

### PERCHÉ ABBIAMO PAURA DI PRESCRIVERE BENE GLI ANTIBIOTICI?

Nel mese di febbraio 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato un importante documento dal titolo: L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2017<sup>1</sup>. Le analisi presentate riguardano l'utilizzo degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata, con un focus sui consumi nella popolazione pediatrica che è riportato nella versione quasi integrale del rapporto, nel *News Box* di questo mese (pag. 219). In realtà non si tratta di un vero Rapporto nazionale ma riguardante 6 grandi Regioni (Lombardia e Veneto per il Nord, Lazio e Toscana per il Centro e Campania e Puglia per il Sud) con una popolazione residente molto rappresentativa di circa 34,5 milioni di persone dei quali oltre 5,8 milioni con età minore di 18 anni.

#### Il panorama prescrittivo complessivo

Il panorama che se ne ricava e che viene commentato dagli Autori del Rapporto è per molti aspetti deludente e questo per diverse ragioni. Ciascuno di noi può ritrovarsi o meno nei dati che sono riportati e che ci dicono, in estrema sintesi che:

- il trend di prescrizione degli antibiotici negli anni non ha avuto sostanziali e rilevanti diminuzioni;
- l'amoxicillina indicata da tutte le linee guida (LG), nazionali e internazionali, e dalla recente lista dell'OMS per i farmaci essenziali per uso pediatrico<sup>2</sup>, come il farmaco di scelta (in prima istanza) per il trattamento in prima istanza di tutte le infezioni respiratorie con una diagnosi specifica di patologia (faringotonsillite acuta - FTA - da streptococco, otite media acuta - OMA -, sinusite e polmonite di lieve e media gravità) è di fatto la molecola tra le meno prescritte, con un rapporto amoxicillina + acido clavulanico/amoxicillina che è di 0,3. In termini numerici il tasso di prescrizione di amoxicillina + acido clavulanico risulta essere pari a 438/1000 bambini a fronte del 150/1000 dell'amoxicillina;
- i macrolidi (196 prescrizioni/1000) e le cefalosporine (240/1000) sono più prescritti dell'amoxicillina;
- esiste infine una grande variabilità regionale se si considera ad esempio che sul totale delle prescrizioni degli antibiotici, nelle due Regioni del Sud la percentuale delle cefalosporine è del 27,6%, quella dell'amoxicillina del 9,3% rispetto alle due Regioni del Nord, con percentuali rispettivamente del 18,6 e del 21,4%.

Va anche considerato che i dati che provengono da un'altra sorveglianza pediatrica relativa alla Regione Emilia-Romagna (condotta con altri sistemi di rilevazione) ci dicono che dal 2008 al 2016 il tasso di prescrizione degli antibiotici è sensibilmente diminuito (da 1277/1000 a 881/1000); e che il rapporto di amoxicillina su amoxicillina + acido clavulanico è passato da 0,8 a 1,1, con alcune AUSL in cui questo rapporto è pari a 2,7, e con altre che sono in linea con quanto riportato nel *Report* dell'AIFA (rapporto pari a 0,3)<sup>3</sup>.

#### Le possibili ragioni delle distanze prescrittive rispetto alle raccomandazioni correnti

È difficile capire le ragioni di questa grande variabilità prescrittiva e della distanza esistente da una ragionevole appropriatezza in termini di scelte delle singole molecole di antibiotico per specifiche infezioni<sup>4</sup>. Proviamo ad analizzare alcune di queste possibili motivazioni con delle semplici domande.

- Si tratta di una non uniformità che deriva da visioni e raccomandazioni diverse che emergono dalle LG?

La risposta è no, e possiamo dirlo con forza. Da decenni le raccomandazioni sul trattamento delle principali patologie infettive pediatriche sono rimaste le stesse<sup>5</sup>, recentemente ribadite in sede nazionale anche in contesti di Cure primarie<sup>6</sup>. Non è più il caso di riparlarne. Le diversità che riguardano ad esempio la durata della terapia per alcune specifiche condizioni (6 vs 10 giorni nella FTA) o l'uso o non uso del trattamento antibiotico rispetto a una strategia iniziale di vigile attesa (ad esempio nell'OMA) non giustificano la variabilità e la distanza nell'uso dei singoli principi attivi rispetto a un ragionevole atteso.

- È possibile che molte prescrizioni di antibiotici riguardino i casi con una infezione indifferenziata, un episodio febbrile senza localizzazione, in cui si è più tentati ad ampliare lo spettro presunto di efficacia degli antibiotici? O che si stiano curando infezioni cutanee o infezioni delle vie urinarie (IVU) in cui l'amoxicillina non è l'antibiotico di prima scelta?

È difficile che queste situazioni possano rendere conto (epidemiologicamente) di una così grande variabilità prescrittiva e di scelte di principi attivi di antibiotici che vedono l'amoxicillina relegata a un ruolo assolutamente marginale. Infatti è stato documentato che più della metà delle prescrizioni di antibiotici nel contesto delle Cure primarie hanno l'obiettivo di curare le infezioni delle alte vie respiratorie (URTI) e nello specifico la FTA, l'OMA, la rinosinusite<sup>7</sup>.

- Si potrebbe pensare che i pediatri nel 2017 erano nella condizione di prescrivere gli antibiotici immaginando che l'uso dell'amoxicillina + acido clavulanico o delle cefalosporine fosse la scelta più ragionevole in quanto le resistenze dei batteri comuni implicati nelle URTI poteva essere ritenuta così frequente da mettere in discussione le raccomandazioni delle LG, anche recentemente formulate?

Di fatto non è così, se si considera che lo streptococco beta-emolitico (unico batterio responsabile della FTA) non ha di fatto (e da sempre) sviluppato resistenze nei confronti dell'amoxicillina (ma le ha sviluppate nei confronti dei macrolidi), e che l'OMA da *Haemophilus influenzae* (HI) è quella che guarisce da sola (senza l'uso dell'antibiotico) in oltre la metà dei casi. Inoltre, dai dati sulle resistenze microbiche pediatriche della Regione Emilia-Romagna, risulta che HI è produttore di beta-lattamasi in una percentuale contenuta di casi (17%) senza incremento negli ultimi anni, ma semmai con un trend stabile/in diminuzione<sup>8</sup>. Senza considerare che *Streptococcus pneumoniae* (principale batterio a cui prestare attenzione nel trattamento dei casi di OMA, sinusite e polmonite) non ha, nel meccanismo della sua resistenza, la produzione di beta-lattamasi e che, nel 2017, la sua resistenza ad amoxicillina era dell'1,6% (3,1% considerando insieme resistenza e sensibilità intermedia)<sup>9</sup>. È importante ricordare che la (rara) sensibilità intermedia alle penicilline viene efficacemente gestita utilizzando dosaggi di amoxicillina più alti (75-90 mg/kg/die). È oramai noto che molti dei problemi di antibiotico-resistenza oggi riguardano alcune specie di batteri (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*,

*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp.), e il rischio di resistenze da commensali patogeni selezionati da lunghi trattamenti potrebbe essere maggiore di quello di patogeni di professione non trattati a sufficienza<sup>9</sup>. E questi batteri sono rari come agenti infettivi in età pediatrica e riguardano specifiche categorie di bambini a prevalente gestione ospedaliera, fatta eccezione per le IVU (80% delle infezioni da *E. coli*) dove il farmaco di prima scelta è amoxicillina + acido clavulanico (in seconda istanza una cefalosporina).

Va considerato inoltre che i programmi vaccinali per HI e *Streptococcus pneumoniae* hanno ridotto il numero delle infezioni invasive e in parte (anche se il dato è controverso) i casi di OMA e di altre infezioni respiratorie, con un significativo decremento, almeno in Svezia, nel tasso di prescrizione degli antibiotici<sup>10</sup>.

### Poche e incerte proposte di miglioramento

Di questi aspetti relativi al possibile uso più razionale degli antibiotici ne stiamo parlando da diversi anni, troppi per potere essere ancora credibili senza immaginare un progetto complessivo basato su metodi di lavoro seriamente innovativi e che abbiano come presupposto una riflessione collegiale e individuale per porsi in una prospettiva di reale cambiamento<sup>4</sup>. Invocare ancora la semplice "formazione" su questi temi come soluzione del problema è sinceramente offensivo per l'intera classe dei pediatri italiani.

Quello che sicuramente sappiamo è che i tassi e il profilo qualitativo della prescrizione di antibiotici risentono fortemente di un contesto "locale" e "personale" di attitudini e comportamenti<sup>11</sup>. E per queste ragioni da sempre è stata richiamata la necessità che l'estrema variabilità nelle attitudini prescrittive debba suggerire un confronto molto attivo fra i pediatri di famiglia (PdF) (tutti i pediatri che operano in singole realtà assistenziali) e allo stesso modo un confronto tra i pediatri ospedalieri, i PdF e gli specialisti (gli otorini spesso invocati come determinanti delle cattive prescrizioni ma di cui, per le normale gestione delle URTI, si stenta a capire il bisogno assistenziale). Esperienze positive hanno dimostrato che questo metodo di lavoro basato sulla "condivisione partecipe" può determinare un miglioramento dell'appropriatezza dell'uso di antibiotici. In alcuni contesti (che andrebbero presi a esempio) la revisione fra pari dei dati di prescrizione, il confronto sulla letteratura autorevole e di più facile accesso, la discussione di casi clinici, sembrano aver favorito la riduzione della variabilità fra pediatri e un miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni<sup>12,13</sup>. Questo dialogo continuo e ripetuto periodicamente può mantenere viva l'attenzione verso l'appropriatezza nella prescrizione antibiotica, l'adozione motivata e partecipe alle LG con il mantenimento e miglioramento di comportamenti adeguati e soprattutto con la prospettiva di cambiamento di quelli, tra i pediatri, più lontani dai comportamenti virtuosi<sup>13</sup>. In ambiti più ampi come quelli regionali (e l'esempio della Regione Emilia-Romagna di questi anni è sicuramente virtuoso)<sup>3</sup> continuare (o iniziare) a lavorare con i professionisti prescrittori, anche attraverso campagne informative rivolte alla popolazione, indicando di volta in volta gli obiettivi di miglioramento possibili e fornendo gli strumenti per monitorare il proprio operato per modificarlo coerentemente con le più aggiornate raccomandazioni basate sulle prove di efficacia, sem-

bra essere la strada da seguire per raggiungere livelli prescrittivi in linea con i Paesi europei considerati "più virtuosi". Si capisce bene che il problema vero non è quello della resistenza dei patogeni (dietro la quale falsamente ci nascondiamo, senza sapere ed essere documentati) o della mancanza di adeguati strumenti di diagnosi di laboratorio (servono, ma limitatamente), ma di una complessiva resistenza di noi medici al cambiamento. La prospettiva di trarre dai rapporti di prescrizione non dei documenti di accusa o di giudizio, ma una visione epidemiologica che vede "nel dato" un indicatore dei bisogni e un utile strumento di miglioramento, è una delle strade da seguire per essere adeguati professionalmente e di reale aiuto da un punto di vista ecologico, educativo nei confronti della famiglia e dei giovani pediatri che frequentano i nostri ospedali e i nostri ambulatori. Ma una riflessione più ampia (e più semplice) ci richiama alla "volontà" (perché di questo si tratta) di essere partecipi e protagonisti, come singoli e come collettività, di questa prospettiva di reale cambiamento. Nulla può e deve ritenersi scontato. E se questo non ci riguarda, cosa è rilevante nel nostro mestiere?

### Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
2. World Health Organization (WHO). 20th WHO Model List of Essential Medicines for Children 6th edition, March 2017.
3. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, et al. Uso di antibiotici in Pediatria. Buone notizie dall'Emilia-Romagna. *Medico e Bambino* 2017; 36(9):578-83.
4. Marchetti F. La razionalità della prescrizione nell'uso degli antibiotici. *Medico e Bambino* 2016;35:551-3.
5. Marchetti F. Bambini e farmaci: gli ultimi vent'anni, con uno sguardo al futuro. *Medico e Bambino* 2002;21(4):237-44.
6. Consensus Conference della Pediatria delle Cure Primarie - FIMP. L'utilizzo giudizioso della terapia antibiotica nel trattamento delle patologie infettive in età evolutiva. *Il Medico Pediatra* 2016;3:44-108.
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US Ambulatory Care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315(17):1864-73.
8. Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, Moro ML, Di Mario S. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2017.
9. Marchetti F. Antibiotici, resistenze e durata della terapia. *Medico e Bambino* 2017;36(8):483-4.
10. Johansson Kostenniemi U, Palm J, Silfverdal SA. Reductions in otitis and other respiratory tract infections following childhood pneumococcal vaccination. *Acta Paediatr* 2018 Mar 30 [Epub ahead of print].
11. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of Local Health Districts and Primary Care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health* 2017;17(1):886.
12. Piovani D, Clavenna A, Sequi M, et al. PeFAB group. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):373-8.
13. Manzotti R, Montanari R, Giorgi Rossi R, Mancuso P, Pinotti M. Linee guida e antibiotici: un'esperienza territoriale di miglioramento a Reggio Emilia. *Medico e Bambino* 2017;36(4):229-36.

Federico Marchetti