

Amoxicillina: quando manca l'essenziale

FEDERICO MARCHETTI

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Si pensava che la carenza sul mercato, e da diversi mesi, dell'amoxicillina fosse transitoria, relativa a singoli contesti assistenziali. Invece c'è finalmente la consapevolezza che si tratta di un problema su scala mondiale. E le ragioni, su cui c'è stata una grave disinformazione, non sono dovute come si legge al fatto che la usiamo troppo (è vero il contrario). C'è un'aria fatta di interessi, e di mancata attenzione ai bisogni, che spazza via gli strumenti di salute più efficaci e meno costosi, che non si interessa dei bisogni del bambino e della Pediatria. Le regole del mercato farmaceutico non dovrebbero rispondere unicamente alle leggi del profitto, perché alla fine di questo si tratta.

L'antibiotico amoxicillina è generalmente raccomandato come trattamento di prima linea per molte infezioni comuni che colpiscono i bambini, tra cui otite, polmonite, sinusite e faringite da streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEA)¹. È un farmaco efficace e poco costoso, disponibile in formulazioni anche generiche. Da anni si discute del crescente fenomeno della resistenza agli antibiotici, dovuto a varie cause tra cui l'uso non necessario di antibiotici in agricoltura, cattive pratiche igienico-sanitarie, utilizzo eccessivo e improprio nella pratica clinica². Ma la possibilità che si potesse verificare una carenza di alcuni specifici antibiotici, in particolare di quelli di prima linea come l'amoxicillina, non era mai stata considerata. Ora è un dato di fatto da più di un anno e i pediatri di famiglia e ospedalieri, i farmacisti e le singole famiglie stanno vivendo questo importante disagio, chiedendosi quali siano le motivazioni e se il problema riguardi le singole realtà territoriali/ospedaliere o sia invece più diffuso. Fa specie osservare che se ne parli molto poco (e male) sugli organi di stampa, e l'impressione è che non ci sia un'adeguata consapevolezza della gravità del problema.

AMOXICILLIN: WHEN THE ESSENTIAL IS MISSING

(Medico e Bambino 2023;42(4):255-257. doi: 10.53126/MEB42255)

Key words

Amoxicillin, Supply shortages, Post-antibiotic era

Summary

The antibiotic amoxicillin is usually recommended as a first-line treatment for many common infections affecting children. Repeated lockdowns related to the coronavirus disease 2019 pandemic have contributed to supply difficulties for many drugs, including antibiotics. However, the risks associated with amoxicillin supply shortages appear not to have been sufficiently assessed, and the crisis we are facing today is serious and particularly dangerous for children's health. Without rigorous measures to prevent shortages related to drug production and distribution, populations could face a post-antibiotic era in which common infections and minor injuries can result in serious life-threatening situations. The availability of medicines declared by WHO as essential should be guaranteed not only in production but also in fair distribution. And this principle must be ensured by national and international regulatory agencies.

LA DISINFORMAZIONE

In una Nota recente, si legge che l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), la Commissione europea e i direttori delle Agenzie per i Medicinali (HMA), attraverso il Gruppo direttivo esecutivo sulla carenza e la sicurezza dei farmaci (MSSG), "stanno monitorando attentamente il fenomeno e rispondono alle attuali carenze che interessano l'Unione Europea"³; che il MSSG e il gruppo di lavoro SPOC (*Medicines Shortages Single*

Point of Contact) specificatamente dedicato alle carenze "continueranno a monitorare da vicino la situazione insieme alla Commissione UE e agli Stati membri. Sulla base delle informazioni delle Aziende e delle parti interessate, la previsione è che il quadro carenze "migliorerà nei prossimi mesi". Le cause di queste carenze sono legate alla "recente ondata di infezioni respiratorie - si spiega nella Nota - che ha portato a un aumento della domanda di antibiotici come l'amoxicillina, da sola e in combinazione con

acido clavulanico, soprattutto nelle formulazioni pediatriche. Inoltre, i ritardi di fabbricazione e i problemi di capacità produttiva hanno generato difficoltà di approvvigionamento che interessano la maggior parte degli Stati membri, ma anche Paesi al di fuori dell'Unione Europea. Per questo l'EMA si è confrontata anche con altri Enti regolatori internazionali. Il gruppo di lavoro ha ricordato, in ogni caso, a pazienti e operatori sanitari che "sono disponibili alternative in caso di carenze" e quanto sia "importante che gli antibiotici vengano usati con prudenza, per mantenerne l'efficacia ed evitare l'antimicrobico-resistenza. Gli antibiotici, compresa l'amoxicillina - si ribadisce - devono essere prescritti solo per trattare le infezioni batteriche. Non sono adatti per il trattamento di infezioni virali come raffreddore e influenza, sui quali non sono efficaci"³.

LA REALTÀ DEI FATTI

La Nota finale, nel modo in cui è stata formulata, genera una certa irritazione perché le alternative all'amoxicillina (in un programma di uso razionale degli antibiotici di cui discutiamo da 20 anni in ambito pediatrico)⁴ di fatto non ci sono, non solo in termini stretti di efficacia (come detto è il farmaco di elezione, ad esempio, per le infezioni da SBEA che stanno imperversando) ma anche di controllo delle resistenze. Si pensi ai ceppi di *Escherichia coli* che stanno diventando sempre più resistenti ad amoxicillina + acido clavulanico, già largamente utilizzato, e spesso in modo improprio, in un contesto pediatrico italiano^{5,6}.

Nella realtà delle cose la carenza dell'amoxicillina non risiede in un suo uso eccessivo. Il problema, come riportato in un documento della *European Paediatric Association*⁷ nasce molto prima e per ragioni semmai opposte: durante la pandemia da Covid-19, la domanda di amoxicillina era diminuita drasticamente, comportando una riduzione o addirittura un arresto di determinate linee di produzione, che non sono tornate allo stato pre-pandemia. Inoltre, se le limitazioni

della catena di approvvigionamento sono gravi e/o prolungate, una sorta di effetto domino è inevitabile, con uno spostamento delle prescrizioni verso altre classi di antibiotici, come cefalosporine, macrolidi, o verso formulazioni per adulti. È probabile che anche le scorte di questi antibiotici saranno rapidamente esaurite, perpetuando e aggravando la carenza⁷.

Tra i fattori principali che spiegano la mancata disponibilità di alcuni farmaci che periodicamente affligge diverse Nazioni vi sono quindi da un lato carenze di produzione, spesso conseguenza di problemi all'interno del settore farmaceutico, dall'altro difficoltà di distribuzione. I Paesi non appartenenti all'Unione Europea di solito dipendono quasi esclusivamente dall'importazione dei farmaci dai maggiori Paesi produttori, tra cui Germania, Svizzera e Stati Uniti, o da fornitori extraeuropei come Brasile, India e Cina⁷. Nell'Unione Europea, le carenze legate alla produzione sono principalmente legate all'importazione di prodotti tra Stati membri con diversi livelli di disponibilità del prodotto⁷. La carenza di produzione è associata a vari fattori economici, compreso il costo delle materie prime e la loro fornitura, ma anche a uno scarso interesse per principi attivi che sono poco redditizi. L'indisponibilità nella distribuzione è spesso causata dalle dinamiche del mercato interstatale, che mirano a controllare l'esportazione (ad esempio, restrizione dei prodotti per esportazione o prodotti importati rilasciati solo dopo complesse notifiche burocratiche alle autorità competenti).

LA SCARSA DISPONIBILITÀ DI AMOXICILLINA CAUSA PREOCCUPAZIONE IN MOLTI PAESI

Ora, in modo colpevolmente tardivo, i diversi Paesi europei (e non solo) lanciano grida di allarme cercando di porre rimedio o di fornire giustificazioni a volte poco comprensibili per gli stessi medici, figuriamoci per i cittadini. In Francia, la difficoltà nella fornitura di formulazioni pediatriche

di amoxicillina (e amoxicillina clavulato) possono determinare - si legge - una crisi di salute pubblica importante e senza precedenti con conseguenze a breve e lungo termine.

In Italia, l'AIFA ha dichiarato non disponibile l'amoxicillina nelle sue varie formulazioni nazionali e l'importazione di farmaci equivalenti dall'estero è stata autorizzata per evitare che la Sanità pubblica vada in crisi.

In Spagna, le Associazioni dei farmacisti hanno riferito nel novembre 2022 che le farmacie non hanno scorte sufficienti per soddisfare il 50% della domanda di amoxicillina. Sottolineando (giustamente) che ciò non è dovuto a un aumento dei consumi ma piuttosto a una mancanza di produzione, perché i laboratori non hanno la materia prima necessaria. L'Agenzia spagnola per i medicinali e *health products* ha segnalato nel dicembre 2022 la mancanza di diverse formulazioni di amoxicillina durante un'ondata di infezioni respiratorie.

I POSSIBILI INSEGNAMENTI E LA GARANZIA DELLA CURA

Il quadro descritto è quindi molto serio e non ci resta che auspicare che le cose ritornino alla normalità, sperando, al pari di tante cose dette sulla post-pandemia, che da queste vicende possano esserci degli insegnamenti, per il presente e il futuro. Il principale insegnamento è che le regole del mercato farmaceutico non possono rispondere unicamente alle leggi del mercato e del profitto. La disponibilità di farmaci dichiarati essenziali dall'OMS⁸ dovrebbe essere garantita non solo per quanto riguarda la produzione ma anche l'equa distribuzione. E questo principio deve essere assicurato dalle Agenzie regolatorie, nazionali e sovranazionali. Senza rigorose misure di prevenzione la carenza di alcuni antibiotici potrebbe determinare una situazione in cui le comuni infezioni pediatriche rischiano di diventare "complicate", per l'emergenza di ceppi di batteri sempre più resistenti. Insomma, il rischio è di un cambio complessivo dell'ecologia del

sistema, della convivenza dei batteri con i nostri sistemi di difesa, che prevedono in singoli e selezionati casi l'utilizzo, e per periodi di trattamento sempre più brevi, di molecole di antibiotici "essenziali"^{9,10}.

A noi non resta in questo periodo che riflettere su quanto di prezioso possiamo fare nel buon uso dei farmaci, con un'informazione partecipe delle famiglie su quanto si sta verificando. Senza inutili e pericolosi allarmismi, certo, ma consapevoli del fatto che c'è "un'aria" fatta di interessi anziché di attenzione ai bisogni, che spazza via gli strumenti di salute più efficaci e meno costosi e che non si occupa dei bisogni del bambino e della Pediatria. La disponibilità di cure non può dipendere da logiche di mercato.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti
federico.marchetti@auslromagna.it

Conflitto di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Marchetti F, Barbi E. Antibiotici. *Medico e Bambino* 2021;40(26):2. doi: 10.53126/MEB40S701.
2. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
3. Carezza antibiotici, EMA a lavoro: miglioramenti nei prossimi mesi. *Federfarma.it*, 25/1/2023.
4. Marchetti F. Perché abbiamo paura di prescrivere bene gli antibiotici? *Medico e Bambino* 2019;38(4):211-2.
5. Messina F, Clavenna A, Cartabia M, et al. Antibiotic prescription in the outpatient paediatric population attending emergency de-

partments in Lombardy, Italy: a retrospective database review. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3(1):e000546. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000546.

6. Marchetti F. L'uso degli antibiotici nelle cure primarie pediatriche: tempo di cambiare? *Medico e Bambino* 2022;41(4):223-7. doi: 10.53126/MEB41223.

7. Cohen R, Pettoello-Mantovani M, Giardino I, Carrasco-Sanz A, Somekh E, Levy C. The Shortage of Amoxicillin: An Escalating Public Health Crisis in Pediatrics Faced by Several Western Countries. *J Pediatr* 2023 Jan 18:S0022-3476(23)00017-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.01.001.

8. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 202130 September 2021- Technical document.

9. Marchetti F. Antibiotici, resistenze e durata della terapia. *Medico e Bambino* 2017;36(8):483-4.

10. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022;176(12):1199-207. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.412.