

Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici

Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane



2009



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici

Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane



2009



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Gruppo di lavoro

Prof. Guido Rasi
Direttore Generale AIFA

Pietro Folino Gallo
coordinatore del Gruppo di lavoro

Arianna Gasparini, Lucia Masiero, Simona Montilla, Luisa Anna Adele Muscolo, Paolo Porcelli, Paolo Siviero
Agenzia Italiana del Farmaco

Antonio Cassone, Annalisa Pantosti
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Roberto da Cas, Roberto Raschetti
Reparto Farmacoepidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Alessandro Mugelli
Università di Firenze e Membro Geriatrics Working Group - AIFA

Francesco Lapi, Andrea Novelli, Alfredo Vannacci
Università di Firenze

Ettore Napoleone
Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci e Membro Pediatric Working Group - AIFA

Maria Luisa Moro, Massimiliano Marchi, Carlo Gagliotti, Simona di Mario, Davide Resi, Rossella Buttazzi
Regione Emilia-Romagna

Pietro Leoci, Luigi Santoiemma
Regione Puglia

Francesca Tosolini, Giorgio Simon, Barbara Lavia, David Turello
Regione Friuli Venezia Giulia

Giampiero Mazzaglia, Claudio Cricelli
Società Italiana Medici Medicina Generale (SIMG)

Eric van Ganse
Ospedale Wertheimer, Lione, Francia

Monique Gouello, Christian Marty
CNAM, Francia

Ulrich Schwabe
Università di Heidelberg, Germania

Alfonso Carvajal
Università di Valladolid, Spagna

Peer Review

Gabriele Angiello, Lucia Masiero, Simona Montilla, Luisa Anna Adele Muscolo, Emanuela Pieroni

Data Management

Chiara Brutti, Lucia Masiero, Emanuela Pieroni, Rita Rielli

Hanno Collaborato alla stesura di questo rapporto

Roberto Marini, Chiara Panci

La stesura del presente rapporto è stata possibile grazie alla collaborazione di

Istituto Superiore di Sanità

Società Italiana Medici Medicina Generale

Società Italiana di Pediatria

Società Italiana di Geriatria

Società Italiana di Farmacologia

Tavolo Pediatrico dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Tavolo Geriatrico dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Cineca

IMS

Cegedim

Prefazione	5
1. Introduzione	
- L'uso di antibiotici in Italia in una prospettiva europea	11
- Gli antibiotici disponibili in Italia e le note AIFA	14
2. L'uso di antibiotici nelle regioni italiane	
- L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane. Anni 2002-2008	19
- L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane per III livello ATC. Anno 2008	24
- L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici per IV livello ATC. Anni 2002 e 2007-2008	28
- Primi 20 principi attivi per consumi. Anno 2008	32
- L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni Italiane. Anni 2002-2008	35
- L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni italiane per IV livello ATC. Anni 2002 e 2007-2008	38
- Stagionalità nel consumo di antibiotici. Anni 2002-2008	40
- Relazione tra uso di antibiotici e stagione influenzale. Anni 2002-2008	42
3. Caratteristiche della popolazione che utilizza antibiotici in Italia	
- Caratteristiche della popolazione che utilizza antibiotici in Italia	47
- Numero di prescrizioni di antibiotico ricevute dallo stesso soggetto nel 2008	49
- Prescrizioni di altri farmaci associati all'uso di un antibiotico	51
- ATC di II livello più frequentemente prescritti associati all'uso di un antibiotico	54
- Il punto di vista del Farmacologo	56
- Il punto di vista del Pediatra del territorio	59
4. Motivi per la prescrizione di un antibiotico	
- Motivi per la prescrizione di un antibiotico	63
- Dati generali	64
- Cistite	66
- Faringite acuta	68
- Bronchite acuta	70
- Ascesso dentale	72
- Laringotracheite acuta	74

5. Antibiotici, farmacovigilanza e resistenze batteriche

- Segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici. Anni 2002-2008 79
- Severità delle sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici analizzata per III livello ATC e per fasce d'età. Anni 2002-2008 82
- Resistenze batteriche 87

6. Alcune prospettive regionali

- L'esperienza dell'Emilia-Romagna 93
- L'esperienza del Friuli Venezia Giulia 97
- L'esperienza della Puglia 98

7. Consumi ed esperienze in alcuni Paesi Europei

- Le campagne di informazione dell'AIFA 103
- Le ragioni di un successo: il calo del consumo di antibiotici in Francia 105
- Il consumo di antibiotici in Francia 110
- Il consumo di antibiotici in Spagna. Tendenze e modelli 112
- Il consumo di antibiotici in Germania 113

Prefazione

Successivamente alla fine della seconda guerra mondiale le migliorate condizioni socioeconomiche, i più elevati livelli igienico sanitari ed i progressi in campo biomedico hanno determinato, in tutti i paesi industrializzati, il cosiddetto fenomeno di “transizione epidemiologica” caratterizzato da:

- un lento, progressivo e costante aumento della speranza di vita (dal 1951 al 2006 +14,3 anni per gli uomini e +16,5 anni per le donne)
- un aumento di frequenza della mortalità per patologie cronicodegenerative (soprattutto malattie cardio-circolatorie, diabete, tumori e malattie croniche dell'apparato respiratorio) che hanno progressivamente spiazzato le malattie infettive dai primi posti nelle cause di morte.

Accanto a queste modifiche e rilevanti progressi abbiamo inoltre assistito ad altri tre importanti fenomeni:

- la scoperta e l'introduzione nell'uso clinico, dopo sulfamidici e penicillina, di numerose molecole (oltre 100) con attività antibiotica e con punti di attacco e meccanismo d'azione differente
- la segnalazione della comparsa di ceppi batterici resistenti ad uno o più antibiotici fino alla comparsa di ceppi resistenti a quasi tutti o tutti gli antibiotici disponibili (poliresistenza) con il rischio concreto di un ritorno all'era preantibiotica (il così detto microbial threat)
- un crescente numero di segnalazioni, report e pubblicazioni sull'uso non appropriato di antibiotici.

Per tutti questi motivi molti paesi europei già dagli inizi degli anni '90 hanno cominciato a monitorare in maniera attenta l'uso degli antibiotici ed anche l'Italia, a partire dal 1999 con la costituzione dell'Osservatorio sull'Utilizzo dei Medicinali, si è dotata di strumenti capaci di monitorare, in maniera molto accurata, i farmaci utilizzati nella pratica clinica.

Questo Rapporto specificatamente dedicato all'utilizzo degli antibiotici negli anni 2002-2008 vuole facilitare un processo di riflessione e consapevolezza tra gli operatori sanitari sull'uso prudente di antibiotici ed essere un ulteriore contributo all'analisi di tre punti critici nell'uso di antibiotici in Italia:

- un largo utilizzo di classi di antibiotici che per le loro indicazioni cliniche e/o la possibilità di effetti avversi dovrebbero avere un utilizzo modesto in medicina generale
- l'aumento, seppur lieve, nel consumo di antibiotici a differenza di altri paesi con consumi stabili o in riduzione
- le forti differenze regionali, sia nei consumi totali che per specifiche classi di antibiotici.

Prof. Guido Rasi
(Direttore Generale AIFA)



Introduzione

Luisa Anna Adele Muscolo

L'uso di antibiotici in Italia in una prospettiva europea

SIGNIFICATO

Non esiste per gli antibiotici, come per numerose altre misure di utilizzo di farmaci e/o procedure, un valore che può essere a priori definito corretto. E' quindi molto importante effettuare dei confronti comparativi tra l'Italia ed altri paesi europei perché questo tipo di misurazioni può dare indicazioni su un eventuale possibile uso in eccesso o in difetto e suggerire eventuali aree di ulteriore approfondimento.

IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN ITALIA E NEGLI ALTRI PAESI EUROPEI E TREND 1999-2007

Il consumo di antibiotici, standardizzato per 1000 abitanti, in Italia è passato da 24,5 nell'anno 1999 a 27,6 DDD/1000 ab die nell'anno 2007 (+13%).

Il consumo in Italia è più basso soltanto del consumo di Francia e Cipro (che comprende però anche i consumi ospedalieri) ed è più elevato di quello di tutti gli altri paesi europei, in alcuni casi di oltre il 100%.

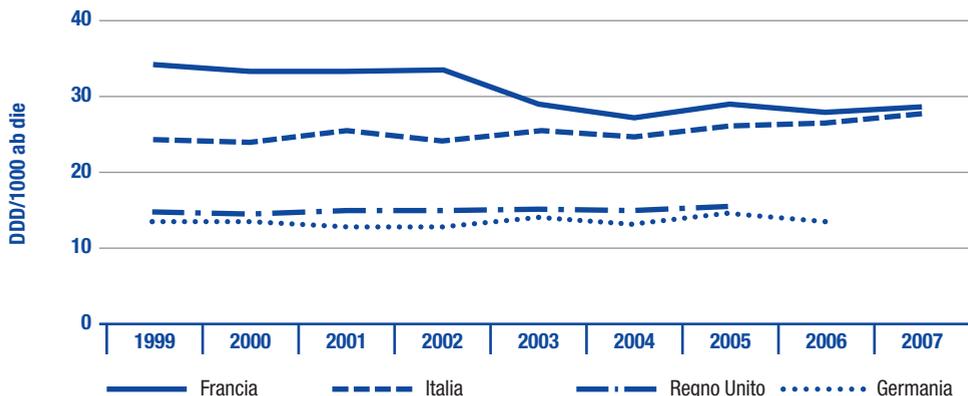
In rapporto alla Francia inoltre assistiamo ad un fenomeno di estremo interesse. Infatti mentre nel periodo 1999-2007 i consumi in Italia sono aumentati del 13% nello stesso periodo i consumi in Francia si sono ridotti del 16% (da 34,1 a 28,6 DDD/1000 ab die).

La Figura 1.1 mostra chiaramente come la distanza tra i consumi di Francia ed Italia si sia progressivamente ridotta e come i consumi dei due paesi siano attualmente estremamente vicini.

In rapporto alla Germania ed al Regno Unito la figura evidenzia anche come questi due paesi, i cui consumi di antibiotici sono circa la metà di quelli italiani, siano riusciti a mantenere sostanzialmente stabili i loro consumi.

FIGURA 1.1

L'uso (pubblico e privato) di antibiotici in Francia, Italia, Regno Unito e Germania. Anni 1999-2007



FONTE DEI DATI: ESAC Yearbook 2007

IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN FORMULAZIONE INIETTABILE

L'Italia è il paese dell'Unione Europea con il più elevato consumo di antibiotici in formulazione iniettabile (0,7 DDD/1000 ab die), corrispondenti a quasi il 3% del consumo totale di antibiotici.

Francia e Belgio, che hanno consumi totali di antibiotici paragonabili a quelli dell'Italia, hanno un consumo di formulazioni iniettabili da tre a sei volte inferiore a quello italiano.

L'Italia è anche uno dei tre paesi con maggior consumo per ben otto (ceftriaxone, lincomicina, cefonicid, cefotaxime, tiamfenicolo, netilmicina, ampicillina+inibitore, cefodizima) dei 20 antibiotici più comunemente prescritti in formulazioni parenterali.

Infine l'Italia è il terzo paese con maggior consumo per due dei primi quattro antibiotici maggiormente prescritti in formulazione parenterale (gentamicina, ceftriaxone, ceftazolidimide e lincomicina) e che da soli rappresentano oltre il 50% dell'uso delle formulazioni iniettabili in Europa⁽¹⁾.

IL CONSUMO PER CLASSE ATC

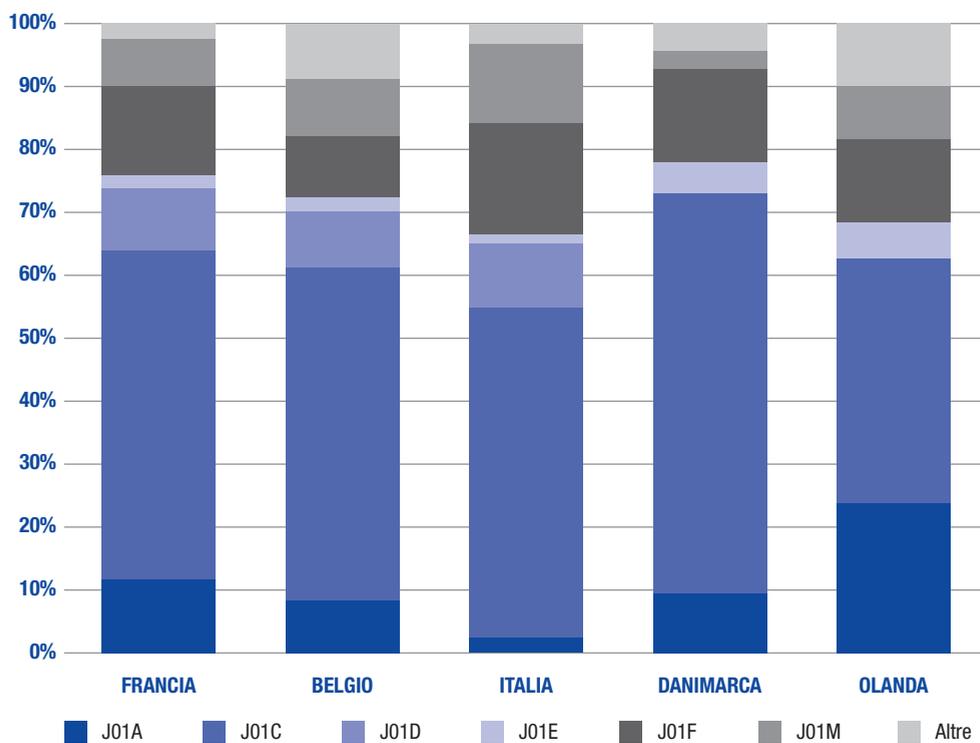
Il consumo di antibiotici in Italia si caratterizza rispetto agli altri paesi oltre che per l'uso di quantità elevate anche per l'uso minimo o eccessivo di alcune categorie, in particolare tetracicline, chinoloni e cefalosporine.

Confrontando i dati italiani con quelli di altri due paesi ad elevato consumo (Francia e Belgio) e con quelli di due paesi a basso consumo (Olanda e Danimarca) si può osservare che:

- l'uso di tetracicline è minimo in Italia (2% del consumo italiano di antibiotici); le tetracicline rappresentano invece il 12% del consumo di antibiotici in Francia ed il 24% in Olanda
- l'uso di chinoloni è molto elevato in Italia (3,5 DDD/1000 ab die) e rappresenta il 13% del consumo totale di antibiotici contro rispettivamente l'8% ed il 9% di Francia e Belgio ed il 3% della Danimarca
- l'uso di cefalosporine varia in Francia, Belgio ed Italia tra 2,4 e 3,0 DDD/1000 ab die corrispondenti a circa il 9-10% del consumo totale mentre l'uso di questa classe in medicina generale è nullo in Olanda e Danimarca (0%).

FIGURA 1.2

Percentuale d'uso delle principali classi di antibiotici in Italia, in due paesi ad elevato consumo (Francia e Belgio) ed in due paesi a basso consumo (Danimarca ed Olanda). Anno 2007



J01A Tetracicline, J01C Penicilline, J01D Cefalosporine, J01E Sulfonamidi e trimetoprim, J01F Macrolidi, lincosamidi e streptogramine, J01M Chinoloni

Fonte dei dati: ESAC Yearbook 2007

CONCLUSIONI

Il consumo di antibiotici in Italia, rispetto ad altri paesi europei, si caratterizza per i seguenti aspetti:

- un consumo più elevato rispetto alla quasi totalità degli altri paesi, in alcuni casi anche del 100%
- una tendenza all'aumento, a differenza di Francia, Germania e Regno Unito che hanno consumi stabili o in diminuzione
- un uso elevato di formulazioni iniettabili
- un uso elevato di alcune classi, in particolare cefalosporine e chinoloni.

Fonti

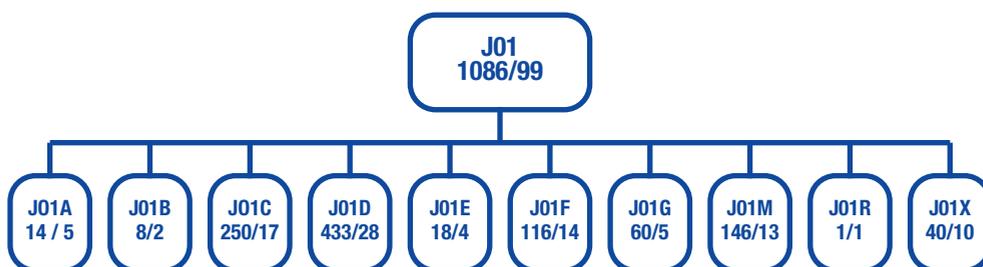
1. Coenen et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe. J Antimicrob Chemother 2009; 64:200-5

Gli antibiotici disponibili in Italia e le note AIFA

In Italia sono disponibili ed in commercio 1.086 differenti confezioni di antibiotici, corrispondenti a 99 differenti principi attivi, singoli o in associazione.

La classe J01D (cefalosporine) è quella con il maggior numero sia di principi attivi che di confezioni, per ogni principio attivo esistono oltre 15 differenti confezioni, inclusi i prodotti generici/equivalenti.

Seguono le classi J01C (penicilline) con 250 confezioni e 17 principi attivi e J01M (chinoloni) con 146 confezioni e 13 principi attivi.



CLASSE DI RIMBORSABILITÀ

Il 94% delle confezioni di antibiotici in commercio in Italia è prescrivibile a carico del SSN (893/1.086; 82% in classe A e 133/1.086; 12% in classe H).

Le confezioni di antibiotici a totale carico dei cittadini (classe C) sono 60, il 6% del totale; di queste ultime, 11 confezioni sono rappresentate da preparazioni a base di nitrofurantoina e clofotolo (J01X) e 10 confezioni sono rappresentate da preparazioni a base di cefalosporine di I e II generazione (J01D) con formulazioni e dosaggi poco utilizzati di cui esistono comunque altre confezioni, contenenti lo stesso principio attivo, che sono prescrivibili a carico del SSN.

REGIME DI DISPENSAZIONE

Delle 1.086 confezioni disponibili 952 (88%) sono prescrivibili con ricetta ripetibile (RR), 130 (12%) sono di esclusivo uso ospedaliero (H-OSP1) e 3 sono classificate come H-OSP2, farmaci soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili in ambiente ospedaliero, o in struttura assimilabile o in ambiente extraospedaliero, secondo le disposizioni delle Regioni o delle Province Autonome.

NOTE AIFA

Le note AIFA hanno la finalità di garantire al paziente l'uso appropriato del farmaco secondo un impiego corretto, basato su indicazioni scientifiche riconosciute e prove di efficacia consolidate.

Inoltre, trattandosi di uno strumento regolatorio che definisce la concedibilità a carico del SSN di alcuni farmaci, senza interferire con la prescrizione del medico, il medico che prescrive un farmaco a carico del SSN vincolato da nota, è tuttavia obbligato ad osservare le indicazioni riportate sulla nota stessa.

296 confezioni sono soggette a Nota 55 e 9 confezioni a Nota 56.

NOTA AIFA N.55

La nota n. 55 limita l'uso extra-ospedaliero di alcuni antibiotici iniettabili al:

- trattamento di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari;
- trattamento delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici particolarmente, nei pazienti defedati o immunocompromessi.

Lo scopo della nota 55 è:

- ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extraospedalieri, in particolare anche quando sia in causa un agente eziologico resistente ai più comuni antibiotici o nel paziente immunocompromesso;
- limitare i meccanismi di induzione delle antibiotico-resistenze.

La nota è stata modificata con la Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 22.09.09, (Gazzetta Ufficiale n. 238 del 13.10.09), dopo tale modifica rimangono prescrivibili con nota, i seguenti gruppi:

1. cefalosporine di III generazione: ceftazidime;
2. cefalosporine di IV generazione: cefepime;
3. ureidopenicilline: mezlocillina, piperacillina;
4. penicilline ed ureidopenicilline protette: ampicillina+sulbactam, piperacillina+tazobactam;
5. aminoglicosidi: amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina.

La nota 55 è basata su due concetti rilevanti:

- le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (es. infezioni dell'orecchio, naso, gola, sinusiti, basse vie respiratorie, tessuti molli, urinarie);
- nel trattamento delle infezioni gravi, per massimizzare l'efficacia della terapia antibiotica, devono essere attentamente considerate le caratteristiche farmacocinetiche delle molecole presenti nella nota, le dosi terapeutiche, il numero di somministrazioni adeguate (come da indicazione in scheda tecnica), per ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

NOTA AIFA n. 56

La nota 56 assicura la possibilità di continuare a domicilio un trattamento antibiotico selettivo iniziato in ambiente ospedaliero, garantendo la continuità assistenziale ospedale-territorio.

Lo scopo della nota n. 56 è la conservazione a tali farmaci della piena azione antibatterica, evitando l'insorgenza di resistenze, tramite una prescrizione inizialmente ospedaliera, confortata da indagini microbiologiche.

La nota riguarda i seguenti principi attivi:

1. aztreonam
2. ertapenem
3. imipenem-cilastatina
4. meropenem
5. rifabutina
6. teicoplanina

In considerazione dell'ampio spettro d'azione di questi antibiotici, la scelta di trattamento in ospedale dovrebbe essere riservata alle sole infezioni gravi ed in assenza di altre alternative terapeutiche.



L'uso di antibiotici nelle regioni italiane

Simona Montilla
Roberto Da Cas, Roberto Raschetti

L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane. Anni 2002-2008

SIGNIFICATO

L'uso di farmaci antibiotici dovrebbe essere attentamente monitorato poiché un uso eccessivo e non appropriato di antibiotici non solo espone il paziente al rischio di un trattamento inadeguato, ma al contempo costituisce uno dei fattori principali coinvolti nello sviluppo delle resistenze batteriche.

Il consumo di farmaci antibiotici totale è composto dalla somma dei consumi di antibiotici erogati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite l'assistenza farmaceutica convenzionata e dei consumi di antibiotici acquistati privatamente dal cittadino.

$$\frac{\text{NUMERATORE} \quad \text{Consumo (totale, pubblico, o privato) di farmaci antibiotici (Dosi Definite Giornaliere)}}{\text{DENOMINATORE} \quad \text{Popolazione regionale residente (pesata per età) x 365}} \times 1000$$

VALIDITÀ E LIMITI

I consumi di farmaci antibiotici, analogamente al consumo di farmaci in generale e in accordo con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono espressi in "DDD/1000 abitanti die", cioè come numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente ogni 1000 abitanti. Le DDD (Dosi Definite Giornaliere) sono valori di riferimento standard che rappresentano "la dose media giornaliera di mantenimento per un farmaco nella sua indicazione terapeutica principale in pazienti adulti".

Le caratteristiche delle popolazioni confrontate – quali, ad esempio, età e genere – possono influenzare significativamente la variabilità dei consumi di farmaci, pertanto, per minimizzare tali effetti ed aumentare il grado di confrontabilità dei dati delle differenti regioni italiane, i consumi di antibiotici sono stati pesati utilizzando il sistema di pesi utilizzato nel Rapporto Nazionale OsMed. Questo sistema di pesi è costituito da sette fasce di età, con una ulteriore suddivisione fra uomini e donne per la classe 15-44 anni.

L'indicatore non comprende i consumi ospedalieri e i consumi derivanti da tipologie di erogazione dei farmaci alternative a quelle convenzionali, cioè la distribuzione diretta (DD) e la distribuzione per conto (DpC).

VALORI DI RIFERIMENTO E BENCHMARK

Possono essere ritenuti valori di riferimento i consumi di farmaci antibiotici totali della provincia autonoma di Bolzano e della Regione Friuli Venezia Giulia, pari rispettivamente a 16,11 e 18,78 DDD/1.000 ab die.

TABELLA 2.1

L'uso totale di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane in DDD/1000 ab die.
Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Piemonte	19,9	20,6	19,9	21,7	21,5	22,7	24,3
Valle d'Aosta	21,8	23,8	23,0	24,2	25,0	25,1	25,2
Lombardia	23,6	23,0	22,3	23,3	23,1	24,8	25,1
Bolzano-Bozen			14,8	15,7	15,3	15,7	16,1
Trento	17,0	17,7	19,1	20,3	20,1	21,4	22,4
Veneto	19,4	19,9	19,1	20,0	20,5	21,7	22,6
Friuli V. Giulia	15,4	16,4	16,3	17,0	17,2	18,1	18,8
Liguria	19,5	20,7	20,0	21,6	21,6	23,2	23,6
Emilia-Romagna	21,0	21,5	21,0	22,1	22,1	23,6	24,3
Toscana	22,7	23,7	22,9	24,6	24,2	26,1	27,3
Umbria	23,8	25,0	24,2	25,8	25,3	27,1	28,8
Marche	22,2	22,8	21,8	23,2	23,9	25,8	27,4
Lazio	27,7	29,9	29,7	30,9	31,4	31,9	33,0
Abruzzo	27,6	28,4	26,5	27,7	27,3	28,6	29,6
Molise	24,7	26,1	25,7	26,3	26,9	28,4	29,2
Campania	37,3	38,6	37,2	38,7	38,3	38,2	39,9
Puglia	29,5	30,4	28,7	30,7	31,6	32,7	34,2
Basilicata	27,8	27,3	26,3	26,4	27,3	29,0	29,5
Calabria	29,1	30,8	29,3	30,8	32,4	33,4	35,0
Sicilia	30,8	31,4	31,5	33,0	33,3	34,2	34,9
Sardegna	20,1	21,6	21,4	21,6	21,1	23,0	23,4
ITALIA	25,1	25,8	24,8	26,1	26,2	27,3	28,3

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.2

L'uso SSN di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane in DDD/1000 ab die.
Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Piemonte	15,7	16,0	15,6	16,9	16,7	17,4	18,5
Valle d'Aosta	16,2	17,7	18,0	18,4	18,6	18,2	18,0
Lombardia	18,4	17,6	17,1	17,8	17,3	18,1	18,4
Bolzano-Bozen	11,8	12,0	12,0	12,7	12,3	12,8	12,9
Trento	15,8	16,0	15,9	16,6	16,6	17,6	18,1
Veneto	16,5	16,5	16,1	16,6	16,8	17,6	17,9
Friuli V. Giulia	13,0	13,7	13,9	14,4	14,4	15,0	15,6
Liguria	14,9	15,7	15,4	16,7	16,5	17,3	17,4
Emilia-Romagna	16,6	17,2	17,0	17,9	17,7	18,9	19,5
Toscana	17,8	18,6	18,5	19,9	19,4	20,9	22,0
Umbria	21,5	22,4	21,7	22,9	22,3	23,8	24,9
Marche	20,3	20,7	20,0	21,3	21,3	22,6	23,8
Lazio	23,7	26,1	26,3	27,3	26,8	27,2	27,2
Abruzzo	24,3	25,0	23,8	24,8	24,4	24,9	25,9
Molise	23,0	24,0	24,4	23,0	24,8	26,0	26,8
Campania	35,0	35,6	35,2	36,0	35,8	34,2	35,8
Puglia	27,6	28,0	26,7	28,5	29,6	30,6	31,8
Basilicata	25,3	26,0	25,8	26,2	27,3	28,6	28,8
Calabria	28,1	29,2	28,1	29,8	31,0	32,1	33,0
Sicilia	29,1	29,0	29,4	30,7	31,7	31,5	31,1
Sardegna	17,8	19,9	19,6	19,7	19,0	20,7	20,9
ITALIA	21,6	22,1	21,8	22,7	22,7	23,3	23,9

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.3

L'uso privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane in DDD/1000 ab die. Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Piemonte	4,2	4,6	4,3	4,8	4,8	5,3	5,8
Valle d'Aosta	5,6	6,1	5,0	5,8	6,4	6,9	7,2
Lombardia	5,2	5,4	5,2	5,5	5,8	6,7	6,7
Bolzano-Bozen	N.D.	N.D.	2,8	3,0	3,0	2,9	3,2
Trento			3,2	3,7	3,5	3,8	4,3
Veneto	2,9	3,4	3,0	3,4	3,7	4,1	4,7
Friuli V. Giulia	2,4	2,7	2,4	2,6	2,8	3,1	3,2
Liguria	4,6	5,0	4,6	4,9	5,1	5,9	6,2
Emilia-Romagna	4,4	4,3	4,0	4,2	4,4	4,7	4,8
Toscana	4,9	5,1	4,4	4,7	4,8	5,2	5,3
Umbria	2,3	2,6	2,5	2,9	3,0	3,3	3,9
Marche	1,9	2,1	1,8	1,9	2,6	3,2	3,6
Lazio	4,0	3,8	3,4	3,6	4,6	4,7	5,8
Abruzzo	3,3	3,4	2,7	2,9	2,9	3,7	3,7
Molise	1,7	2,1	1,3	3,3	2,1	2,4	2,4
Campania	2,3	3,0	2,0	2,7	2,5	4,0	4,2
Puglia	1,9	2,4	2,0	2,2	2,0	2,1	2,4
Basilicata	2,5	1,3	0,4	0,2	0,0	0,4	0,7
Calabria	1,0	1,6	1,2	1,0	1,4	1,3	2,0
Sicilia	1,7	2,4	2,1	2,3	1,6	2,7	3,8
Sardegna	2,3	1,7	1,8	1,9	2,1	2,3	2,5
ITALIA	3,5	3,7	3,0	3,4	3,5	4,0	4,4

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

L'uso totale di farmaci antibiotici in Italia nel 2008 ha presentato un valore pari a 28,3 DDD/1000 ab die (Tabella 2.1). La variabilità regionale è molto ampia e mostra comportamenti estremamente disomogenei con un gradiente crescente di consumi dal Nord verso il Sud: le due province autonome di Trento e Bolzano e dieci regioni localizzate al Centro Nord della penisola hanno presentato, infatti, consumi totali di farmaci antibiotici sistemici inferiori alla media nazionale, mentre le rimanenti nove regioni situate nel Centro Sud della penisola hanno tutte registrato valori superiori alla media nazionale. Il valore minimo di consumo totale è pari a 16,1 DDD/1000 ab die nella provincia autonoma di Bolzano, seguito dalla regione Friuli Venezia Giulia con 18,8 DDD/1000 ab die. Le regioni Campania, Calabria e Sicilia hanno presentato, invece, valori rispettivi di 39,9, 35,0 e 34,9 DDD/1000 ab die, ossia valori di consumo totale più che doppi rispetto ai valori delle regioni con consumi più bassi.

La quota di farmaci antibiotici erogata da parte del SSN nel 2008 costituisce l'84% dei consumi totali di antibiotici sistemici ed equivale a 23,9 DDD/1000 ab die (Tabella 2.2). Anche per il consumo di antibiotici distribuiti a carico del SSN si osserva un gradiente Nord-Sud, con otto regioni dell'Italia meridionale e centrale che presentano valori superiori alla media nazionale e le due province autonome e nove regioni del Centro-Nord con valori inferiori alla media nazionale. In particolare le regioni in cui sono stati registrati i valori maggiori di utilizzo di antibiotici distribuiti dal SSN sono la Campania, la Calabria e la Puglia

con valori rispettivi di 35,8, 33,0 e 31,8 DDD/1000 ab die, mentre quantità più basse sono state utilizzate nella provincia autonoma di Bolzano e nelle regioni Friuli Venezia Giulia e Liguria, con 12,9, 15,6 e 17,4 DDD/1000 ab die rispettivamente.

Il consumo di farmaci antibiotici acquistati privatamente sul territorio nazionale nel 2008 è stato pari a 4,4 DDD/1000 ab die, corrispondente al 16% dell'utilizzo totale (Tabella 2.3). La variabilità regionale è anche in questo caso molto ampia ed oscilla tra il valore minimo di 0,67 DDD/1000 ab die registrato in Basilicata ed i valori più elevati, oltre dieci volte superiori, osservati in Valle d'Aosta con 7,2 e Lombardia con 6,7 DDD/1000 ab die.

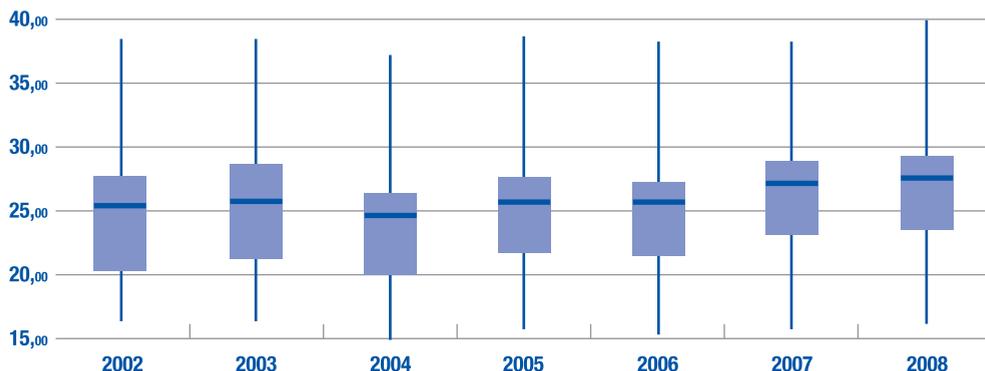
Rispetto al 2007, i consumi nazionali totali di antibiotici nel 2008 sono aumentati del 3,7%, la quota di incremento maggiore è a carico dell'acquisto privato. I maggiori incrementi dell'utilizzo totale sono stati rilevati in Piemonte (+7%) Umbria e Marche (+6%) ed i valori minimi di crescita in Valle d'Aosta (+0,4%) e in Lombardia (+1,2%). Le regioni Piemonte, Marche e Toscana registrano i maggiori incrementi nell'uso di antimicrobici a carico del SSN rispetto al 2007, con valori rispettivi di crescita pari al 6,3%, al 5,3% e al 5,2%.

La Valle d'Aosta e la Sicilia sono, invece, le uniche regioni ad aver presentato una riduzione dei consumi SSN, di circa l'1,1%, mentre la minor crescita è stata osservata in Liguria (0,6%). Anche il consumo privato conferma la generale tendenza in aumento nel confronto con il 2007, con un valore incrementale a livello nazionale del 10%.

L'analisi del trend temporale dei consumi totali degli antibiotici sistemici evidenzia un andamento incrementale su tutto il territorio nazionale, pari a circa il 13% nel confronto tra il 2002 e il 2008, con le percentuali maggiori di crescita (+ 20%) nelle regioni Piemonte, Friuli Venezia Giulia e Marche e le minori percentuali, pari a circa il 6%, in Lombardia e Basilicata.

FIGURA 2.1

L'uso SSN di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane in DDD/1000 ab die.
Anni 2002-2008



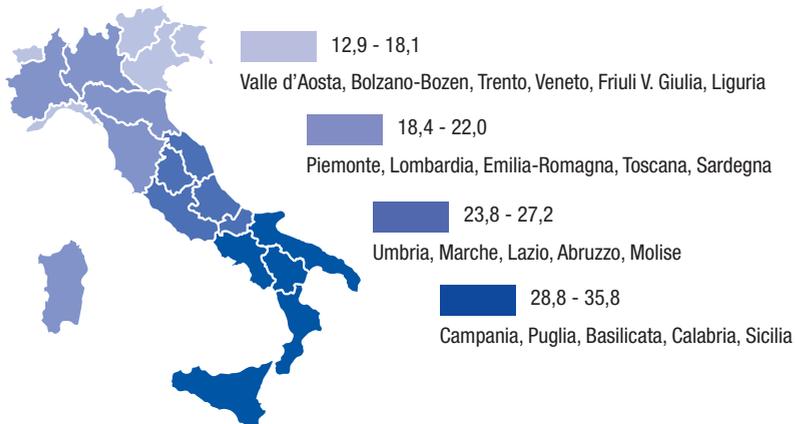
(Gli estremi delle linee verticali rappresentano i valori minimi e massimi; gli estremi dei box il valore del 25° e 75° percentile; la linea all'interno del box il valore Italia).

RACCOMANDAZIONI

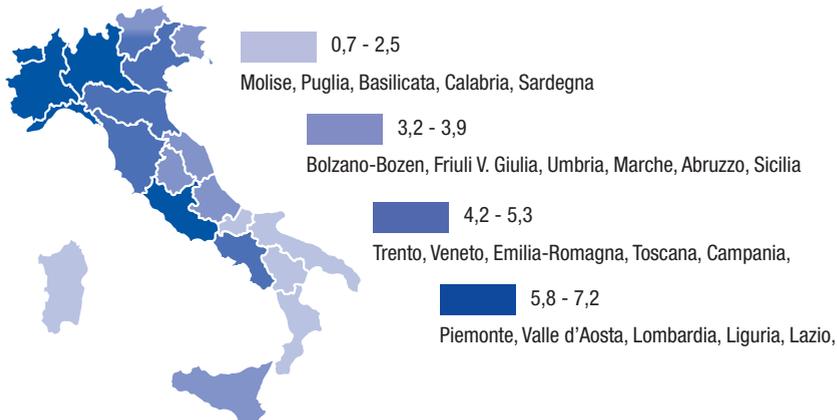
Il consumo di antibiotici mostra ampie variazioni regionali ed un trend costante di crescita che suggeriscono la necessità di avviare azioni ed interventi di promozione verso un uso più appropriato sia a livello nazionale sia a livello regionale. Anche il consumo privato di antibiotici mostra ampie variazioni regionali ed una crescita del 10% rispetto al 2007 e necessita pertanto di attento monitoraggio. Un consumo privato elevato di farmaci antibiotici può essere indicativo di una eccessiva tendenza all'autoprescrizione. Le cause più comuni di questo fenomeno sono la sindrome influenzale oppure i sintomi da raffreddamento delle alte vie respiratorie, disturbi, quindi, la cui origine è prevalentemente virale ed in cui l'utilizzo di antibiotici è del tutto inappropriato e può contribuire in modo consistente allo sviluppo di antibiotico-resistenza.

FIGURA 2.2

L'uso SSN di antibiotici nelle Regioni italiane in DDD/1000 ab die.
Anno 2008

**FIGURA 2.3**

L'uso privato di antibiotici nelle Regioni italiane in DDD/1000 ab die.
Anno 2008



L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane per III livello ATC. Anno 2008

SIGNIFICATO

La classificazione anatomico terapeutica - ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) dell'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) suddivide i diversi principi attivi dei farmaci antibiotici in dieci gruppi terapeutici. Il monitoraggio dei consumi al III livello permette di misurare l'impiego di farmaci in funzione del sottogruppo terapeutico-farmacologico.

$$\frac{\text{NUMERATORE} \quad \text{Consumo (totale, pubblico, privato) di farmaci antibiotici per III livello ATC (Dosi Definite Giornaliere)}}{\text{DENOMINATORE} \quad \text{Popolazione regionale residente (pesata per età) x 365}} \quad \times 1000$$

VALIDITÀ E LIMITI

Analogamente agli altri indicatori di consumo l'uso di farmaci antibiotici al III livello è espresso in DDD/1000 ab die e pesato con il metodo descritto nell'indicatore "Uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane".

VALORI DI RIFERIMENTO E BENCHMARK

Possono essere considerati come valori di riferimento i minori valori di utilizzo registrati in ciascuna categoria terapeutica di III livello.

TABELLA 2.4

L'uso totale di farmaci antibiotici nelle Regioni italiane per III livello ATC.
Anno 2008

	Tetracicline J01A	Amfenicoli J01B	Penicilline J01C	Cefalosporine J01D	Sulfonamidi J01E	Macrolidi J01F	Aminoglicosidi J01G	Chinoloni J01M	Associazioni J01R	Altri J01X
Piemonte	0,42	0,02	13,66	1,92	0,39	3,98	0,02	3,25	0,01	0,64
Valle d'Aosta	0,35	0,02	14,71	1,84	0,41	4,33	0,02	2,86	0,03	0,59
Lombardia	0,54	0,03	15,11	1,55	0,46	3,92	0,02	2,80	0,01	0,66
Bolzano-Bozen	0,56	0,01	7,53	1,73	0,36	3,65	0,01	1,84	0,00	0,42
Trento	0,39	0,02	12,13	1,58	0,37	4,72	0,01	2,64	0,01	0,54
Veneto	0,53	0,05	12,46	1,61	0,45	4,08	0,01	2,86	0,00	0,55
Friuli V. Giulia	0,56	0,03	10,15	1,25	0,37	3,42	0,01	2,41	0,00	0,60
Liguria	0,50	0,04	11,63	1,99	0,44	4,83	0,04	3,27	0,02	0,81
Emilia-Romagna	0,50	0,04	13,62	1,82	0,41	4,30	0,02	3,02	0,02	0,59
Toscana	0,66	0,05	14,80	2,41	0,43	4,68	0,03	3,52	0,02	0,70
Umbria	0,72	0,05	16,40	2,41	0,48	4,48	0,04	3,73	0,01	0,51
Marche	0,49	0,10	13,89	3,13	0,31	5,08	0,06	3,85	0,01	0,51
Lazio	0,65	0,06	16,86	3,55	0,53	6,00	0,07	4,34	0,01	0,92
Abruzzo	0,42	0,08	15,23	3,31	0,51	5,75	0,05	3,62	0,01	0,56
Molise	0,46	0,04	14,01	3,59	0,55	6,01	0,07	3,99	0,01	0,48
Campania	0,56	0,05	21,48	4,30	0,92	7,16	0,13	4,59	0,02	0,77
Puglia	0,51	0,05	16,51	4,36	0,68	6,69	0,07	4,61	0,01	0,70
Basilicata	0,49	0,06	15,66	2,89	0,49	5,47	0,04	3,85	0,01	0,51
Calabria	0,48	0,04	17,84	3,90	0,50	7,34	0,07	4,20	0,02	0,60
Sicilia	0,60	0,05	16,18	4,51	0,57	7,34	0,08	4,92	0,01	0,61
Sardegna	0,38	0,07	10,99	3,67	0,14	5,22	0,02	2,50	0,00	0,42
ITALIA	0,53	0,05	15,05	2,75	0,50	5,16	0,05	3,57	0,01	0,65

IL VALORE 0,00 INDICA CONSUMI INFERIORI A 0,005 DDD/1000 AB DIE.

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.5

L'uso SSN di farmaci antibiotici nelle Regioni italiane per III livello ATC.
Anno 2008

	Tetracicline J01A	Aminofenicolici J01B	Penicilline J01C	Cefalosporine J01D	Sulfonamidici J01E	Macrolidi J01F	Aminoglicosidi J01G	Chinoloni J01M	Associazioni J01R	Altri J01X
Piemonte	0,23	0,00	9,57	1,68	0,26	3,52	0,02	3,03	0,00	0,29
Valle d'Aosta	0,21	-	9,53	1,52	0,27	3,71	0,02	2,54	-	0,21
Lombardia	0,29	0,00	10,33	1,33	0,33	3,40	0,01	2,53	0,00	0,24
Bolzano-Bozen	0,32	0,00	5,57	1,63	0,29	3,25	0,00	1,73	-	0,11
Trento	0,24	0,00	9,16	1,44	0,30	4,29	0,01	2,49	-	0,26
Veneto	0,33	0,00	9,31	1,46	0,34	3,68	0,01	2,65	0,00	0,23
Friuli V. Giulia	0,38	0,00	8,10	1,15	0,28	3,10	0,01	2,30	-	0,30
Liguria	0,27	0,00	7,81	1,71	0,26	4,16	0,02	2,95	0,00	0,32
Emilia-Romagna	0,29	0,00	10,42	1,63	0,30	3,80	0,01	2,79	0,00	0,28
Toscana	0,41	0,00	11,39	2,14	0,31	4,19	0,02	3,28	0,00	0,33
Umbria	0,55	0,00	13,74	2,22	0,38	4,22	0,03	3,63	-	0,21
Marche	0,35	0,00	11,53	2,95	0,26	4,75	0,04	3,72	0,00	0,31
Lazio	0,37	0,00	13,23	3,24	0,37	5,48	0,07	4,06	0,00	0,53
Abruzzo	0,29	0,00	12,76	3,17	0,39	5,48	0,04	3,53	0,00	0,33
Molise	0,36	0,00	12,27	3,57	0,42	5,91	0,06	4,05	0,00	0,33
Campania	0,36	0,00	18,86	4,16	0,70	6,74	0,12	4,57	0,00	0,48
Puglia	0,36	0,00	14,95	4,30	0,58	6,54	0,07	4,60	0,00	0,55
Basilicata	0,36	0,00	15,33	2,98	0,42	5,42	0,04	3,95	-	0,43
Calabria	0,36	0,00	16,33	3,89	0,41	7,35	0,07	4,26	0,00	0,43
Sicilia	0,32	0,00	13,68	4,40	0,30	7,05	0,07	4,88	0,00	0,49
Sardegna	0,24	0,00	9,50	3,52	0,10	4,90	0,01	2,41	-	0,31
ITALIA	0,32	0,00	11,93	2,57	0,36	4,76	0,04	3,41	0,00	0,36

IL VALORE 0,00 INDICA CONSUMI INFERIORI A 0,005 DDD/1000 AB DIE. IL "-" INDICA CONSUMI NULLI.

FONTE DEI DATI: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.6

L'uso privato di farmaci antibiotici nelle Regioni italiane per III livello ATC.
Anno 2008

	Tetracicline J01A	Aminofenicolici J01B	Penicilline J01C	Cefalosporine J01D	Sulfonamidici J01E	Macrolidi J01F	Aminoglicosidi J01G	Chinoloni J01M	Associazioni J01R	Altri J01X
Piemonte	0,19	0,02	4,08	0,24	0,13	0,45	0,00	0,22	0,01	0,34
Valle d'Aosta	0,14	0,02	5,18	0,32	0,14	0,61	0,01	0,32	0,03	0,38
Lombardia	0,25	0,03	4,78	0,22	0,13	0,52	0,00	0,27	0,01	0,42
Bolzano-Bozen	0,24	0,01	1,97	0,10	0,07	0,39	0,00	0,11	0,00	0,31
Trento	0,15	0,02	2,97	0,14	0,07	0,42	0,00	0,16	0,01	0,28
Veneto	0,20	0,05	3,16	0,15	0,11	0,40	0,00	0,21	0,00	0,32
Friuli V. Giulia	0,17	0,03	2,05	0,10	0,08	0,32	0,00	0,11	0,00	0,30
Liguria	0,23	0,04	3,82	0,29	0,17	0,68	0,02	0,32	0,02	0,49
Emilia-Romagna	0,21	0,04	3,20	0,19	0,11	0,50	0,00	0,23	0,02	0,31
Toscana	0,25	0,05	3,41	0,27	0,13	0,49	0,01	0,24	0,02	0,37
Umbria	0,17	0,05	2,66	0,18	0,11	0,25	0,01	0,10	0,01	0,30
Marche	0,14	0,10	2,36	0,18	0,05	0,32	0,01	0,13	0,01	0,20
Lazio	0,27	0,06	3,64	0,31	0,16	0,52	0,00	0,28	0,01	0,39
Abruzzo	0,13	0,08	2,47	0,14	0,12	0,28	0,01	0,09	0,01	0,22
Molise	0,11	0,04	1,74	0,02	0,13	0,10	0,00	0,00	0,01	0,14
Campania	0,20	0,05	2,63	0,14	0,22	0,41	0,01	0,02	0,02	0,30
Puglia	0,15	0,05	1,56	0,06	0,09	0,15	0,01	0,00	0,01	0,15
Basilicata	0,14	0,06	0,32	0,01	0,07	0,05	0,00	0,00	0,01	0,08
Calabria	0,12	0,04	1,51	0,01	0,09	0,01	0,00	0,00	0,02	0,18
Sicilia	0,28	0,05	2,50	0,11	0,27	0,30	0,02	0,03	0,01	0,12
Sardegna	0,14	0,07	1,49	0,15	0,04	0,32	0,00	0,09	0,00	0,11
ITALIA	0,21	0,05	3,12	0,18	0,14	0,40	0,01	0,16	0,01	0,30

IL VALORE 0,00 INDICA CONSUMI INFERIORI A 0,005 DDD/1000 AB DIE.

FONTE DEI DATI: Agenzia Italiana del Farmaco

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Le classi di antibiotici principalmente utilizzate in Italia sono le penicilline (J01C) con 15,05 DDD/1000 ab die, i macrolidi (J01F) con 5,16 DDD/1000 ab die, i chinoloni (J01M) con 3,57 DDD/1000 ab die e le cefalosporine (J01D) con 2,75 DDD/1000 ab die (Tabelle 2.4, 2.5, 2.6).

Le quattro categorie sopraelencate costituiscono complessivamente oltre il 90% del consumo totale di farmaci antibiotici per uso sistemico impiegati sul territorio nazionale.

L'utilizzo di tetracicline e quello di sulfonamidi è moderato, con valori medi per ciascuna delle categorie di circa 0,50 DDD/1000 ab die. Il consumo di aminoglicosidi e quello di amfenicoli è, invece, modesto con un valore medio di utilizzo pari a 0,05 DDD/1000 ab die per ognuna.

La variabilità regionale per tutte le categorie terapeutiche è estremamente accentuata. Per le penicilline si evidenzia, infatti, il valore minimo della provincia autonoma di Bolzano con un consumo totale di 7,53 DDD/1000 ab die ed un valore quasi triplo nella regione Campania pari a 21,48 DDD/1000 ab die.

L'uso di macrolidi presenta un valore minimo nella regione Friuli Venezia Giulia, pari a 3,42 DDD/1000 ab die, in contrasto con un valore massimo pari a 7,34 nelle regioni Calabria e Sicilia. Anche l'impiego di chinoloni a livello regionale è molto disomogeneo con i valori minimi di impiego nella provincia autonoma di Bolzano e nella regione Friuli Venezia Giulia, rispettivamente 1,84 e 2,41 DDD/1000 ab die, ed il valore massimo in Sicilia, con 4,92 DDD/1000 ab die.

Infine amfenicoli ed aminoglicosidi presentano differenze di consumo estremamente ampie con differenze percentuali superiori al 1000%.

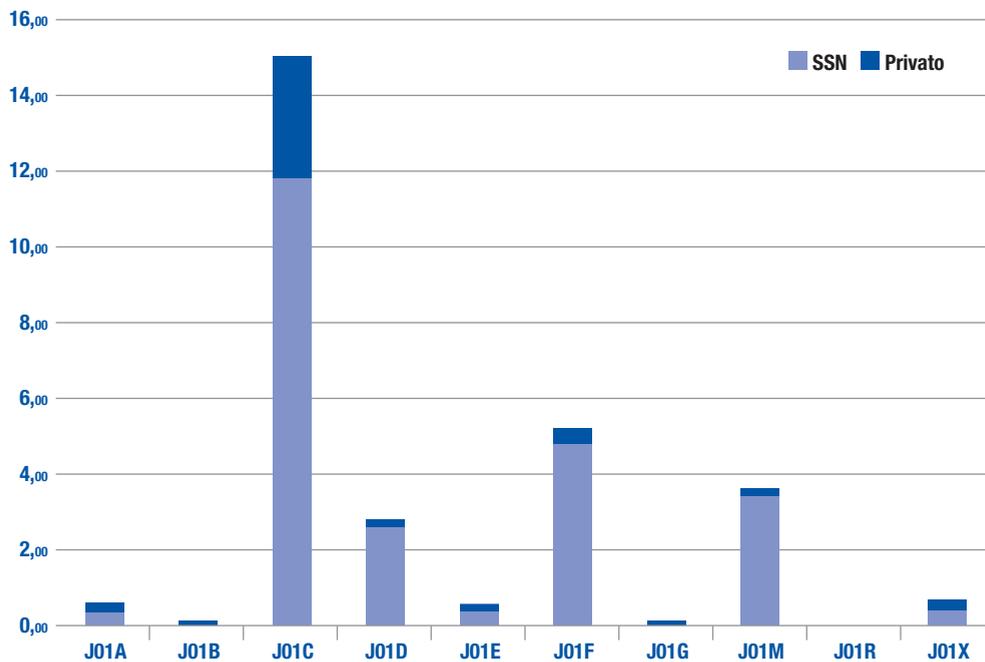
Le proporzioni di utilizzo di consumo SSN e di consumo privato evidenziano per alcune categorie di farmaci antibiotici la preponderanza dell'acquisto privato rispetto a quello erogato dal servizio sanitario. Questo fenomeno si evidenzia marcatamente per gli amfenicoli (J01B), di cui fino al 99,9% è acquistato privatamente e le associazioni di antibatterici (J01R), il cui acquisto privato corrisponde al 99,8% del consumo totale di questa categoria. Una marcata percentuale di acquisto privato si osserva, seppure in misura minore, anche per le tetracicline (J01A) le sulfonamidi (J01E) e le penicilline (J01C) che registrano una proporzione di consumo privato pari rispettivamente a 39,62%, 28% e 20,73%.

RACCOMANDAZIONI

L'uso di cefalosporine, chinoloni e aminoglicosidi dovrebbe risultare non particolarmente eccessivo in medicina generale. Buona parte dei farmaci antibiotici di queste classi dovrebbero, infatti, essere riservati al trattamento di infezioni gravi o mediate da batteri resistenti ad altre classi di antibiotici.

FIGURA 2.4

Consumo pubblico e privato di antibiotici per III livello ATC in DDD/1000 ab die.
Anno 2008



J01A Tetraciline, J01B Amfenicoli, J01C Penicilline, J01D Cefalosporine, J01E Sulfonamidi e trimetoprim, J01F Macrolidi e lincosamidi, J01G Aminoglicosidi, J01M Chinoloni, J01R Associazioni di antibatterici, J01X Altri antibatterici

L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici per IV livello ATC. Anni 2002 e 2007-2008

SIGNIFICATO

L'indicatore permette di distinguere l'uso dei farmaci antibiotici sistemici nell'ambito di categorie omogenee e comparabili per struttura chimica, attività biologica e meccanismo d'azione. In tal modo è possibile valutare ad un maggior livello di approfondimento l'utilizzo dei farmaci antibiotici in totale distinguendone la proporzione di acquisto privato e di erogazione a carico del SSN.

$$\frac{\text{NUMERATORE} \quad \text{Consumo (totale, pubblico, privato) di farmaci antibiotici per IV livello ATC (Dosi Definite Giornaliere)}}{\text{DENOMINATORE} \quad \text{Popolazione nazionale residente} \times 365} \quad \times 1000$$

VALIDITÀ E LIMITI

Le analisi temporali dell'utilizzo delle differenti categorie sono soggette a potenziali distorsioni nell'interpretazione dei risultati, soprattutto nel confronto tra proporzione di consumo erogato a carico del servizio sanitario nazionale e proporzione di farmaci acquistati privatamente.

Ciò è dovuto al fatto che nel tempo le condizioni di rimborsabilità di alcune classi terapeutiche possono subire delle modifiche, anche alla luce di nuove evidenze cliniche e terapeutiche, in termini sia di efficacia sia di sicurezza. L'introduzione in commercio di farmaci generici, inoltre, può determinare sensibili aumenti dell'acquisto privato di alcune categorie. I farmaci generici, infatti, essendo soggetti al prezzo di riferimento sono più economici rispetto ai medicinali originatori e, in taluni casi, raggiungono prezzi a tal punto ridotti da poter essere più facilmente sostenibili economicamente anche tramite l'acquisto privato.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Nel 2008 analogamente agli anni precedenti, circa il 90% dei consumi totali di antibiotici sul territorio nazionale è rappresentato da cinque classi: le penicilline ad ampio spettro (J01CA), le associazioni di penicilline (J01CR) e i macrolidi (J01FA), le cefalosporine di terza generazione (J01DD) e i fluorochinoloni (J01MA) (Tabella 2.7).

Nell'ambito delle penicilline il consumo maggiore è ripartito tra associazioni di penicilline (J01CR) e penicilline ad ampio spettro (J01CA), che presentano nel 2008 valori di consumo totale rispettivamente di 9,11 e 5,93 DDD/1000 ab die.

TABELLA 2.7

L'uso di farmaci antibiotici totale, pubblico e privato per IV livello ATC in DDD/1000 ab die.
Anni 2002, 2007, 2008

	2002			2007			2008		
	TOTALE	SSN	Privato	TOTALE	SSN	Privato	TOTALE	SSN	Privato
J01*	25,06	21,60	3,46	27,33	23,30	4,03	28,31	23,90	4,41
J01A TETRACICLINE	0,51	0,34	0,17	0,50	0,29	0,21	0,53	0,32	0,21
J01AA Tetracicline	0,51	0,34	0,17	0,50	0,29	0,21	0,53	0,32	0,21
J01B AMFENICOLI	0,06	0,00	0,06	0,07	0,00	0,07	0,05	0,00	0,05
J01BA Amfenicoli	0,06	0,00	0,06	0,07	0,00	0,07	0,05	0,00	0,05
J01C PENICILLINE	11,55	9,64	1,91	14,43	11,49	2,94	15,05	11,93	3,12
J01CA Penicilline ad ampio spettro	6,51	4,90	1,61	6,11	4,24	1,87	5,93	4,06	1,87
J01CE Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01CF Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,06	0,06	0,00	0,02	0,02	0,00	0,01	0,01	0,00
J01CR Associazioni di penicilline incl.inibitori	4,97	4,67	0,30	8,30	7,23	1,07	9,11	7,86	1,25
J01D CEFALOSPORINE	3,48	3,32	0,16	2,70	2,55	0,15	2,75	2,57	0,18
J01DA Cefalosporine e sostanze correlate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01DB Cefalosporine di prima generazione	0,19	0,12	0,07	0,13	0,07	0,06	0,13	0,07	0,06
J01DC Cefalosporine di seconda generazione	1,40	1,37	0,03	0,75	0,70	0,05	0,68	0,63	0,05
J01DD Cefalosporine di terza generazione	1,86	1,80	0,06	1,81	1,77	0,04	1,93	1,86	0,07
J01DE Cefalosporine di quarta generazione	0,03	0,03	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00
J01DF Monobattami	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01DH Carbapenemi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01E SULFONAMIDI E TRIMETOPRIM	0,72	0,53	0,19	0,53	0,38	0,15	0,50	0,36	0,14
J01EA Trimetoprim e derivati	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01EC Sulfonamidi ad azione intermedia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01ED Sulfonamidi ad azione protratta	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01EE Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim	0,71	0,53	0,18	0,53	0,38	0,15	0,50	0,36	0,14
J01F MACROLIDI E LINCOSAMIDI	5,09	4,93	0,16	4,86	4,64	0,22	5,16	4,76	0,40
J01FA Macrolidi	5,00	4,85	0,15	4,79	4,58	0,21	5,10	4,71	0,39
J01FF Lincosamidi	0,09	0,08	0,01	0,07	0,06	0,01	0,06	0,05	0,01
J01G AMINOGLICOSIDI	0,06	0,06	0,00	0,04	0,04	0,00	0,04	0,04	0,01
J01GA Streptomicine	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01GB Altri aminoglicosidi	0,06	0,06	0,00	0,04	0,04	0,00	0,04	0,04	0,01
J01M CHINOLONI	2,91	2,84	0,07	3,49	3,33	0,16	3,57	3,40	0,16
J01MA Fluorochinoloni	2,57	2,52	0,05	3,31	3,18	0,13	3,40	3,27	0,12
J01MB Altri chinoloni	0,34	0,32	0,02	0,18	0,15	0,03	0,17	0,13	0,04
J01R ASSOCIAZIONI DI ANTIBATTERICI	0,07	0,00	0,07	0,06	0,00	0,06	0,01	0,00	0,01
J01RA Associazioni di antibatterici	0,07	0,00	0,07	0,06	0,00	0,06	0,01	0,00	0,01
J01X ALTRI ANTIBATTERICI	0,62	0,30	0,32	0,66	0,35	0,31	0,65	0,36	0,30
J01XA Antibatterici glicopeptidici	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00
J01XB Polimixine	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01XD Derivati imidazolici	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
J01XE Derivati nitrofuranici	0,25	0,00	0,25	0,24	0,01	0,23	0,22	0,00	0,22
J01XX Altri antibatterici	0,36	0,29	0,07	0,41	0,33	0,08	0,42	0,35	0,08

IL VALORE 0,00 INDICA CONSUMI INFERIORI A 0,005 DDD/1000 AB DIE.

SOURCE OF DATA: Agenzia Italiana del Farmaco

La quota di consumo privato per queste categorie è di 1,25 e 1,87 DDD/1000 ab die rispettivamente, corrispondenti al 13,7% e al 31,5% dell'uso totale per ciascuna di queste due categorie.

Tra le cefalosporine la quota maggiore di consumo totale è imputabile alle cefalosporine di terza generazione (J01DD) con 1,93 DDD/1000 ab die seguite dalle cefalosporine di seconda generazione, con consumi totali circa tre volte inferiori e pari a 0,67 DDD/1000 ab die. Le relative proporzioni di consumo privato sono rispettivamente del 3,6% e del 7,5%. Si rileva invece una forte componente di consumo a carico del cittadino, pari a circa il 46% dell'uso totale per le cefalosporine di prima generazione.

Nel gruppo dei macrolidi e lincosamidi la quota maggiore di consumo totale è a carico dei macrolidi con 5,10 DDD/1000 ab die di cui solo il 7,7% di acquisto privato. Il consumo di lincosamidi presenta consumi esigui, pari a circa 0,05 DDD/1000 ab die, di cui l'utilizzo privato rappresenta il 16,7%.

Nell'ambito dei chinoloni la categoria maggiormente utilizzata è quella dei fluoroquinoloni (J01MA) che ha determinato un utilizzo totale del valore di 3,40 DDD/1000 ab die, di cui la quota privata rappresenta il 3,5%. Per gli altri chinoloni (J01MB) si registra un utilizzo privato di oltre il 23,5% delle 0,17 DDD/1000 ab die di consumi totali della classe.

L'analisi temporale rispetto al 2002 e al 2007 mostra comportamenti diversi in relazione alle differenti categorie sia di III che di IV livello ATC.

In termini di consumi totali la classe delle penicilline (J01C) ha evidenziato un aumento del 30% rispetto al 2002 e di oltre il 4% rispetto al 2007. Le associazioni di penicilline hanno presentato le maggiori crescite in termini di consumo totale, 10% rispetto al 2007 e 83% rispetto al 2002, mentre le penicilline sensibili alle beta-lattamasi e le penicilline ad ampio spettro hanno evidenziato significativi trend decrementali sia rispetto al 2007 sia al 2002.

Il confronto dell'uso totale di cefalosporine nel 2008 in relazione al precedente anno mostra un comportamento sostanzialmente stabile per le diverse categorie, ad eccezione delle cefalosporine di seconda generazione il cui impiego è in diminuzione di circa il 10%. La quota di consumo privato di tutte le cefalosporine è invece aumentata del 20%.

Rispetto al 2002 le cefalosporine di prima, seconda e quarta generazione hanno presentato notevoli riduzioni in termini di uso totale, pari rispettivamente al 31,6%, al 51,4% e al 66,7%. Per le cefalosporine di terza generazione si è osservato però un aumento del consumo privato rispetto al 2002 di oltre il 66%. L'utilizzo totale di macrolidi è sostanzialmente stabile rispetto al 2007 ma mostra un sensibile aumento del consumo privato con una crescita maggiore dell'85%.

RACCOMANDAZIONI

Gli aumenti particolarmente elevati nei consumi, anche privati, di alcune categorie di antibiotici suggeriscono l'esigenza di attività di monitoraggio e di programmi di formazione ed informazione, anche rivolte al cittadino, per un corretto impiego dei farmaci antibiotici.

Primi 20 principi attivi per consumi. Anno 2008

SIGNIFICATO

L'analisi dei principi attivi a maggior consumo totale (pubblico o privato) permette di monitorare l'uso di molecole specifiche in rapporto alle quantità utilizzate nell'ambito della classe farmacologica.

VALIDITÀ E LIMITI

La scadenza dei diritti brevettuali sui farmaci può influenzare il mercato e la prescrizione dei farmaci. La disponibilità di principi attivi genericati può infatti determinare lo spostamento del consumo verso molecole non ancora scadute o di prossima scadenza. Una volta reso disponibile il generico, alcuni principi attivi possono essere maggiormente acquistati privatamente così come la classe di rimborso può modificare la crescita del consumo.

TABELLA 2.8

Primi 20 principi attivi per consumo totale.
Anno 2008

	Principio Attivo	DDD/1000 ab die
J01	Antibatterici per uso sistemico	28,3
J01CR02	Amoxicillina + Acido clavulanico	9,08
J01CA04	Amoxicillina triidrata	5,52
J01FA09	Claritromicina	3,30
J01MA12	Levofloxacina	1,41
J01FA10	Azitromicina	1,31
J01MA02	Ciprofloxacina	0,95
J01DD08	Cefixima	0,93
J01EE01	Sulfametoxazolo + Trimetoprim	0,50
J01MA17	Prulifloxacina	0,41
J01XX01	Fosfomicina	0,39
J01DD04	Ceftriaxone	0,36
J01DD14	Ceftibuten	0,35
J01AA02	Doxiciclina	0,31
J01DC04	Cefacloro	0,27
J01CA06	Bacampicillina	0,24
J01MA06	Norfloxacina	0,24
J01DC02	Cefuroxima	0,23
J01XE01	Nitrofurantoina	0,22
J01MA14	Moxifloxacina	0,21
J01DD13	Cefpodoxima	0,19
	Altro	1,89

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.9

Primi 20 principi attivi per consumo pubblico.
Anno 2008

J01	Principio Attivo	DDD/1000 ab die
	Antibatterici per uso sistemico	23,79
J01CR02	Amoxicillina+Acido clavulanico	7,83
J01CA04	Amoxicillina	3,76
J01FA09	Claritromicina	3,06
J01MA12	Levofloxacina	1,40
J01FA10	Azitromicina	1,23
J01DD08	Cefixima	0,90
J01MA02	Ciprofloxacina	0,89
J01MA17	Prulifloxacina	0,41
J01EE01	Sulfametoxazolo+Trimetoprim	0,36
J01DD04	Ceftriaxone	0,35
J01XX01	Fosfomicina	0,35
J01DD14	Ceftibuten	0,34
J01DC04	Cefacloro	0,25
J01DC02	Cefuroxima	0,22
J01MA14	Moxifloxacina	0,21
J01AA02	Doxiciclina	0,20
J01MA06	Norfloxacina	0,20
J01CA06	Bacampicillina	0,19
J01DD13	Cefpodoxima	0,18
J01FA06	Roxitromicina	0,13
	Altro	1,28

FONTE DEI DATI: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.10

Primi 20 principi attivi per consumo privato.
Anno 2008

J01	Principio Attivo	DDD/1000 ab die
	Antibatterici per uso sistemico	4,41
J01CA04	Amoxicillina	1,75
J01CR02	Amoxicillina+Acido clavulanico	1,25
J01FA09	Claritromicina	0,23
J01XE01	Nitrofurantoina	0,22
J01EE01	Sulfametoxazolo+Trimetoprim	0,14
J01AA02	Doxiciclina	0,11
J01FA10	Azitromicina	0,08
J01MA02	Ciprofloxacina	0,06
J01DB01	Cefalexina	0,06
J01CA06	Bacampicillina	0,05
J01CA01	Ampicillina	0,05
J01AA04	Limeciclina	0,05
J01BA02	Tiamfenicolo	0,04
J01XX01	Fosfomicina	0,04
J01FA02	Spiramicina	0,04
J01MA06	Norfloxacina	0,03
J01XX03	Clofotolo	0,03
J01AA08	Minociclina	0,03
J01DD08	Cefixima	0,03
J01DC04	Cefacloro	0,03
	Altro	0,08

FONTE DEI DATI: Agenzia Italiana del Farmaco

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

I primi venti principi attivi per consumi nel 2008 rappresentano oltre il 93% del consumo totale di farmaci antibiotici sul territorio nazionale (Tabelle 2.8, 2.9, 2.10).

L'amoxicillina, da sola o in associazione con l'acido clavulanico (inibitore delle betalattamasi), risulta il principio attivo più utilizzato. Il consumo totale di amoxicillina associata ad acido clavulanico è pari a 9,08 DDD/1000 ab die, di cui la quota carico del SSN equivale all'86%. L'amoxicillina non associata rappresenta invece la seconda molecola più utilizzata tra i farmaci antibiotici, con consumi totali pari a 5,52 DDD/1000 ab die, di cui 3,76 di consumo pubblico e 1,75 di acquisto privato. Si rileva che il consumo di amoxicillina associata ad acido clavulanico è doppio rispetto a quello di amoxicillina non associata. Questo rapporto è completamente rovesciato in altri paesi europei, dove l'associazione rappresenta, a causa dei suoi problemi di tossicità epatica, soltanto una quota parte del consumo di amoxicillina.

La terza molecola per utilizzo, sia pubblico sia privato nel 2008 è la claritromicina con 3,30 DDD/1000 ab die di consumo totale, di cui circa il 93% di distribuzione pubblica. L'uso elevato di questo principio attivo è in parte spiegato anche dalla sua indicazione per l'eradicazione di *Helicobacter pylori*.

La quarta molecola per consumo totale e per consumo pubblico è la levofloxacina con 1,41 DDD/1000 ab die di consumo totale, quasi totalmente a carico del SSN. Segue come quinta molecola più prescritta l'azitromicina con 1,31 DDD/1000 ab die, di cui circa il 94% a carico del SSN.

Tra i primi venti principi attivi per consumo privato appaiono, inoltre, molecole di sola fascia di rimborsabilità C (ad esempio nitrofurantoina e clofoctolo) e quindi assenti tra quelle di maggiore uso SSN.

L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni Italiane. Anni 2002-2008

SIGNIFICATO

L'utilizzo di antibiotici in formulazione iniettabile può essere legato ad una particolare gravità del quadro clinico (urgenza dell'intervento terapeutico, necessità di avere una biodisponibilità rapida e sicura come, ad esempio, nel caso di endocarditi, batteriemie, sepsi) o all'impossibilità del paziente di assumere una terapia orale (coma, nausea, vomito, difficoltà alla deglutizione).

La maggior parte di queste situazioni sono poco frequenti in medicina generale e di conseguenza l'uso di antibiotici in formulazione iniettabile dovrebbe essere relativamente modesto in questa area di assistenza.

$$\frac{\text{NUMERATORE} \quad \text{Consumo (totale, pubblico, privato) di farmaci antibiotici iniettabili (Dosi Definite Giornaliere)}}{\text{DENOMINATORE} \quad \text{Popolazione regionale residente (pesata per età) x 365}} \quad \times 1000$$

VALIDITÀ E LIMITI

Il consumo di farmaci antibiotici iniettabili totale è composto dalla somma dei consumi di antibiotici erogati gratuitamente tramite l'assistenza farmaceutica convenzionata e dei consumi di antibiotici acquistati privatamente dal cittadino. I consumi di farmaci antibiotici sono stati pesati utilizzando il sistema di pesi, descritto nell'indicatore "L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici nelle Regioni Italiane. Anni 2002-2008".

TABELLA 2.11

L'uso totale di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni Italiane. Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Piemonte	0,43	0,39	0,36	0,38	0,33	0,33	0,33
Valle d'Aosta	0,39	0,37	0,31	0,32	0,32	0,29	0,29
Lombardia	0,38	0,35	0,32	0,32	0,28	0,29	0,27
Bolzano-Bozen	N.D.	N.D.	0,07	0,07	0,06	0,05	0,04
Trento			0,14	0,13	0,12	0,12	0,11
Veneto	0,29	0,28	0,26	0,26	0,24	0,25	0,22
Friuli V. Giulia	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	0,10
Liguria	0,57	0,57	0,51	0,54	0,49	0,51	0,49
Emilia-Romagna	0,43	0,40	0,36	0,37	0,34	0,35	0,33
Toscana	0,84	0,80	0,75	0,79	0,69	0,69	0,71
Umbria	0,67	0,59	0,55	0,59	0,53	0,52	0,54
Marche	0,97	0,94	0,85	0,91	0,85	0,85	0,86
Lazio	1,01	0,96	0,89	0,91	0,83	0,81	0,81
Abruzzo	1,18	1,14	1,02	1,04	0,94	0,94	0,94
Molise	1,12	1,13	1,07	0,99	0,92	0,91	0,94
Campania	2,24	2,12	1,97	1,96	1,74	1,72	1,75
Puglia	1,31	1,26	1,08	1,13	1,04	1,03	1,04
Basilicata	1,09	1,08	0,92	0,84	0,78	0,76	0,76
Calabria	1,35	1,32	1,22	1,26	1,15	1,20	1,26
Sicilia	1,70	1,58	1,50	1,44	1,33	1,35	1,30
Sardegna	0,56	0,55	0,52	0,48	0,40	0,43	0,41
ITALIA	0,89	0,84	0,77	0,78	0,70	0,70	0,70

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.12

L'uso SSN di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni Italiane.
Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Piemonte	0,38	0,33	0,29	0,30	0,26	0,26	0,26
Valle d'Aosta	0,35	0,31	0,25	0,24	0,24	0,22	0,21
Lombardia	0,32	0,28	0,25	0,24	0,21	0,20	0,20
Bolzano-Bozen			0,04	0,04	0,03	0,03	0,03
Trento	N.D.	N.D.	0,09	0,08	0,08	0,08	0,07
Veneto	0,21	0,18	0,17	0,17	0,15	0,15	0,15
Friuli V. Giulia	0,11	0,10	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06
Liguria	0,48	0,45	0,40	0,39	0,37	0,37	0,37
Emilia-Romagna	0,34	0,30	0,27	0,27	0,24	0,25	0,25
Toscana	0,71	0,65	0,62	0,64	0,55	0,55	0,57
Umbria	0,63	0,51	0,46	0,50	0,44	0,43	0,45
Marche	0,86	0,79	0,71	0,73	0,67	0,67	0,69
Lazio	1,02	0,91	0,84	0,84	0,73	0,70	0,70
Abruzzo	1,05	1,00	0,87	0,89	0,80	0,79	0,82
Molise	1,12	1,08	1,03	0,87	0,86	0,87	0,89
Campania	2,24	2,11	1,97	1,86	1,68	1,61	1,66
Puglia	1,28	1,17	0,99	1,03	0,94	0,93	0,96
Basilicata	1,09	1,09	0,89	0,84	0,77	0,75	0,76
Calabria	1,35	1,26	1,16	1,19	1,10	1,14	1,18
Sicilia	1,69	1,52	1,41	1,33	1,23	1,24	1,19
Sardegna	0,45	0,45	0,40	0,36	0,30	0,32	0,31
ITALIA	0,85	0,76	0,69	0,68	0,61	0,60	0,61

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLA 2.13

L'uso privato di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni Italiane.
Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Piemonte	0,05	0,06	0,06	0,08	0,07	0,07	0,07
Valle d'Aosta	0,04	0,06	0,06	0,08	0,08	0,07	0,08
Lombardia	0,06	0,07	0,07	0,08	0,07	0,08	0,07
Bolzano-Bozen			0,03	0,03	0,02	0,02	0,01
Trento	N.D.	N.D.	0,04	0,05	0,04	0,05	0,03
Veneto	0,08	0,10	0,09	0,09	0,09	0,10	0,07
Friuli V. Giulia	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04
Liguria	0,09	0,12	0,11	0,14	0,12	0,14	0,13
Emilia-Romagna	0,09	0,10	0,10	0,11	0,10	0,10	0,08
Toscana	0,13	0,15	0,14	0,15	0,14	0,14	0,14
Umbria	0,05	0,08	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09
Marche	0,11	0,15	0,14	0,17	0,18	0,18	0,17
Lazio	0,01	0,05	0,05	0,07	0,10	0,11	0,11
Abruzzo	0,13	0,14	0,15	0,14	0,13	0,15	0,12
Molise	0,00	0,05	0,04	0,13	0,06	0,04	0,05
Campania	0,00	0,01	0,01	0,09	0,05	0,11	0,09
Puglia	0,03	0,09	0,09	0,10	0,10	0,10	0,08
Basilicata	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02	0,00
Calabria	0,00	0,06	0,06	0,07	0,05	0,06	0,08
Sicilia	0,01	0,07	0,08	0,10	0,09	0,10	0,12
Sardegna	0,11	0,10	0,11	0,12	0,10	0,12	0,10
ITALIA	0,04	0,08	0,08	0,10	0,09	0,10	0,09

IL VALORE 0,00 INDICA CONSUMI INFERIORI A 0,005 DDD/1000 AB DIE.

Fonte dei dati: Agenzia Italiana del Farmaco

VALORI DI RIFERIMENTO E BENCHMARK

Possono essere considerati valori di riferimento i consumi di antibiotici iniettabili totali della provincia autonoma di Bolzano, pari a 0,04 DDD/1000 ab die, e della regione Friuli Venezia Giulia, pari a 0,10 DDD/1000 ab die, che rappresentano i valori più bassi a livello italiano.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

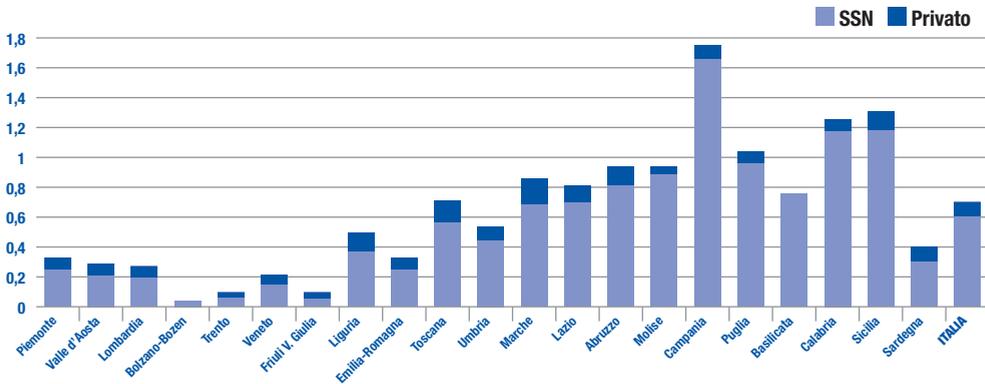
L'Italia ha presentato nel 2008 un consumo totale di farmaci antibiotici iniettabili pari a 0,70 DDD/1000 ab die equivalente al 2,5% del consumo totale nazionale di antibatterici ad uso sistemico. Nelle regioni Campania, Sicilia e Calabria sono stati registrati i maggiori valori di consumo totale, pari a 1,75, 1,30 e 1,26 DDD/1000 ab die rispettivamente. La provincia autonoma di Bolzano ha presentato un valore di 0,04 DDD/1000 ab die seguita dalla regione Friuli Venezia Giulia con 0,10 DDD/1000 ab die (Tabelle 2.11, 2.12, 2.13).

A livello nazionale e in quasi tutte le regioni italiane la quota maggiore di consumo è a carico del SSN, con un valore percentuale pari a circa l'87%.

L'analisi del consumo negli anni mostra a livello nazionale un andamento dei consumi totali sostanzialmente stabile, mentre in quasi tutte le regioni italiane si osserva un trend in diminuzione nel periodo 2002-2006 e consumi stabili nel periodo 2007-2008.

FIGURA 2.5

Consumo pubblico e privato di antibiotici iniettabili nelle regioni italiane in DDD/1000 ab die. Anno 2008

**RACCOMANDAZIONI**

Il consumo di antibiotici iniettabili in Italia è stabile da tre anni a valori medi di 0,7 DDD/1000 ab die.

La variabilità regionale nell'uso di antibiotici iniettabili è elevatissima (oltre il 1000%).

Le regioni con i consumi più elevati di tali formulazioni dovrebbero verificare la reale necessità di quantità particolarmente elevate di antibiotici iniettabili.

L'uso totale, pubblico e privato di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni italiane per IV livello ATC. Anni 2002 e 2007-2008

SIGNIFICATO

Il monitoraggio dei consumi al III livello permette di valutare più approfonditamente l'impiego di antibiotici iniettabili in rapporto al gruppo terapeutico, con particolare riguardo per quei gruppi il cui uso dovrebbe essere particolarmente modesto in medicina generale.

$$\frac{\text{NUMERATORE} \quad \text{Consumo (totale, pubblico, privato) di farmaci antibiotici iniettabili al III livello ATC (in Dosi Definite Giornaliere)}}{\text{DENOMINATORE} \quad \text{Popolazione regionale residente (pesata per età) x 365}} \quad \times 1000$$

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

L'uso totale di farmaci antibiotici iniettabili ha presentato nel 2008 valori di 0,70 DDD/1000 ab die di cui oltre l'87% a carico del Servizio Sanitario Nazionale (0,61 DDD/1000 ab die). Il consumo maggiore di antibatterici iniettabili è rappresentato dalle cefalosporine di terza generazione (J01DD) con 0,44 DDD/1000 ab die, di cui il consumo pubblico rappresenta la quota preponderante (Tabella 2.14). Le cefalosporine di seconda generazione rappresentano da sole quasi i due terzi (63%) del consumo totale di antibiotici iniettabili. Il rimanente terzo è distribuito su tutte le altre classi.

La seconda classe più utilizzata per via parenterale è quella delle cefalosporine di seconda generazione (J01DC) con 0,06 DDD/1000 ab die seguita dagli amfenicoli (J01BA) e dai lincosamidi (J01FF), con consumi totali pari a 0,05 e 0,04 DDD/1000 ab die rispettivamente. Per gli amfenicoli si registra inoltre un consumo quasi totale di acquisto privato e, quindi, un consumo SSN praticamente nullo, al contrario delle lincosamidi che, invece, presentano un consumo totalmente a carico del SSN. La classe delle associazioni di penicilline e inibitori della beta-lattamasi mostra un consumo di 0,025 DDD/1000 ab die.

Nel 2008 l'utilizzo totale di antibiotici iniettabili è diminuito dello 0,9% rispetto al 2007 e del 22,5% rispetto al 2002. I maggiori decrementi di consumo si osservano per la classe degli amfenicoli (J01BA) e per la classe degli altri antibatterici (J01XX).

RACCOMANDAZIONI

Circa 2/3 dell'uso di antibiotici in formulazione iniettabile è costituito da cefalosporine di III generazione, prevalentemente ceftriaxone. Molte delle infezioni più comuni in medicina generale non richiedono il ricorso ad una formulazione iniettabile e, tra quelle per le quali un trattamento iniettabile potrebbe essere indicato, l'uso delle cefalosporine di III generazione (e di ceftriaxone in particolare) non è spesso la terapia di scelta. Pertanto l'uso appropriato di antibiotici iniettabili deve essere monitorato con particolare attenzione.

TABELLA 2.14

L'uso totale, SSN e privato di farmaci antibiotici iniettabili nelle Regioni italiane per III livello ATC. Anni 2002, 2007 e 2008

	2002			2007			2008		
	TOTALE	SSN	Privato	TOTALE	SSN	Privato	TOTALE	SSN	Privato
Antibiotici iniettabili	0,8980	0,8241	0,0739	0,7026	0,6073	0,0953	0,6961	0,6121	0,084
J01BA Amfenicoli	0,0609	0,0002	0,0607	0,0716	0,0001	0,0715	0,0459	0,0001	0,0458
J01CA Penicilline Ampio Spettro	0,0254	0,0202	0,0052	0,0111	0,0069	0,0042	0,0101	0,006	0,0041
J01CE Penicilline sensibili alle beta lattamasi	0,0073	0,0057	0,0016	0,0047	0,004	0,0007	0,0036	0,0032	0,0004
J01CF Penicilline resistenti alle beta lattamasi	0,0001	0,0001	0,0000	0,0002	0,0001	0,0001	0,0002	0,0001	0,0001
J01CR Associazioni di penicilline, inclusi inibitori delle beta lattamasi	0,0505	0,0505	-	0,0258	0,0253	0,0005	0,0251	0,0246	0,0005
J01DB Cefalosporine I generazione	0,0235	0,0200	0,0035	0,0134	0,0084	0,005	0,0123	0,0072	0,0051
J01DC Cefalosporine II generazione	0,2492	0,2492	-	0,0717	0,0687	0,003	0,0599	0,0566	0,0033
J01DD Cefalosporine III generazione	0,3263	0,3258	0,0005	0,4028	0,3979	0,0049	0,4358	0,4186	0,0172
J01DE Cefalosporine IV generazione	0,0278	0,0271	0,0007	0,0085	0,0082	0,0003	0,0084	0,0082	0,0002
J01DF Monobattami	0,0006	0,0005	0,0001	0,0001	0,0001	0,0000	0,0002	0,0002	0,0000
J01DH Carbapenemi	0,0014	0,0013	0,0001	0,0019	0,0017	0,0002	0,0021	0,0019	0,0002
J01EE Associazioni sulfonamidi con trimetoprim, inclusi derivati	0,0001	0,0001	0,0000	0,0001	0,0001	0,0000	0,0001	0,0001	0,0000
J01FA Macrolidi	0,0000	-	0,0000	0,0000	0,0000	-	-	-	-
J01FF Lincosamidi	0,0526	0,0526	-	0,0391	0,0391	-	0,0394	0,0394	-
J01GA Streptomicine	0,0019	0,0014	0,0005	0,0009	0,0006	0,0003	0,0009	0,0006	0,0003
J01GB Altri Aminoglicosidi	0,0635	0,0635	-	0,0437	0,04	0,0037	0,0450	0,0392	0,0058
J01XA Antibatterici glicopeptidi	0,0058	0,0055	0,0003	0,0059	0,0059	0,0000	0,0062	0,0060	0,0002
J01XB Polimixine	0,0001	0,0000	0,0001	0,0002	0,0000	0,0002	0,0003	0,0000	0,0003
J01XD Derivati imidazolici	0,0003	0,0001	0,0002	0,0006	0,0001	0,0005	0,0006	0,0001	0,0005
J01XX Altri antibatterici	0,0007	0,0003	0,0004	0,0003	0,0001	0,0002	0,0000	0,0000	0,0000

IL VALORE 0,0000 INDICA CONSUMI INFERIORI A 0,0005 DDD/1000 AB DIE. IL “-” INDICA CONSUMI NULLI.

FONTE DEI DATI: Agenzia Italiana del Farmaco

Stagionalità nel consumo di antibiotici. Anni 2002-2008

SIGNIFICATO

Gli antibiotici rappresentano una delle categorie farmacologiche che risente maggiormente del fattore della stagionalità. E' pertanto necessario valutare attentamente le variazioni stagionali nel loro consumo in quanto queste possono fornire indicazioni utili sulle motivazioni per il loro uso.

VALIDITÀ E LIMITI

I dati usati per l'analisi della dinamica dei consumi si riferiscono alla prescrizione a carico del SSN e all'acquisto privato.

L'analisi delle serie mensili delle quantità prescritte nel periodo 2002-2008, è stata condotta applicando un modello moltiplicativo secondo il metodo Census I noto anche come "ratio-to-moving-average method". Secondo tale metodo la serie temporale X_t , con $t=1,2,\dots,84$ è stata scomposta in tre componenti:

$$X_t = T_t \times S_t \times E$$

T_t è la componente del trend che spiega l'andamento di lungo periodo del fenomeno in termini di evoluzione regolare;

S_t è l'indice di stagionalità composto da 12 termini, uno per ogni mese, che si ripetono per anno e la cui somma è uguale a 12;

E è la componente irregolare che si ottiene per residuo dalle altre due e la verifica della sua casualità è uno dei criteri per giudicare la bontà della procedura di scomposizione.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

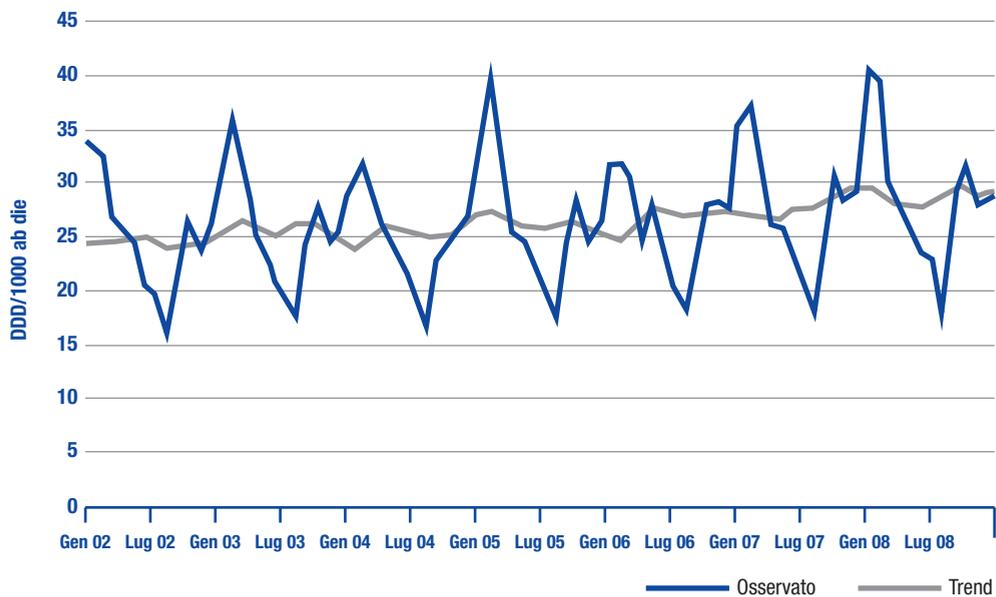
Nella figura 2.6 è rappresentato l'andamento mensile del consumo di farmaci antibatterici nel periodo gennaio 2002 - dicembre 2008.

Dall'analisi della componente trend della serie temporale si evidenzia una leggera crescita nei consumi farmaceutici nel periodo considerato, infatti la variazione media annuale è stata pari al 2,2%, con un valore delle DDD/1000 abitanti die che è passato da circa 25 del 2002 a oltre 28 del 2008.

I risultati dimostrano che gli antibatterici sono caratterizzati da una spiccata componente stagionale ed in particolare si notano due picchi in alto in corrispondenza del periodo autunno-inverno e un picco in basso nei mesi estivi. In dettaglio gli antibiotici vengono prescritti nei mesi di gennaio e febbraio in quantità quasi doppia rispetto ai mesi di luglio e agosto.

FIGURA 2.6

Variazioni mensili del consumo di antibiotici (2002-2008)



Relazione tra uso di antibiotici e stagione influenzale. Anni 2002-2008

SIGNIFICATO

L'influenza, come molte altre patologie invernali a carico delle vie aeree superiori, è un'infezione di origine virale in cui l'uso degli antibiotici non ha alcuna utilità se non in caso di sovrapposizione batterica. Tuttavia esiste la possibilità che una parte rilevante dell'uso di antibiotici sia correlata al trattamento di patologie influenzali.

È pertanto importante analizzare la relazione esistente tra consumo di antibiotici ed andamento dell'epidemia influenzale.

METODI, VALIDITÀ E LIMITI

I dati sull'incidenza settimanale dell'influenza sono ricavati dalla Rete Italiana Sorveglianza Influenza (INFLUNET) dell'Istituto Superiore di Sanità che settimanalmente pubblica un rapporto sulla sorveglianza epidemiologica dell'influenza.

L'analisi dei dati è stata condotta, in una prima fase, tenendo separate i due sistemi di sorveglianza. Una volta ottenute le stime sia della prescrizione farmaceutica sia dell'incidenza dell'influenza è stata condotta un'analisi per valutare l'eventuale correlazione tra incidenza stagionale dell'influenza e consumo di antibiotici.

Per valutare la correlazione esistente tra incidenza di casi di influenza e consumo di farmaci antibiotici, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione del Pearson e laddove è stata riscontrata un'elevata correlazione è stata stimata la retta di regressione con l'utilizzo della regressione lineare.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Valutando la correlazione esistente tra l'incidenza mensile dei casi di influenza con il consumo di farmaci antibiotici si è osservato che esiste una correlazione ($r = 0,85$; $p = 0,01$) tra i casi di influenza nei sette anni considerati (dal 2002 al 2008) e il consumo totale di farmaci (espresso in pezzi/100.000 ab die) (Figura 2.7).

Dall'analisi di figura 2.8 che descrive l'andamento mensile nei mesi ottobre – aprile (dall'anno 2002 all'anno 2008) appare inoltre evidente come il picco nei consumi sia parallelo al picco dei casi di influenza che avvengono, nella maggior parte dei casi, nei mesi di gennaio, febbraio e marzo.

L'andamento mensile del consumo di antibiotici e del numero di casi di influenza e la correlazione esistente tra questi due fenomeni suggeriscono che una parte importante del consumo di antibiotici possa essere sostenuto da sindromi influenzali, in cui l'uso degli antibiotici non trova indicazione.

Per tale motivo è estremamente importante monitorare con attenzione l'uso di antibiotici nelle sindromi da raffreddamento per promuoverne un uso razionale.

FIGURA 2.7

Relazione lineare tra consumo (pubblico e privato) di antibiotici e incidenza dell'influenza. Anni 2002-2008

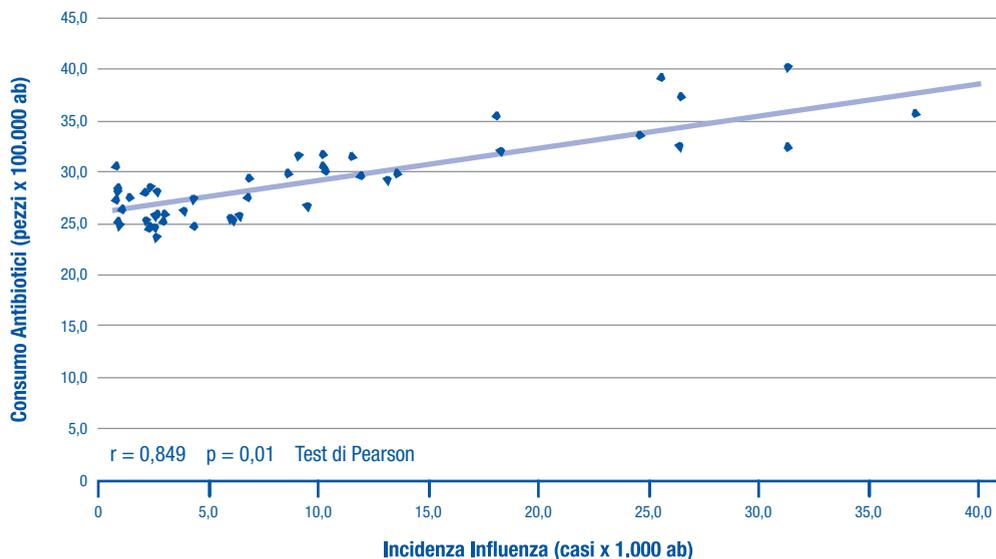
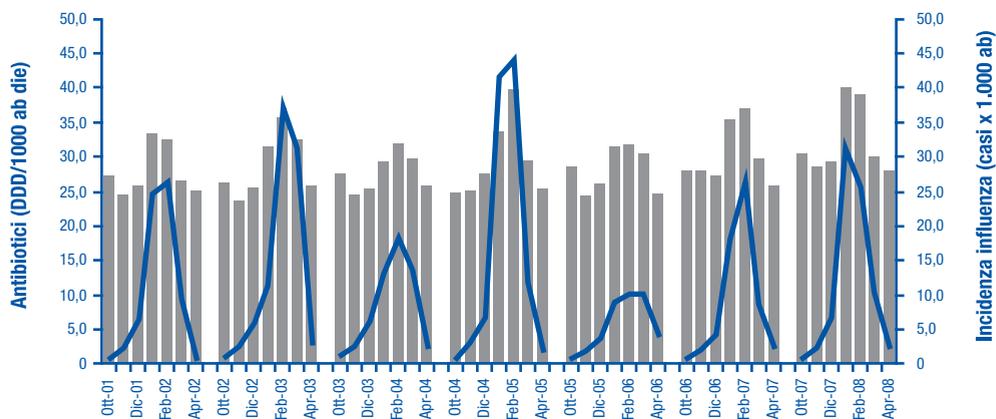


FIGURA 2.8

Andamento mensile del consumo pubblico e privato di antibiotici e incidenza dell'influenza





Caratteristiche della popolazione che utilizza antibiotici in Italia

Lucia Masiero

Caratteristiche della popolazione che utilizza antibiotici in Italia

SIGNIFICATO

In questo capitolo sono analizzate le caratteristiche principali della popolazione che ha ricevuto una (o più) prescrizione(i) di antibiotici nel corso del 2008. Al fine di analizzare le caratteristiche della popolazione che riceve una o più prescrizioni di antibiotici è stata utilizzata la misura della prevalenza della prescrizione:

$$\frac{\text{NUMERATORE}}{\text{DENOMINATORE}} = \frac{\text{Pazienti con almeno una prescrizione di antibiotici nel periodo}}{\text{Popolazione assistibile nello stesso periodo}} \times 100$$

Il numero di pazienti con almeno una prescrizione di antibiotici nell'anno viene, quindi, rapportato al numero di potenziali consumatori di antibiotici dato dal numero di assistibili nello stesso periodo.

Con questo indicatore è possibile pervenire a un'informazione dell'andamento della prescrizione rapportato alla popolazione. In particolare la prevalenza può fornire indicazioni più interessanti se è possibile presentare l'indicatore specifico per le caratteristiche, per lo più anagrafiche, della popolazione. In questo caso verrà presentata la prevalenza sia sull'intera popolazione di assistibili, sia specifica per classi d'età e sesso. In questo caso inoltre si è proceduto anche con il calcolo di alcuni confronti fra prevalenze osservate.

VALIDITÀ E LIMITI

I dati di questo capitolo provengono dall'Osservatorio ARNO, un data base di popolazione che integra i flussi delle prestazioni sanitarie (le ricette di prescrizione farmaceutica territoriale erogate dal SSN al singolo cittadino, aggiornate mensilmente, con le banche dati anagrafiche sia del medico che dell'assistito). Sono stati utilizzati i dati di 27 ASL dell'Osservatorio ARNO con una popolazione di oltre 9 milioni di assistibili.

VALORI DI RIFERIMENTO E BENCHMARK

I confronti vengono effettuati considerando come riferimento i valori generali della popolazione.

Come misura di associazione fra il ricevere una prescrizione di antibiotici e appartenere ad una data categoria di pazienti (ad esempio a una determinata classe d'età) di pazienti, è stato usato l'odds ratio (OR), che indica il "rischio" di ricevere una prescrizione di antibiotici se si appartiene alla categoria (esposti) confrontato con quello del resto della popolazione. Si presenta inoltre il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (IC al 95 %).

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Complessivamente 44 assistibili su 100 hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici nel corso del 2008 (Tabella 3.1). Questi sono stati in maggioranza donne, prevalenza del 47% rispetto agli uomini, 41%, con un OR (1,3) significativamente a favore delle donne di circa il 30% (IC al 95% 1,26 - 1,58; tabella 3.2 prima riga).

Nell'analisi della prevalenza specifica per classi d'età, si osservano valori maggiori in età pediatrica (classe d'età 0-14) senza rilevanti differenze fra genere; l'OR della classe d'età pediatrica di ricevere una prescrizione di antibiotici è di oltre il 50% in più rispetto al resto della popolazione (IC al 95% 1,49 - 2,23; Tabella 3.2, seconda riga). Nell'analisi della prevalenza della prescrizione per età merita attenzione la classe più anziana (≥ 75 anni) con una prevalenza complessiva del 50%. Per questa fascia d'età il rischio di ricevere una prescrizione di antibiotici, rispetto alle altre classi d'età più giovani, è del 30% superiore (IC al 95% 1,28 - 1,65; Tabella 3.2, terza riga).

TABELLA 3.1

Prevalenza di pazienti con almeno una prescrizione di antibiotici, per numero di prescrizione, classi d'età e genere. Anno 2008

Classi di Età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	Prevalenza	N	Prevalenza	N	Prevalenza
0 - 14	349.743	54	320.231	52	669.974	53
15 - 64	1.074.962	37	1.342.422	45	2.417.384	41
65 - 74	211.531	49	263.023	52	474.554	50
> = 75	176.184	52	288.817	49	465.001	50
Totale	1.812.420	41	2.214.493	47	4.026.913	44

Elaborazione AIFA su dati Arno

TABELLA 3.2

Confronto del numero di pazienti che ricevono almeno una prescrizione di antibiotici, per specifiche categorie. Anno 2008

Categoria		Trattati con antibiotici	Prevalenza per 100 assistibili	OR	IC al 95%
F		2.214.493	47	1,3	1,26 - 1,58
M		1.812.420	41		
Età	0 - 14	669.974	53	1,5	1,49 - 2,23
	≥ 15	3.356.939	43		
Età	≥ 75	465.001	50	1,3	1,28 - 1,65
	< 75	3.561.912	44		

Elaborazione AIFA su dati Arno

Numero di prescrizioni di antibiotico ricevute dallo stesso soggetto nel 2008

SIGNIFICATO

Le prescrizioni ripetute di antibiotici sono state analizzate per classi d'età e sesso e distinguendo per numero di confezioni prescritte nell'anno (1 o 2, da 3 a 5, 6 o più).

NUMERATORE	Pazienti con numero di confezioni di antibiotici prescritte nel periodo (1 o 2, da 3 a 5, 6 o più)	x 100
DENOMINATORE	Popolazione assistibile nello stesso periodo	

L'indicatore è presentato in Tabella 3.3

NUMERATORE	Pazienti con numero di confezioni di antibiotici prescritte nel periodo (1 o 2, da 3 a 5, 6 o più)	x 100
DENOMINATORE	Popolazione con prescrizione di antibiotico	

L'indicatore è presentato in Figura 3.1

VALIDITÀ E LIMITI

Il primo indicatore è una prevalenza della prescrizione ripetuta nel periodo nella popolazione assistibile, specifica per numero di confezioni prescritte e si presenta come una dimensione del fenomeno rapportato alla popolazione assistibile anche stratificato per alcune caratteristiche (classe d'età, sesso).

Il secondo indicatore fornisce un'informazione sulla frequenza del fenomeno poiché i pazienti con prescrizione sono rapportati a quelli trattati con antibiotici.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Dei 44 pazienti ogni 100 assistibili che, nel corso del 2008, hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico la maggior parte (27/100) ha ricevuto da 1 a 2 prescrizioni (Tabella 3.3).

Dei 44 pazienti ogni 100 assistibili che, nel corso del 2008, hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico 10/100 hanno ricevuto da 3 a 5 prescrizioni con una maggior prevalenza nella classe d'età 0-14 anni (15 bambini ogni 100) mentre non esistono invece differenze nelle altre tre classi d'età esaminate (15-64; 65-74 e ≥ 75 anni).

Infine dei 44 pazienti ogni 100 assistibili che, nel corso del 2008, hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico 7/100 hanno ricevuto 6 o più prescrizioni nel corso dell'anno. In questo caso la popolazione più giovane è meno rappresentata mentre, al contrario, nella popolazione anziana abbiamo una prevalenza più elevata rispetto alle classi più giovani. Infine nei grandi anziani (≥ 75 anni) ben 15 pazienti ogni 100 hanno ricevuto 6 o più prescrizioni nel corso dell'anno, prevalenza doppia rispetto al totale della popolazione (7,44).

TABELLA 3.3

Prevalenza di pazienti con numero di confezioni di antibiotici prescritte nell'anno su 100 assistibili, per numero di confezioni (1-2, 3-5, 6 o più), classi d'età e genere. Anno 2008

N° Confezioni Prescritte	Classi di Età												Totale		
	0 - 14			15 - 64			65 - 74			≥ 75			F	M	M+F
	F	M	M+F	F	M	M+F	F	M	M+F	F	M	M+F	F	M	M+F
1 - 2	30,86	31,01	30,94	29,53	24,46	26,97	33,23	22,29	27,33	43,54	14,05	24,83	30,92	24,02	27,34
3 - 5	14,47	15,09	14,79	9,69	6,58	8,13	13,72	9,03	11,19	17,37	6,13	10,24	11,28	8,02	9,59
≥ 6	6,85	7,63	7,25	6,33	4,95	5,63	13,52	10,19	11,73	24,04	9,67	14,92	8,44	6,52	7,44
Totale	52,17	53,74	52,98	45,55	35,99	40,73	60,48	41,51	50,25	84,95	29,86	50,00	50,64	38,56	44,38

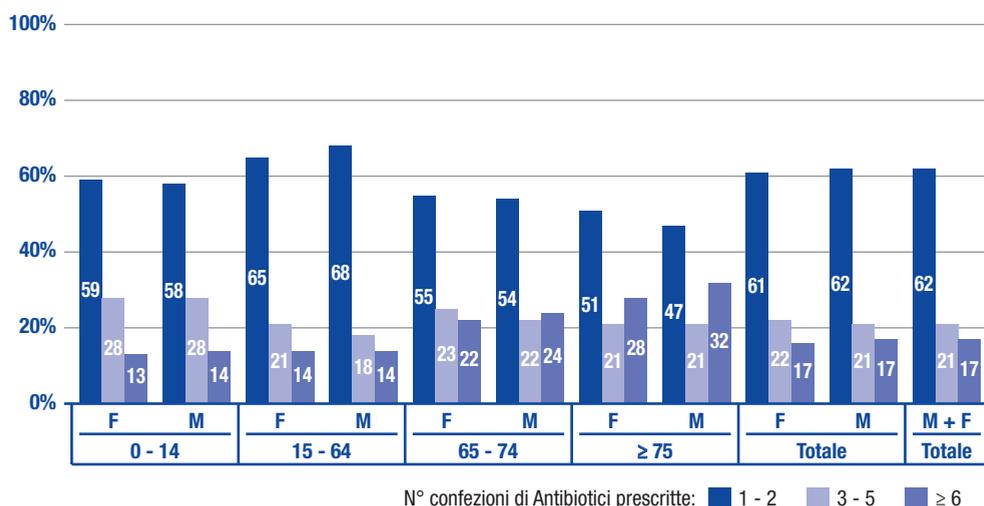
Elaborazione AIFA su dati Arno

La Figura 3.1 presenta gli stessi dati della Tabella 3.3 ma espressi sotto forma di percentuale per classe di età.

Appare evidente come, con il crescere dell'età, diventi più frequente il consumo di un numero maggiore di antibiotici. I pazienti che hanno ricevuto 6 o più prescrizioni di antibiotici costituiscono il 13-14% della popolazione fino a 64 anni; questa percentuale sale al 22-24% nella classe d'età 65-74 e diventa il 28-32% nella classe d'età >= 75 anni.

FIGURA 3.1

Percentuale di pazienti con numero di confezioni di antibiotici prescritte nell'anno su 100 assistibili, per numero di confezioni (1-2,3-5, 6 o più), classi d'età e genere. Anno 2008



Elaborazione AIFA su dati Arno

Prescrizioni di altri farmaci associati all'uso di un antibiotico

SIGNIFICATO

In questo paragrafo viene analizzato il fenomeno delle prescrizioni di altri farmaci prescritti a pazienti che nei trenta giorni precedenti o successivi hanno anche ricevuto la prescrizione di un antibiotico.

$$\frac{\text{NUMERATORE}}{\text{DENOMINATORE}} = \frac{\text{Pazienti con prescrizioni di altri farmaci oltre gli antibiotici nel periodo}}{\text{Popolazione assistibile}} \times 100$$

L'indicatore è presentato in Tabella 3.4 e Figura 3.2

$$\frac{\text{NUMERATORE}}{\text{DENOMINATORE}} = \frac{\text{Pazienti con prescrizioni di altri farmaci oltre gli antibiotici nel periodo}}{\text{Pazienti con prescrizioni di antibiotici}} \times 100$$

L'indicatore è presentato in Figura 3.3

VALIDITÀ E LIMITI

La scelta della finestra temporale di osservazione (30 giorni precedenti e 30 giorni successivi la prescrizione di antibiotici) si presta a molteplici interpretazioni. Le coprescrizioni precedenti quelle di antibiotici sono prevalentemente relative a patologie preesistenti. Le prescrizioni successive possono riguardare altri farmaci prescritti come parte della terapia riguardante la patologia trattata anche con antibiotici.

VALORI DI RIFERIMENTO

Il riferimento è costituito dai risultati relativi alla popolazione complessiva: 16,04% nel caso di nessun'altra prescrizione; 8,52% per 1 o 2 prescrizioni di altro farmaco; 5,33% nel caso di 3, 4 o 5 prescrizioni di altro farmaco; 14,49% per 6 o più prescrizioni di altro farmaco oltre gli antibiotici.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Dall'analisi per classi d'età del numero di prescrizioni di altri farmaci oltre agli antibiotici osserviamo che il fenomeno diventa più rilevante all'aumentare dell'età (Tabella 3.4 e Figura 3.2). Nella classe più giovane, infatti, sia per i maschi che per le femmine, la maggior parte dei trattati con antibiotici non riceve altra prescrizione (prevalenza di 30,55%), mentre la metà dei pazienti con prescrizione (12,71%) riceve un solo farmaco. Nella classe d'età 15-64 anni, nonostante una minore prevalenza complessiva di pazienti trattati con antibiotici (40,73%), diminuisce la prevalenza di chi non riceve altra prescrizione associata ad antibiotici (16,77%), mentre aumenta il numero di chi ha almeno una coprescrizione (in totale oltre la metà dei trattati con antibiotici). Nelle classi d'età più anziane (65-74 anni e 75 e oltre), solo una minima parte di pazienti riceve come unico trattamento la prescrizione di antibiotici, mentre riceve 6 o

più prescrizioni associate il 33,79% dei trattati con antibiotici nella classe 65-74 e il 39,08% dei 75 e oltre.

Nelle prime classi d'età il fenomeno si presenta con caratteristiche analoghe per gli uomini e per le donne, mentre nella classi d'età più anziane, le donne ricevono un numero maggiore di prescrizioni.

In Figura 3.3 il fenomeno viene mostrato indicando i valori percentuali di coprescrizioni su 100 pazienti con antibiotici. Si può osservare come per le classi più anziane diventa rilevante la percentuale dei trattati con molte prescrizioni (6 o più) associate agli antibiotici.

TABELLA 3.4

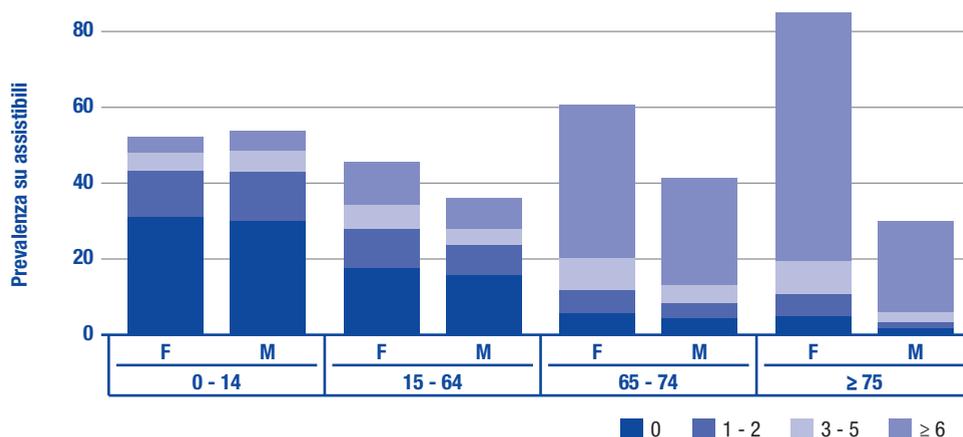
Prevalenza di pazienti con prescrizioni di altri farmaci oltre agli antibiotici su 100 assistibili, per classi d'età e genere. Anno 2008

N° di confezioni di altri farmaci prescritti oltre gli antibiotici	Classi di Età														
	0 - 14			15 - 64			65 - 74			≥ 75			Totale		
	F	M	M+F	F	M	M+F	F	M	M+F	F	M	M+F	F	M	M+F
0	31,07	30,07	30,55	17,64	15,92	16,77	5,70	4,31	4,95	5,09	1,71	2,94	17,21	14,96	16,04
1 - 2	12,34	13,05	12,71	10,29	7,78	9,02	6,24	3,94	5,00	5,68	1,71	3,16	9,73	7,39	8,52
3 - 5	4,67	5,47	5,08	6,34	4,23	5,28	8,30	4,99	6,52	8,71	2,57	4,81	6,43	4,31	5,33
≥ 6	4,10	5,14	4,63	11,28	8,06	9,66	40,25	28,27	33,79	65,48	23,87	39,08	17,27	11,90	14,49
Totale	52,17	53,74	52,98	45,55	35,99	40,73	60,48	41,51	50,25	84,95	29,86	50,00	50,64	38,56	44,38

Elaborazione AIFA su dati Arno

FIGURA 3.2

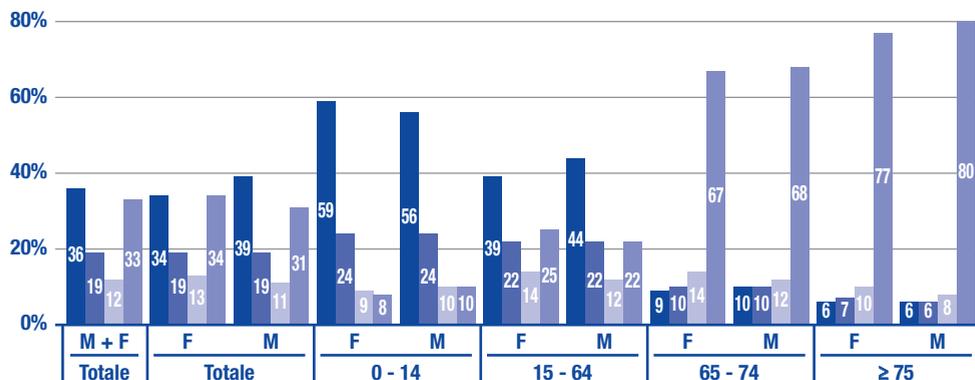
Prevalenza di pazienti con prescrizioni di altri farmaci oltre agli antibiotici su 100 assistibili, per classi d'età e genere. Anno 2008



Elaborazione AIFA su dati Arno

FIGURA 3.3

Percentuale di pazienti con prescrizioni di altri farmaci oltre a quelle di antibiotici su 100 pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici, per classi d'età e genere. Anno 2008



N° confezioni di Antibiotici prescritte: 0 1 - 2 3 - 5 ≥ 6

Elaborazione AIFA su dati Anno

ATC di II livello più frequentemente prescritti associati all'uso di un antibiotico

SIGNIFICATO

$$\frac{\text{NUMERATORE} \quad \text{Pazienti con prescrizioni farmaco specifica nel periodo}}{\text{DENOMINATORE} \quad \text{Pazienti con prescrizioni di altri farmaci oltre gli antibiotici nel periodo}} \times 100$$

Questo indicatore ci permette di conoscere quali sono i farmaci (a II livello di ATC) coprescritti con gli antibiotici, sia nella popolazione generale (Tabella 3.5) che per classi d'età (Tabella 3.6).

VALIDITÀ E LIMITI

La prevalenza di coprescrizione, in questo caso specifica per ATC (considerando come intervallo temporale di osservazione i 30 giorni precedenti e i 30 giorni successivi la prescrizione di antibiotici) si presta a molteplici interpretazioni. Oltre a quanto accennato nel precedente paragrafo potrebbero essere analizzati anche aspetti di non corretta prescrizione, in termini di inappropriatezza, o di potenziale contrasto fra farmaci coprescritti. Per un approfondimento su questi temi si invita alla lettura del successivo paragrafo "Il punto di vista del farmacologo".

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

In Tabella 3.5 sono presentati il numero di trattati e la percentuale di pazienti trattati con antibiotici e con altro farmaco in base alle 10 combinazioni di coprescrizioni al II livello ATC più frequentemente prescritte. In generale gli an-

TABELLA 3.5

Prime 10 classi terapeutiche di II livello più frequentemente prescritte oltre gli antibiotici nella popolazione complessiva. Anno 2008

	Combinazioni di ATC II livello	Trattati	Percentuale su trattati con almeno un'altra prescrizione di non antibiotici (2.571.183)
1	Antiasmatici	248.378	9,66
2	Corticosteroidi	123.440	4,80
3	Antinfiammatori	107.072	4,16
4	Antiulcera	73.553	2,86
5	Antiasmatici + Corticosteroidi	60.837	2,37
6	ACE-inibitori	59.116	2,30
7	Antistaminici	30.837	1,20
8	Ormoni sessuali	25.990	1,01
9	Antidepressivi	25.889	1,01
10	Antidiarroici	20.751	0,81

Elaborazione AIFA su dati Arno

tiasmatici riguardano il maggior numero di questi pazienti e costituiscono quasi il 10% dei trattati con coprescrizione. Al secondo posto osserviamo i pazienti trattati con corticosteroidi che raggiungono il 5% dei trattati con altri.

In Tabella 3.6 sono presentati gli stessi indicatori di tabella 5 relativamente alle prime cinque combinazioni di ATC di II livello e specifici per classi d'età. Gli anti-tiasmatici si confermano con valori maggiori per le prime classi d'età: 0-14 (dove sono presenti anche in associazione) e 15-64; tuttavia costituiscono solo il quarto posto per le età più anziane. Per queste ultime la percentuale maggiore è rappresentata da ACE-inibitori.

TABELLA 3.6

Prime 5 classi terapeutiche di II livello più frequentemente prescritte oltre gli antibiotici per classi d'età. Anno 2008

Combinazioni di ATC II livello	Trattati	Percentuale su trattati con almeno un'altra prescrizione di non antibiotici
Classe di età: 0-14 anni		
Antiasmatici	132.146	46,60
Antiasmatici + Corticosteroidi	34.920	12,31
Corticosteroidi	31.827	11,22
Antiasmatici + Antistaminici	10.501	3,70
Antistaminici	8.678	3,06
Classe di età: 15-64 anni		
Antiasmatici	107.335	7,55
Antinfiammatori	92.758	6,52
Corticosteroidi	85.700	6,03
Antiulcera	61.712	4,34
ACE-inibitori	37.458	2,63
Classe di età: 65-74 anni		
ACE-inibitori	12.892	3,01
Antinfiammatori	8.593	2,01
Antiulcera	6.448	1,51
Antiasmatici	5.743	1,34
Urologici	4.085	0,95
Classe di età: 75 anni e più		
ACE-inibitori	8.504	1,94
Antinfiammatori	4.365	1,00
Antiulcera	3.622	0,83
Antiasmatici	3.154	0,72
Antitrombotici	2.925	0,67

Elaborazione AIFA su dati Arno

Il punto di vista del Farmacologo

Alessandro Mugelli¹, Alfredo Vannacci, Francesco Lapi, Andrea Novelli

Università degli Studi di Firenze

PREMESSA

L'appropriatezza d'uso dei farmaci antibiotici è sempre stata oggetto di dibattito in ambito clinico e farmacologico a causa delle numerose problematiche legate al loro impiego sia a livello territoriale che ospedaliero. Tra queste, riveste un ruolo fondamentale il concetto di "non corretto utilizzo degli antibiotici" (misprescribing) condizione che si realizza in numerose circostanze, come ad esempio nel caso in cui si riscontri una prescrizione di antibiotico per infezioni di natura virale. Tra le conseguenze del misprescribing vi è anche l'induzione di farmacoresistenza (successiva inefficacia del farmaco qualora riutilizzato per un'altra patologia infettiva) e ciò avviene in particolare in riferimento all'età pediatrica.

Altre problematiche correlate all'uso degli antibiotici riguardano le reazioni avverse ad essi correlate, il cui impatto può essere clinicamente rilevante (es.: rottura del tendine da fluorochinoloni; shock anafilattico da beta-lattamici); infine l'uso concomitante di antibiotici ed altri farmaci può causare sia un aumento di interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose, che fornire segnali di eventuali patologie iatrogene causate dall'antibiotico stesso quindi trattate con altre molecole (es.: antidiarroici per il trattamento delle diarree da beta-lattamici).

Sebbene le analisi di farmacoutilizzazione, principalmente quelle che valutano la prevalenza d'uso, non abbiano un potenziale analogo agli studi di outcome nel definire la sicurezza di un farmaco, possono comunque fornire spunti di riflessione per la valutazione e l'identificazione di indicatori di appropriatezza prescrittiva.

A tale scopo, utilizzando i dati di prescrizione farmaceutica relativi all'anno 2008, sono state calcolate le prevalenze d'uso degli antibiotici (classe Anatomico Terapeutico Chimica J01) stratificate per classe di età (0-14; 15-64; 65-74; \geq 75 anni) e per genere, ed è stato valutato il numero di prescrizioni concomitanti (secondo un periodo finestra di +/- 30 giorni) delle altre classi farmacologiche classificate secondo il sistema Anatomico Terapeutico Chimico ATC di II livello.

RISULTATI

La prevalenza d'uso degli antibiotici risulta particolarmente elevata per tutte le classi di età. Infatti, il 50% della popolazione assistibile ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico per l'anno 2008 (Tabella 3.1).

In generale l'uso di antibiotici risulta maggiormente frequente nei soggetti in

1. Membro Geriatric Working Group - AIFA

età pediatrica e nella popolazione anziana (Tabella 3.1) rispetto alla fascia 15-54 anni.

In termini di genere, i soggetti di sesso femminile mostrano un maggiore utilizzo di antibiotici, in particolare per la fascia d'età tra i 15 ed i 64 anni (36% vs. 44% degli uomini). Per quanto concerne la popolazione ultra65enne, la prevalenza di utilizzo risulta leggermente superiore tra i soggetti di sesso maschile. Una situazione simile si verifica anche in età pediatrica (Tabella 3.1, Tabella 3.2).

Considerando le prescrizioni concomitanti, antiistaminici, corticosteroidi ed antiinfiammatori sono le categorie maggiormente co-prescritte (Tabella 3.5). Stratificando per età, i soggetti pediatrici presentano prescrizioni in associazione agli antibiotici principalmente di antiasmatici, corticosteroidi ed antiistaminici; antiulcera, antiasmatici, ACE-inibitori ed antinfiammatori costituiscono invece le categorie prevalenti di co-prescrizione per l'età adulta e anziana (Tabelle 3.6). In particolare, nella popolazione ultra65enne, gli ACE-inibitori sono i farmaci maggiormente associati all'impiego di antibiotici (Tabella 3.6).

DISCUSSIONE

Alla luce di questi risultati, gli antibiotici risultano maggiormente utilizzati, come atteso, nella popolazione pediatrica e negli anziani. Certamente la più alta incidenza di patologie infettive importanti in queste fasce di età spiega, almeno in parte, queste differenze rispetto ai 15-64enni. Tuttavia valori di prevalenza d'uso superiori al 50% potrebbero essere legati anche ad un uso improprio. Ciò, come detto in precedenza, potrebbe essere causa di problematiche rilevanti in termini di salute pubblica.

In pediatria, ad esempio, la sovrapprescrizione di amoxicillina e di macrolidi è già stata associata ad un aumento di farmacoresistenza per lo *Streptococcus pneumoniae*, mentre l'utilizzo di cefalosporine (ampiamente diffuso nella popolazione pediatrica italiana) viene indicato di seconda/terza scelta dalle linee guida internazionali in questa fascia di età. Inoltre l'utilizzo dei fluorochinoloni è controindicato nella popolazione preadolescente ed adolescente a causa del potenziale danno tendineo e muscolare ed essi associato, le cui ragioni farmacologiche non sono ancora del tutto chiare. Anche la presenza di numerose prescrizioni di antiistaminici ed antiasmatici potrebbe essere indice di una popolazione a predisposizione allergica per cui l'impiego di alcune categorie di antibiotici potrebbe risultare controindicato a causa dei rischi di reazione anafilattica in soggetti con anamnesi allergica positiva.

Infine, l'elevato numero di antidiarroici utilizzati in questa fascia di età potrebbe rappresentare un indice di trattamento di reazioni avverse molto comuni per diversi antibiotici, in particolare i beta-lattamici.

Per quanto riguarda la popolazione anziana, le co-prescrizioni forniscono elementi di riflessione importanti relativamente a specifiche reazioni avverse ed il rischio di interazioni farmacologiche potenzialmente negative. In primo luogo l'associazione con ACE-inibitori potrebbe indicare l'utilizzo dei farmaci in pazienti con problematiche cardiovascolari, che potrebbero presentare un aumentato rischio di aritmia cardiaca, se trattati con farmaci quali macrolidi e

fluorochinoloni. Questi ultimi in particolare possono infatti essere causa di allungamento del QT, torsioni di punta e fibrillazione ventricolare a seguito dell'inibizione dei canali HERG responsabili del trasporto del potassio a livello del sistema di conduzione cardiaca.

Gli stessi fluorochinoloni, in particolare la levofloxacina, qualora associati a corticosteroidi, possono determinare un aumento del rischio di tendinopatia con rottura del tendine di Achille. A causa dell'età avanzata, e quindi del maggiore stress ossidativo età-dipendente, il paziente anziano è a rischio più elevato per questo tipo di eventi rispetto alla popolazione generale.

Infine alcuni macrolidi, quali la claritromicina, possono essere causa di interazioni farmacocinetiche a carico del sistema CYP3A4, inducendo il metabolismo di altri farmaci come le statine e le ciclosporine. Gli anziani, spesso in regime polifarmacoterapeutico, possono dunque essere a maggior rischio di interazioni clinicamente rilevanti.

CONCLUSIONI

In base a questi risultati, i dati di prevalenza d'uso degli antibiotici in un campione significativo della popolazione italiana forniscono elementi utili di riflessione per quanto riguarda la loro appropriatezza d'uso, con particolare riferimento alla popolazione pediatrica ed agli anziani. Ulteriori valutazioni sulle specifiche molecole di antibiotico ed i farmaci co-prescritti, potrebbero costituire indicatori di appropriatezza prescrittiva con cui correlare outcome clinici forti quali mortalità ed ospedalizzazione.

Riferimenti Bibliografici

- Finkelstein JA, Metlay JP, Davis RL, Rifas-Shiman SL, Dowell SF, Platt R. Antimicrobial use in defined populations of infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154: 395-400.
- McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995;273: 214-19.
- Jacobs MR. Antimicrobial Agents and Resistance--Fifth International Symposium. Antifungal agents and novel vaccines. *IDrugs* 2005;8: 547-50.
- 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: 155-60.
- Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother* 2002;50: 989-97.
- Lusini G, Lapi F, Sara B, Vannacci A, Mugelli A, Kragstrup J, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *Eur J Public Health* 2009;19(4): 434-8.
- Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007;41: 1859-66.
- Goldman RC, Scaglione F. The macrolide-bacterium interaction and its biological basis. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2004;4(3):241-60.
- Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354(6): 601-9.

Il punto di vista del Pediatra del territorio

Ettore Napoleone¹

Presidente Società Italiana di Pediatria Regione Molise

PREMESSA

Dai dati di prescrizione farmaceutica presentati in questo capitolo, in cui sono state calcolate le prevalenze d'uso degli antibiotici stratificate per classe di età (0-14; 15-64; 65-74; ≥ 75 anni) emerge ancora una volta una forte prevalenza delle prescrizioni di antibiotici in età pediatrica.

Sebbene si sia passati, nel corso degli ultimi anni, da un dato di prevalenza del 56% (dati Arno-2003) a quello di 52,98% del 2008 ancora non si è in linea con l'incidenza delle corrispondenti patologie nelle relative fasce di età pediatriche, evidenziando ancora una volta una tendenza alla "over-prescription" di questa categoria di farmaci in età pediatrica.

Pertanto questi dati portano ancora una volta all'attenzione del sistema una delle criticità evidenti in ambito pediatrico: l'appropriatezza prescrittiva legata ad un uso razionale dei farmaci utilizzati nei bambini.

L'uso inappropriato degli antibiotici nelle fasce di età pediatriche è sempre stato motivo di discussione a causa delle reazioni avverse ad essi correlate (dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF) ed alla eventuale loro interazione con altri farmaci somministrati.

Secondo questi dati appare ancora evidente un uso improprio e non razionale di questi farmaci per indicazioni che non sempre risultano basate su evidenze scientifiche, come ad esempio nel caso in cui si riscontri una prescrizione di antibiotico per infezioni di natura virale.

RISULTATI

Dalle Tabelle in esame, la prevalenza d'uso degli antibiotici risulta particolarmente elevata per tutte le classi di età. Infatti, si evince come circa la metà della popolazione italiana considerata (Classe di età 0-14: prevalenza 53, Classe di età 15-64: prevalenza 41. Classe di età 15-64: prevalenza 50. Classe di età ≥ 75 : prevalenza 50) ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico per l'anno 2008 (Tabella 3.1).

In generale l'uso di antibiotici risulta maggiormente frequente nei soggetti in età pediatrica (53%) senza una evidente differenza tra i sessi (54% per i maschi e 52% per le femmine (Tabella 3.1).

Considerando le prescrizioni concomitanti, antiasmatici, corticosteroidi ed antiistaminici risultano le categorie maggiormente co-prescritte (Tabella 3.5, Tabella 3.6) con una prevalenza di 12,71 se si considera un numero di 1-2 confezioni di altri farmaci, con una prevalenza di 5,08 se si considera un numero di 3-5 confezioni di altri farmaci e con una prevalenza di 4,63 se si con-

1. Membro Pediatric Working Group -AIFA

sidera un numero di confezioni di altri farmaci pari o superiore a 6 (Tabella 3.4).

DISCUSSIONE

I limiti dei dati di prescrizione riguardano l'impossibilità di risalire alla diagnosi che sta alla base della prescrizione e la corretta valutazione delle prescrizioni nelle varie fasce di età pediatriche.

Tuttavia, come si evidenzia dalle tabelle, gli antibiotici risultano maggiormente utilizzati nella popolazione pediatrica come è confermato dalla più alta incidenza di patologie infettive importanti in questa fascia di età. Per quanto riguarda le prescrizioni concomitanti (antiasmatici, corticosteroidi) i dati di prescrizione sono confrontabili con quelli di incidenza delle patologie respiratorie in età pediatrica.

Il tema dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici riemerge ancora una volta e si evidenzia un uso improprio e non razionale di questi farmaci per indicazioni che non sempre risultano basate su evidenze scientifiche. Inoltre, la prescrizione non appropriata degli antibiotici in pediatria, risolve il problema dell'antibiotico-resistenza e della qualità della terapia.

Delle piccole considerazioni che vengono dall'esperienza territoriale a sostegno della valutazione dei dati di prescrizione potrebbero essere legate parzialmente anche alla compliance: talvolta è necessario prescrivere contemporaneamente due confezioni di farmaco sia per il dosaggio (ragazzi che preferiscono prendere la formulazione orale piuttosto che le compresse) che per la durata della terapia (secondo linee guida di patologia).

Per una valutazione ancor più attenta e ragionevole dei risultati, sarebbe interessante poter usufruire di dati stratificati per età, patologia e durata di trattamento.

CONCLUSIONI

Risulta evidente che a monte della prescrizione impropria vi è un approccio diagnostico non corretto, sarebbe pertanto risulta importante passare dalla fase dell'osservazione e dell'analisi dei dati a quella della valutazione degli interventi. Potrebbero nascere interventi informativi e formativi di aggiornamento riguardanti l'uso corretto dei farmaci in età pediatrica, le eventuali patologie iatrogene causate dal loro improprio utilizzo con una metodologia basata sull'evidenza e su validi studi epidemiologici. Da qui l'importanza di studi epidemiologici-osservazionali ad hoc, per poter valutare protocolli diagnostico-terapeutici che porterebbero sicuramente ad un uso più razionale dei farmaci in età pediatrica.



Motivi per la prescrizione di un antibiotico

Giampiero Mazzaglia, Claudio Cricelli

Motivi per la prescrizione di un antibiotico

Fonte dei dati

Per questa analisi, sono stati selezionati, sulla base della rispondenza ad una serie di criteri qualitativi nell'imputazione dei dati durante il periodo 2000-2008, 500 medici di medicina generale (MMG) da una coorte di 931 che inviano le informazioni dei loro archivi al database Health Search-Thales.

La distribuzione territoriale degli assistibili di questi medici è analoga a quella della popolazione italiana censita dall'ISTAT, senza rilevanti differenze sia in rapporto all'area geografica, sia sulla base dell'aggregazione per fasce d'età.

I dati presentati si riferiscono pertanto alle prescrizioni di antibiotici sistemici (ATC J01) effettuate su una popolazione complessiva di 735.988 assistibili di età maggiore di 14 anni nel corso dell'anno 2008.

Ogni prescrizione risulta specificamente legata ad un'indicazione clinica codificata in base all'ICD-9 CM.

Strategia di analisi

Come principale criterio di analisi è stata utilizzata la percentuale sul totale, ossia il numero di prescrizioni di una data categoria terapeutica e/o antibiotico (es. fluorochinoloni) imputabili ad una specifica indicazione clinica (es. faringite acuta) [numeratore], sul totale delle prescrizioni di antibiotici (complessive o stratificate per età o area geografica) nel corso dell'anno di osservazione [denominatore].

Per la valutazione sull'uso di antibiotici di seconda scelta, si è analizzata, per ogni specifica diagnosi, la presenza di una prescrizione di un farmaco antibatterico diverso da quello di prima scelta, prescritto in un periodo non superiore a 15 giorni dalla data della diagnosi.

Validità e limiti

La possibilità di legare ogni singola prescrizione ad una specifica indicazione clinica permette valutazioni altrimenti impossibili nei database amministrativi. Tuttavia, nell'ambito delle cure primarie la diagnosi viene effettuata sulla base di un approccio empirico – ragionato ed i test eziologici vengono effettuati raramente e soltanto per soggetti più severi⁽¹⁾.

Pertanto, in assenza di una conferma diagnostica, esiste un margine di rischio di misclassificazione della diagnosi codificata dai medici, che induce ad utilizzare un approccio prudente nelle conclusioni che derivano da tali risultati. D'altra parte è importante sottolineare che questi dati offrono una fotografia realistica di un comportamento prescrittivo associato ad una diagnosi effettuata dal medico, sia essa confermata o soltanto presunta.

Dati generali

FIGURA 4.1

Principali indicazioni terapeutiche (% totale delle prescrizioni) all'uso di antibiotici nel corso del 2008, suddivisioni per gruppi diagnostici (ICD9CM)

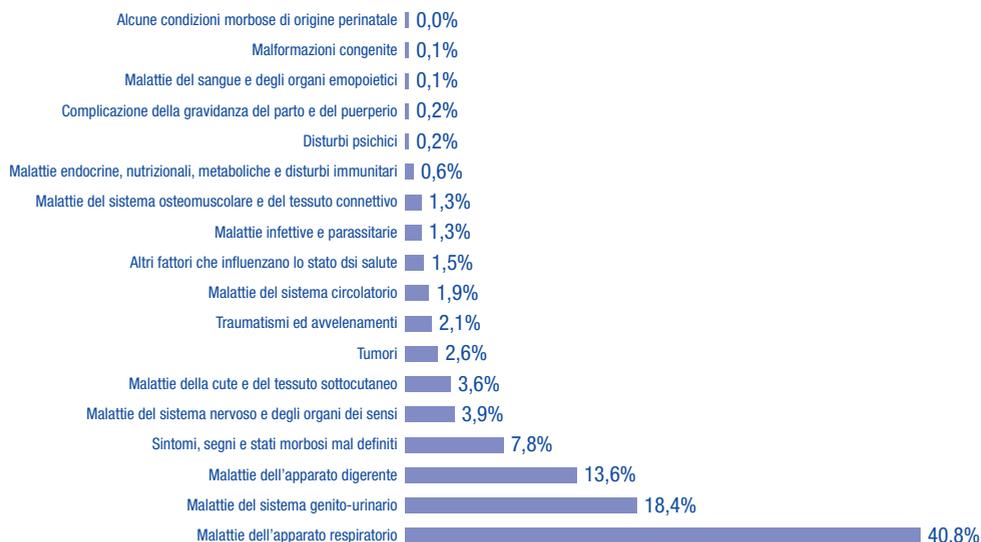


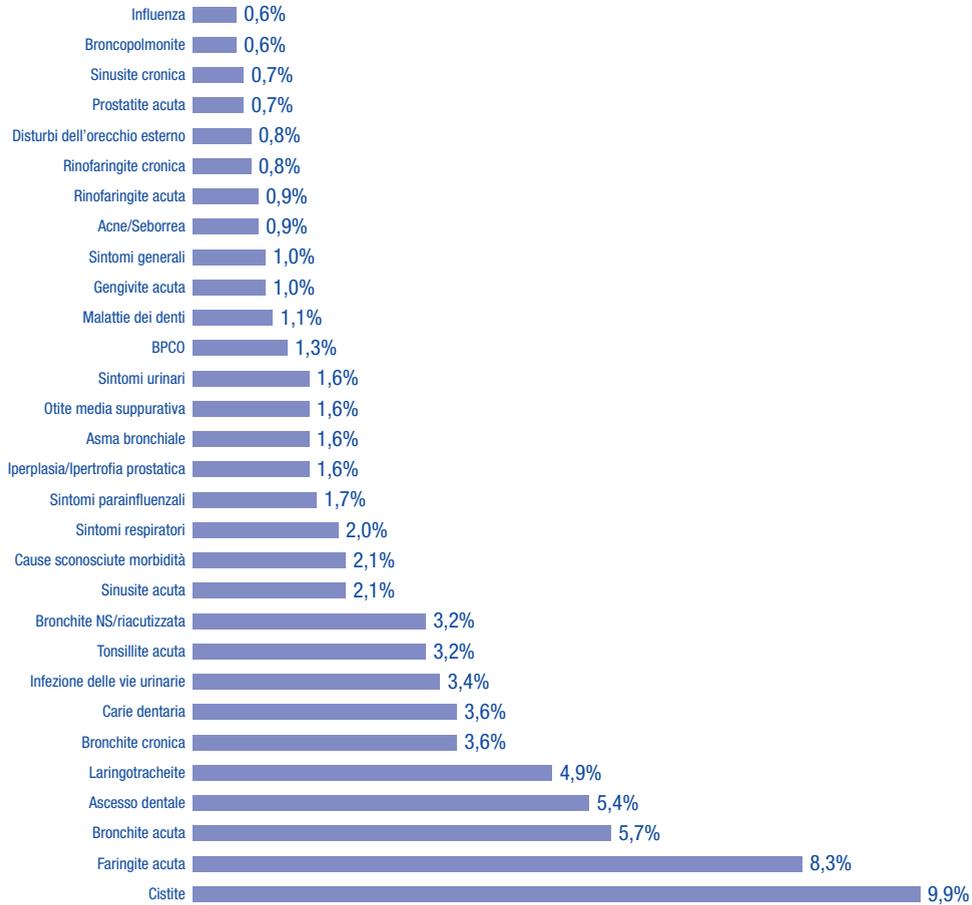
TABELLA 4.1

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008: analisi per fascia di età

Categorie Terapeutiche	Fasce d'età (anni)				Totale
	15-44	45-64	65-74	75+	
Fluorochinoloni	13,8	22,5	31,2	35,4	23,1
Associazioni di penicilline	26,6	23,2	18,5	15,1	22,3
Macrolidi e Lincosamidi	22,8	19,4	16,0	11,4	18,7
Penicilline ad ampio spettro	15,4	14,5	11,6	8,2	13,3
Cefalosporine orali	8,4	6,8	6,2	6,6	7,2
Altri antibatterici	4,8	5,3	6,3	9,3	6,0
Cefalosporine im/ev	3,4	4,5	6,2	9,6	5,3
Tetracicline	2,1	0,9	0,7	0,6	1,2
Sulfonamidi e trimetoprim	1,5	1,8	2,2	2,2	1,8
Amfenicoli	0,8	0,7	0,5	0,3	0,6
Aminoglicosidi	0,3	0,3	0,6	1,1	0,5
Glicopeptidi	0,03	0,05	0,03	0,10	0,05
Carbapenemi	0,01	0,02	0,03	0,10	0,03
Monobattami	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Numero Totale di Prescrizioni	146.322	137.131	70.751	70.486	424.690

FIGURA 4.2

Prime 30 indicazioni terapeutiche all'uso di antibiotici nel corso del 2008 (ICD9CM)



RISULTATI

La Figura 4.1 descrive le principali indicazioni terapeutiche associate alla prescrizione di antibiotici. Oltre il 40% delle prescrizioni sono risultate associate alle malattie dell'apparato respiratorio, il 18,4% alle malattie del sistema genito-urinario ed il 13,6% alle malattie dell'apparato digerente. Nel dettaglio (Figura 4.2), la cistite rappresenta l'infezione associata al maggior numero di prescrizioni di antibatterici (9,9% sul totale delle prescrizioni), seguita dalla faringite acuta (8,3%), dalla bronchite acuta (5,7%), dall'ascesso dentale (5,4%), e dalla laringotracheite (4,9%). Alla luce di questi risultati, sono stati condotti su tali infezioni degli approfondimenti relativi al profilo prescrittivo. L'andamento delle prescrizioni varia sensibilmente in rapporto all'età dei pazienti. I fluorochinoloni rappresentano decisamente i farmaci più prescritti negli ultra 65enni, mentre le penicilline ed i macrolidi sono più prescritti nei soggetti più giovani (Tabella 4.1).

Cistite

TABELLA 4.2

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la cistite: analisi per fascia di età

Categorie Terapeutiche	Fasce d'età (anni)				Totale
	15-44	45-64	65-74	75+	
Fluorochinoloni	4297 (45.7%)	5838 (52.9%)	3816 (56.4%)	4640 (53.2%)	18591 (51.8%)
Altri antibatterici	3618 (38.5%)	3611 (32.7%)	1982 (29.3%)	2766 (31.7%)	11977 (33.4%)
Cefalosporine orali	375 (4,0%)	434 (3.9%)	295 (4.4%)	322 (3.7%)	1426 (4,0%)
Associazioni di penicilline	422 (4.5%)	421 (3.8%)	217 (3.2%)	304 (3.5%)	1364 (3.8%)
Sulfonamidi e trimetoprim	243 (2.6%)	225 (2,0%)	172 (2.5%)	269 (3.1%)	909 (2.5%)
Penicilline ad ampio spettro	200 (2.1%)	163 (1.5%)	84 (1.2%)	94 (1.1%)	541 (1.5%)
Cefalosporine im/ev	106 (1.1%)	132 (1.2%)	49 (0.7%)	55 (0.6%)	342 (1,0%)
Macrolidi e Lincosamidi	77 (0.8%)	120 (1.1%)	83 (1.2%)	141 (1.6%)	421 (1.2%)
Fluorochinoloni	4297 (45.7%)	5838 (52.9%)	3816 (56.4%)	4640 (53.2%)	18591 (51.8%)
Altri	57 (0.6%)	89 (0.8%)	62 (0.9%)	125 (1.4%)	333 (0.9%)

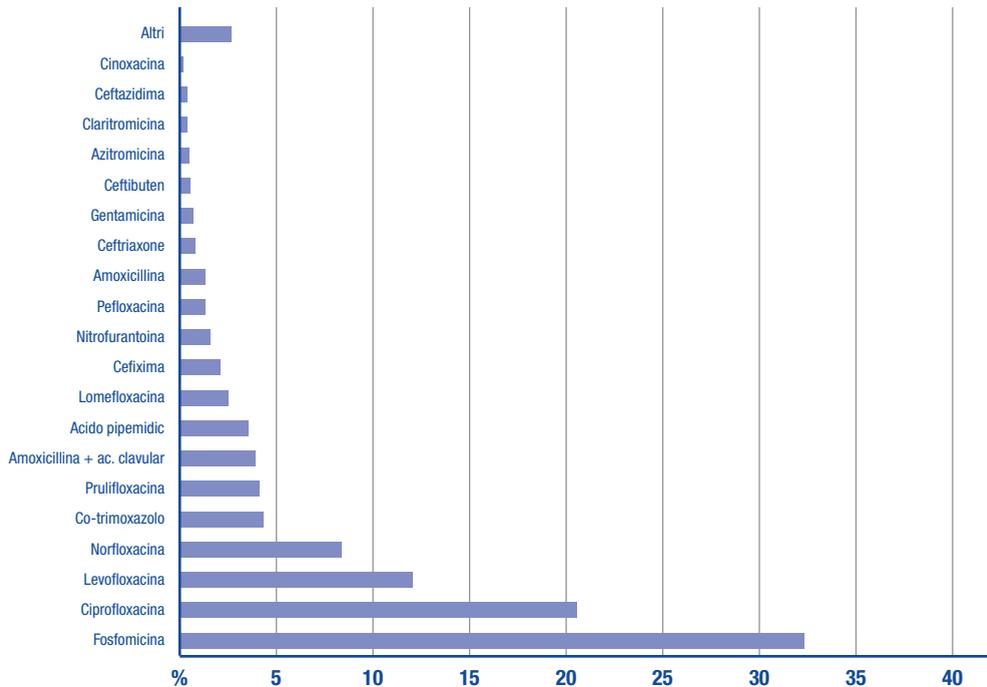
TABELLA 4.3

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la cistite: analisi per area geografica

Categorie Terapeutiche	Area Geografica				
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Isole
Fluorochinoloni	3030 (50.0%)	2650 (51.4%)	2646 (52%)	6638 (52.2%)	3627 (52.6%)
Altri antibatterici	2128 (35.1%)	1580 (30.7%)	1637 (32.2%)	4178 (32.9%)	2454 (35.6%)
Associazioni di penicilline	316 (5.2%)	181 (3.5%)	223 (4.4%)	436 (3.4%)	208 (3.0%)
Cefalosporine orali	78 (1.3%)	204 (4.0%)	188 (3.7%)	289 (2.3%)	150 (2.2%)
Sulfonamidi e trimetoprim	282 (4.7%)	381 (7.4%)	150 (2.9%)	471 (3.7%)	142 (2.1%)
Penicilline ad ampio spettro	93 (1.5%)	71 (1.4%)	91 (1.8%)	176 (1.4%)	110 (1.6%)
Cefalosporine im/ev	48 (0.8%)	28 (0.5%)	88 (1.7%)	173 (1.4%)	84 (1.2%)
Macrolidi e Lincosamidi	49 (0.8%)	33 (0.6%)	40 (0.8%)	134 (1.1%)	86 (1.2%)
Altri	34 (0.6%)	24 (0.4%)	24 (0.5%)	214 (1.6%)	37 (0.5%)

La Tabella 4.2 descrive le categorie terapeutiche maggiormente prescritte per la cistite. I fluorochinoloni rappresentano il 51,8% delle prescrizioni complessive per tale patologia, seguite dalla categoria “Altri antibatterici” (33,4%). Queste due categorie coprono pertanto l’85% delle prescrizioni complessive senza rilevanti differenze nell’ambito delle diverse fasce di età. Neanche la suddivisione per area geografica mostra importanti differenze nel pattern prescrittivo (Tabella 4.3). I fluorochinoloni variano dal 50% nel Nord-ovest fino al 52,6% nelle Isole, mentre gli “Altri antibatterici” variano dal 30,7% del Nord-est fino al 35,6% nelle Isole. L’antibiotico più prescritto risulta la fosfomicina (32,1%), seguito da tre fluorochinoloni come la ciprofloxacina (20,7%), la levofloxacina (11,9%) e la norfloxacina (8%) (Figura 4.3). E’ interessante rilevare che nell’8,6% dei casi i medici hanno ritenuto necessario ricorrere ad un antibiotico di seconda scelta.

FIGURA 4.3
Principali antibiotici a maggiore prescrizione (% sul totale)
nel corso del 2008 per la cistite



Faringite acuta

TABELLA 4.4

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la faringite acuta: analisi per fascia di età

Categorie Terapeutiche	Fasce d'età (anni)				Totale
	15-44	45-64	65-74	75+	
Associazioni di penicilline	4797 (30.1%)	2662 (28.8%)	769 (25.8%)	389 (22.7%)	8617 (28.8%)
Macrolidi e Lincosamidi	4377 (27.5%)	2458 (26.6%)	785 (26.3%)	431 (25.1%)	8051 (26.9%)
Penicilline ad ampio spettro	3814 (23.9%)	2268 (24.5%)	748 (25.1%)	413 (24.1%)	7243 (24.2%)
Cefalosporine orali	1810 (11.4%)	1000 (10.8%)	357 (12%)	253 (14.7%)	3420 (11.4%)
Fluorochinoloni	541 (3.4%)	438 (4.7%)	157 (5.3%)	125 (7.3%)	1261 (4.2%)
Cefalosporine im/ev	322 (2,0%)	202 (2.2%)	99 (3.3%)	64 (3.7%)	687 (2.3%)
Sulfonamidi e trimetoprim	131 (0.8%)	115 (1.2%)	35 (1.2%)	28 (1.6%)	309 (1,0%)
Altri	151 (0.9%)	103 (1.1%)	36 (1.2%)	14 (0.8%)	304 (1,0%)

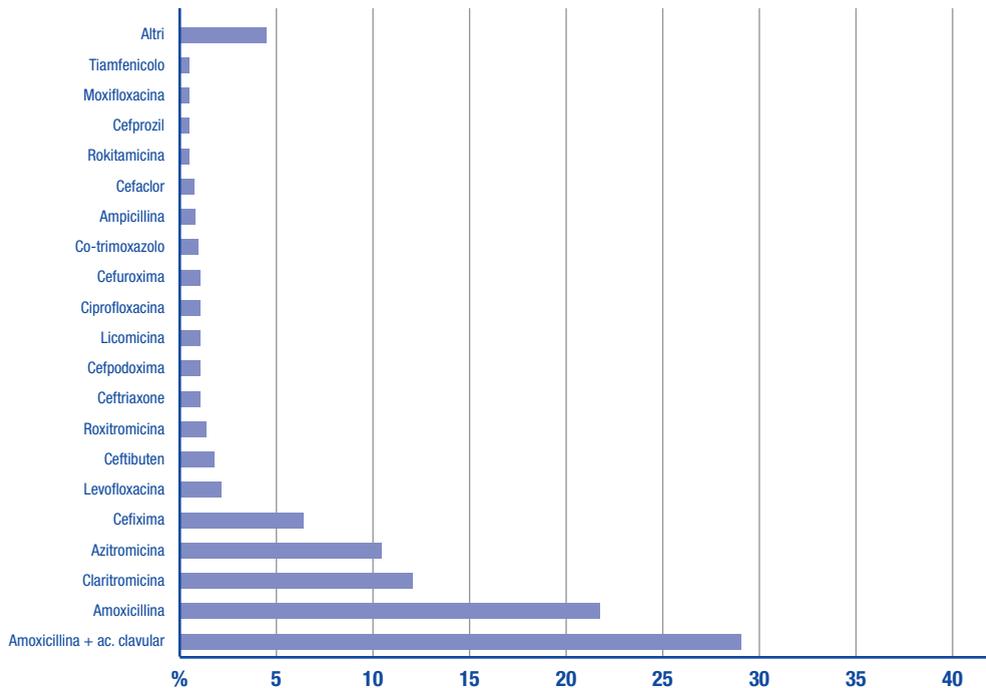
TABELLA 4.5

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la faringite acuta: analisi per area geografica

Categorie Terapeutiche	Area Geografica				
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Isole
Associazioni di penicilline	1433 (31.6%)	967 (26.3%)	1249 (29.3%)	3467 (28.6%)	1501 (28.5%)
Macrolidi e Lincosamidi	1343 (29.6%)	1137 (30.9%)	1181 (27.7%)	2927 (24.1%)	1463 (27.8%)
Penicilline ad ampio spettro	992 (21.9%)	1043 (28.3%)	824 (19.3%)	3223 (26.5%)	1161 (22%)
Cefalosporine orali	442 (9.8%)	300 (8.2%)	564 (13.2%)	1423 (11.7%)	691 (13.1%)
Fluorochinoloni	169 (3.7%)	83 (2.3%)	270 (6.3%)	540 (4.4%)	199 (3.8%)
Cefalosporine im/ev	61 (1.3%)	31 (0.8%)	72 (1.7%)	345 (2.8%)	178 (3.4%)
Sulfonamidi e trimetoprim	29 (0.6%)	37 (1.0%)	41 (1.0%)	146 (1.2%)	56 (1.1%)
Altri	62 (1.4%)	82 (2.2%)	66 (1.5%)	72 (0.6%)	22 (0.4%)

Nell'ambito della faringite acuta le associazioni di penicilline (28,8%) sono la categoria più rappresentata, seguita dai macrolidi (26,9%) e dalle penicilline ad ampio spettro (24,2%). Le associazioni di penicilline mostrano un trend inverso rispetto all'aumento dell'età; tale trend risulta a favore delle cefalosporine orali e dei fluorochinoloni, che negli ultra 75enni rappresentano rispettivamente il 14,7% ed il 7,3% delle prescrizioni (Tabella 4.4). Il dato mostra un'ampia variabilità geografica, sebbene le prime tre categorie terapeutiche mantengano lo stesso rango all'interno delle singole realtà geografiche (Tabella 4.5). L'amoxicillina (21,9%) e la sua associazione con l'acido clavulanico (29%) sono gli antibiotici più prescritti, seguiti da due macrolidi come claritromicina (7,3%) ed azitromicina (5,9%) (Figura 4.4). Per questa infezione è stato necessario il ricorso ad un antibiotico di seconda scelta soltanto nel 5,5% dei casi.

FIGURA 4.4
Principali antibiotici a maggiore prescrizione (% sul totale)
nel corso del 2008 per la faringite acuta



Bronchite acuta

TABELLA 4.6

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la bronchite acuta: analisi per fascia di età

Categorie Terapeutiche	Fasce d'età (anni)				Totale
	15-44	45-64	65-74	75+	
Associazioni di penicilline	1497 (27.7%)	1589 (22.9%)	834 (20.8%)	733 (16.5%)	4653 (22.4%)
Fluorochinoloni	785 (14.5%)	1492 (21.5%)	1027 (25.7%)	1242 (28.0%)	4546 (21.9%)
Macrolidi e Lincosamidi	1458 (27.0%)	1636 (23.6%)	797 (19.9%)	639 (14.4%)	4530 (21.8%)
Cefalosporine im/ev	538 (10.0%)	932 (13.4%)	653 (16.3%)	1087 (24.5%)	3210 (15.4%)
Penicilline ad ampio spettro	627 (11.6%)	608 (8.8%)	303 (7.6%)	273 (6.2%)	1811 (8.7%)
Cefalosporine orali	417 (7.7%)	558 (8.0%)	327 (8.2%)	369 (8.3%)	1671 (8.0%)
Sulfonamidi e trimetoprim	25 (0.5%)	59 (0.8%)	23 (0.6%)	44 (1.0%)	151 (0.7%)
Altri	59 (1.1)	68 (0.9%)	37 (0.9%)	43 (0.9%)	207 (1.0%)

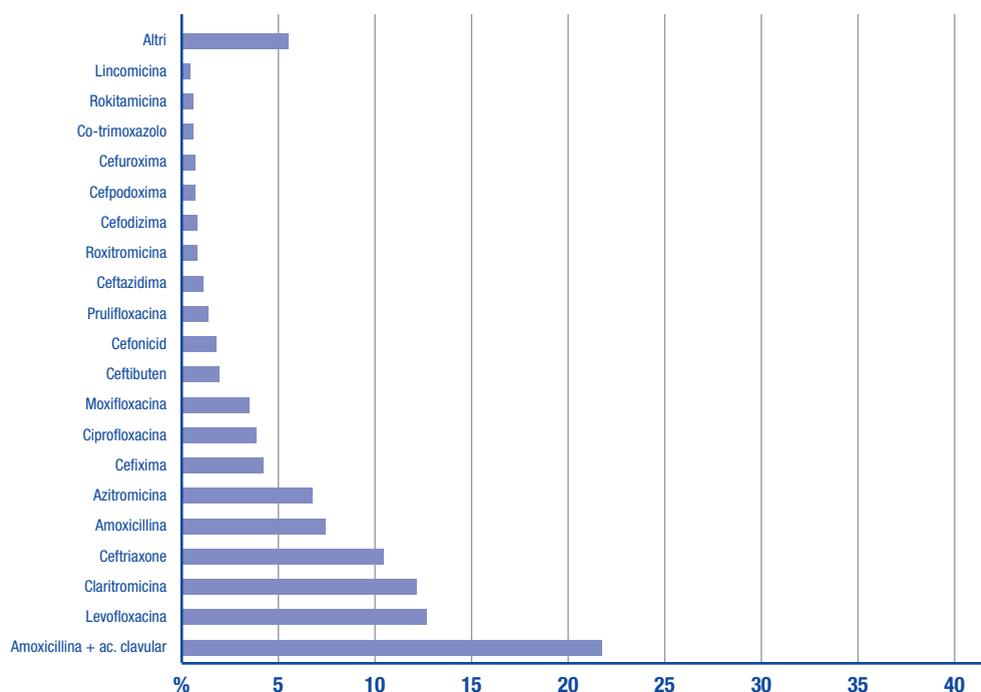
TABELLA 4.7

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la bronchite acuta: analisi per area geografica

Categorie Terapeutiche	Area Geografica				
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Isole
Associazioni di penicilline	1248 (28.0%)	931 (27.4%)	650 (21.5%)	1340 (19.1%)	484 (16.8%)
Fluorochinoloni	849 (19.1%)	735 (21.6%)	823 (27.2%)	1488 (21.2%)	651 (22.6%)
Macrolidi e Lincosamidi	1231 (27.7%)	926 (27.3%)	541 (17.9%)	1307 (18.6%)	525 (18.2%)
Cefalosporine im/ev	264 (5.9%)	125 (3.7%)	482 (15.9%)	1668 (23.7%)	671 (23.3%)
Penicilline ad ampio spettro	461 (10.4%)	299 (8.8%)	246 (8.1%)	565 (8.0%)	240 (8.3%)
Cefalosporine orali	314 (7.1%)	304 (8.9%)	238 (7.9%)	553 (7.9%)	262 (9.1%)
Sulfonamidi e trimetoprim	42 (0.9%)	35 (1.0%)	10 (0.3%)	44 (0.6%)	20 (0.7%)
Altri	43 (0.9%)	43 (1.3%)	34 (1.2%)	62 (0.9%)	24 (0.9%)

Le associazioni di penicilline sono la categoria più prescritta anche per la bronchite acuta con il 22,4% delle prescrizioni complessive, seguite dai fluorochinoloni (21,9%) e dai macrolidi (21,8%). Per questa infezione l'età influenza sensibilmente il pattern prescrittivo. Infatti, le associazioni di penicilline sono più prevalenti nella fascia 15-44 anni (27,7%), i macrolidi nella fascia 45-64 anni (23,6%), i fluorochinoloni nella fascia 65-74 anni (28,0%) e le cefalosporine iniettive negli ultra 75enni (24,5%) (Tabella 4.6). Anche il profilo prescrittivo per area geografica mostra un'ampia variabilità: mentre nel Nord sono più prescritte le associazioni di penicilline ed i macrolidi, nel Centro-sud lo sono i fluorochinoloni e le cefalosporine iniettive (Tabella 4.7). Gli antibiotici più prescritti appartengono a quattro diverse categorie terapeutiche, ovvero l'amoxicillina + acido clavulanico (22%), la levofloxacina (13,1%), la claritromicina (12,3%) ed il ceftriaxone (10,5%) (Figura 4.5). Per la bronchite acuta, nel 12,3% dei casi il medico ha utilizzato un antibiotico di seconda scelta.

FIGURA 4.5
Principali antibiotici a maggiore prescrizione (% sul totale)
nel corso del 2008 per la bronchite acuta



Ascesso dentale

TABELLA 4.8

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per l'ascesso dentale: analisi per fascia di età

Categorie Terapeutiche	Fasce d'età (anni)				Totale
	15-44	45-64	65-74	75+	
Associazioni di penicilline	2722 (43.1%)	3274 (39.6%)	1193 (37.7%)	604 (35.1%)	7793 (40.0%)
Penicilline ad ampio spettro	1730 (27.4%)	2415 (29.2%)	912 (28.8%)	560 (32.5%)	5617 (28.9%)
Macrolidi e Lincosamidi	1411 (22.3%)	1946 (23.6%)	825 (26.0%)	410 (23.8%)	4592 (23.6%)
Cefalosporine orali	209 (3.3%)	291 (3.5%)	117 (3.7%)	72 (4.2%)	689 (3.5%)
Cefalosporine im/ev	154 (2.4%)	149 (1.8%)	66 (2.1%)	29 (1.7%)	398 (2.0%)
Fluorochinoloni	74 (1.2%)	128 (1.6%)	43 (1.4%)	38 (2.2%)	283 (1.5%)
Altri	14 (0.2%)	55 (0.7%)	12 (0.4%)	10 (0.6%)	91 (0.5%)

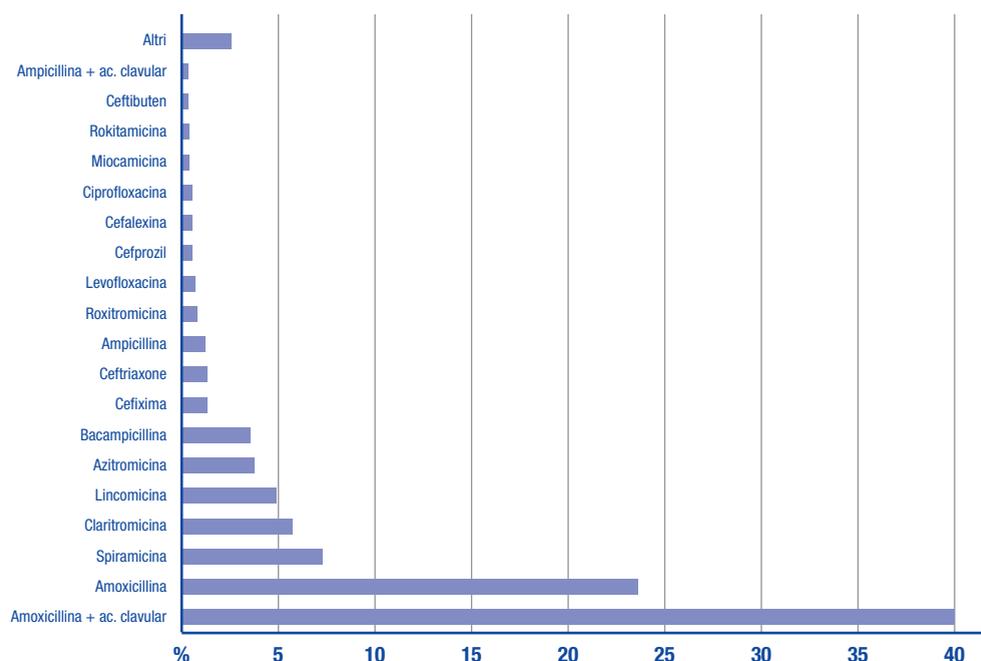
TABELLA 4.9

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per l'ascesso dentale: analisi per area geografica

Categorie Terapeutiche	Area Geografica				
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Isole
Associazioni di penicilline	1339 (45.3%)	715 (38.5%)	1173 (43.0%)	3307 (37.6%)	1259 (40.2%)
Penicilline ad ampio spettro	965 (32.6%)	578 (31.2%)	825 (30.2%)	2532 (28.8%)	717 (22.9%)
Macrolidi e Lincosamidi	468 (15.8%)	471 (25.4%)	458 (16.8%)	2261 (25.7%)	934 (29.8%)
Cefalosporine orali	83 (2.8%)	51 (2.7%)	158 (5.8%)	285 (3.2%)	112 (3.6%)
Cefalosporine im/ev	28 (0.9%)	5 (0.3%)	42 (1.5%)	256 (2.9%)	67 (2.1%)
Fluorochinoloni	49 (1.7%)	25 (1.3%)	63 (2.3%)	115 (1.3%)	31 (1.0%)
Altri	27 (0.9%)	10 (0.5%)	9 (0.3%)	35 (0.4%)	10 (0.3%)

Le categorie terapeutiche più prescritte per l'accesso dentale sono risultate le associazioni di penicilline (40%), le penicilline ad ampio spettro (28,9%) ed i macrolidi (23,6%). L'età influenza sensibilmente il pattern prescrittivo con le associazioni di penicilline che diminuiscono all'aumentare dell'età (Tabella 4.8). I macrolidi sono particolarmente prescritti nelle Isole (29,8%), nel Sud (25,7%) e nel Nord-est (25,4%); viceversa, nel Nord-ovest e nel Centro le penicilline da sole o in associazione con acido clavulanico coprono circa il 75% delle prescrizioni complessive (Tabella 4.9). E' interessante rilevare la specificità della prescrizione di spiramicina (7,3% sul totale) e lincomicina (4,9%), che risultano sostanzialmente assenti nelle altre indicazioni cliniche (Figura 4.6). Questi due antibiotici rappresentano il 16% delle prescrizioni nelle Isole. Nel 4% dei casi di accesso dentale è stato necessario utilizzare farmaci di seconda scelta.

FIGURA 4.6
Principali antibiotici a maggiore prescrizione (% sul totale)
nel corso del 2008 per l'accesso dentale



Laringotracheite acuta

TABELLA 4.10

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la laringotracheite acuta: analisi per fascia di età

Categorie Terapeutiche	Fasce d'età (anni)				
	15-44	45-64	65-74	75+	Totale
Macrolidi e Lincosamidi	2439 (33.9%)	1893 (30.3%)	697 (28.5%)	429 (25.4%)	5458 (31.1%)
Associazioni di penicilline	1974 (27.5%)	1604 (25.7%)	571 (23.4%)	388 (23.0%)	4537 (25.8%)
Penicilline ad ampio spettro	1195 (16.6%)	984 (15.8%)	390 (16.0%)	243 (14.4%)	2812 (16.0%)
Cefalosporine orali	814 (11.3%)	704 (11.3%)	262 (10.7%)	244 (14.5%)	2024 (11.5%)
Fluorochinoloni	440 (6.1%)	640 (10.3%)	330 (13.5%)	214 (12.7%)	1624 (9.2%)
Cefalosporine im/ev	163 (2.3%)	261 (4.2%)	128 (5.2%)	123 (7.3%)	675 (3.8%)
Amfenicoli	70 (1.0%)	67 (1.1%)	28 (1.1%)	15 (0.9%)	180 (1.0%)
Altri	90 (1.3%)	88 (1.4%)	39 (1.6%)	32 (1.9%)	259 (1.4%)

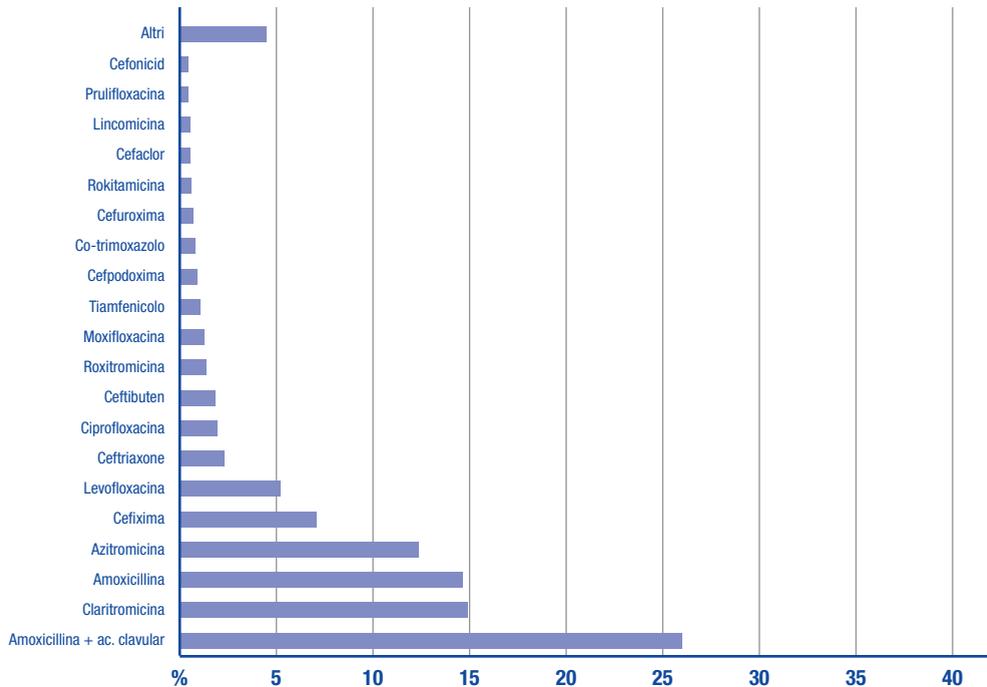
TABELLA 4.11

Principali categorie terapeutiche a maggiore prescrizione (% sul totale) nel corso del 2008 per la laringotracheite acuta: analisi per area geografica

Categorie Terapeutiche	Area Geografica				
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Isole
Macrolidi e Lincosamidi	993 (35.1%)	959 (45.4%)	1153 (32.6%)	1740 (24.7%)	613 (30.1%)
Associazioni di penicilline	845 (29.8%)	492 (23.3%)	846 (23.9%)	1929 (27.4%)	425 (20.9%)
Penicilline ad ampio spettro	348 (12.3%)	243 (11.5%)	645 (18.2%)	1348 (19.1%)	228 (11.2%)
Cefalosporine orali	271 (9.6%)	138 (6.5%)	370 (10.5%)	923 (13.1%)	322 (15.8%)
Fluorochinoloni	243 (8.6%)	162 (7.7%)	313 (8.9%)	632 (9.0%)	274 (13.5%)
Cefalosporine im/ev	46 (1.6%)	20 (0.9%)	106 (3.0%)	360 (5.1%)	143 (7.0%)
Amfenicoli	63 (2.2%)	40 (1.9%)	46 (1.3%)	20 (0.3%)	11 (0.5%)
Altri	23 (0.8%)	57 (1.6%)	57 (1.5%)	94 (1.3%)	18 (0.8%)

I macrolidi sono la categoria terapeutica maggiormente prescritta nel trattamento della laringotracheite acuta (31,1%), sebbene l'antibiotico più utilizzato risulti l'amoxicillina + acido clavulanico (25,8%) (Tabella 4.10, Figura 4.7). Il profilo prescrittivo varia sensibilmente in rapporto all'età. Infatti, nella fascia 15-44 anni macrolidi ed associazioni di penicilline coprono circa il 60% delle prescrizioni, mentre negli ultra 75enni la percentuale si riduce al 48%, in favore di cefalosporine orali (14,5%) e fluorochinoloni (12,7%) (Tabella 4.10). Anche l'area geografica influenza profondamente il pattern prescrittivo con i macrolidi che variano dal 24,7% nel Sud fino al 45,4% nel Nord-est. Inoltre, è interessante rilevare come la somma di cefalosporine (orali ed iniettive) e fluorochinoloni varia dal 15,1% sul totale delle prescrizioni del Nord-est al 36,3% nelle Isole (Tabella 4.11). Nel 6,5% dei casi di laringotracheite è stata effettuata la prescrizione di un antibiotico di seconda scelta.

FIGURA 4.7
Principali antibiotici a maggiore prescrizione (% sul totale)
nel corso del 2008 per la laringotracheite acuta



DISCUSSIONE

I risultati che emergono dalla presente analisi forniscono alcune importanti indicazioni.

Innanzitutto, le infezioni delle vie respiratorie rappresentano il gruppo diagnostico associato al maggior numero di prescrizioni di antibiotici, sebbene dall'analisi per singole infezioni la cistite risulti la prima indicazione che porta all'uso di tali farmaci. Questo dato è consistente con la letteratura, che indica nella cistite l'infezione batterica comunitaria più frequente nel sesso femminile, ed un problema rilevante anche nel sesso maschile⁽²⁾.

Inoltre, appare evidente un'ampia variabilità geografica nel pattern prescrittivo di antibiotici, particolarmente nelle infezioni delle vie respiratorie, rafforzata tra l'altro da una grande differenza tra l'Italia e gli altri paesi Europei. L'ampio utilizzo di antibiotici dipende talvolta dalla difficoltà da parte del MMG di impiegare test complementari atti a stabilire l'agente eziologico e l'origine batterica dell'infezione. Tuttavia, appare evidente come sia l'incertezza diagnostica sia le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati non siano in grado di spiegare completamente la variabilità prescrittiva osservata nelle diverse aree del paese. Viceversa, diversi studi hanno confermato che fattori legati ad indicatori di struttura, all'esperienza dei MMG, nonché alle differenze di contesto ambientale in cui si trovano ad agire i MMG rappresentano dei fattori importanti nel determinare sia la scelta di prescrivere, che quella sul tipo di antibiotico⁽³⁾. Infine, emerge evidente la varietà di antibiotici prescritti anche per la stessa indicazione clinica. Questo comportamento prescrittivo, oltre a problemi di appropriatezza legati all'uso di antibiotici ad eziologia prevalentemente virale⁽⁴⁾⁽⁵⁾, potrebbe porre problemi di resistenza batterica ad un vasto numero di molecole. Tale problema potrebbe avere un affetto, non solo sui costi a carico del SSN, ma anche per la possibile progressiva perdita di efficacia di questa categoria di farmaci.

Riferimenti Bibliografici

1. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133:128-135.
2. Stamm WE. An epidemic of urinary tract infections? *NEJM* 2001; 345: 1055.
3. Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A et al. Exploring patient and doctor-related variables associated to antibiotic prescribing for respiratory infection in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 651-7.
4. Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:509-517.
5. Gonzales R, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001;134:521-529.



Antibiotici, farmacovigilanza e resistenze batteriche

Paolo Porcelli
Antonio Cassone, Annalisa Pantosti

Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici
Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane

Segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici. Anni 2002-2008

SIGNIFICATO

L'uso dei farmaci si associa inescindibilmente al rischio di reazioni avverse/effetti indesiderati. La farmacovigilanza (FV) è l'insieme di quelle attività mirate a raccogliere tutte le informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci. La segnalazione spontanea rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le sospette reazioni avverse da farmaci (ADR – Advers Drug Reaction) e con il miglior rapporto costo/efficacia. I farmaci antibiotici rappresentano una delle categorie farmacologiche per le quali si registra un alto numero di reazioni avverse inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Nell'ambito delle differenti categorie per III livello ATC la variabilità di eventi avversi può essere molto diversa sia per frequenza sia per gravità. I farmaci antibiotici hanno consumi molto elevati e quindi il monitoraggio degli effetti indesiderati che possono indurre è una priorità di sanità pubblica. L'analisi del numero di ADR per classe terapeutica permette quindi di monitorare la sicurezza dei farmaci antibiotici.

NUMERATORE	Numero di ADR per farmaci antibiotici al III livello ATC dal 2002 al 2008	x 100
DENOMINATORE	Numero di ADR totali presente nella Rete Nazionale di FV dal 2002 al 2008	

TABELLA 5.1

Segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici totale per III livello ATC. Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Totale
J01A Tetracicline	11	7	6	5	7	22	11	69
J01B Amfenicoli	1	2	-	4	4	2	2	15
J01C Antibatterici, beta-lattamici, penicilline	311	285	245	238	269	540	506	2394
J01D Altri antibatterici beta-lattamici	211	174	145	152	168	238	225	1313
J01E Sulfamidici e trimetoprim	34	22	20	20	26	34	39	195
J01F Macrolidi e lincosamidi	156	160	113	114	99	147	142	931
J01G Antibatterici aminoglicosidici	13	10	6	5	7	10	9	60
J01M Antibatterici chinolonici	359	299	221	210	230	312	291	1922
J01R Associazioni di antibatterici	-	1	-	-	-	-	-	1
J01X Altri antibatterici	35	32	50	38	60	73	78	366
Totale	1131	992	806	786	870	1378	1303	7266
ADR Totali nella RNF	7054	6038	6673	6077	6820	9946	11665	54273
%	16,03	16,43	12,08	12,93	12,76	13,85	11,17	13,38

IL “-” INDICA CONSUMI NULLI. FONTE DEI DATI E ANNI DI RIFERIMENTO: Agenzia Italiana del Farmaco - Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anni 2002-2008

TABELLA 5.2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse dei dieci principi attivi antibiotici più segnalati.
Anni 2002-2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Totale
J01CR02 Amoxicillina e inib. enz.	147	141	142	155	158	350	330	1423
J01MA12 Levofloxacina	149	149	96	91	101	146	127	859
J01DD04 Ceftriaxone	58	64	65	82	92	153	112	626
J01CA04 Amoxicillina	83	70	58	50	73	138	116	588
J01FA09 Claritromicina	66	62	36	39	43	76	82	404
J01MA14 Moxifloxacina	96	64	45	39	53	55	52	404
J01MA02 Ciprofloxacina	61	55	48	33	41	73	79	390
J01EE01 Sulfametoxazolo e trimetoprim	33	21	18	19	26	34	35	186
J01FA15 Telitromicina	36	39	28	39	22	8	3	175
J01FA10 Azitromicina	14	17	23	18	16	42	32	162

Fonte dei dati e anni di riferimento: Agenzia Italiana del Farmaco - Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anni 2002-2008

VALIDITÀ E LIMITI

Il numero di ADR per farmaci antibiotici per III livello ATC e il numero totale di ADR dal 2002 al 2008 sono stati raccolti nella RNF dell'AIFA. La RNF è collegata alla Banca Dati Unica del Farmaco da cui attinge le informazioni relative al nome commerciale del farmaco e alla sua ATC. Sono state escluse dall'analisi le ADR provenienti dalla letteratura e/o da *case report** e le segnalazioni in cui il farmaco antibiotico, essendo stato somministrato in concomitanza ad altri farmaci, non era sospettato essere il responsabile della sospetta reazione avversa.

Le segnalazioni raccolte dalla RNF provengono da medici di medicina generale, medici ospedalieri, specialisti, pediatri di libera scelta, farmacisti e pazienti, pertanto, i dati sulle ADR, comprendendo anche le segnalazioni derivanti da consumi ospedalieri dei farmaci antibiotici, non sono direttamente confrontabili con i consumi presentati nel capitolo 1 del presente Rapporto.

Va inoltre tenuto in considerazione che a causa della sottosegnalazione o "under-reporting" le schede di sospetta reazione avversa presenti nella RNF rappresentarono sicuramente una sottostima delle ADR per i farmaci in generale e di conseguenza anche per gli antibiotici.

* *Case Report*: comunicazione sotto forma di breve lettera ad una rivista, da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un paziente.

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Nel corso del 2008 il numero totale di ADR da farmaci antibiotici (ATC J01) è stato pari a 1303 e ha costituito l'11,2% delle ADR presenti nella RNF e segnalate nello stesso anno per tutti i farmaci. Tra le segnalazioni di sospette ADR da antibiotici le categorie di 3° livello ATC per le quali si osservano maggiori segnalazioni sono la J01C (penicilline) con 506 segnalazioni, J01M (Macrolidi e lincosamidi) con 291, J01D (cefalosporine) con 225 e J01F (chinoloni) con 142. Queste categorie rappresentano rispettivamente il 38,8%, il 22,3%, il 17,3% e il 10,9% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da antibiotici.

Nel 2008 rispetto al 2007 si è osservata una leggera diminuzione del numero di ADR per farmaci antibiotici in controtendenza rispetto al numero di ADR totali per tutte le categorie di farmaci. L'andamento annuale mostra che nel 2002, primo anno di attività della RNF, sono state segnalate 1131 ADR da antibiotici; i tre anni successivi sono stati caratterizzati da decrementi, mentre a partire dal 2006 si è osservata di nuovo una crescita. La percentuale di segnalazione per farmaci antibiotici sul totale delle segnalazioni è rimasta quasi costante tra il 2004 e il 2006.

Tra il 2002 e il 2008 i principi attivi antibiotici più segnalati sono stati: l'amoxicillina, da sola e in associazione ad acido clavulanico, la levofloxacina, il ceftriaxone, la claritromicina, la ciprofloxacina, l'associazione di sulfametoxazolo e trimetoprim, la telitromicina e la azitromicina. Nessuno di questi principi attivi è attualmente inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo. Nel 2008 si è osservato un lieve aumento delle ADR solo per claritromicina e ciprofloxacina, ciascuna con sole 6 segnalazioni in più e l'associazione sulfametoxazolo e trimetoprim (+1). Interessante il calo delle ADR per telitromicina che si è registrato nel 2007 e 2008 in seguito ai provvedimenti regolatori dei primi mesi del 2007 che hanno riguardato la limitazione delle indicazioni e l'aggiunta di nuove controindicazioni .

RACCOMANDAZIONI

E' importante stimolare e sensibilizzare sempre più la collettività alla segnalazione di sospette ADR in quanto ciò consente alle autorità regolatorie una rivalutazione costante della sicurezza, indica se si rendono necessari provvedimenti e eventuali variazioni alle informazioni sul medicinale al fine di ottimizzarne l'uso. Le ADR ricevute dalla RNF sono, infatti, inserite dalle ditte titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci nei rapporti periodici sulla sicurezza (PSUR) che devono essere presentati periodicamente alle autorità regolatorie. Le ADR rappresentano, quindi, il "mattoncino" degli PSUR che riportano tutte le informazioni di sicurezza raccolte in un dato periodo e le mettono in relazione all'esposizione dei pazienti al farmaco.

Severità delle sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici analizzata per III livello ATC e per fasce d'età. Anni 2002-2008

SIGNIFICATO

Il monitoraggio della segnalazione di ADR in rapporto alla gravità e per fasce di età permette di raccogliere informazioni essenziali rispetto a reazioni avverse che potrebbero non essere evidenziate durante gli studi clinici preautorizzativi. Il grado di severità di una ADR non è soggettivo. La normativa vigente (D.Lvo 219/2006) definisce come reazione avversa grave “la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita”. Inoltre, gli studi clinici pre-marketing raramente identificano o definiscono la frequenza di tutte le reazioni avverse serie, al punto tale che i farmaci autorizzati che hanno presentato gravi reazioni avverse non ben identificate prima della loro immissione in commercio sono in media quasi la metà.

L'analisi delle ADR rispetto alle fasce di età permette inoltre di monitorare la frequenza di reazione avverse anche nelle categorie più a rischio, quali i pazienti pediatrici e quelli anziani. Nel 2006, ad esempio, veniva stimato che in Italia erano oltre 15 i principi attivi utilizzati da più di 100.000 bambini di età inferiore ai 14 anni e per diversi antibiotici il livello d'uso era superiore a 500.000 bambini.

VALIDITÀ E LIMITI

L'interpretazione delle segnalazioni spontanee non è di facile lettura poiché è una stima del tasso di segnalazione e non del tasso di incidenza della reazione. Il tasso di segnalazione è inoltre influenzato da molti fattori esterni, quali:

- il volume di vendita e la gravità dell'evento
- le segnalazioni sollecitate da eventi
- le azioni regolatorie, l'attenzione dei media, etc.

Le sospette ADR provenienti dalla letteratura e/o da *case report* e quelle in cui il farmaco era stato somministrato in concomitanza ad altri farmaci ma non era ritenuto essere il farmaco sospetto, sono state escluse dall'analisi. La normativa vigente, a differenza della precedente (D.L.vo 44/1997) limita l'obbligo di segnalazione alle sole sospette ADR gravi o inattese e a tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo.

Le ADR gravi vengono trasferite automaticamente nel database europeo di Eudragilance a cui accedono le autorità regolatorie europee. Con cadenza trimestrale tutte le segnalazioni indipendentemente dalla gravità, vengono trasmesse al database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO Collaborating Center Uppsala).

Non sempre è stato possibile stabilire un nesso di casualità per ogni singola segnalazione ed è stato effettuato un esame generale sul principio attivo rappor-

tandolo con segnalazioni nazionali e internazionali, consultando specifiche banche dati di carattere biomedico e confrontandole con altre molecole appartenenti alla stessa classe ATC. Inoltre negli ultimi anni, in seguito all'aumento del numero di segnalazioni presenti nella RNF, la ricerca di una incidenza diversa da quanto atteso è stata effettuata attraverso l'analisi quantitativa del segnale, con il metodo più diffuso per banche dati di medie dimensioni che è il Proportional Reporting Ratio (PRR o il Reporting Odds Ratio).

TABELLA 5.3

Severità delle sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici analizzata per III livello ATC. Anni 2002-2008

	Grave	Decesso	Non Grave	Non Definito	Totale
J01A Tetracicline	19	-	40	10	69
J01B Amfenicoli	4	-	9	2	15
J01C Antibatterici, beta-lattamici, penicilline	870	11	1248	265	2394
J01D Altri antibatterici beta-lattamici	642	30	498	143	1313
J01E Sulfamidici e trimetoprim	77	-	93	25	195
J01F Macrolidi e lincosamidi	245	7	506	173	931
J01G Antibatterici aminoglicosidici	27	2	23	8	60
J01M Antibatterici chinolonici	629	13	943	337	1922
J01R Associazioni di antibatterici	-	-	-	1	1
J01X Altri antibatterici	150	4	188	24	366
Totale	2663	67	3548	988	7266

IL “-“ INDICA CONSUMI NULLI. FONTE DEI DATI E ANNI DI RIFERIMENTO: Agenzia Italiana del Farmaco - Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anni 2002-2008

TABELLA 5.4

Severità delle sospette reazioni avverse dei 6 p.a. antibiotici più segnalati. Anni 2002-2008

	Grave	Decesso	Non Grave	Non Definito	Totale
J01CR02 Amoxicillina e inib. enz.	501	8	783	131	1.423
J01MA12 Levofloxacina	289	5	408	157	859
J01DD04 Ceftriaxone	352	22	207	45	626
J01CA04 Amoxicillina	189	1	326	72	588
J01FA09 Claritromicina	112	6	223	63	404
J01MA14 Moxifloxacina	123	2	190	89	404

FONTE DEI DATI E ANNI DI RIFERIMENTO: Agenzia Italiana del Farmaco - Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anni 2002-2008

TABELLA 5.5

Severità delle sospette reazioni avverse da farmaci antibiotici per fasce d'età e per 3° livello ATC. Anni 2002-2008

	meno di 1 mese		da 1 mese a meno di 2 anni		da 2 a 11 anni		da 12 a 17 anni		da 18 a 64 anni		da 65 anni		Totale	
	decessi	gravi	decessi	gravi	decessi	gravi	decessi	gravi	decessi	gravi	decessi	gravi	decessi	gravi
J01A Tetracicline								2		14		3		19
J01B Amfenicoli								1		2		1		4
J01C Antibatterici, beta-lattamici, penicilline		2		23		42		40	6	534	5	229	11	870
J01D Altri antibatterici beta-lattamici		1	1	15	3	72		21	13	271	13	261	39	632
J01E Sulfamidici e trimetoprim						5		1		44		27		77
J01F Macrolidi e lincosamidi				4		17	1	14	3	139	3	71	7	245
J01G Antibatterici aminoglicosidici		1								13	2	13	2	27
J01M Antibatterici chinolonici		1		1		1		7	5	262	8	356	13	628
J01R Associazioni di antibatterici				2		5		1	1	67	3	75	4	150
J01X Altri antibatterici														
Totale		5	1	45	3	142	1	87	28	1346	34	1036	76	2652

FONTI DEI DATI E ANNI DI RIFERIMENTO: Agenzia Italiana del Farmaco - Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anni 2002-2008

DESCRIZIONE DEI RISULTATI

Dal 2002 al 2008 sono state segnalate, e quindi inserite nella RNF, 7266 segnalazioni di sospette ADR da farmaci antibiotici. Tra queste ADR, relativamente alla severità, il maggior numero è rappresentato da ADR di grado non grave (3548), seguite da ADR gravi (2663) e da ADR non definite (988); il numero di decessi è stato pari a 67. Il maggior numero di ADR gravi, pari a 870 e corrispondenti al 32,7% del totale delle gravi per tutti i farmaci, è stato segnalato in seguito alla somministrazione di antibatterici beta-lattamici e penicilline. Seguono gli altri beta-lattamici con il 24,1%, i chinolonici con il 23,6%, i macrolidi e le lincosamidi con il 9,2%. Il maggior numero di sospette ADR (30) che hanno avuto esito fatale si è registrato con la somministrazione degli altri antibatterici beta-lattamici (J01D). Queste ultime sospette ADR rappresentano il 44,8% di tutti i decessi da antibiotici verificatisi tra il 2002 e il 2008 e sono seguiti dai 13 decessi da chinolonici (19,4%) e dagli 11 da antibiotici beta lattamici e penicilline (16,4%). Nel dettaglio, il maggior numero di decessi è stato quello in cui il principio attivo sospetto è il ceftriaxone e le reazioni avverse sono in prevalenza shock anafilattico, seguite da sindrome di Lyell, reazione di Stevens Johnson, epatite, necrosi cutanea e colite pseudomembranosa. I cinque principi attivi antibiotici più segnalati sono: amoxicillina e inibitori enzimatici, levofloxacina, ceftriaxone, amoxicillina, e con lo

stesso numero di segnalazioni claritromicina e moxifloxacina. Tra questi il maggior numero di sospette ADR gravi in ordine decrescente si è verificato con amoxicillina e inibitori enzimatici, ceftriaxone e levofloxacina. Come prevedibile, poco più della metà del totale delle reazioni gravi ha interessato la fascia d'età tra i 18 e i 64 anni (50,8%), seguito dal 39,1% per la fascia sopra i 65 anni. Relativamente ai decessi le due fasce si invertono con 34 decessi per la fascia sopra i 65 anni e 28 per la fascia d'età tra i 18 e i 64 anni. Nel complesso la popolazione pediatrica (dalla nascita ai 17 anni) ha registrato 279 segnalazioni di sospette ADR gravi, pari al 10,5% del totale delle gravi con la più alta concentrazione, pari al 5,3%, nella fascia d'età tra i 2 e gli 11 anni. Nel 2008 le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi verificatesi in età pediatrica con la somministrazione di antibiotici si sono verificate principalmente con l'amoxicillina sodica/potassio clavulanato, l'amoxicillina e la claritromicina nella fascia d'età che va dalla nascita ai 17 anni, il cefacloro dalla nascita agli 11 anni, il ceftriaxone e l'azitromicina tra i 2 e gli 11 anni e la ciprofloxacina dai 12 ai 17 anni. Tutte queste segnalazioni, giunte alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state valutate e validate in base alla gravità, all'esito, alla prevedibilità della reazione stessa (reazione prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e in letteratura), alla possibilità di interazione con altri farmaci o a concomitanti condizioni patologiche.

RACCOMANDAZIONI

La farmacovigilanza è un'attività ad alto contenuto tecnico-scientifico che si basa sulla sistematica raccolta ed analisi di un insieme molto articolato di informazioni da cui si generano allarmi che portano alla valutazione del rischio che essi stessi di conseguenza hanno generato. La farmacovigilanza e insieme alla farmacoepidemiologia è utile e indispensabile per monitorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici. Qualora siano evidenziati segnali di attenzione, vengono attivate le procedure regolatorie nazionali e, se necessario, internazionali finalizzate ad una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco antibiotico ed alla successiva adozione di misure cautelative. Tali procedure variano, a seconda della natura del problema e vanno da modifiche parziali degli stampati del prodotto con l'inserimento di nuove informazioni (controindicazioni, restrizioni delle indicazioni, ecc) fino ad arrivare a provvedimenti più drastici quali la sospensione o la revoca delle autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Pertanto è facilmente intuibile che la comprensione dei dati di farmacovigilanza, relativamente agli antibiotici, tra i vari attori del sistema salute è determinante per garantire la sicurezza del paziente. Negli ultimi anni le attività di farmacovigilanza sono di gran lunga migliorate con un aumento del numero di segnalazioni, un aumento del numero di segnalatori (in particolare farmacisti ed infermieri) e una migliore qualità dei dati forniti. Nonostante ciò tutti gli operatori sanitari e i cittadini devono essere sempre più educati e sensibilizzati sulla necessità di segnalare le sospette reazioni avverse che si osservano con l'utilizzo degli

antibiotici e di tutti i farmaci in generale. Inoltre un sistema di farmacovigilanza spontanea si può definire affidabile, nella generazione di allarmi attendibili, quando produce un tasso annuale di circa 300 segnalazioni per milione di abitante, provenienti da almeno il 10% dei potenziali segnalatori (medici e farmacisti) e riportanti almeno il 30% di segnalazioni di reazioni gravi (Gold Standard OMS). Siamo ancora lontani da questo standard che sarà possibile raggiungere solo se operatori sanitari e cittadini diventeranno consapevoli che il loro contributo è fondamentale per acquisire nuove conoscenze sul profilo di tollerabilità dei farmaci.

Resistenze batteriche

Gli antibiotici sono farmaci preziosi: non soltanto hanno contribuito ad allontanare lo spettro delle storiche “pestilenze” ma hanno anche permesso lo sviluppo della medicina moderna e delle tecnologie mediche più avanzate. Purtroppo l'emergere ed il diffondersi del fenomeno dell'antibiotico-resistenza rischia di mettere a repentaglio l'efficacia di questi farmaci e di far tornare la medicina indietro di più di mezzo secolo, quando una infezione poteva significare una condanna a morte. Negli ultimi venti anni, alcune infezioni non sono più trattabili con l'antibiotico considerato classicamente di prima scelta, come ad esempio la penicillina per le infezioni da pneumococco, e questo ha avuto un grande impatto sulle scelte terapeutiche, soprattutto in caso di terapia empirica: oggi è spesso necessario utilizzare antibiotici più nuovi e meno mirati, con costi maggiori ed anche maggior rischio di antibiotico-resistenza.

L'antibiotico-resistenza è la conseguenza diretta dell'uso di antibiotici -sia esso appropriato oppure no- e questo uso è enormemente cresciuto negli ultimi anni sia in medicina umana che in medicina veterinaria. I batteri sono organismi estremamente versatili: alcune specie sono intrinsecamente resistenti a molti antibiotici mentre altre possono facilmente mutare oppure acquisire da altre specie batteriche i tratti genetici che li rendono resistenti. Gli antibiotici selezionano i batteri resistenti che possono sopravvivere alla loro azione, che sono presenti nel sito d'infezione e/o nella flora batterica del soggetto trattato favorendo la loro proliferazione e la loro trasmissione anche a soggetti che non hanno fatto uso di antibiotici. L'emergenza e la diffusione dell'antibiotico-resistenza è biologicamente l'esempio più eclatante di come operi la selezione darwiniana, della sua efficienza e delle sue conseguenze in termini concreti e temporalmente misurabili nell'arco di pochi anni.

Sulla base di quanto sopra, rimane sempre più importante contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, ed una prima modalità per contrastarlo è conoscerlo, monitorandone l'entità e la sua distribuzione sia a livello locale che a livello nazionale e sovranazionale. Dal 1999 il progetto EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System) sorveglia la situazione dell'antibiotico-resistenza in Europa, fornendo dati continuativi e comparabili sull'antibiotico-resistenza di alcune specie batteriche responsabili di infezioni batteriemie/sepsi e meningiti in ambiente ospedaliero e/o in comunità. I dati dell'EARSS hanno dimostrato che l'antibiotico-resistenza è un problema che riguarda tutti i paesi europei, seppure con diverso grado⁽¹⁾. Per la maggior parte delle specie batteriche considerate esiste un gradiente Nord-Sud, con basse percentuali di resistenza nei paesi scandinavi e del Nord Europa e percentuali elevate nel Sud dell'Europa, gradiente che è parallelo all'analogo gradiente del consumo di antibiotici⁽²⁾. L'Italia si colloca tra i paesi con più alta antibiotico-resistenza, anche se la situazione non è uniforme nel paese sia per quel che riguarda il consumo di antibiotici, che l'antibiotico-resistenza: anche in Italia esiste un gradiente Nord-Sud⁽³⁾. Nel nostro paese la proporzione di *Staphylo-*

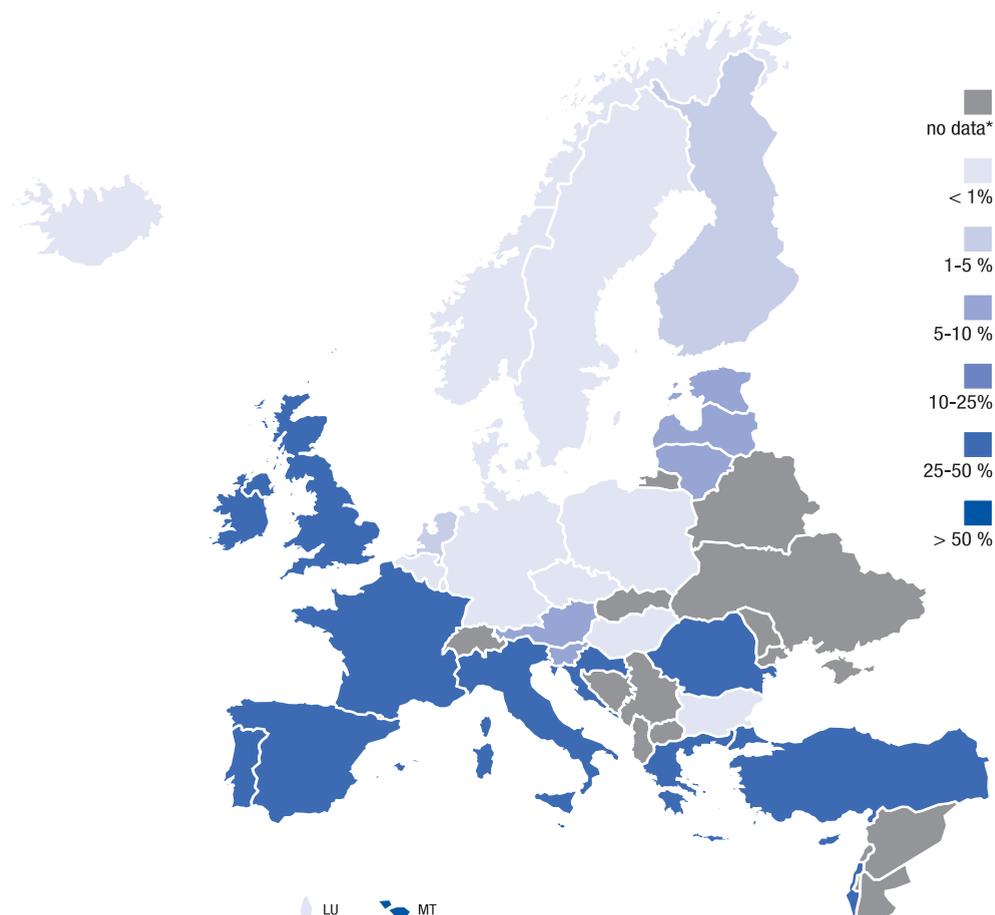
coccus aureus meticillino-resistente (MRSA) (30-40%) è tra le più alte in Europa (Figura 1).

In Italia ceppi MRSA sono emersi in modo esplosivo negli anni '70 ben prima che in paesi quali Stati Uniti e Gran Bretagna e da allora sono presenti endemicamente in molti ospedali. Riguardo *Streptococcus pneumoniae*, in Italia è estremamente alta la resistenza ai macrolidi (31%), per la quale l'Italia è seconda solo alla Francia, mentre è moderata la resistenza alla penicillina (10%). Un altro aspetto preoccupante riguarda gli enterobatteri: i dati EARSS hanno mostrato l'aumento continuo ed inesorabile dell'antibiotico-resistenza nei ceppi di *Escherichia coli* e di *Klebsiella pneumoniae* come un fenomeno che riguarda tutta l'Europa. La velocità con la quale è aumentata la resistenza ai fluorochinoloni in *E. coli* non è stata notata per nessun'altra combinazione patogeno/antibiotico tra quelle sorvegliate dall'EARSS. In Italia la resistenza verso i fluorochinoloni in *E. coli* è 32%, il valore più alto tra i paesi europei dopo Turchia, Cipro, Malta e Bulgaria.

Uno studio recente ha cercato di valutare il "costo" dell'antibiotico-resistenza in termini di mortalità attribuibile e costi economici⁽⁴⁾. Prendendo in considerazione solamente 6 patogeni antibiotico-resistenti considerati nella sorveglianza EARSS (MRSA, *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente, *S. pneumoniae* resistente alla penicillina, *E. coli* e *K. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di 3a generazione e *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemici) è stato stimato che ogni anno questi siano causa di 386.000 casi di infezioni antibiotico-resistenti nei paesi dell'Unione Europea, con 25.000 decessi mentre i costi per ospedalizzazione, trattamenti ambulatoriali e perdita di produttività superano 1,5 miliardi di Euro. Questi numeri impressionanti (il numero delle morti è pari a più della metà di quelle per incidenti stradali nell'Unione Europea) rappresentano un'evidente sottostima dei costi dell'antibiotico-resistenza, soprattutto in paesi come l'Italia in cui il problema si estende a numerose altre specie batteriche, come, ad esempio stafilococchi coagulasi-negativi, tra le prime cause di sepsi nei pazienti ospedalizzati e *Acinetobacter baumannii* resistente a praticamente tutti gli antibiotici disponibili, che si sta diffondendo in maniera epidemica nei reparti di terapia intensiva⁽⁵⁾. La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza è un punto cardine nella politica di controllo del fenomeno, ma non può essere fine a se stessa. I dati di sorveglianza servono a supportare provvedimenti idonei e a valutarne l'efficacia. Solo se la sorveglianza è affiancata da campagne mirate a cambiare le attitudini e le abitudini della popolazione e della classe medica c'è la speranza che si potrà documentare anche nel nostro paese un'inversione di tendenza, perchè farmaci come gli antibiotici siano fruibili anche dalle generazioni future.

FIGURA 5.1

Proporzione di MRSA isolati da batteriemie/sepsi nei vari paesi di Europa.
Dati EARSS ⁽¹⁾



Riferimenti Bibliografici

1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2007. Scaricabile da: <http://www.earss.rivm.nl>.
2. Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722-1730.
3. Boccia D, Spila Alegiani S, Pantosti A, Moro M L, Traversa G. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 60: 115-119.
4. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi D, Marchese A, Spanu T, Pantosti A, Monaco M, Rezza G, Cassone A, Garaci E; CIGAR (Gruppo Cooperativo Infezioni Gravi ed Antibiotico Resistenza). Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nation wide study in the hospital setting. *J Chemother.* 2006;18:589-602.
5. The bacterial challenge: time to react. Technical Report ECDC/EMA. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 2009. Scaricabile da: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.



Alcune prospettive regionali

L'esperienza dell'Emilia-Romagna

PROBA - PROGETTO BAMBINI ED ANTIBIOTICI

Maria Luisa Moro, Massimiliano Marchi, Carlo Gagliotti, Simona Di Mario
Davide Resi, Rossella Buttazzi

Area Rischio Infettivo Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna

LE MOTIVAZIONI

I bambini sono il gruppo di popolazione più esposto agli antibiotici. Ciò è dovuto all'elevata frequenza di comuni infezioni delle alte vie respiratorie nei primi anni di vita, conseguenza anche dell'aumentato ricorso a strutture di accoglimento diurno (nidi, scuole materne), ove queste infezioni si trasmettono facilmente. Le infezioni delle alte vie respiratorie, pur essendo spesso causate da virus, vengono trattate di sovente con antibiotici; l'elevato utilizzo di antibiotici ha come conseguenza la diffusione di resistenze batteriche, che sono più frequenti nella popolazione pediatrica che non nella popolazione adulta.

GLI OBIETTIVI DEL PROGETTO BAMBINI E ANTIBIOTICI - PROBA

Gli obiettivi del Progetto Bambini e Antibiotici - ProBA

Obiettivo generale del progetto è stato quello di favorire l'uso appropriato di antibiotici e contenere il fenomeno delle resistenze batteriche attraverso:

- l'istituzione di sistemi regionali di sorveglianza delle resistenze e di monitoraggio dell'uso di antibiotici in età pediatrica, utili a monitorare il fenomeno, ad aumentare la percezione della rilevanza del problema, alla informazione/formazione;
- una migliore comprensione delle dinamiche prescrittive, attraverso una indagine mirata a individuare i principali determinanti delle prescrizioni non appropriate nel contesto regionale;
- l'attivazione di interventi per ridurre le prescrizioni non appropriate, mirati a modificare i fattori identificati come più rilevanti nella fase precedente.

ARTICOLAZIONE DEL PROGETTO PROBA E RISULTATI

MONITORAGGIO DI PRESCRIZIONI E RESISTENZE A LIVELLO REGIONALE

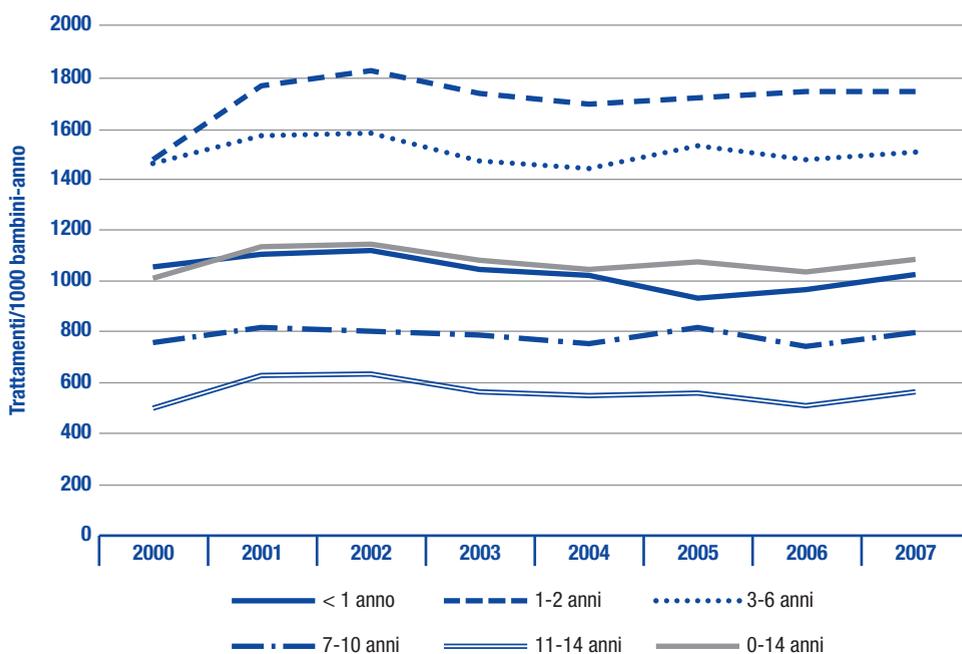
Le prescrizioni antibiotiche in età pediatrica sono state monitorate, a partire dal 2000, sulla base dei dati rilevati nell'ambito del sistema regionale dell'Assistenza Farmaceutica Territoriale. I dati sulle resistenze antibiotiche sono stati invece ottenuti attraverso un innovativo sistema regionale di sorveglianza, basato sulla trasmissione, da parte di tutti i laboratori di presidi ospedalieri pubblici ad elevato volume di attività, con periodicità semestrale alla regione dei dati relativi agli esami colturali eseguiti ed ai risultati dei saggi di antibiotico resistenza.

I rapporti predisposti annualmente⁽¹⁾ hanno evidenziato:

- tassi di prescrizioni in età pediatrica molto elevati ed un trend caratterizzato da un picco del tasso di trattamento negli anni 2001-2002, con successivi livelli di utilizzo costanti dal 2003 (Figura 6.1);
- l'utilizzo preferenziale di penicilline associate ad inibitore, cefalosporine, macrolidi e penicilline ad ampio spettro (34%, 23%, 20% e 20% rispettivamente di tutte le prescrizioni), con una tendenza al progressivo incremento dei trattamenti che includono penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi.
- Una frequenza elevata di resistenza alla eritromicina in *Streptococcus pneumoniae* (43%) e *Streptococcus pyogenes* (24%) isolati da colture del tratto respiratorio di bambini, e una prevalenza di media entità di *Streptococcus pneumoniae* non suscettibile alla penicillina (10%, con resistenza di livello elevato intorno al 3%).

FIGURA 6.1

Tasso di trattamenti/1000 bambini-anno in Emilia-Romagna per classe d'età.
Anni 2000-2007



INDAGINE REGIONALE SUI DETERMINANTI DELLE PRESCRIZIONI ANTIBIOTICHE

Per indagare i determinanti delle prescrizioni antibiotiche in età pediatrica, è stata condotta nel 2003, con la collaborazione di un gruppo regionale di pediatri rappresentanti di tutte le Aziende Sanitarie della regione e delle principali associazione scientifiche e professionali, una indagine regionale in

due fasi sulle modalità prescrittive degli antibiotici per le infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica. Nella prima fase sono state esplorate le conoscenze e le attitudini, percezioni e pratiche riferite, mediante questionari distribuiti a tutti i pediatri di famiglia e ospedalieri della regione e a un campione di genitori presso i Centri vaccinali. Nella seconda fase sono state invece esplorate le pratiche attuali in caso di infezioni delle alte vie respiratorie in un campione causale stratificato di visite, presso gli ambulatori dei pediatri di famiglia e in ospedale; in un sotto-campione di visite, sono state esplorate le aspettative dei genitori attraverso interviste prima e dopo la visita del bambino.

Questa indagine⁽²⁾ ha evidenziato come i determinanti della prescrizione antibiotica fossero sovrapponibili a quanto già pubblicato nella letteratura internazionale ed ha confermato la natura multifattoriale del problema.

In particolare, ha messo in evidenza come il consumo inappropriato di antibiotici fosse influenzato dai seguenti fattori in particolare:

- l'incertezza diagnostica, indicata dalla maggior parte dei pediatri come il fattore più importante nel determinare la prescrizione antibiotica: l'incertezza di una eziologia virale, il timore di una successiva complicanza batterica o di un contrasto con la famiglia, ha implicazioni più temibili di un rischio potenziale dovuto alla somministrazione impropria di antibiotici;
- la difficoltà della comunicazione pediatra-genitore: i pediatri non riferiscono l'attesa da parte dei genitori di antibiotici come un fattore che considerano importante, ma nella pratica prescrittiva tale percezione è risultata essere il secondo fattore più fortemente associato alla prescrizione, secondo solo alla presenza di otorrea;
- la mancanza di informazioni da parte dei genitori sulla storia naturale delle infezioni delle alte vie respiratorie e la tendenza a recarsi dal pediatra anche per infezioni molto modeste (il 48% dei bambini in ambulatorio presentava solo una sintomatologia da malattia da raffreddamento).

GLI INTERVENTI PER FAVORIRE L'USO APPROPRIATO DI ANTIBIOTICI

Gli interventi sono stati mirati ad affrontare e risolvere i fattori identificati come determinanti principali dell'uso inappropriato di antibiotici. In particolare è stato fatto quanto segue⁽³⁾:

- Predisposizione di pagine web dedicate al progetto sul sito dell'Agenzia Regionale.
- Formulazione nel 2007 di raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie.
- Preparazione, con il panel regionale dei pediatri, di un modulo formativo sulle pratiche assistenziali discusse nelle linee guida e conduzione nel 2008 dei moduli formativi in ciascuna Azienda da parte di un piccolo gruppo di pediatri formati a livello regionale.

- Predisposizione di materiale informativo (opuscoli da consegnare ai genitori per il tramite del pediatra, poster da esporre negli ambulatori dei pediatri, videopillola), per promuovere una maggiore autonomia gestionale dei genitori nelle infezioni respiratorie virali e quindi una minore prescrizione.
- Fornitura gratuita da parte delle Aziende USL ai pediatri di famiglia di un numero definito di test rapidi per la diagnosi di faringite streptococcica, secondo obiettivi di appropriatezza d'uso concordati, come parte dell'accordo regionale con i pediatri di libera scelta, sottoscritto a dicembre 2008.

L'impatto del programma di intervento è in fase di valutazione: l'andamento delle prescrizioni di antibiotici in età pediatrica e delle antibiotico resistenze in questa fascia di età verrà valutato sulla base dei sistemi regionali di sorveglianza specifici.

Riferimenti Bibliografici

1. Gagliotti C., Buttazzi R., Moro M.L. Uso di antibiotici sistemici e resistenze antibiotiche nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna. Rapporto 2007. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/gr_ric/pr_antibres/stpr_sorve_usoantib/lr_uso_antibped/pubblicazioni/antibiotici_pediatria_2007/link/antibiotici_in_pediatria_2007.pdf
2. Moro Maria Luisa, Marchi M, Gagliotti C., Di Mario S, Resi D, Progetto Bambini e Antibiotici Regional Group [ProBA] Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. BMC Pediatrics 2009, 9:69
3. http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/aree/rischio_inf/proba/index.htm

L'esperienza del Friuli Venezia Giulia

POLITICHE REGIONALI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI E PER IL BUON USO DEGLI ANTIBIOTICI – FRIULI VENEZIA GIULIA

Giorgio Simon, Barbara Lavia, David Turello

Agenzia Regionale della sanità - FVG

Sul tema delle politiche dagli antibiotici e della gestione delle infezioni la Regione Friuli Venezia Giulia ha lavorato su più fronti.

- Lo sviluppo di un sistema di sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico che ormai ha superato i dieci anni nel quale sono stati monitorati non solo i dati di incidenza delle infezioni dei principali interventi ma anche una serie di indicatori di appropriatezza. Tra questi è stata inclusa la rispondenza della profilassi antimicrobica attuata rispetto a linee guida regionali precedentemente elaborate.
- L'istituzione di un sistema di sorveglianza delle infezioni polmonari nei pazienti ventilati. In tutte le terapie intensive/rianimazioni della regione è stato attivato un sistema di sorveglianza e di rilevazione delle infezioni. Il sistema di sorveglianza ha confrontato i tassi di incidenza, le tipologie di microrganismo e i tassi di incidenza rapportati al rischio (tipologia di pazienti, durata di esposizione, ecc.).
- La messa a punto e la diffusione di un registro regionale delle resistenze batteriche. Il registro parte dai dati immessi nei sistemi di microbiologia di tutti gli ospedali della regione e rappresenta per germe, per tipologia di reparto e per sede i dati di resistenza. Il sistema è stato costruito con un software interattivo che permette l'interrogazione presso ogni sede sulla base di problemi o di germi.
- L'avvio e il consolidamento del programma OMS "Clean care i safe care" che prevede un approccio integrato per migliorare l'aderenza alle raccomandazione sulla pratica del lavaggio delle mani quale strumento principe per la riduzione delle infezioni nelle strutture sanitarie. Uno dei molteplici aspetti rilevati è stata l'aderenza del personale sanitario alle raccomandazioni sul lavaggio delle mani prima e dopo gli interventi formativi "sul campo".

I dettagli dei singoli progetti sono disponibili presso il sito: www.sanita.fvg.it

L'esperienza della Puglia

LA PRESCRIZIONE RAGIONATA DEGLI ANTIMICROBICI: INDIRIZZI DI INTERVENTO

Luigi Santoiemma

In Puglia i dati della prescrizione di antimicrobici negli ultimi tre anni hanno mostrato un differenziale costantemente positivo rispetto al dato nazionale sia in termini di spesa pro-capite che di DDD, ovvero si prescrivono sia più antibiotici che antibiotici più costosi rispetto alla media italiana.

Appare ancora massiccia la prescrizione di antibiotici iniettabili rispetto a quelli orali con un uso forse inadeguato di molecole riservate all'ambito ospedaliero. La prescrizione di alcune molecole suscettibili di potenziali pericolose interazioni con altri farmaci dovrebbe essere riconsiderata con maggiore attenzione.

INTERVENTI

Sono stati individuati diversi interventi, indirizzati a soggetti diversi:

- Aziende Sanitarie e Distretti Socio-Sanitari,
- Operatori medici (Medici di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta, Specialisti Ambulatoriali, Medici Ospedalieri)
- Utenti

Gli interventi possibili si presentano diversificati non solo per i destinatari ai quali si rivolgono ma anche nei tempi attuativi. E' evidente che interventi di tipo formativo richiedono tempi più lunghi, verifiche intermedie e a distanza, mentre interventi realizzabili in tempi più brevi potranno essere individuati, ad esempio, in progetti-obiettivo da concordare con i diversi operatori.

AZIENDE SANITARIE E DISTRETTI

- a) Condivisione e discussione dei dati disponibili a livello aziendale e distrettuale riguardanti la prescrizione di antimicrobici in Puglia con le direzioni aziendali, direzioni sanitarie, direzioni distrettuali, farmacisti di aziende sanitarie (es. Conferenza Regionale sul tema, incontri con gruppi di lavoro individuati a livello aziendale, etc). Questo è un momento fondamentale perché appare difficile elaborare delle strategie efficaci di intervento senza una adeguata conoscenza dei problemi collegati alla prescrizione di antimicrobici e delle realtà locali inerenti la prescrizione di antimicrobici.
- b) Promozione di attività formative centrate su argomenti inerenti la corretta prescrizione degli antibiotici, da realizzare a livello aziendale e distrettuale, con particolare riguardo a Epidemiologia, Microbiologia, Farmacologia, Sicurezza degli Antibiotici.
- c) Promozione di Progetti Obiettivo, da attuare a livello aziendale e orientati alla razionalizzazione della prescrizione di antibiotici.

- d) Individuazione di momenti di verifica degli interventi attuati, con monitoraggio della spesa per antimicrobici, da rivalutare anno per anno.

MEDICINA DEL TERRITORIO (MMG E PLS) E OSPEDALIERA

- a) Inserimento degli argomenti inerenti il corretto uso degli antibiotici (in base alle loro caratteristiche farmacologiche e agli spettri di attività) e le problematiche relative al fenomeno delle resistenze tra quelli proposti dalla Regione Puglia per la formazione obbligatoria destinata alla Medicina territoriale e ospedaliera.
- b) Incentivazione alla partecipazione a Progetti Obiettivo aziendali orientati alla razionalizzazione della spesa per antimicrobici
- c) Realizzazione di una newsletter, inviata con cadenza periodica ai medici della regione Puglia, su tematiche inerenti la corretta prescrizione dei farmaci, la loro sicurezza, la rilettura critica delle note AIFA, etc.

UTENZA

- a) Realizzazione di campagne di informazione all'uso corretto degli antibiotici, da realizzare con la collaborazione di Associazioni Civiche e di categoria, sindacati medici, società scientifiche (distribuzione e affissione di materiale informativo in farmacie, studi medici, ospedali, ambulatori, etc.)

AZIENDE FARMACEUTICHE

- a) Definizione di criteri di partnership di aziende farmaceutiche nella attuazione di eventi formativi mirati sul tema, convegni, progetti territoriali (pool aziendali invece di singoli sponsor, supporto della rete di informatori scientifici, know how aziendale nella fase di organizzazione degli eventi, etc.) con la creazione di un gruppo di lavoro, all'interno della Commissione per l'Appropriatezza Prescrittiva, con la partecipazione di rappresentanti delle Aziende Farmaceutiche.

L'esperienza della Puglia

ANTIBIOTICI SI, MA CON CAUTELA

Dott. Pietro Leoci

La Regione Puglia è tra le prime regioni ad essersi dotata di una Commissione Regionale per il Controllo della Appropriatezza Prescrittiva, istituita nel 2005 .

Organizzare una informazione indipendente e di facile comprensione per il cittadino, finalizzata all'uso appropriato di farmaci è stato uno degli obiettivi che la commissione si è proposta. Per conseguire tale obiettivo e rendere contemporaneamente il cittadino consapevole del proprio stato di salute e delle conseguenze derivate dall'assunzione indiscriminata e autonoma di farmaci è indispensabile il coinvolgimento dei medici di famiglia.

Gli antibiotici sono da sempre i farmaci che destano maggiore attenzione dal cui uso inappropriato derivano resistenze antibiotiche ormai sempre più frequenti. Tra le iniziative Regionali per l'uso appropriato degli antibiotici, largo consenso ha avuta la campagna informativa per "L'uso appropriato dei farmaci in periodo di Epidemia Influenzale", fortemente voluta dalla "Commissione Regionale per il Controllo dell'Appropriatezza Prescrittiva" in collaborazione con l'Agenzia Regionale Sanitaria , al terzo anno di promozione attiva dal 2007.

La Campagna Informativa è stata attuata attraverso la pubblicazione su quotidiani del "manifesto" ma anche attraverso manifestini e volantini distribuiti sia nei Distretti Socio Sanitari, presso gli ambulatori e ai poliambulatori delle AUSL e dei Medici di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta a disposizione dei pazienti, sia presso le sale d'aspetto e le corsie delle Aziende Ospedaliere e presso le Farmacie territoriali.

La Campagna Informativa si è tradotta attivamente in un miglioramento dei dati di utilizzo degli antibiotici nel periodo di Epidemia Influenzale che è stato possibile monitorare con il supporto dei sistemi informatici per il monitoraggio del consumo dei farmaci.



Consumi ed esperienze in alcuni Paesi Europei

Le campagne di informazione dell'AIFA

Arianna Gasparini

Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA

L'incremento dell'antibiotico resistenza in Italia e in tutti i Paesi europei, legato ad un uso inappropriato degli antibiotici, costituisce un problema di particolare rilievo per la tutela della salute dei cittadini. Alcuni patogeni importanti hanno infatti sviluppato livelli di antibiotico resistenza che arrivano anche al 90% e in un futuro prossimo si comincia a temere di non poter disporre più di alcun farmaco per combatterli.

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza ha raggiunto proporzioni tali da indurre l'ECDC europeo a chiedere a ciascun Paese di realizzare in coincidenza con la giornata europea per gli antibiotici, indetta annualmente nel mese di novembre, una serie di iniziative comunicative rivolte alla popolazione generale.

In questa ottica, l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'Istituto Superiore di Sanità con il patrocinio del Ministero della Salute hanno realizzato una Campagna di comunicazione istituzionale su questa tematica denominata "Antibiotici sì, ma con cautela" al fine di favorire un impiego appropriato degli antibiotici informando i cittadini sull'importanza di ricorrere a tale classe di farmaci solo quando realmente necessario, vale a dire a seguito della prescrizione o del consiglio del medico curante che ne accerti l'effettiva utilità, e di non interrompere la terapia prima del termine indicato dal medico.

Da tali obiettivi sono derivati i messaggi veicolati attraverso le iniziative di comunicazione alla popolazione generale:

ANTIBIOTICI SÌ, MA CON CAUTELA...

Sono farmaci preziosi, usati in modo consapevole e non abusarne altrimenti rischiano di perdere la loro efficacia. Oggi molti batteri stanno diventando resistenti agli antibiotici in tutta Europa

Ricordati che gli antibiotici combattono i batteri e non i virus che causano raffreddore e influenza. Rivolgiti al tuo medico prima di assumerli

Se usi male gli antibiotici puoi rendere più forti i batteri e puoi ridurre le armi a disposizione per combatterli e guarire. Segui esattamente tempi e modi di assunzione indicati dal medico, non interrompere il trattamento prima del termine, non cambiare antibiotico di tua iniziativa.

Usa gli antibiotici in modo responsabile, così contribuisce a tutelare la salute di tutti non solo la tua

La Campagna è stata rivolta alla popolazione generale attraverso la progettazione e la realizzazione di molteplici iniziative e il ricorso agli strumenti di comunicazione ritenuti più adatti a veicolare i messaggi.

In particolare, oltre alla fasi ex ante ed ex post di sensibilizzazione del sistema mediatico e di rapporti istituzionali con i soggetti coinvolti di cui, per brevità non si ritiene di illustrare i dettagli:

- è stata realizzata una Conferenza stampa interistituzionale di presentazione delle iniziative comunicative e sono stati veicolati i messaggi attraverso il ricorso a pubblicità dinamica urbana esterna su 17.738 autobus circolanti nelle regioni a maggior consumo di antibiotici per un totale di 43.563 spazi;
- è stata realizzata una Campagna radiofonica nazionale e locale con diffusione attraverso 4000 passaggi di uno spot dedicato; sono stati veicolati i contenuti della Campagna attraverso 5.432 spot sugli schermi cinematografici dei cinema multisala;
- è stato attivato un Numero Verde di risposta ai quesiti posti da cittadini e operatori sanitari; sono stati curati i rapporti con i Medici di medicina generale ai fini della diffusione della creatività contenente i messaggi della Campagna agli operatori sanitari e ai pazienti attraverso gli organi di informazione delle organizzazioni di categoria e l'affissione della locandina negli studi medici;
- è stato attivato il sito internet www.antibioticoresponsabile.it, in doppia lingua italiano-inglese, rivolto alla popolazione generale e agli operatori sanitari per consentire loro di approfondire la tematica oggetto della Campagna;
- è stata condotta una Campagna stampa su 30 testate di carta stampata e 6 testate web.

Pur avendo avuto la Campagna una durata limitata nel tempo (11 novembre - fine dicembre 2008) il monitoraggio sui consumi degli antibiotici condotto al termine delle iniziative comunicative ha mostrato una diminuzione del consumo di antibiotici a gennaio 2009 rispetto a gennaio 2008, pari complessivamente a -8%, con ampie variazioni tra le classi. I dati dimostrano dunque che la Campagna è stata efficace nel determinare una riduzione dei consumi nel periodo immediatamente successivo (gennaio) alla campagna stessa. Da notare, tra l'altro, che gennaio e febbraio sono i mesi con i consumi più elevati rispetto al resto dell'anno. Questi risultati positivi indicano l'opportunità di proseguire le campagne di sensibilizzazione e di estenderle sia geograficamente (al resto delle Regioni) sia temporalmente (ad altri periodi dell'anno).

Positivi anche i risultati del monitoraggio sull'impatto quali-quantitativo della Campagna presso la popolazione generale, condotto con le modalità della ricerca sociale su un campione rappresentativo della popolazione generale composto da 1000 individui adulti, che ha infatti evidenziato come il 61,6% del campione abbia ritenuto i messaggi in grado di indurre il cambiamento dei comportamenti scorretti, il 73,2% li abbia giudicati interessanti, l'88% li abbia ritenuti chiari e comprensibili, il 72% abbia espresso un giudizio positivo sull'iniziativa comunicativa e l'88,2% abbia ritenuto la Campagna complessivamente utile.

Le ragioni di un successo: il calo del consumo di antibiotici in Francia

Martine Gouello, Christian Marty

Cassa Nazionale Assicurazione Malattie, Francia

La Francia era il paese europeo con il maggior consumo di antibiotici nel 2000 caratterizzato da:

- Circa 100 milioni di prescrizioni di antibiotici all'anno, di cui l'80% in medicina generale
- Consumi nella popolazione pediatrica particolarmente elevati, in media quattro volte superiori rispetto alla popolazione generale
- Un consumo di antibiotici nella popolazione generale superiore a 36 DDD/1000 ab die, largamente al di sopra della media europea (21 DDD /1000 ab die).

PIANO NAZIONALE ANTIBIOTICI DEL 2002

Nel novembre 2001, il Ministro della Salute ha varato un Piano Nazionale volto a preservare l'efficacia degli antibiotici. Nel piano sono stati coinvolti differenti attori : Agenzie della salute (AFSSAPS, AFSSA), Istituti di sorveglianza e ricerca (InVS, Inserm), Ordine dei Medici e dei Farmacisti, alcuni esperti ospedalieri, Cassa Nazionale Assicurazione Malattie (Cnamts) ed altre istituzioni interessate al consumo di antibiotici nella popolazione.

Gli obiettivi del piano comprendevano: la sorveglianza delle antibiotico-resistenze, il monitoraggio dei consumi di antibiotici, il miglioramento del loro uso, la ricerca di nuovi prodotti e la cooperazione internazionale.

Nel 2002 l'Assurance Maladie, in accordo con gli obiettivi del Piano, ha iniziato un programma avente come scopo quello di ridurre l'uso inappropriato di antibiotici attraverso una riduzione dei consumi del 25% nel quinquennio 2002-2007, soprattutto tramite un più appropriato impiego degli antibiotici nel trattamento delle infezioni delle vie aeree ed in ambito ORL.

Sono stati tenuti in particolare considerazione due elementi chiave:

- Le conoscenze da parte dei pazienti su questa classe di farmaci non sono generalmente adeguate né sufficienti
- I medici risentono fortemente della pressione psicologica a prescrivere questa classe di farmaci e di conseguenza tendono a minimizzare il problema delle antibiotico-resistenze.

LE AZIONI ADOTTATE A PARTIRE DAL 2002

Tutte le azioni intraprese a partire dal 2002 sono state fondate sui seguenti criteri:

- Tutti gli interventi sono stati programmati secondo un approccio sistematico (interventi sulla popolazione generale ma anche sugli operatori sanitari, in particolare i medici pediatri)
- Tutti gli interventi sono stati effettuati in maniera concertata
- Sono state definite delle priorità in una logica di efficacia
- Gli interventi si sono spostati da una comunicazione «generale» ad una «comunicazione mirata per target»
- È stata sempre prevista una valutazione dei risultati ottenuti dal programma.

LE ATTIVITÀ DIRETTE ALLA POPOLAZIONE GENERALE

La comunicazione verso la popolazione è stata organizzata secondo le seguenti fasi:

- 2002-2006: rimettere in discussione il pregiudizio « trattamento delle malattie correnti = antibiotici » e di conseguenza veicolare il messaggio che gli antibiotici non sono sempre utili
 - 2007-2009: trasmettere il messaggio: « infezione virale = antibiotici inefficaci » e di conseguenza veicolare il messaggio che in caso di malattia virale il trattamento con antibiotici è inutile.
- Realizzazione di una campagna mediatica durante ogni stagione invernale attraverso una efficace e precoce strategia di relazioni stampa comprendente:
 - Conferenza stampa di presentazione dei risultati prima dell'inizio della comunicazione tramite i media
 - Trattamento preferenziale di alcuni giornalisti della stampa specializzata o generalista allo scopo di ottenere attenzione privilegiata: contatti one-to-one e colazioni di lavoro
 - Azioni specifiche verso la stampa generalista particolarmente orientata alle famiglie : colazioni di lavoro e dossier speciali
 - Aggiornamento costante dei dati di consumo
 - Nuove tematiche affrontate in occasione della conferenza stampa : il rapporto dei cittadini francesi con la prescrizione, i farmaci, le resistenze, lo sviluppo sostenibile...
 - Specifici temi proposti alla stampa periodica : “focus” sulle malattie, approfondimenti sulla febbre, analisi dell'evoluzione delle conoscenze dei cittadini francesi...
 - Interventi di specialisti con nuove competenze: psicosociologi, esperti in etnologia, sociologi...

- Sviluppo di strumenti di informazione alla popolazione generale per campagne pedagogiche sull'uso appropriato comprendenti:
 - Un approccio alla realtà concreta ed al vissuto della malattia (patologie ORL e bronchiali del bambino e dell'adulto): rinofaringite, influenza, tonsillite, bronchite
I sintomi : febbre, rinorrea, tosse...
L'evoluzione delle malattie virali: guarigione naturale
 - Un secondo approccio ha riguardato la comunicazione su alcune nozioni generali della conoscenza medica e scientifica:
Il meccanismo d'azione degli antibiotici e la loro efficacia verso virus e batteri
Il fenomeno delle resistenze : meccanismo, propagazione ed effetti sulla salute pubblica
- Trasmissione dei messaggi attraverso una molteplicità di canali informativi complementari:
 - Media : spot radio, publi-redazionali, mini-siti e banner web
 - In alternativa ai media: pubblicazioni destinate alla popolazione generale («Guide ABC», brochure «Aider son corps à se défendre»)
 - Un'informazione attraverso testimonial (l'autorità degli esperti)
 - Uso di Internet, a partire dal 2007, quale strumento centrale di veicolo dei messaggi alla popolazione generale:
www.antibiotiquespasautomatiques.com

LE ATTIVITÀ DIRETTE AI PROFESSIONISTI DELLA SALUTE

- Rendere accessibili i riferimenti di Buona Pratica Clinica attraverso un facile accesso ai documenti dell'AFSSAPS:
 - Schede di sintesi sulle infezioni più comuni (tonsillite, bronchite, sinusite, rinofaringite e otite) e sulle resistenze batteriche
 - Vari dossier pubblicati sulla stampa medica per favorire un uso appropriato degli antibiotici: casi clinici, gestione del paziente con tonsillite, questionario di autovalutazione
 - Visite di « farmacisti facilitatori » (« délégués de l'Assurance maladie » DAM) presso medici di medicina generale, specialisti ORL e pediatri con i più elevati tassi di prescrizione di antibiotici nella loro regione
- Proposta ai medici di uno strumento diagnostico nella tonsillite. Dal 2002, disponibilità gratuita, a carico dell'Assurance Maladie del Test di Diagnosi rapida della tonsillite (TDR) per i medici (medicina generale, pediatri e specialisti ORL) e formazione specifica alla sua utilizzazione
- Fornire ai medici degli strumenti che permettano di partecipare al

programma di *Maîtrise Médicalisée* (evitare gli atti e le prestazioni mediche inutili ed ottenere un migliore utilizzo del sistema di cure):

- Feed-back sul profilo individuale di prescrizione degli antibiotici tramite i « farmacisti facilitatori » che comprende il tasso di pazienti che hanno ricevuto un trattamento antibiotico nei 12 mesi precedenti e i principali antibiotici prescritti (amoxicillina ed antibiotici appartenenti a categorie similari, cefalosporine, macrolidi...)
- Alberi decisionali per orientare la scelta terapeutica nelle infezioni delle alte vie respiratorie, rinofaringite, tonsillite, sinusite, otite
- Promozione della prescrizione a « costo appropriato » fornendo delle informazioni medico-economiche sui trattamenti con schede sui costi delle più comuni patologie in cui viene usato un antibiotico
- Valorizzazione degli aspetti di sanità pubblica attraverso precise informazioni quantitative da presentare al medico e contenente i dati fondamentali sulle resistenze batteriche in Francia, con particolare enfasi al carattere reversibile delle resistenze.

LE ATTIVITÀ SPECIFICAMENTE RIVOLTE AI PEDIATRI

I pediatri, che si confrontano quotidianamente con il bambino ammalato, sono spesso privi di informazioni precise sulle infezioni correnti e sugli antibiotici ed inoltre sono spesso sprovvisti di strumenti di gestione di fronte alle domande ed alle angosce dei genitori e diventano quindi, loro malgrado, prescrittori di antibiotici. Pertanto le attività nei confronti dei pediatri sono state rivolte a:

- Fornire delle coordinate di riferimento e migliorare le conoscenze sulle più comuni infezioni correnti
- Utilizzare il prestigio, la capacità persuasiva e il legame affettivo che i pediatri stabiliscono con i genitori per promuovere un uso appropriato di antibiotici
- Valorizzare il ruolo duraturo dei pediatri, in rapporto alle generazioni di genitori che invece si avvicendano nel tempo, e quindi l'opportunità di garantire un'informazione qualificata ai pediatri.
- Infine tre strumenti specifici, sono stati sviluppati nel 2007-2008, in collaborazione tra autorità mediche e governative:
 - a. Brochure di sensibilizzazione per il personale degli asili e delle scuole elementari
 - b. Guida sull'accoglienza di un bambino all'interno di una collettività
 - c. DVD pedagogici destinati al personale delle scuole materne

I RISULTATI 2002-2007

A livelli epidemici costanti il consumo invernale di antibiotici si è ridotto in Francia del 23,4% dall'inizio del programma (dall'inverno 2001-2002 all'inverno 2006-2007).

L'obiettivo di un 25% di riduzione in cinque anni, fissato nel 2002, è stato dunque quasi completamente raggiunto e nel corso dei cinque anni sono stati evitati circa 26,8 milioni di trattamenti con antibiotici.

In media la riduzione nei consumi è stata di circa il 4,5% per anno ed appare particolarmente importante in età pediatrica (-34% tra l'inverno 2001-2002 e l'inverno 2006-2007)

Nel periodo 2009-2010, l'Assurance maladie continua le sue attività per preservare l'efficacia degli antibiotici.

Il consumo di antibiotici in Francia

Eric van Ganse

Unità di neuroepidemiologia e farmacoepidemiologia, Ospedale Neurologico Pierre Wertheimer, Lione

La Francia è identificata come uno dei paesi europei con il più alto consumo di antibiotici (31 DDD/1000 ab die nel 2007).

CLASSI MAGGIORMENTE UTILIZZATE

Nel 2007 la ripartizione del consumo conferma il predominio della penicillina (in particolare amoxicillina ed amoxicillina in combinazione con acido clavulanico), seguita da macrolidi e cefalosporine (in particolare cefalosporine di terza generazione). Il loro livello di consumo è molto elevato rispetto agli altri paesi europei.

POSSIBILE PROFILO DEL CONSUMATORE E MOTIVI DI UTILIZZO DI UN ANTIBIOTICO

- variazioni stagionali: aumento del consumo di antibiotici in inverno (in media +33% durante i mesi invernali), (vedi figura 7.1).
- variazioni legate alla fascia di età: il consumo di antibiotici è particolarmente significativo nei bambini al di sotto dei 6 anni, che fanno registrare il 40% delle prescrizioni (in particolare durante la stagione epidemica di infezioni virali delle vie respiratorie).

VARIAZIONI GEOGRAFICHE NELL'USO DI ANTIBIOTICI

Sono state osservate variazioni nell'uso di antibiotici tra le 22 regioni amministrative francesi; il numero di prescrizioni per 100 abitanti è:

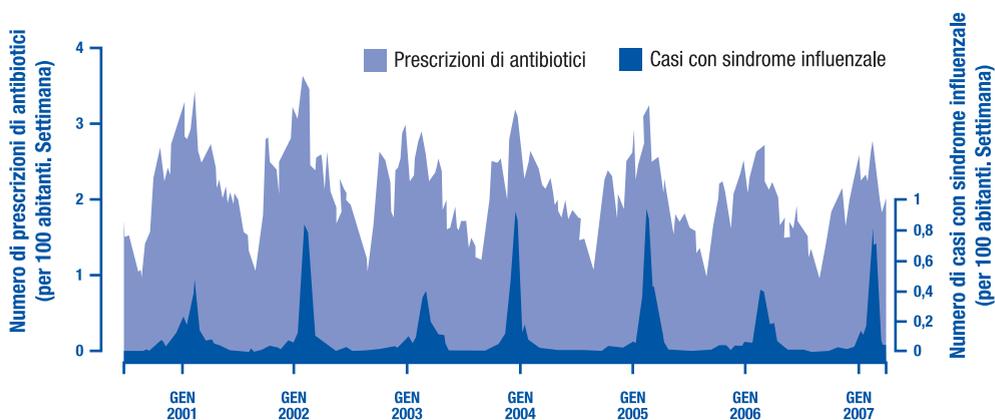
- generalmente elevato al Nord, Centro e Sud-Est della Francia;
- ridotto nella regione Rodano-Alpi (vedi figura 7.2).

ATTIVITÀ PER UN USO APPROPRIATO

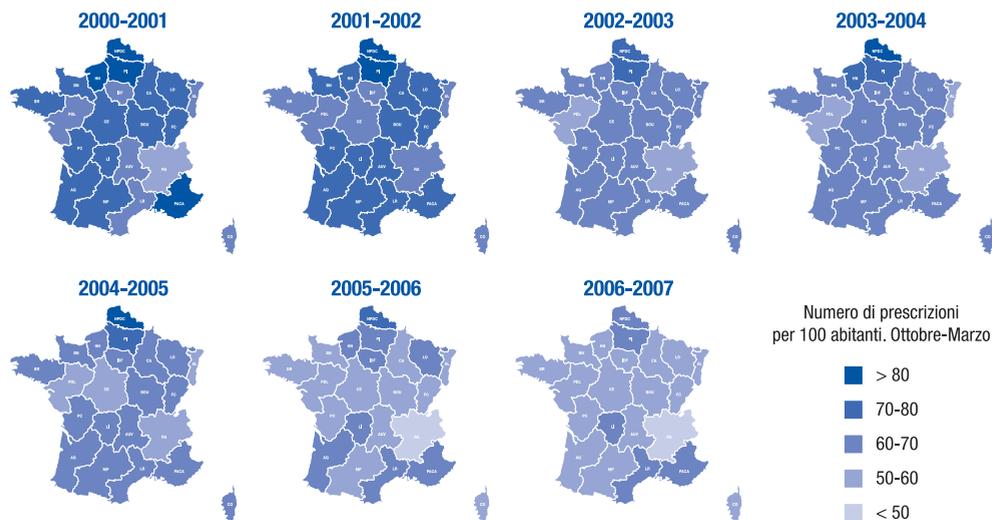
Nel 2001, per far fronte alla situazione di abuso di antibiotici, è stato avviato dal governo francese un programma nazionale denominato "Continua a far lavorare gli antibiotici", rivolto sia ai cittadini sia agli operatori sanitari. Il programma era finalizzato alla razionalizzazione delle prescrizioni e del consumo di antibiotici, e a tenere sotto controllo la diffusione di batteri resistenti nella comunità. I risultati di queste campagne sono stati molto positivi. Il consumo complessivo di antibiotici si è ridotto del 27% tra il 2002 e il 2007.

FIGURA 7.1

Andamento dell'uso degli antibiotici e delle sindromi influenzali in Francia, da luglio 2000 a marzo 2007. Numero di prescrizioni di antibiotici per settimana e numero di casi di sindromi influenzali per 100 abitanti

**FIGURA 7.2**

Numero di prescrizioni di antibiotici nel periodo invernale (ottobre-marzo) in Francia per regione, da ottobre 2000 a marzo 2007. Il numero di prescrizioni è rapportato al numero di abitanti per regione



AL (Alsace), AQ (Aquitaine), AUV (Auvergne), BN (Basse Normandie), BOU (Bourgogne), CA (Champagne-Ardenne), CE (Centre), CO (Corse), HN (Haute Normandie), LI (Limousin), LO (Lorraine), LR (Languedoc-Roussillon), IDF (Ile de France), FC (France-Contè), MP (midi-Pyrenèes), NPDC (Nord-Pas de Calais), PACA (Provence-Alpes-Cote d'Azur), PDL (Pays de Loire), PC (Poitou-Charente), PI (Picardie), RA (Rhones Alpes).

Riferimenti Bibliografici

Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, et al. Significativa riduzione dell'uso di antibiotici nella Comunità, dopo una campagna nazionale in Francia, 2002-2007. PLoS Med 6 (6) e1000084

Il consumo di antibiotici in Spagna. Tendenze e modelli

Alfonso Carvajal

Istituto di Farmacoepidemiologia, Università di Valladolid

Tra il 2000 e il 2007 il numero di antibiotici disponibili in Spagna è diminuito da 82 a 71 principi attivi, sebbene il numero delle confezioni sia aumentato da 1.010 a 1.378.

Sulla base dei dati forniti dal Sistema Sanitario Nazionale, il consumo complessivo di antibiotici in Spagna risulta in calo negli ultimi anni; infatti il consumo nel 1995 era di 22,8 DDD/1000 ab die e 19,8 DDD/1000 ab die nel 2007. Un decremento simile è stato osservato nell'uso pediatrico: 18,3 DDD/1000 ab die e 14,4 DDD/1000 ab die rispettivamente nel 1995 e 2007.

Con riferimento agli andamenti di consumo degli antibiotici, negli ultimi anni sono stati individuati tre periodi:

- i) un aumento dei consumi fino al 1996 principalmente dovuto ai nuovi macrolidi, cefalosporine e al maggior impiego di ciprofloxacina e dell'associazione amoxicillina+acido clavulanico;
- ii) una fase in cui si è verificato un calo di consumo fino al 2001 – il consumo di amoxicillina risulta chiaramente diminuito;
- iii) un lieve aumento di consumo dovuto ad un incremento dell' utilizzo di amoxicillina+acido clavulanico.

Nel 2006 le penicilline rappresentavano la classe di maggior utilizzo (60%), con una percentuale elevata costituita dagli inibitori della beta-lattamasi, seguita dai chinoloni (12%) e dai macrolidi (11%). I dati dettagliati di consumo nel 2006 erano: tetracicline, 0,6 DDD/1000 ab die, penicilline 11,5 DDD/1000 ab die; altri beta-lattamici 1,7 DDD/1000 ab die, sulfonamidi 0,3 DDD/1000 ab die, macrolidi e lincosamidi 2,0 DDD/1000 ab die, chinoloni 2,3 DDD/1000 ab die, e altri 0,7 DDD/1000 ab die.

Secondo l'Istituto Nazionale di Statistica Spagnolo il 7% del campione di intervistati ha dichiarato di aver preso un antibiotico nelle due settimane precedenti. Una piccola percentuale ha dichiarato di averlo ottenuto senza alcuna prescrizione (nel 2003 un'indagine europea ha stimato una percentuale elevata di auto-medicazione in Spagna, apparentemente superiore rispetto a quella riportata nel 2006 dall'Istituto Nazionale di Statistica Spagnolo). Poiché circa il 30% degli antibiotici in Spagna è utilizzato in parte negli ospedali e in parte attraverso assicurazioni mediche private o come auto-medicazione, senza alcuna prescrizione medica, il consumo reale dovrebbe risultare superiore a quello attualmente segnalato; pertanto, la cifra globale per il 2007 potrebbe essere di 28,3 DDD/1000 ab die. Nel 2006 il Ministero della Sanità spagnolo ha lanciato una campagna per frenare l'uso inappropriato di antibiotici ("Per un uso razionale degli antibiotici").

Riferimenti Bibliografici

Database ALHAQUEM (contiene informazioni sul consumo dei farmaci presso il pubblico - il consumo ospedaliero non è incluso) per una sintesi si veda il consumo di antibiotici su *l'Osservatorio del Uso de medicamentos*: <http://www.agemed.es/>; *National Health Survey* (www.ine.es).

Il consumo di antibiotici in Germania

Ulrich Schwabe

Istituto di Farmacologia, Università di Heidelberg, Germania

I dati sull'utilizzo degli antibiotici in Germania vengono regolarmente pubblicati in un annuario sulla prescrizione dei farmaci a cura dell'Assicurazione Sanitaria Obbligatoria (Cassa Malattia), a cui circa il 90% della popolazione tedesca è iscritta (Schwabe e Paffrath 2009). Le prescrizioni di antibiotici sono analizzate secondo il sistema di classificazione per ATC (gruppo principale: antibiotici per uso sistemico J01) e sono espresse in dosi giornaliere DDD/1000 ab die.

Nel 2008 l'utilizzo complessivo di antibiotici in Germania è stato di 13,8 DDD/1000 ab die, che è quasi identico al consumo del 1999 (13,5 DDD/1000 ab die). Inoltre, l'utilizzo di antibiotici ha mostrato solo minime variazioni nel corso degli ultimi 10 anni, oscillando tra 12,2 e 14,1 DDD/1000 ab die. Rilevazioni analoghe sull'uso degli antibiotici in Germania (13,6 DDD/1000 ab die) sono state riportate nel 1997 ricorrendo ad una diversa fonte di dati ottenuti dall'Istituto di Statistica Medica (IMS) (Cars et al. 2001). Solo nei Paesi Bassi (8,9 DDD/1000 ab die), in Danimarca (11,3 DDD/1000 ab die) e in Svezia (13,5 DDD/1000 ab die) è stato rilevato un minore utilizzo di antibiotici, mentre l'uso di antibiotici in Francia (36,5 DDD/1000 ab die), Spagna (32,4 DDD/1000 ab die), Portogallo (28,8 DDD/1000 ab die) e Belgio (26,7 DDD/1000 ab die) è stato notevolmente più elevato.

Le classi di antibiotici comunemente più prescritte in Germania sono le penicilline ad ampio spettro (aminopenicilline) (24%), seguite da tetracicline (18%), macrolidi e lincosamidi (17%), cefalosporine (14%), chinoloni (10%), penicilline a spettro ristretto (7%) e associazioni con trimetoprim e solfonamidi (6%). Il profilo prescrittivo ha mostrato solo lievi variazioni rispetto al 1999, quando quella delle tetracicline (19%) è stata la classe di antibiotici più prescritta, seguita da aminopenicilline (18%), macrolidi e lincosamidi (18%), penicilline a spettro ristretto (12%), associazioni con trimetoprim (8%), cefalosporine (7%) e chinoloni (6%). Pertanto, si può affermare che gli antibiotici betalattamici (penicilline a spettro ristretto, aminopenicilline, cefalosporine) rappresentano ancora la classe di antibiotici più utilizzata e detengono la quota di quasi il 50% di tutte le prescrizioni di antibiotici in Germania. Dopo 50 anni di utilizzo la loro posizione dominante è dovuta alla combinazione di eccellenti proprietà farmacologiche consistenti in un'elevata attività antibatterica, una bassa tossicità e un conseguente indice terapeutico elevato.

La spesa per gli antibiotici in Germania è diminuita da 815 milioni di € nel 1999 a 753 milioni di € nel 2008, dal momento che tutte le principali classi di antibiotici (penicilline, cefalosporine, tetracicline, i macrolidi, cotrimossazolo, chinoloni) sono ora disponibili come farmaci generici e solo una minima quota di prescrizioni di antibiotici non generici viene usata nei pazienti ambulatoriali.

Riferimenti Bibliografici

Cars O, Mölsted S, Melander A (2001): Variazione nell'uso degli antibiotici nell'Unione Europea. *Lancet* 357: 1851-1853.

Schwabe U, Paffrath D (a cura di) (2009): *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. Informazioni in Internet: www.springer.com/pharma/book/978-3-642-01079-

