riv <b>80 mg</b> (€ 13.441,99) 28 cpr riv <b>240 mg</b> (€ 13.441,99) Classe: Cnn Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, pneumologo, internista)	In associazione con amivantamab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR.
<b>Marstacimab</b> Vitamina K e altri emostatici B02BZ11	Hympavzi® Pfizer sc 1 penna <b>150 mg/ml</b> 1 ml (€ 23.105,77) Classe: Cnn Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, internista)	Profilassi di routine degli episodi di sanguinamento in pazienti di età ≥ 12 anni e di peso ≥ 35 kg, con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII &lt; 1%) senza inibitori del fattore VIII;</li> <li>• emofilia B severa (deficit congenito di fattore IX, FIX &lt; 1%) senza inibitori del fattore IX.</li> </ul>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Seladelpar</b> Terapia biliare A05AX07	Lyvelzi® Gilead Sciences 30 cps <b>10 mg</b> (€ 8.617,72) Classe: Cnn Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (gastroenterologo, internista, immunologo)	Trattamento della colangite biliare primaria (primary biliary cholangitis, PBC) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti che hanno una risposta inadeguata al solo UDCA o in monoterapia in quelli ove UDCA non è tollerato
<b>Serplulimab</b> Antineoplastici L01FF12	Hetronifly® Accord Healthcare ev <b>10 mg/ml</b> 1 fl 10 ml (€ 4.130,92) Classe: Cnn Ricetta: OSP	In combinazione con carboplatino ed etoposide è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC).
<b>Sipavibart</b> Anticorpi monoclonali antivirali J06BD09	Kavigale® Astrazeneca ev/im <b>150 mg/ml</b> 1 fl 2 ml (€ 2.627,58) Classe: Cnn Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri individuati dalle Regioni)	Profilassi pre-esposizione pre-esposizione al COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg e immunocompromessi a causa di condizioni mediche o per l'assunzione di trattamenti immunosoppressivi. Il farmaco deve essere utilizzato secondo le raccomandazioni ufficiali, ove disponibili, e sulla base delle informazioni sull'attività di sipavibart contro le varianti virali attualmente circolanti.
<b>Vibegron</b> Farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza G04BD15	Obgemsa® Pierre Fabre 30 cpr riv <b>75 mg</b> Classe: Cnn Ricetta: RR	Trattamento sintomatico di pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva (overactive bladder - OAB).

## Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>Axitinib</b> Inibitori della protein chinasi L01EK01	Axitinib Accord®, EG®, Sandoz®, Teva® 56 cpr riv <b>1 mg</b> 56 cpr riv <b>3 mg</b> 56 cpr riv <b>5 mg</b> 56 cpr riv <b>7 mg</b> Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista, nefrologo)	€ 545,03 € 1.635,12 € 2.725,17 € 3.815,24 -32% rispetto a Inlyta® i cui costi sono rispettivamente di € 798,01, € 2.394,03, € 3.990,01 ed € 5.586,01	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato (RCC) dopo il fallimento di una precedente terapia con sunitinib o con una citochina.

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>Barnidipina</b> Calcio-antagonisti C08CA12	Barnidipina Teva®  28 cps <b>10 mg</b> 28 cps <b>20 mg</b>  Classe: A Ricetta: RR	€ 8,50  -25 - 50% rispetto a Vasexten® e Libradin® il cui costo è rispettivamente di € 11,40 ed € 17,00	Iperensione essenziale da lieve a moderata
<b>Eltrombopag</b> Antiemorragici B02BX05	Eltrombopag Accord®, Viartis®  28 cpr riv <b>25 mg</b> 28 cpr riv <b>50 mg</b>  Classe: H Ricetta: RR	€ 723,87 € 1.447,73 (prezzo ex-factory)  -37% rispetto a Revolade® i cui costi sono rispettivamente di € 1.142,38 ed € 2.284,75	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trattamento di pazienti adulti con trombocitopenia immune primaria (ITP) che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline);</li> <li>trattamento di pazienti pediatrici di età ≥ 1 anno con trombocitopenia immune primaria (ITP) della durata di almeno 6 mesi dalla diagnosi e che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline);</li> <li>in pazienti adulti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (Hepatitis C virus, HCV) per il trattamento della trombocitopenia, quando il grado di trombocitopenia è il principale fattore che impedisce l'inizio o limita la possibilità di mantenere la terapia ottimale basata sull'interferone.</li> </ul>
<b>Idroxicarbamide</b> Altri antineoplastici L01XX05	Idroxicarbamide Aurobindo®  20 cps <b>500 mg</b>  Classe: A Ricetta: RNR	€ 7,12  -25% rispetto a Onco Carbide® il cui costo è pari ad € 9,48	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) nella fase cronica o accelerata della malattia nella fase di pretrattamento, quando è necessario ottenere una rapida diminuzione della leucocitosi e come trattamento palliativo nei casi resistenti o nei casi che non tollerano altre alternative terapeutiche.</li> <li>Trattamento di pazienti adulti affetti da trombocitemia essenziale o policitemia vera ad alto rischio di complicanze tromboemboliche</li> </ul>
<b>Oxicodone/Naloxone</b> Oppioidi N02AA55	Oxicodone/Naloxone Teva®  28 cpr <b>5 + 2,5 mg</b> 28 cpr <b>10 + 5 mg</b> 28 cpr <b>20 + 10 mg</b> 28 cpr <b>40 + 20 mg</b>  Classe: A Ricetta: RNR	€ 7,96 € 11,64 € 20,78 € 37,79  -18 - 20% rispetto a Targin® i cui costi sono rispettivamente di (in base ai dosaggi) € 9,85, € 14,20, € 24,81 ed € 43,67	Dolore severo negli adulti, che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, esercitata attraverso il blocco dell'azione di ossicodone a livello dei recettori oppioidi localizzati nel tratto gastrointestinale.

## Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>Clindamicina/ Benzoile perossido</b> Antimicrobici per il trattamento dell'acne D10AF51	Aknecutan® <b>10 + 50 mg/g</b> 1 tubo 30 g <b>10 + 50 mg/g</b> 1 tubo 60 g	€ 25,90 € 35,30	Trattamento topico dell'acne vulgaris da lieve a moderata, specialmente per le lesioni infiammatorie, in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni. Occorre tenere in le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.
	Classe C RR	Il costo di Duoclin® e Duac® è rispettivamente di € 30,50 ed € 32,90 (30 g) mentre per il tubo da 60 g il costo è rispettivamente di € 41,50 ed € 44,90	
<b>Estradiolo/Dienogest</b> Contaccettivi ormonali sistemici G03AB08	Idilla® 2 cpr riv <b>3 mg</b> 5 cpr riv <b>2 + 2 mg</b> 17 cpr riv <b>2 + 3 mg</b> 2 cpr riv <b>1 mg</b> 2 cpr riv <b>nessun p.a</b>	€ 18,50 (28 cpr riv) € 49,00 (84 cpr riv) -15 e -41 % rispetto a Klaira® il cui costo è rispettivamente di € 21,90 (28 cpr) ed € 55,00 (84 cpr)	Classe Contraccezione orale. La decisione di prescrivere il farmaco deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato al farmaco e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC)
	conf da 28 cpr conf da 84 cpr Classe C RR		

## Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>Etrasimod</b>	Velsipty 28 cpr riv <b>2 mg</b> (€ 947,34)	€ 574,00	Trattamento di pazienti di età ≥ 16 anni affetti da colite ulcerosa (CU) da moderatamente a gravemente attiva che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.
	Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (gastroenterologo, pediatra, internista) Scheda di prescrizione ospedaliera		

# NUOVE INDICAZIONI (NI)

## Dal 15 giugno 2025 al 15 settembre 2025

A cura di: Anna Martini - Farmacista Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Tenecteplase</b>	<p>Metalyse® Boehringer Ingelheim Italia Spa</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p>	Indicato negli adulti per il trattamento trombolitico dell'ictus ischemico acuto (AIS) entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi e dopo avere escluso la presenza di emorragia intracranica.
<b>Secukinumab</b>	<p>Cosentyx® Novartis Pharma Spa</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL</p> <p><i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 132 del 19.9.2025</i></p>	Indicato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS.
<b>Enzalutamide</b>	<p>Xtandi® Astellas Pharma Spa</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL</p> <p><i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 129 del 19.9.2025</i></p>	Indicato come monoterapia o in associazione con terapia di deprivazione androgenica per il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ormono-sensibile (nmHSPC) con recidiva biochimica (BCR) ad alto rischio non idonei alla radioterapia di salvataggio.
<b>Burosumab</b>	<p>Crysvita® Kyowa Kirin S.r.l.</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 131 del 19.9.2025</i></p>	Indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia FGF23-correlata nell'osteomalacia oncogenica associata a tumori mesenchimali fosfaturici non reseccabili con intenti curativi o non localizzabili, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.
<b>Teriflunomide</b>	<p>Aubagio® Sanofi S.r.l.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RR Nota AIFA 65</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	Indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 10 anni affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente.
<b>Proteina C umana</b>	<p>Ceprotrin® Takeda Italia Spa</p> <p>Classe: H Ricetta: Osp</p>	Indicato per la profilassi e il trattamento della porpora fulminante, della necrosi cutanea indotta dalla cumarina e di eventi trombotici venosi in pazienti con grave deficit congenito di proteina C.

<b>Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elezacaftor</b>	<p>Kaftrio® Vertex Pharmaceuticals S.r.l.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL Registro di monitoraggio AIFA Farmaco con Innovatività Piena</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni che hanno almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR).</p>
<b>Ivacaftor</b>	<p>Kalydeco® Vertex Pharmaceuticals S.r.l.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL Registro di monitoraggio AIFA Farmaco con Innovatività Piena</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di bambini tra 1 mese e minore di 4 mesi di età con peso corporeo da 3 kg affetti da fibrosi cistica (FC), che hanno una mutazione R117H CFTR o una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.</p>
<b>Sumatriptan</b>	<p>Imigran® GlaxoSmithKline Spa</p> <p>Classe: A Ricetta: RR Piano Terapeutico</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento dell'attacco acuto di emicrania con o senza aura negli adolescenti (12-17 anni di età)</p>
<b>Apremilast</b>	<p>Otezla® Amgen S.r.l.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica.</p>
	<p>Otezla® Amgen S.r.l.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL Piano Terapeutico</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave deve essere limitato a pazienti di età pari o superiore a 6 anni e di peso non inferiore a di 20 kg che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica (comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A, PUVA) e nei quali l'uso dei farmaci biologici sia controindicato o non tollerato.</p>
<b>Sacubitril/ Valsartan</b>	<p>Entresto® Novartis Farma Spa</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in bambini ed adolescenti da un anno di età in poi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con disfunzione sistolica ventricolare sinistra.</p>

<b>Letermovir</b>	<p>Prevymis® MSD Italia S.r.l. Classe: A Ricetta: RRL (per compresse con AIC n. 045890011/E, AIC n. 045890023/E)</p> <p>Classe: H Ricetta: Osp (per sz infusione con AIC 045890035/E, 045890047/E)</p> <p>Registro di Monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per la profilassi della malattia da CMV in pazienti adulti sieronegativi per CMV che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV [D+/R-].</p>
<b>Faricimab</b>	<p>Vabysmo® Roche Spa Classe: H Ricetta: Osp Nota AIFA 98 Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento della compromissione della visione causata da edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (Retinal Vein Occlusion, RVO) (RVO di ramo o RVO centrale).</p>
<b>Elbasvir/ Grazoprevir</b>	<p>Zepatier® MSD Italia S.r.l. Classe: A-PHT Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con un peso di almeno 30 kg.</p>
<b>Osimertinib</b>	<p>Tagrisso® AstraZeneca Spa Classe: H Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con NSCLC avanzato il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) di EGFR.</p> <p>Indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile, il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) di EGFR e la cui malattia non è progredita durante o dopo la chemioradioterapia a base di platino" - <i>uso adiuvante</i></p>
<b>Crizotinib</b>	<p>Xalkori® Pfizer S.r.l. Classe: H Ricetta: RNRL</p>	<p>Indicato nel trattamento di pazienti pediatrici (da &gt;=1 a &lt; 18 anni) con tumore miofibroblastico infiammatorio (Inflammatory Myofibroblastic Tumour, IMT) non resecabile, recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico).</p>
	<p>Xalkori® Pfizer S.r.l. Classe: H Ricetta: RNRL</p>	<p>Indicato nel trattamento di pazienti pediatrici (da &gt;=1 a &lt;18 anni) con linfoma anaplastico a grandi cellule (Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL) di tipo sistemico recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico).</p>

# NOVITA' NELL'ELENCO DI FARMACI INCLUSI NELLA L. 648/96

## Dal 15 giugno 2025 al 15 settembre 2025

A cura di:

Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
<b>Nimotuzumab e Vinorelbina in associazione (in concomitanza e successivamente alla radioterapia)</b>	Trattamento del glioma pontino intrinseco diffuso.	INSERIMENTO	21/06/2025	Determina del 12/06/2025 pubblicata in G.U. n. 141 del 20/06/2025
<b>Pertuzumab, Trastuzumab e Paclitaxel in associazione</b>	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.	INSERIMENTO	21/06/2025	Determina del 12/06/2025 pubblicata in G.U. n. 141 del 20/06/2025
<b>Ramucirumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel</b>	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma timico in stadio avanzato non precedentemente trattato.	INSERIMENTO	21/06/2025	Determina del 12/06/2025 pubblicata in G.U. n. 141 del 20/06/2025
<b>Doxorubicina liposomiale non-pegilata (Myocet®) in associazione a vinblastina, dacarbazina e bleomicina</b>	Terapia di prima linea, in associazione a vinblastina, dacarbazina e bleomicina (schema MBVD), in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico, di età pari o superiore a sessanta anni, con associata cardiopatia e pretrattati con antracicline.	RETTIFICA DELL'INDICAZIONE TERAPEUTICA	21/06/2025	Determina del 12/06/2025 pubblicata in G.U. n. 141 del 20/06/2025

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
<b>Ramucirumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel</b>	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma timico in stadio avanzato non precedentemente trattato.	RETTIFICA a pag. 14 dell'Allegato 1 (da "pazienti di età = 18 anni" a "pazienti di età ≥ 18 anni")	29/06/2025	Errata-corrige pubblicata in G.U. n. 148 del 28/06/2025
<b>Dostarlimab</b>	Trattamento dell'adenocarcinoma localmente avanzato del retto (LARC) (stadio II-III) con MSI-H.	PROROGA INSERIMENTO	08/08/2025	Determina del 31/07/2025 pubblicata in G.U. n. 182 del 07/08/2025
<b>Glecaprevir/ Pibrentasvir (Maviret®), Sofosbuvir/ Velpatasvir (Epclusa®), Elbasvir/ Grazoprevir (Zepatier®) e Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi®)</b>	Trattamento dell'infezione da HCV dopo trapianto di organo solido o di midollo.	INSERIMENTO	08/08/2025	Determina del 31/07/2025 pubblicata in G.U. n. 182 del 07/08/2025
<b>Alteplasi (Actilyse)</b>	Trattamento dell'emorragia subfoveale nei pazienti affetti da degenerazione maculare senile essudativa.	INSERIMENTO	10/08/2025	Determina del 06/08/2025 pubblicata in G.U. n. 184 del 09/08/2025

REGIONE DEL VENETO



ULSS9  
SCALIGERA

📍 Palazzo della Sanità  
Via Salvo D'Acquisto, 7 - 37122 Verona

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ [farmaceutico@aulss9.veneto.it](mailto:farmaceutico@aulss9.veneto.it)

🌐 [www.aulss9.veneto.it](http://www.aulss9.veneto.it)

REGIONE DEL VENETO



ULSS6  
EUGANEA

📍 Via Berchet, 10  
35131 Padova

☎ 049 5495101 - 049 5495119

✉ [serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it](mailto:serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it)

🌐 [www.aulss6.veneto.it](http://www.aulss6.veneto.it)

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera  
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea  
ringraziano

la Dott.ssa Denise Bazzani e  
la Dott.ssa Roberta Zimol  
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 30/09/2025

