

Come e quando si sbaglia a prescrivere antibiotici: l'identikit degli errori più comuni

Se l'attitudine del medico è determinante nella prescrizione degli antibiotici, il confronto tra colleghi sulle proprie attitudini prescrittive a partire dalla pratica può essere di stimolo per migliorare l'appropriatezza di impiego di questa classe di farmaci.

Il profilo prescrittivo degli antibiotici in Italia

GLI ANTIBIOTICI RAPPRESENTANO LA classe di farmaci maggiormente prescritta in età pediatrica, con una prevalenza di utilizzo maggiore in età prescolare.

Numerosi studi farmacoepidemiologici hanno documentato l'esistenza di differenze quantitative e qualitative nel profilo prescrittivo di questi farmaci tra l'Italia e le altre nazioni europee.^{1,2}

In particolare, il nostro paese si caratterizza per una maggiore prevalenza di prescrizione, circa due volte più elevata rispetto alle nazioni del nord Europa, e per un uso più elevato di antibiotici considerati di seconda scelta (macrolidi, cefalosporine). Queste ultime sono scarsamente prescritte al di fuori del contesto ospedaliero nei paesi scandinavi e in Olanda, mentre nel nostro paese coprono il 20% delle prescrizioni di antibiotico dispensate a bambini e adolescenti (Figura 1).

Le differenze quantitative e qualitative non sono evidenti solo tra nazioni, ma anche all'interno dell'Italia. In uno studio che ha valutato le prescrizioni di antibiotici in 8 regioni italiane, la prevalenza d'uso nella popolazione minore di 14 anni di età variava a livello regionale da 43% a 61%, con numero medio di prescrizioni per ciascun residente compreso tra 0,9 e 1,7.³ Un'ulteriore analisi condotta sulla popolazione minore di 18 anni di Lombardia, Lazio e Puglia ha stimato una prevalenza compresa tra 36% e 63% a livello di Azienda Sanitaria Locale (ASL) e tra 34% e 68% a livello di distretto sanitario.

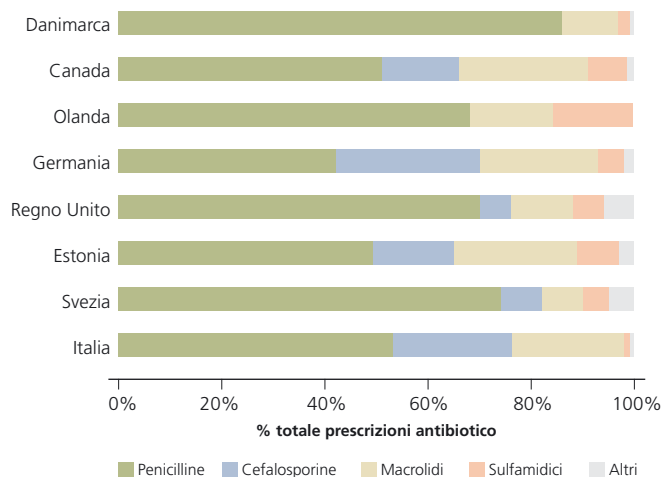
Inoltre, nella regione Lombardia sono stati descritti

Antonio Clavenna
Laboratorio per la Salute Materno Infantile
Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Milano

cluster territoriali a livello comunale caratterizzati da alta o bassa prevalenza di prescrizione di antibiotici.⁴

Pur essendo considerato l'antibiotico di scelta per le più comuni infezioni in età pediatrica, l'amoxicillina ha rappresentato il 19% di tutte le prescrizioni di antibiotici, con un minimo dell'8% in Puglia e un massimo del 28% in Veneto. Solo nel Veneto l'amoxicillina rappresentava l'antibiotico maggiormente prescritto, mentre in Puglia e in Abruzzo era solo al quinto posto in ordine di prescrizione. Osservando la distribuzione percentuale delle prescrizioni antibiotiche a livello di singola ASL si è osservata una variabilità

Figura 1. Distribuzione percentuale delle prescrizioni antibiotiche extraospedaliere per classe in 8 nazioni europee (da Clavenna e Bonati²).



ancora maggiore, con un intervallo compreso tra il 7 e il 48%.³ Le differenze persistevano anche confrontando le ASL della stessa regione, con le eccezioni di Puglia e Abruzzo, dove la bassa prescrizione di amoxicillina era condivisa da tutte le ASL (Figura 2).

Dall'analisi delle prescrizioni di antibiotici a bambini in età prescolare in Lombardia è emerso che l'attitudine del medico è il maggiore determinante della prescrizione. A parità di età, genere e distretto di residenza, essere in carico a un pediatra alto prescrittore di farmaci comporta una probabilità 3 volte più elevata di ricevere un antibiotico rispetto a essere in carico a un pediatra basso prescrittore.⁴ Anche in questo caso, alle differenze quantitative si associano differenze di tipo qualitativo: pediatri che operano in ASL con un'alta prevalenza di prescrizione di antibiotici tendono a prescrivere più frequentemente cefalosporine rispetto a pediatri di ASL con bassa prevalenza.

Analizzando quanto spesso i singoli pediatri della regione Lombardia prescrivono amoxicillina (sul totale degli antibiotici) l'intervallo che si osserva è estremamente ampio: 0,3%-74,7% (mediana: 21%; range interquartile: 9-37%).⁵

Dal momento che più della metà delle prescrizioni di antibiotici in età pediatrica è dovuto a infezioni delle vie aeree superiori, per le quali l'amoxicillina rappresenta il trattamento raccomandato, ci si potrebbe attendere che in occasione di un nuovo episodio infettivo almeno la metà dei bambini riceva questo farmaco.

Analizzando, però, le prescrizioni indice di antibiotici (non precedute, cioè, da altre prescrizioni nei due mesi

precedenti), solo il 13% dei pediatri lombardi aveva prescritto amoxicillina ad almeno il 50% dei loro pazienti trattati, come da attese sopra motivate. Al contrario il 46% aveva prescritto esclusivamente antibiotici di seconda scelta (macrolidi, cefalosporine) a più del 10% dei loro assistiti che avevano presentato nel tempo due o più episodi non correlati tra loro (episodi a distanza più di 30 giorni uno dall'altro). Un approccio non giustificabile sulla base dell'allergia alla penicillina, dal momento che la sua prevalenza nella popolazione pediatrica è inferiore a 1 caso ogni 10.

Il 45% dei pediatri lombardi aveva, quindi, un profilo prescrittivo non aderente agli indicatori di qualità. I pediatri con una maggiore compliance agli indicatori qualitativi svolgevano la loro attività nell'area di Monza e della Brianza, ed erano stati coinvolti anni prima in percorsi formativi tra pari sull'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici.⁵



Quali riflessioni inducono i dati di farmacoepidemiologia?

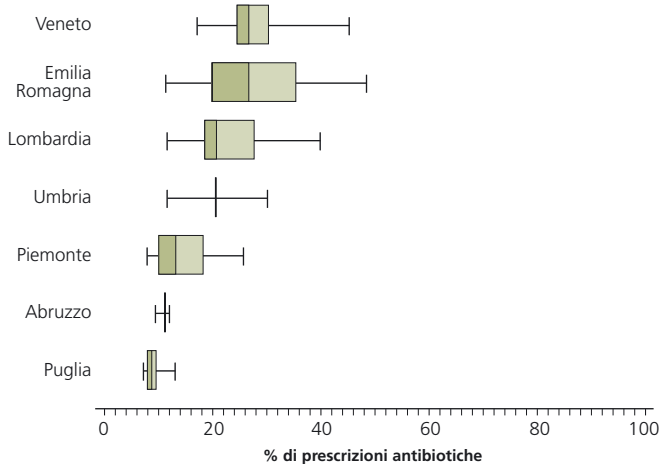
LE DIFFERENZE ESISTENTI TRA LE REGIONI ITALIANE e al loro interno sono difficilmente giustificabili sulla base di una differente epidemiologia delle malattie, mentre sono verosimilmente influenzate da fattori socio-economici e culturali riguardanti la famiglia e dall'attitudine prescrittiva del medico, nonché dall'interazione tra questi.

Dagli studi condotti in letteratura è noto come esistano differenti fattori che influenzano la prescrizione di antibiotici da parte del medico: p.es. l'incertezza diagnostica, i timori per le possibili complicanze infettive e/o per conseguenze di tipo medico-legale, la pressione dei pazienti o dei genitori, la mancanza di conoscenze o competenze adeguate, l'influenza del marketing o dei colleghi.⁶

L'incertezza diagnostica è in parte ovviabile con l'ausilio di strumenti di *self-help* quali il test rapido dello streptococco (*rapid antigen detection test*, RADT) che può consentire di valutare in breve tempo se una faringite è dovuta a streptococco beta-emolitico e guidare quindi la prescrizione antibiotica.^{7,8}

Inoltre, un approccio pragmatico che consente di ridurre la prescrizione di antibiotici in caso di infezioni delle vie aeree superiori è la strategia della vigile attesa: aspettare 48-72 ore prima di somministrare l'antibiotico e procedere solo in assenza di un miglioramento dei sinto- ➔

Figura 2. Percentuale di prescrizione di amoxicillina a livello di ASL in 8 regioni italiane (da Clavenna e Bonati).² I dati sono riportati box-plot (la linea rappresenta gli intervalli minimo-massimo, il rettangolo l'intervallo tra il primo e il terzo quartile).



Diversi sono i fattori che influenzano la prescrizione di antibiotici da parte del medico: l'incertezza diagnostica, i timori per le possibili complicanze infettive e/o per conseguenze di tipo medico-legale, la pressione dei pazienti o dei genitori, la mancanza di conoscenze o competenze adeguate, l'influenza del marketing o dei colleghi.

→ mi. Un approccio standard nell'otite media acuta, ma che è applicabile per tutte le infezioni delle vie aeree superiori, dal momento che l'eventuale ritardo nella terapia antibiotica non è associato a un maggior rischio di complicanze.

I dati degli studi di farmacoepidemiologia documentano come il problema non è rappresentato solo dalle prescrizioni non necessarie degli antibiotici, ma anche dall'eccessivo ricorso a macrolidi e cefalosporine. Spesso, inoltre, le due "inappropriatezze" sono correlate: i bambini assistiti da pediatri alti prescrittori di antibiotici ricevono più frequentemente un farmaco considerato di seconda scelta.

Le linee guida nazionali e internazionali indicano l'amoxicillina come l'antibiotico di prima scelta per molte delle più frequenti infezioni in età pediatrica.

Lo è senza ombra di dubbio per la faringotonsillite da streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA): fino a oggi non sono riportati in letteratura casi di ceppi di SBEGA resistenti alla penicillina e l'unico rationale per scegliere una differente terapia è la presenza di allergia a questo antibiotico. Non ha, invece, alcun fondamento l'impiego di amoxicillina+acido clavulanico, che comporta una minore tollerabilità rispetto alla sola amoxicillina.

L'ipotesi che la presenza nel faringe di saprofiti produttori dell'enzima beta-lattamasi, in grado di inattivare l'amoxicillina, possa impedire l'eradicazione dello streptococco è tuttora oggetto di discussione soprattutto per la sua rilevanza clinica.⁹

La dose di amoxicillina raccomandata è 50 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere (una dose ogni 12 ore); non è pertanto necessario né appropriato per la faringotonsillite seguire lo schema delle tre somministrazioni.⁸ L'efficacia degli antibiotici di tipo beta-lattamico è, infatti, tempo-dipendente e non concentrazione-dipendente: per poter ottenere l'eradicazione batterica è sufficiente che la concentrazione plasmatica del farmaco sia maggiore della concentrazione minima inibente (MIC) per almeno il 50% dell'intervallo tra due somministrazioni.

Riguardo alla durata della terapia le linee guida forniscono raccomandazioni discordanti: quelle statunitensi (che prevedono, però, la monosomministrazione giornaliera) e quelle italiane elaborate da un gruppo di società scientifiche (tra cui SIP e SIPPS) raccomandano di proseguire per 10 giorni, mentre quelle dell'Emilia Romagna ritengono sufficiente una durata più breve (6 giorni), che favorisce una maggiore aderenza al trattamento senza comportare una minore guarigione clinica.⁸ Una durata più breve potrebbe anche ridurre il rischio di indurre resistenza batterica.

Nel caso dell'otite media acuta, le linee guida ritengono che la vigile attesa sia l'approccio standard da attuare nei casi lievi-moderati. Anche per questa patologia l'amoxicillina è considerata l'antibiotico di prima scelta da tutte le linee guida nazionali e internazionali.⁹

Esistono, invece, differenze riguardanti la dose e l'intervallo di somministrazione: alcune linee guida raccomandano la dose standard di antibiotico (50 mg/kg/die), altre un dosaggio più elevato (80-90 mg/kg/die). Per quanto riguarda lo schema di somministrazione, la maggior parte riporta un frazionamento della dose giornaliera in 3 somministrazioni.

La scelta della dose da somministrare dovrebbe tenere conto anche della situazione locale: in contesti con una elevata prevalenza di pneumococchi con resistenza intermedia alla penicillina è preferibile impiegare il dosaggio più elevato (80-90 mg/kg/die).

Riguardo alla durata, c'è consenso su un trattamento prolungato per 8-10 giorni nei minori di due anni di età, mentre nei bambini di età superiore che non presentano fattori di rischio per complicanze la durata può essere ridotta a 5 giorni.¹⁰

Nell'otite il ricorso all'amoxicillina+acido clavulanico può trovare giustificazione in caso di mancata risposta alla sola amoxicillina dopo 48-72 ore di terapia, che potrebbe suggerire un'etiologia differente dallo pneumococco

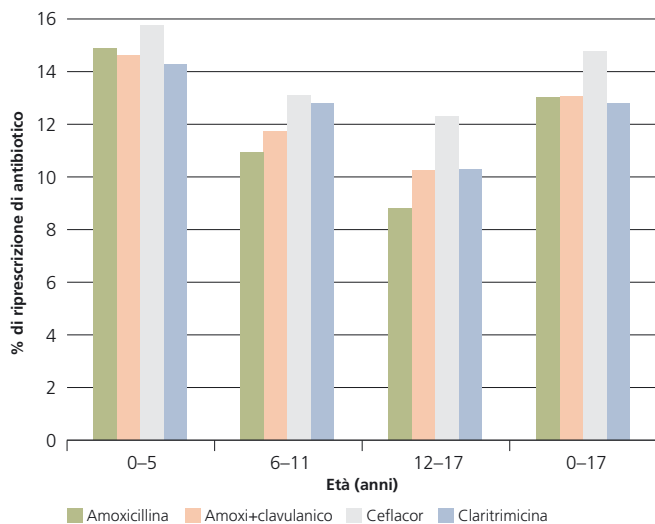
(p.es. *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) o in caso di infezioni ricorrenti. Lo schema di somministrazione (in termine di dose e intervallo) deve basarsi sull'amoxicillina: ciò significa che è una credenza errata che l'associazione amoxicillina-clavulanato possa essere sempre somministrata ogni 12 ore mentre l'amoxicillina richiede necessariamente di essere assunta ogni.⁸

L'amoxicillina rappresenta, infine, la prima scelta anche in caso di sinusite batterica e di polmonite da comunità.^{11,12} Nel caso della sinusite, l'associazione amoxicillina+acido clavulanico rappresenta un'alternativa in caso di sintomatologia moderata-grave o in bambini di età inferiore ai 2 anni,¹¹ mentre per la polmonite di comunità può essere presa in considerazione l'aggiunta di – o la sostituzione con – un macrolide al trattamento con amoxicillina in assenza di miglioramento dei sintomi dopo 48 ore o in caso si sospetti il *mycoplasma pneumoniae* come agente eziologico.¹²

Oltre che gli studi clinici randomizzati disponibili in letteratura, anche l'analisi dei dati delle prescrizioni erogate dai pediatri e dai medici di medicina generale (che riflettono quanto avviene nella pratica clinica quotidiana) conferma che l'amoxicillina non è associata a un maggior rischio di fallimenti o di complicanze rispetto ad altri antibiotici: la percentuale di riprescrizioni antibiotiche e il tasso di ricovero ospedaliero sono infatti risultati simili indipendentemente dal farmaco erogato come prescrizione indice (Figura 3).¹³



Figura 3. Percentuale di bambini con riprescrizione di antibiotico nei 28 giorni successivi alla prescrizione; indice per età e farmaco (modificato da Piovani et al.¹²).



Quali sono i rischi di un uso inappropriato degli antibiotici?

IRISCHI DELL'USO INAPPROPRIATO DEGLI ANTIBIOTICI non sono limitati alla comparsa di effetti indesiderati altrimenti evitabili.

La preoccupazione maggiore è rappresentata dall'aumento della resistenza agli antibiotici, che rappresenta un problema globale di salute pubblica, sia per i costi sociali che per le potenziali conseguenze sulla salute (p. es. fallimenti terapeutici, necessità di ricorrere ad antibiotici più potenti, prolungamento della durata della malattia, aumento del rischio di complicanze).

I dati dell'European Centre for Disease Prevention and Control evidenziano come l'Italia sia tra le nazioni europee con il maggior consumo di antibiotici e tra quelle con la prevalenza di resistenza agli antibiotici più elevata.

Sono, inoltre, numerosi gli studi che documentano come un aumento della prescrizione di antibiotici, non solo in ambito ospedaliero, sia associato a un aumentato rischio di resistenza anche per il singolo paziente.¹⁴

Il consumo di cefalosporine e macrolidi è ulteriormente associato a una maggiore probabilità di indurre resistenze. Preferire le cefalosporine o i macrolidi con il solo fine di favorire l'aderenza terapeutica del bambino (p. es. perché è prevista la monosomministrazione giornaliera) o nella falsa convinzione che le penicilline non possano essere altrettanto efficaci non è una scelta priva di ricadute negative.

Nel marzo 2017 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nell'ambito dell'aggiornamento della lista dei farmaci essenziali a uso pediatrico (*WHO Model List of Essential Medicines for Children*), ha classificato gli antibiotici in tre categorie: *access*, *watch* e *reserve*. Gli antibiotici del gruppo *access* (p.es. amoxicillina, amoxicillina + acido clavulinico) dovrebbero essere sempre e ampiamente disponibili e accessibili come trattamento di prima scelta. Il gruppo *watch* comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Di questo gruppo fanno parte, p.es., le cefalosporine di III generazione e i macrolidi. Il gruppo *reserve* comprende antibiotici (p.es. cefalosporine di IV e V generazione) da utilizzare solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo.

Negli ultimi anni, inoltre, la ricerca epidemiologica ha evidenziato possibili effetti a lungo termine dell'esposizione agli antibiotici nei primi mesi di vita.



→ Pur con risultati non ancora conclusivi, gli studi condotti hanno documentato un'associazione tra l'assunzione precoce di antibiotici (prescrizioni nei primi 6 mesi, soprattutto se ricorrenti) e un aumento di rischio di obesità, asma e malattie allergiche.^{15,16}



Quali interventi per migliorare l'appropriatezza prescrittiva?

LE EVIDENZE DISPONIBILI IN LETTERATURA INDICANO che non esistono singoli interventi efficaci nel migliorare l'appropriatezza di impiego degli antibiotici, in particolare nell'ambito delle cure primarie. Nel setting ospedaliero i programmi di *antimicrobial stewardship* si sono rivelati efficaci nell'implementare l'uso razionale degli antibiotici, anche se mancano ancora solide evidenze sull'impatto nel ridurre le resistenze batteriche.^{17,18} Sono pertanto necessari interventi multimodali, indirizzati sia ai prescrittori che ai genitori.

Quanto osservato in Lombardia e in altri contesti italiani indica che percorsi di formazione continua tra pari sembrano essere efficaci nel migliorare l'appropriatezza prescrittiva, con effetti duraturi nel tempo.^{5,7,19}

Inoltre, i dati prodotti nella pratica clinica quotidiana anche nel contesto italiano hanno documentato come l'impiego in ambulatorio di strumenti di *self-help*, come il RADT, consente di prescrivere gli antibiotici in modo maggiormente appropriato.⁷

È proprio l'esperienza quotidiana di gruppi di pediatri di famiglia italiani a testimoniare come sia possibile prescrivere in modo più attento gli antibiotici; il confronto tra colleghi sulle proprie attitudini prescrittive a partire dalla pratica può essere di stimolo per migliorare l'appropriatezza di impiego di questa classe di farmaci ■

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- Holstiege J, Schink T, Molokhia M, et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:174.
- Clavenna A, Bonati M. Differenze geografiche nel profilo prescrittivo quantitativo e qualitativo degli antibiotici in età pediatrica. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2013;5:5-10.
- Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. Antibiotic Collaborative Group. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:997-1005.
- Cartabia M, Campi R, Clavenna A, et al. Geographical epidemiology of antibacterials in the preschool age. *Int J Health Geogr* 2012;11:52.
- Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, et al. Assessing the quality of paediatric antibiotic prescribing by community paediatricians: a database analysis of prescribing in Lombardy. *BMJ Paediatr Open* 2017;1:e000169.
- Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:203-12.
- Mauri L, Narducci M, Nova A, Zanetto F. Infezioni respiratorie, self help e prescrizione antibiotica nella pratica ambulatoriale del pediatra di famiglia. *Medico e Bambino* 2010;29:565-74.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2011;33:48-58.
- DeMuri GP, Wald ER. The Group A Streptococcal Carrier State Reviewed: Still an Enigma. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:336-42.
- Ovnat Tamir S, Shemesh S, Oron Y, Marom T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity. *Arch Dis Child*. 2017;102:450-7.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132:e262-80.
- Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ* 2017;356:j686.
- Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, et al. Comparing recurrent antibiotic prescriptions in children treated with a brand name or a generic formulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:121-8.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
- Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatr*. 2018. [Epub ahead of print] doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315.
- Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1508-14.
- Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003543.
- Bertollo LG, Lutkemeyer DS, Levin AS. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *Am J Infect Control* 2018;46:824-36.
- Manzotti R, Montanari R, Giorgi Rossi P, Mancuso P, Pinotti M. Linee guida e antibiotici: un'esperienza territoriale di miglioramento a Reggio Emilia. *Medico e Bambino* 2017;36:229-36.