

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Prescrizione di antibiotici in età pediatrica nella regione Emilia Romagna

Maria Luisa Moro¹, Davide Resi¹, Michela Morri¹, Mara Asciano², Paola Dalla Casa³, Luisa Martelli², Milena Milandri⁴, Maria Grazia Pascucci², Francesca Polli⁵, Lamberto Reggiani⁶, Ester Sapigni⁷, Elisabetta Valenti⁶, Iole Venturi⁵

¹ Area di Programma Rischio Infettivo, Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Emilia Romagna ² Az. USL Rimini ³ Az. USL Forlì ⁴ Az. USL Bologna Città ⁵ Az. USL Ravenna ⁶ Az. USL Imola ⁷ Assessorato alla Sanità, Regione Emilia Romagna

INTRODUZIONE

Le conseguenze cliniche e sociali di un uso non appropriato di antibiotici sono molteplici: per il paziente esso può essere causa di effetti collaterali evitabili o di superinfezioni, o comportare problemi quali trattamento inefficace, guarigione ritardata, dipendenza non necessaria dall'assistenza medica; per il sistema sanitario, l'uso inappropriato di antibiotici e la conseguente diffusione di microrganismi resistenti (1) si associano ad un aumento dei costi e a una diminuita capacità di trattare efficacemente le infezioni, aspetto cui fa riferimento anche il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000.

La Conferenza di Copenhagen, tenuta nel settembre 1998 e alla quale hanno partecipato delegati di tutti i paesi dell'Unione Europea, ha incluso tra gli interventi raccomandati per contenere l'emergere e il diffondersi dell'antibioticoresistenza l'attivazione di sistemi di monitoraggio dell'uso di antibiotici e l'attivazione di strategie per un impiego più razionale degli stessi (programmi educativi di pazienti e medici, supporto organizzativo sotto forma di linee guida, protocolli, ecc.).

Anche il Piano Sanitario Regionale dell'Emilia Romagna 1999-2001 indica, tra gli strumenti per far fronte alla diffusione dell'antibioticoresistenza, la riduzione del consumo di antibiotici, soprattutto in quegli ambiti in cui tale uso è più frequentemente non appropriato (es. infezioni delle alte vie aeree) e la riduzione del ricorso ad antibiotici di ultima generazione tra i medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, qualora siano disponibili terapie parimenti efficaci e congrue nei confronti dell'agente eziologico da trattare.

Ma in che misura questo problema coinvolge i pediatri? Fra i maggiori utilizzatori di antibiotici sono spesso indicati i bambini, soprattutto per quadri sintomatologici riconducibili a infezioni delle alte vie aeree.

Negli ambulatori statunitensi più del 20% di tutte le prescrizioni di antibiotici è associato a infezioni delle vie aeree superiori in soggetti di età inferiore ai 18 anni, nonostante nella maggior parte dei casi si tratti di infezioni virali per le quali non esistono evidenze di efficacia relative al trattamento con antibiotici: il 44% di tutti i casi di raffreddore, il 46% di tutte le infezioni delle alte vie aeree non specificate e il 72% delle bronchiti sono trattati con antibiotici (2). I dati canadesi confermano questo eccesso di prescrizione: il 74% dei bambini di età inferiore ai 5 anni con sintomi riconducibili a infezioni delle alte vie aeree riceve una prescrizione di antibiotico, che nell'85% dei casi è inappropriata (3).

Anche se in letteratura sono state pubblicate numerose analisi dei dati di prescrizione di antibiotici, queste si riferiscono nella maggior parte dei casi alla sola popolazione adulta. Le analisi di dati di prescrizione in età pediatrica sono molto scarse in letteratura e in particolare nella regione Emilia Romagna non era mai stata condotta una ricerca sull'argomento. Lo scopo di questo studio è descrivere le caratteristiche della prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica della regione Emilia Romagna, sulla base dei dati correnti di prescrizione.

POPOLAZIONE E MATERIALI E METODI

Lo studio è consistito nella analisi degli archivi delle prescrizioni farmaceutiche della Regione Emilia Romagna: sono state incluse le prescrizioni rivolte agli assistiti della regione con età compresa tra 0 e 14 anni (466.522), nel periodo che va dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2000. L'archivio regionale dei dati di prescrizione farmaceutica è stato incrociato con l'anagrafe degli assistiti e con l'anagrafe sanitaria, allo scopo di identificare tutte le prescrizioni che si riferivano a persone appartenenti alla classe di età di interesse realizzate da vari prescrittori. Dal Database regionale delle prescrizioni farmaceutiche sono stati estratti i dati relativi a tutte le prescrizioni di antibiotici rivolte a questi soggetti nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2000. Le informazioni estratte dai tre archivi utilizzati si riferiscono alle caratteristiche del paziente (età, sesso), al tipo di medico che ha effettuato la prescrizione (pediatra, medico di medicina generale, specialista) ed alle caratteristiche della prescrizione (farmaci prescritti, via di somministrazione, tipo e numero di confezioni, data di prescrizione).

I farmaci sono stati codificati in accordo con l'Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) e nell'analisi sono stati considerati tutti gli antibiotici sia sistemici che topici.

L'uso di antibiotici è stato misurato sia come frequenza di bambini che avevano ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico nel corso dell'anno (prevalenza di uso), che come

numero di episodi di trattamento nel corso dell'anno: un episodio di trattamento è stato definito come un ciclo di terapia di durata inferiore o uguale a 10 giorni.

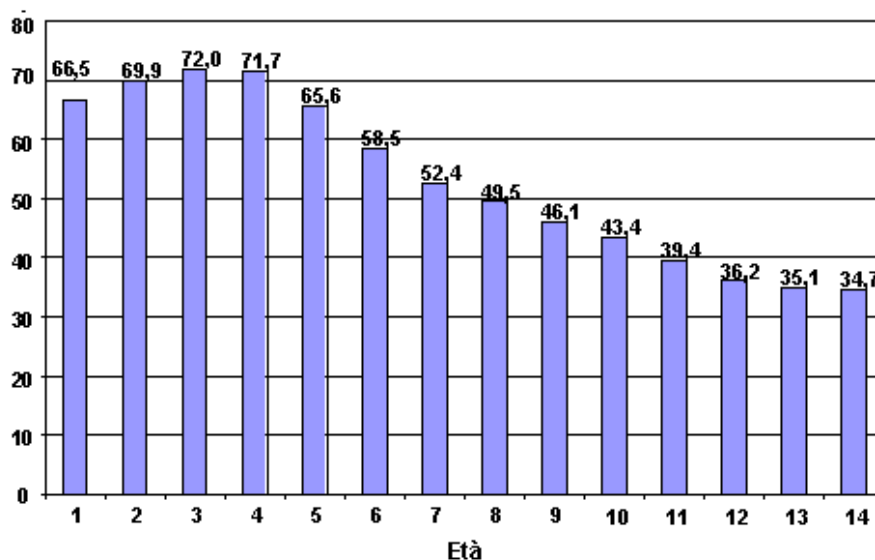
L'uso è stato analizzato per età e per Azienda USL presente nel territorio regionale. L'età dei bambini è stata calcolata al 1° Luglio 2000. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il software statistico SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, Software Version 8, 1999).

RISULTATI

Sono state identificate, nell'anno 2000, 554.646 prescrizioni di antibiotici a 239.180 bambini nella fascia d'età 0-14 anni;

i medici prescrittori sono rappresentati nel 58,4% da pediatri di libera scelta, nell'11% da medici di medicina generale, nel 21% da specialisti, mentre nel restante 9% il prescrittore non è noto.

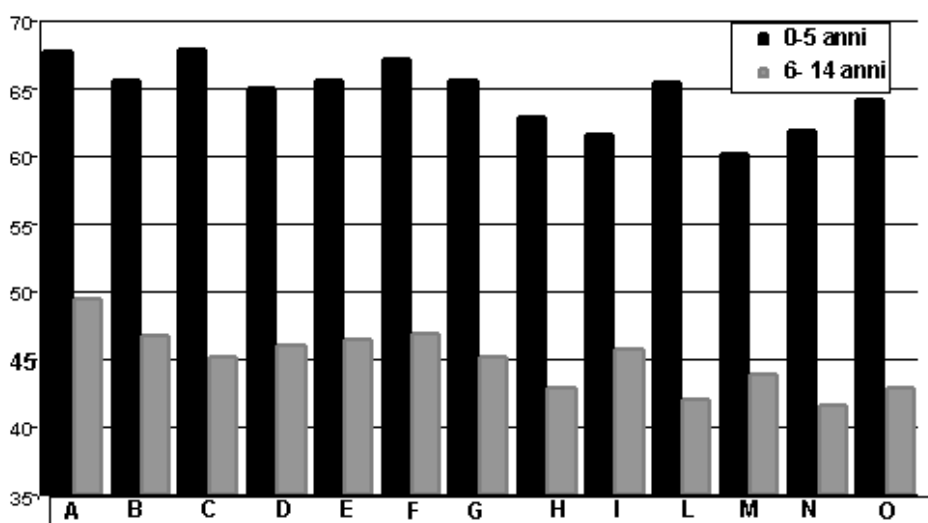
Il grafico 1 mostra la proporzione dei trattati (asse delle ordinate) per classe di età (asse delle ascisse), tra i 239.180 bambini inclusi nello studio. Globalmente, 51,3 assistiti su 100 vengono trattati con antibiotico almeno una volta nel corso di un anno, con notevoli differenze per età: l'uso degli antibiotici è molto elevato soprattutto nei primi anni di vita per ridursi poi costantemente oltre i 4 anni. Nella classe di età di tre anni, il 72% dei bambini viene esposto ad un antibiotico.



Quando si analizza il numero di trattamenti, si conferma un quadro di esposizione molto più frequente agli antibiotici nei bambini nei primi 4 anni di vita; la proporzione di bambini sottoposti a due cicli di terapia rimane, infatti, costante tra 0 e 14 anni, ma ciò che si modifica sostanzialmente è la proporzione di bambini esposti a tre o più cicli di trattamento: tra 0 e 4 anni, questa proporzione è pari al 36,1%, mentre nelle clas-

si di età successive si riduce costantemente, fino ad arrivare a rappresentare solo il 10,8% nei quattordicenni.

La proporzione di bambini trattati nelle diverse Aziende della Regione varia da 49,2% a 58,6% (Grafico 2); stratificando per classe di età la proporzione di trattati varia da 60,1%-67,8% tra 0 e 5 anni, e da 41,6% a 49,4% per i 6-14 anni.



La tabella 1 riporta la frequenza di utilizzo delle varie classi di antibiotici sia come proporzione sul totale dei bambini trattati che come prevalenza di prescrizioni ogni 100 assistiti:

22,2 bambini su 100 assistiti sono esposti a cefalosporine durante l'anno, seguono i macrolidi e le penicilline ad ampio spettro (19,9% e 15,8% rispettivamente).

Tabella 1: Classi di farmaci prescritte nell'anno 2000 in Emilia Romagna

Codice	Classe	Trattati	% sul totale	Trattati 100 assistiti
J01DA	Cefalosporine e sostanze correlate	103.749	43,4	22,2
J01FA	Macrolidi	92.757	38,8	19,9
J01CA	Penicilline ad ampio spettro	73.642	30,8	15,8
J01CR	Associazioni di penicilline (inibitori beta lattamasi)	69.737	29,2	14,9
S01AA	Antibiotici oftalmici	11.749	4,9	2,5
S01CA	Antibiotici+corticosteroidi oftalmici	5.569	2,3	1,2
J01EE	Associazioni di sulfonamidi	4.088	1,7	0,9
S01AX	Altri antimicrobici oftalmici	3.111	1,3	0,7
A07AA	Antimicrobici intestinali	2.739	1,1	0,6
J01CE	Penicilline naturali	2.314	1,0	0,5
J01XX	Altri antimicrobici	2.188	0,9	0,5
J01MA	Fluorchinoloni	1.861	0,8	0,4
J04AB	Antibiotici antimicobatterici	617	0,3	0,1
J01GB	Aminoglicosidi	504	0,2	0,1
J01AA	Tetraciclina	451	0,2	0,1
D06BA	Sulfonamidi cutanei	307	0,1	0,1

DISCUSSIONE

Il consumo di antibiotici nella popolazione pediatrica dell'Emilia Romagna, che emerge dalla presente analisi, risulta essere circa il doppio di quello di altre nazioni europee (4): in particolare la Danimarca riporta una prevalenza d'uso degli antibiotici sistemici nella popolazione pediatrica pari a 29% nell'anno 1997 (5). Questo comportamento prescrittivo interessa tutte le Aziende USL della Regione ed è confermato da altre indagini italiane: il Progetto ARNO ha riportato una prevalenza d'uso pari a 55,2% nelle 18 ASL aderenti al progetto (Veneto, Toscana e Liguria) (6); nel Friuli Venezia Giulia il consumo di antibiotici nella fascia di età pediatrica è aumentato da 24,8% nel 1993 a 42% nel 1997 (7).

L'analisi dell'utilizzo di antibiotici stratificato per fasce d'età produce risultati sovrapponibili nei diversi studi: indipendentemente dal consumo medio complessivo in età pediatrica, i primi anni di vita sono sempre caratterizzati da un maggior ricorso al trattamento antibiotico con una riduzione progressiva dell'uso all'aumentare dell'età (5). Questo fenomeno dipende certamente in primo luogo dalla maggiore frequenza degli episodi febbrili in questa età e secondariamente da una maggiore incertezza diagnostica implicita, unitamente a fattori relazionali quali la maggior ansia dei genitori con conseguente pressione sul pediatra, e/o complementariamente la ricerca di "tranquillità terapeutica" da parte del pediatra il bisogno di "non sbagliare" e di risolvere nel più breve tempo possibile i sintomi del bambino.

Anche per quanto riguarda il numero di cicli di terapia cui è sottoposto un bambino in un anno, il confronto con i risultati danesi mostra un ricorso più frequente agli antibiotici nella Regione Emilia Romagna: in Danimarca 3 o più cicli di terapia sono prescritti solo nell'1% dei bambini di età superiore ai 7 anni, mentre nel presente studio solo a quattordici anni si riduce il ricorso a cicli multipli di terapia e la proporzione di

ragazzi esposti a tre o più cicli è comunque uguale a 10,8% (5).

L'uso eccessivo di farmaci antimicrobici ha conseguenze epidemiologiche rilevanti quali l'emergere di infezioni antibiotico-resistenti e l'aumento della frequenza di bambini portatori di pneumococchi antibiotico-resistenti.

In Italia la prevalenza di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistenti è moderata con un tasso di resistenza alla penicillina (9,5%) molto più basso di quello riportato da paesi vicini, quali Spagna e Francia. Negli ultimi anni, si è osservato tuttavia un graduale aumento dei ceppi resistenti alla penicillina (sensibile peraltro alla amoxicillina), il che prefigura una possibile evoluzione nelle resistenze nei prossimi anni, in maniera simile a quanto già verificatosi in altri paesi dell'Europa meridionale. La frequenza di ceppi resistenti ai macrolidi in Italia è già tra le più elevate in Europa, mentre la resistenza alle cefalosporine di terza generazione è, per ora, pressoché assente (9).

Uno studio svedese ha analizzato la correlazione tra i vari tipi di antibiotico e la frequenza di ceppi di pneumococco penicillino-resistenti (10): il trimetoprim-sulfametossazolo sembra essere l'antibiotico con maggior azione di selezione sui ceppi resistenti, seguito dall'amoxicillina, dai macrolidi e dalle cefalosporine. Questa ultima classe di farmaci è quella più utilizzata, nonostante l'indicazione del Piano Sanitario Regionale a ridurre l'uso di antibiotici di ultima generazione, soprattutto in presenza di terapie ugualmente efficaci contro i più comuni agenti eziologici. Anche l'uso di amoxicillina associata agli inibitori della beta-lattamasi trova difficile spiegazione, trattandosi nella maggior parte dei casi di infezioni (quando sono batteriche) dovute allo streptococco e al pneumococco, microbi che non producono beta-lattamasi.

L'analisi dei dati di prescrizione, pur con i limiti dovuti ad analisi basate su fonti informative correnti, fa emergere una pressione antibiotica selettiva in età pediatrica, che può cer-

tamente contribuire nel tempo alla diffusione di infezioni resistenti. Azioni volte a ottenere una riduzione dell'uso inappropriato di antibiotici richiedono prima di tutto una migliore comprensione delle pratiche prescrittive dei medici nella popolazione pediatrica e, soprattutto, dei fattori che possono influenzare/condizionare la scelta di prescrivere un trattamento antibiotico. Solo su questa base sarà poi possibile progettare interventi mirati, finalizzati a ridurre i consumi e a migliorare l'adesione a linee guida condivise sulla scelta ragionata dei farmaci e, in particolare, degli antibiotici.

Uno sforzo per contestare questa tendenza è stato fatto, meritoriamente, dai pediatri di famiglia, che hanno messo a punto, collaborativamente, delle linee guida al tempo stesso pratiche ed accuratamente elaborate. L'impatto nel consumo degli antibiotici è però stato moderato. In tutto il mondo d'altronde, la strategia delle linee-guida ha effetti limitati, oppure richiede un impegno continuo di auditing o di implementazione.

Bibliografia

- Magee JT, Pritchard EL, Fitzgerald KA, Dunstan FD, Howard AJ. Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996-1998. *BMJ* 1999; 319: 1239-1240.
- Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory infections, and bronchitis. *JAMA* 1998; 18, 279 (11): 875-877.
- Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (1): 155-60.
- Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, de Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 5: 473-78.
- Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1999; 18: 333-337.
- Rossi E, De Rosa M, Bonati M, Busca P, Addis A, Tognoni G, Gruppo di lavoro Aziende USL. La prescrizione farmaceutica pediatrica nell'ambito delle cure primarie. Rapporto dalla banca dati ARNO. *Giornale italiano di Farmacia clinica* 2001; 15, 1: 26-29.
- Troncon MG. Antibiotici per uso sistematico: la prescrizione negli anni 1993-97. *Pagine Elettroniche di Medico&Bambino*.
- Vilhjålmur A, Arason, Karl G, Kristinsson, Johann A, Sigurdsson, Gudrún Stefánsdóttir, Sigvard Molstas, Sigurdur Gudmundsson. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996; 313, 17: 387-391.
- Pantosti A, d'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Italy, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 1373-9.
- Melander E, Ekdahl K, Jonsson G, Molstad S. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1172-7.