

P R E S E N T A Z I O N E

Raccomandazioni terapeutiche AIFA per ridurre la resistenza agli antibiotici in Italia

19 GENNAIO 2023 ORE 11:00

AIFA - VIA DEL TRITONE, 181 - ROMA

INTERVENGONO:

Nicola Magrini

DIRETTORE GENERALE AIFA

Evelina Tacconelli

UNIVERSITÀ DI VERONA

Patrizia Popoli

PRESIDENTE CTS AIFA

Federico Marchetti

U.O. PEDIATRIA E NEONATOLOGIA DI RAVENNA



Infezioni, farmaci e età pediatrica

Premesse

- **L'essenzialità** farmacologica come regola di risultato clinico e educativo
- **L'incertezza** non è un limite se viene vissuta come ragionevolezza informativa verso noi stessi e la famiglia
- **Non basarsi** su una **esperienza personale** o su luoghi comuni
- Esistono le **Linee guida**: l'adesione deve appartenere ad un principio condiviso e **bisogna chiedersi perché nella gestione delle infezioni (respiratorie) sono disattese, con differenze di contesto e tra singoli professionisti**

Stewardship antimicrobica

(un incerto concetto pieno di contenuti)

- **Non sembra essere vero che le resistenze antimicrobiche si creino per durate delle terapie brevi e non secondo i giorni stabiliti**
- **Sembra essere vero il contrario**
- **Non correre il rischio del “fai da te”, ma recenti maggiori evidenze (RCT) ci dicono che terapie brevi (ed orali) sono efficaci tanto quanto terapie “convenzionali” prolungate (e parenterali)**

Essenzialità e Linee Guida



**Lista farmaci
essenziali
Bambini
(WHO 2021-
aggiornamento
8° list)**

**Un grande lavoro sugli
ANTIBIOTICI**

Obiettivo: razionalità e resistenze

Tre CLASSI ANTIBIOTICI
(pensiero innovativo su
ragionevolezza utilizzo)

- **ACCESS:** sempre disponibili
- **WATCH:** raccomandati come trattamenti di I° o II° scelta per un minore numero di infezioni
- **RESERVE:** opzioni di ultima istanza

ACCESS

amoxicillin

FIRST CHOICE

- *Community acquired pneumonia (mild to moderate)*
- *Community acquired pneumonia (severe)*
- *Complicated severe acute malnutrition*
- *Otitis media*
- *Pharyngitis*
- *Progressive apical dental abscess*
- *Sepsis in neonates and children*
- *Sinusitis*
- *Uncomplicated severe acute malnutrition*

SECOND CHOICE

- *Acute bacterial meningitis*

ACCESS

amoxicillin + clavulanic acid

FIRST CHOICE

- *Community acquired pneumonia (severe)*
- *Complicated intraabdominal infections (mild to moderate)*
- *Hospital acquired pneumonia*
- *Low-risk febrile neutropenia*
- *Lower urinary tract infections*
- *Sinusitis*
- *Skin and soft tissue infections*

SECOND CHOICE

- *Bone and joint infections*
- *Community acquired pneumonia (mild to moderate)*
- *Community acquired pneumonia (severe)*
- *Otitis media*
- *Surgical prophylaxis*

Rapporto OSMED primi 20 principi attivi usati 2021

ATC I	Principio attivo	Confezioni (per 1000 ab.)	Δ % 21-20	Δ % 20-19	Consumi (%)*		Inc. cum***%
					maschi	femmine	
J	amoxicillina/acido clavulanico	179,1	-5,8	-46,6	53,7	46,3	17,4
A	colecalfiferolo	84,2	22,0	-5,7	49,3	50,7	25,6
H	betametasona	81,1	30,6	-42,3	57,5	42,5	33,5
J	azitromicina	71,5	19,4	-35,5	54,0	46,0	40,4
R	beclometasone	70,5	30,5	-38,3	55,3	44,7	47,3
J	amoxicillina	70,0	-7,5	-53,1	53,0	47,0	54,1
R	salbutamolo	60,7	15,7	-39,6	60,5	39,5	60,0
R	cetirizina	57,0	3,7	-5,0	61,8	38,2	65,5
R	budesonide	56,9	48,9	-42,8	56,2	43,8	71,1
J	cefixima	53,4	2,8	-44,7	50,2	49,8	76,3
N	acido valproico	51,5	-1,3	0,2	66,8	33,2	81,3
J	claritromicina	29,8	-23,5	-49,7	54,5	45,5	84,2
R	fluticasone	26,5	-0,9	-27,4	63,6	36,4	86,7
R	salbutamolo/ipratropio	25,8	40,2	-47,9	55,2	44,8	89,3
R	montelukast	24,0	-19,9	-14,1	63,9	36,1	91,6
J	cefpodoxima	21,1	-10,8	-51,9	53,2	46,8	93,6
H	somatropina	21,0	-5,3	3,9	60,6	39,4	95,7
H	levotiroxina	15,5	1,9	-0,4	38,7	61,3	97,2
N	carbamazepina	14,9	4,1	3,4	56,1	43,9	98,6
P	mebendazolo	14,1	-6,1	-9,8	48,1	51,9	100,0
Totale		1028,4	6,6	-37,2	55,6	44,4	100,0

* calcolati rispetto al totale dei consumi della molecola in età pediatrica

** calcolata su consumi totali in età pediatrica

Tabella. Primi 20 principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2021.

**INDICATORI PEDIATRICI RELATIVI A SPECIFICHE CATEGORIE DI ANTIBIOTICI E RATIO
AMOXICILLINA/AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO PER REGIONE NEGLI ANNI 2020 E 2019
(CONVENZIONATA)**

Regioni	1		2		3		4		5	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Piemonte	22,3	21,3	39,8	40,2	22,0	21,7	14,5	15,2	0,56	0,53
Valle d'Aosta	27,6	25,8	36,2	34,0	17,4	19,8	17,0	18,5	0,76	0,76
Lombardia	25,0	22,9	43,1	43,0	17,2	16,7	13,5	15,6	0,57	0,53
PA Bolzano	17,7	14,9	41,6	45,6	24,9	22,3	15,1	15,8	0,42	0,33
PA Trento	14,4	15,9	49,6	49,3	18,5	15,6	15,9	17,0	0,29	0,32
Veneto	27,5	23,7	32,6	36,9	18,0	17,1	20,4	20,1	0,84	0,64
Friuli Venezia Giulia	57,9	50,8	23,0	29,2	5,8	5,7	11,1	11,4	2,52	1,74
Liguria	15,2	13,0	41,3	43,3	28,2	26,6	13,6	15,3	0,37	0,30
Emilia Romagna	47,5	44,2	26,5	27,8	12,3	12,1	12,7	14,4	1,79	1,59
Toscana	12,6	12,7	51,6	49,6	22,5	22,1	12,4	14,2	0,24	0,26
Umbria	19,7	19,2	51,0	50,8	14,9	15,2	13,5	13,5	0,39	0,38
Marche	16,1	14,6	41,0	40,7	25,4	25,6	15,0	16,7	0,39	0,36
Lazio	12,3	12,6	42,8	41,1	23,3	23,4	19,3	20,7	0,28	0,30
Abruzzo	6,7	6,6	43,8	43,1	23,9	23,2	23,6	25,0	0,15	0,15
Molise	12,2	10,9	40,8	44,9	22,1	20,6	19,7	19,6	0,30	0,24
Campania	7,8	6,6	36,5	37,5	29,2	28,1	23,3	24,3	0,21	0,18
Puglia	18,1	15,8	35,4	37,6	23,3	23,3	21,5	21,1	0,51	0,42
Basilicata	19,3	17,5	31,5	32,4	25,2	25,0	21,9	22,3	0,60	0,52
Calabria	7,2	6,7	36,9	38,4	28,0	27,7	25,3	24,6	0,19	0,17
Sicilia	8,5	7,9	34,3	34,4	30,4	30,6	25,2	25,2	0,25	0,23
Sardegna	16,3	13,6	42,8	42,5	24,5	26,1	15,4	16,6	0,38	0,32
Italia	19,4	17,8	38,9	39,4	22,0	21,7	17,9	19,0	0,50	0,44
Nord	29,6	27,0	37,5	38,7	17,2	16,6	14,4	15,8	0,78	0,69
Centro	13,6	13,5	45,5	44,0	22,8	22,8	16,3	17,7	0,30	0,30
Sud	10,8	9,5	36,7	37,6	27,2	27,0	23,0	23,4	0,29	0,25
Mediana	16,3	14,9	40,8	40,7	23,3	22,3	15,9	17,0	0,39	0,32
Primo terzile	12,6	12,7	36,2	37,5	18,5	19,8	14,5	15,6	0,29	0,26

1 - % confezioni di penicilline, 2 - % confezioni di associazioni di penicilline - compresi gli inibitori delle beta-lattamasi, 3 - % confezioni di cefalosporine, 4 - % confezioni di macrolidi, 5 - ratio confezioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico.

The WHO **AWaRe** (**Access, Watch, Reserve**) antibiotic book



UNA NOVITA' "DI VALORE"

- a) Schemi "essenziali" che sono una sintesi pragmatica delle Evidenze


- b) Una "pari dignità" ambito Adulti- Età Pediatrica
(interessante anche nella Comparazione)

- c) Necessità di adattare l'uso/non Uso antibiotici ad un contesto Italiano
(significato della diagnostica, essenziale ma quando necessaria avanzata, disponibilità alcuni antibiotici (anche per formulazione), Resistenze, etc)


Community-acquired pneumonia

Page 1 of 2

*In rosso nella versione italiana
Principali adattamenti*

 **Definition**

An acute illness affecting the lungs usually presenting with cough, and rapid and difficult breathing with a new or worsening pulmonary infiltrate on a chest radiograph

 **Most Likely Pathogens**

"Typical" bacteria:


- *Streptococcus pneumoniae* (most common cause of CAP beyond the 1st week of life)
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterobacterales*

"Atypical" pathogens (more frequent in children >5 years compared to younger children):


- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydomphila pneumoniae*


Respiratory viruses:

- Respiratory syncytial virus (RSV)
- Influenza viruses (A and B)
- Metapneumovirus
- Parainfluenza virus
- Coronavirus (including SARS-CoV-2)
- Adenovirus
- Rhinovirus
- Other respiratory viruses


 **Investigating for Tuberculosis (TB)**

- Consider specific investigations for TB in endemic settings especially in high-risk patients (e.g. HIV)
- A rapid molecular test performed on a single sputum specimen is the preferred first line diagnostic test for pulmonary TB and to detect rifampicin resistance

 **Diagnosis**

 **Clinical Presentation**


- New onset (<2 weeks) or worsening cough with fever (≥ 38.0 °C), dyspnea, tachypnea, reduced oxygen saturation, crepitations, cyanosis, grunting, nasal flaring, pallor
- Pneumonia is diagnosed on: fast breathing for age and/or chest indrawing
 - Check for hypoxia with oxygen satumeter if available
- Children with runny nose and cough and no signs of severity usually do not have pneumonia and should not receive an antibiotic, only home care advice

 **Microbiology Tests**

Mild cases: usually not needed

Severe cases (to guide antimicrobial treatment): blood cultures


Tests for COVID-19 and influenza can be considered if clinically indicated and available

 **Other Laboratory Tests**

No test clearly differentiates viral or bacterial CAP

Consider: full blood count and C-reactive protein

Note: tests depend on availability and clinical severity (e.g. blood gases will only be done in severe cases)

 **Imaging**

- Chest X-ray not necessary in mild cases
- Look for lobar consolidation or pleural effusion
- Radiologic appearance cannot be used to accurately predict pathogen

Diagnostica Virale casi Selezionati

Ecografia polmonare (casi PS, ricovero)

Community-acquired pneumonia

Page 2 of 2

*In rosso nella versione italiana
Principali adattamenti*

Severity Assessment and Considerations

Children with pneumonia:

- Should be treated with oral amoxicillin at home with home care advice
- Pneumonia is diagnosed on either:
 1. Fast breathing (respiratory rate > 50 breaths/minute in children aged 2-11 months; resp rate > 40 breaths/min in children aged 1-5 years)
 2. Chest indrawing

Children with **severe pneumonia** (or a child with pneumonia who cannot tolerate oral antibiotics):

- **Should be admitted to hospital and treated with intravenous antibiotics**
- Severe pneumonia is characterized by signs of pneumonia:
 - Fast breathing (+/- chest indrawing)

PLUS

- A general danger sign:
 - Inability to breastfeed or drink
 - Convulsions
 - Lethargy or reduced level of consciousness

Antibiotic Treatment Duration

3 days: in areas of low HIV prevalence and no chest indrawing

5 days: in areas of high HIV prevalence and the child has chest indrawing

If severe disease, consider longer treatment and look for complications such as empyema, if patient not clinically stable at day 5

Mild to Moderate Cases

All dosages are for normal renal function

Amoxicillin 80-90 mg/kg/day ORAL

- Oral weight bands:

3-<6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

Treatment

Severe Cases

Please see Severity Assessment and Considerations for diagnosis of severe cases

All dosages are for normal renal function

Antibiotics are listed in alphabetical order and should be considered equal treatment options unless otherwise indicated

First Choice

Amoxicillin 50 mg/kg/dose IV/IM
- ≤1wk of life: q12h
- >1wk of life: q8h

OR

Ampicillin 50 mg/kg/dose IV/IM
- ≤1wk of life: q12h
- >1wk of life: q8h

OR

Benzylpenicillin 30 mg/kg/dose (50 000 IU/kg/dose) q8h IV

COMBINED WITH

Gentamicin IV/IM
- Neonates: 5 mg/kg/dose q24h
- Children: 7.5 mg/kg/dose q24h

IF HIV POSITIVE AND <1 YR OLD
To treat potential *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, **ADD**

Sulfamethoxazole+trimethoprim 40 mg/kg SMX+8 mg/kg TMP q8h IV/ORAL for 3 weeks

Second Choice
If NO Clinical Response to First Choice after 48-72 hours

Cefotaxime 50 mg/kg/dose q8h IV/IM

OR

Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h IV/IM

Dubbi su associazione Penicillina+ Gentamicina in tutti i casi (tranne neonato)

Dose standardizzata Ampicillina

Il quando delle cefalosporine III generazione

Sempre 3 volte die

No schema su peso ma mg/kg

Nota su quando macrolidi

LA DURATA DELLA TERAPIA NELLA CAP- BAMBINO (linee guida incerte, da aggiornare)

- LG britanniche della BTS: no chiare indicazioni
- LG statunitensi (2011): 10 giorni
- LG NICE (2019): 5 giorni nelle forme non severe
....antico retaggio 10 giorni

IN SINTESI-LA POLMONITE DI COMUNITA' COME ESEMPIO

Il libro OMS è rilevante per alcuni aspetti ribaditi e di Novità:

- a) Diagnosi clinica, esami-immagini, in casi (molto) selezionati
- b) Amoxicillina I° istanza
- c) Novità sulla durata breve della terapia (*metanalisi disponibile 2022, Jama Pediatrics*)

Gli “adattamenti” versione italiana sono conformi alle Evidenze

NOTE AIFA SU POLMONITE DI COMUNITA'

- Nei test diagnostici si include, per i pazienti ospedalizzati o in Osservazione temporanea (OBI), la ricerca di virus mediante tampone nasofaringeo che può aumentare l'accuratezza diagnostica (dd tra forme batteriche e forme virali) e ridurre l'utilizzo di terapia antibiotica, anche se frequenti forme miste
- Nelle opzioni di diagnostica per immagini si include l'ecografia del torace perchè ha buona accuratezza diagnostica nella CAP e soprattutto è necessaria nei casi severi o con non risposta adeguata alla terapia per documentare versamento pleurico
- Si riporta opzione molto selettiva per uso dei macrolidi
- Per le forme che richiedono la terapia per via parenterale, fatta eccezione per la polmonite del neonato, non si consiglia sempre l'associazione ampicillina+ gentamicina, ma l'uso di una molecola di penicillina in monoterapia o della cefalosporina (casi gravi, non vaccinati)

UNA NOVITA' PER UN BUON USO

- Le schede OMS adattate al contesto italiano sono una opportunità pragmatica, in una visione autorevole, di contesto internazionale, di facile utilizzo e di “formazione”, sul metodo e contenuti
- Non è sufficiente per un miglioramento del profilo prescrittivo, ma (anche) la semplicità del metodo può rappresentare un punto di inizio, per valutarne condivisione, cambiamenti di contesto (progetti di studio trasversali)

Gruppo di lavoro Pediatrico nominato dall'AIFA

- Liviana Da Dalt, *Padova*
 - Luisa Galli, *Firenze*
 - Alfredo Guarino, *Napoli*
- Federico Marchetti, *Ravenna*