

Differenze geografiche nel profilo prescrittivo quantitativo e qualitativo degli antibiotici in età pediatrica

Antonio Clavenna, Maurizio Bonati

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

KEY WORDS

Antibacterial agents
Child
Drug prescription
Drug utilization

Abstract

Antibiotics represent the most widely prescribed therapeutic agents. The prevalence of drug prescription differs across age, with preschool children being most exposed to antibiotic drugs, especially in the community setting. A review with the aim to compare the profile of antibiotic drug prescription at the multinational, national, and regional levels was performed. This overview of drug utilisation studies found quantitative and qualitative differences in the antibiotic prescription profile between and within countries. Moreover, differences exist also at the local level and between prescribers. In general, second-choice antibiotic drugs (e.g., cephalosporins) were more commonly prescribed in settings characterised by a high prevalence of antibiotic prescription. Geographical differences should be taken into account when monitoring antimicrobial drug resistance and when planning educational interventions for health professionals and parents with the aim to improve the rational use of antibiotic drugs.

Introduzione

Gli antibiotici sono i farmaci più frequentemente prescritti ai bambini, specialmente in età prescolare, spesso per disturbi diversi dalle principali indicazioni d'uso di questi prodotti.

Gli antibiotici sono i farmaci più frequentemente prescritti ai bambini, specialmente in età prescolare, spesso per malesseri (raffreddori, infezioni delle alte vie respiratorie, bronchiti) che non rappresentano indicazioni principali per l'uso degli antibiotici, e quindi spesso il beneficio della terapia è scarso [1]. Si stima che circa il 50% delle prescrizioni di antibiotici nei bambini sia inappropriato, con un aumentato rischio di reazioni avverse e resistenza batterica [2-5].

In particolare, l'aumento della resistenza batterica è un problema globale di salute pubblica, sia per i costi sociali che per le potenziali conseguenze sulla salute (ad.es. fallimenti terapeutici, prolungamento della durata della malattia, aumento del rischio di complicanze) [6, 7].

Sono state descritte importanti differenze quantitative e qualitative nelle prescrizioni di antibiotici alla popolazione generale e pediatrica a livello nazionale e internazionale. I bambini italiani, per esempio, ricevono prescrizioni di antibiotici più spesso di quelli olandesi o britannici. Le cefalosporine, antibiotici di seconda scelta, sono largamente prescritte in Italia, mentre rappresentano meno dell'1% delle prescrizioni pediatriche in Danimarca e nei Paesi Bassi [8].

Il monitoraggio del profilo prescrittivo agli antibiotici in differenti contesti geografici è pertanto essenziale per pianificare interventi volti a implementare l'uso razionale dei farmaci.

Strategia di ricerca

È stata condotta una ricerca bibliografica utilizzando i criteri già utilizzati per una precedente revisione sulla prescrizione di antibiotici ai bambini [8], aggiornandola al 31 luglio 2013.

Corrispondenza: Antonio Clavenna, Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", via Giuseppe La Masa 19, 20156 Milano (MI), Tel. 0239014559, e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it

Sono state utilizzate le banche dati bibliografiche EMBASE e MEDLINE usando come MeSH (e nel titolo/abstract): *drug utilization/drug prescription/pharmacoepidemiology; child/infant/adolescent; antibacterial agents/antibiotic agents*.

Sono stati presi in considerazione solo gli studi che hanno valutato la prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica extraospedaliera. Gli studi riguardanti la prescrizione di antibiotici in ospedale o che avevano valutato una sola classe di antibiotici e/o una specifica patologia sono stati esclusi. Al fine di studiare un campione omogeneo, sono stati considerati solo gli studi che hanno valutato dati raccolti dopo il 2000.

Profilo prescrittivo degli antibiotici in età pediatrica

L'Italia è uno dei Paesi con i più alti tassi di prescrizione di antibiotici in età pediatrica; per contro, i Paesi del nord Europa avevano tassi significativamente più bassi. La prevalenza in Italia è quasi quattro volte superiore a quello del Regno Unito e il tasso di prescrizione è di quattro volte superiore a quella in Danimarca e nei Paesi Bassi.

Sono stati identificati un totale di 28 studi pertinenti [9-36], di cui 12 non individuati nella precedente revisione [11-18, 21, 22, 25, 28, 30]. Quattro studi hanno valutato la prescrizione di antibiotici nei bambini in età prescolare [18, 25, 26, 36].

Gli studi hanno riguardato un totale di 12 nazioni: Italia (8 studi, da 5 differenti gruppi), Stati Uniti (5, da 4 differenti gruppi), Olanda (4), Canada (3), Francia, Germania, Regno Unito, Svezia (2), Danimarca, Estonia, Irlanda e Croazia (1). Nessun dato riguardante Estonia, Francia, Germania e Irlanda era disponibile nella precedente revisione. La **Tabella 1** riporta il numero medio di prescrizioni antibiotiche per abitante (nella fascia di età considerata dallo studio) per nazione, sulla base del dato disponibile più recente. Il dato riguardante la Croazia non è stato incluso perché riferito alla sola età prescolare.

Si osservano ampie differenze nel profilo prescrittivo degli antibiotici. La mediana del numero di prescrizioni di antibiotico per residente/anno riportata dagli studi di farmacoutilizzazione era 0,61, con un intervallo compreso tra 0,39 in Danimarca e 1,17 in Italia per la fascia 0-14 anni, e tra 0,29 (Olanda) e 0,88 (Stati Uniti) nella fascia 0-18 (**Tabella 1**).

La prevalenza di prescrizione (percentuale di bambini con almeno una prescrizione di antibiotico) è disponibile solo per Regno Unito (14%), Olanda (18%), Germania (36%) e Italia (51%) [10, 11, 14, 23, 28].

Alcuni studi hanno analizzato l'andamento temporale della prescrizione di antibiotici: in Francia e negli Stati Uniti questa è diminuita [16,17], nel Regno Unito è aumentata [12], mentre in Olanda e in Italia non sono state osservate variazioni significative durante l'ultimo decennio [10, 14].

Le penicilline hanno rappresentato la classe di antibiotici maggiormente prescritta, coprendo dal 42% (Germania) all'86% (Danimarca) di tutte le prescrizioni di antibiotico (**Figura 1**). Germania (28% delle prescrizioni di antibiotico) e Italia (23%) sono le nazioni con il maggior consumo di cefalosporine, classe scarsamente prescritta in Olanda e Danimarca. I macrolidi sono invece maggiormente prescritti in Canada (25% delle prescrizioni di antibiotici) e in Estonia (24%).

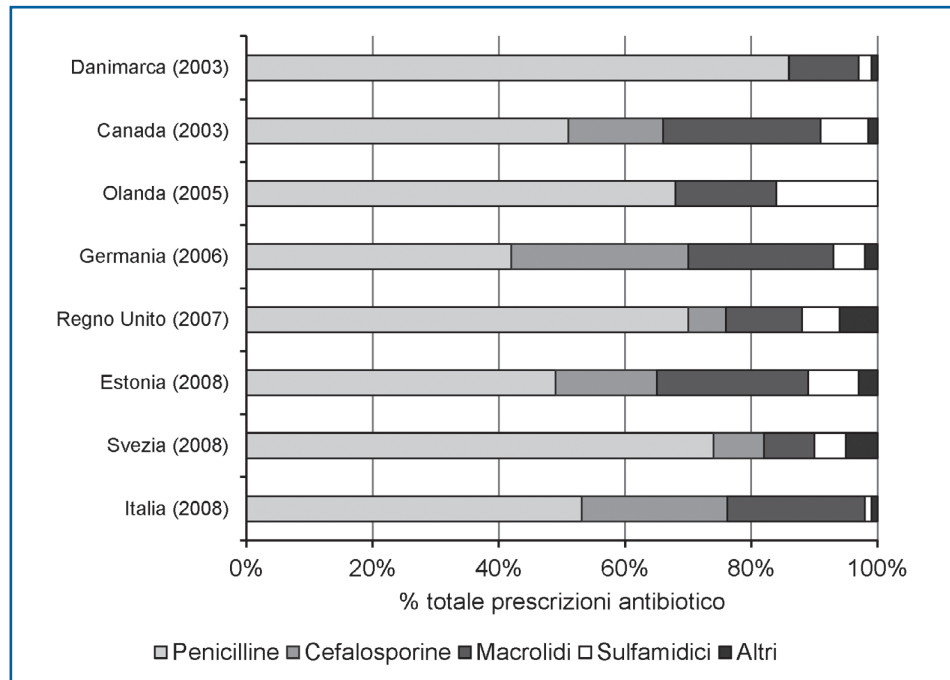
L'amoxicillina è risultato l'antibiotico maggiormente prescritto in Estonia, Germania, Stati Uniti e Olanda, [10, 11, 13, 16] mentre la fenossimetilpenicillina (penicillina orale) è il più prescritto in Svezia [13], e l'amoxicillina+acido clavulanico in Italia e Irlanda [14, 15].

Tabella 1 Numero di prescrizioni di antibiotico per abitante/anno

Referenza	Nazione	Anno	Età (anni)	Popolazione	Prescrizioni per abitante/anno
[9]	Danimarca	2003	0-14	n.r.	0,39
[9]	Canada	2003	0-14	n.r.	0,61
[10]	Olanda	2005	0-18	115.000	0,29
[11]	Germania	2006	0-14	1.779.856	0,61
[12]	Regno Unito	2007	0-18	1.751.645	0,57
[13]	Estonia	2007	0-18	258.515	0,62
[13]	Svezia	2007	0-18	1.933.920	0,35
[14]	Italia	2008	0-14	4.828.569	1,17
[15]	Irlanda	2009	0-15	277.000	0,62
[16]	Stati Uniti	2010	0-17	n.r.	0,88
[17]	Francia	2010	0-18	n.r.	0,69

n.r.: non riportato

Figura 1
Distribuzione percentuale delle prescrizioni di antibiotico per classe



Differenze intra-nazione

In uno studio multiregionale italiano, la prevalenza di antibiotici a livello di ASL mostrava ampie variazioni: il luogo di residenza è stato identificato come un fattore determinante della prescrizione di antibiotici.

Sono state osservate differenze quantitative e qualitative anche all'interno della stessa nazione.

La prevalenza della prescrizione di antibiotici alla popolazione di età compresa tra 0-14 anni di 8 regioni italiane varia a livello regionale da 43% a 61%, con numero di prescrizioni per residente compreso tra 0,9 e 1,68 [14]. Un'ulteriore analisi condotta sulla popolazione minore di 18 anni di Lombardia, Lazio e Puglia ha stimato una prevalenza a livello di Azienda Sanitaria Locale (ASL) compresa tra 36% e 63% e a livello di distretto sanitario compresa tra 34% e 68% (dati in attesa di pubblicazione). Inoltre, nella regione Lombardia sono stati descritti cluster territoriali a livello comunale caratterizzati da alta o bassa prevalenza di prescrizione di antibiotici [18].

Differenze geografiche sono state osservate anche in Germania, con un intervallo nella prevalenza nella popolazione minore di 18 anni a livello di distretto compreso tra 19% e 53% [28]. Sia in Italia che in Germania è stata osservata una correlazione tra basso livello socioeconomico e maggiore prevalenza di prescrizione di antibiotico.

Oltre a differenze quantitative, in Italia sono state osservate differenze regionali nella distribuzione delle prescrizioni per classi di antibiotici. Le penicilline hanno rappresentato il 39% delle prescrizioni antibiotiche in Abruzzo e il 63% in Lombardia. Viceversa, la percentuale di prescrizioni di cefalosporine era del 19% in Lombardia e del 30% in Puglia [14].

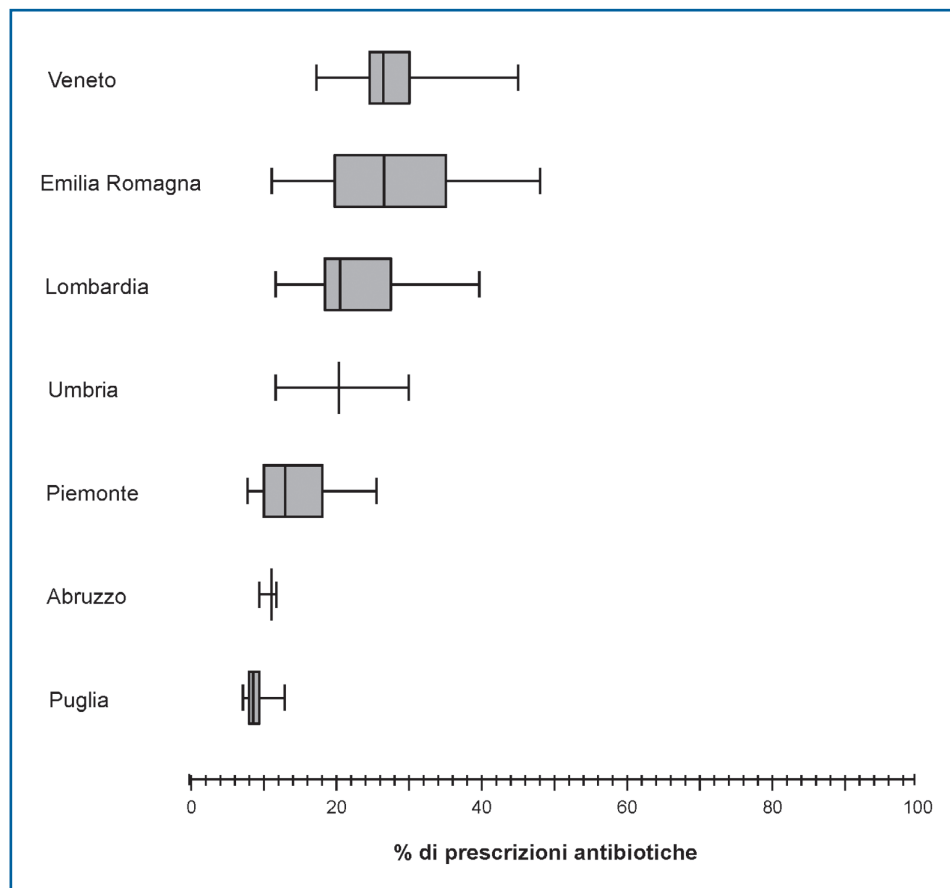
L'amoxicillina, antibiotico di scelta per le più comuni infezioni in età pediatrica, ha rappresentato il 19% di tutte le prescrizioni di antibiotici, con un minimo dell'8% in Puglia e un massimo del 28% in Veneto. Solo nel Veneto l'amoxicillina era l'antibiotico maggiormente prescritto, mentre in Puglia e in Abruzzo risultava al quinto posto in ordine di prescrizione.

A livello di singola ASL la variabilità è risultata ancora maggiore, con un intervallo tra il 7 e il 48%. 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).

Il ruolo del prescrittore

Le differenze osservate possono essere attribuibili all'epidemiologia delle malattie, a differenze socio-demografiche e culturali e all'attitudine prescrittiva del medico curante [2].

Figura 2
Percentuale di prescrizione di amoxicillina a livello di ASL in otto regioni italiane [14]



I risultati supportano l'ipotesi che i diversi atteggiamenti di prescrizione tra i medici possano svolgere un ruolo importante nel determinare le differenze nella prescrizione di antibiotici.

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 [18].

Anche in questo caso, alle differenze quantitative si associano differenze di tipo qualitativo: è stato documentato che pediatri che operano in ASL con alta prevalenza di prescrizioni di antibiotici tendono a prescrivere più frequentemente cefalosporine rispetto a pediatri di ASL con bassa prevalenza [8].

Analizzando la percentuale di prescrizioni antibiotiche dovute ad amoxicillina per singolo pediatra della regione Lombardia, si osserva un'enorme variabilità, con un intervallo compreso tra lo 0,3% e il 74,7% (mediana 22,1%; range interquartile 12,2-34,4%) [14]. A questo riguardo, è interessante esaminare le differenze nel profilo delle prescrizioni di antibiotici di un gruppo di 58 pediatri di famiglia da tempo coinvolti in percorsi educativo-formativi tra pari *versus* quello dei loro colleghi lombardi [37].

La frequenza con cui i primi avevano prescritto l'amoxicillina era doppia rispetto agli altri medici: 70 vs 35 confezioni per 100 assistibili (**Figura 3**). Al contrario, la percentuale di bambini trattati con antibiotici nei due gruppi era simile: 45,1% vs 46,3%. Non sono state osservate differenze nel tasso di ospedalizzazione per infezioni respiratorie e per complicanze di infezioni tra i bambini in carico ai due gruppi (0,8% vs 1% e 2,5 vs 2,8 per 10.000, rispettivamente).

Applicando a tutti i pediatri lombardi il profilo quantitativo e qualitativo del gruppo esposto ai percorsi formativi, si è stimato che la spesa farmaceutica pediatrica della regione Lombardia per antibiotici diminuirebbe di 3,6 milioni (19% del totale). Una prescrizione più aderente alle linee guida avrebbe quindi come ricaduta, a parità di qualità delle cure, anche un risparmio sulla spesa farmaceutica.

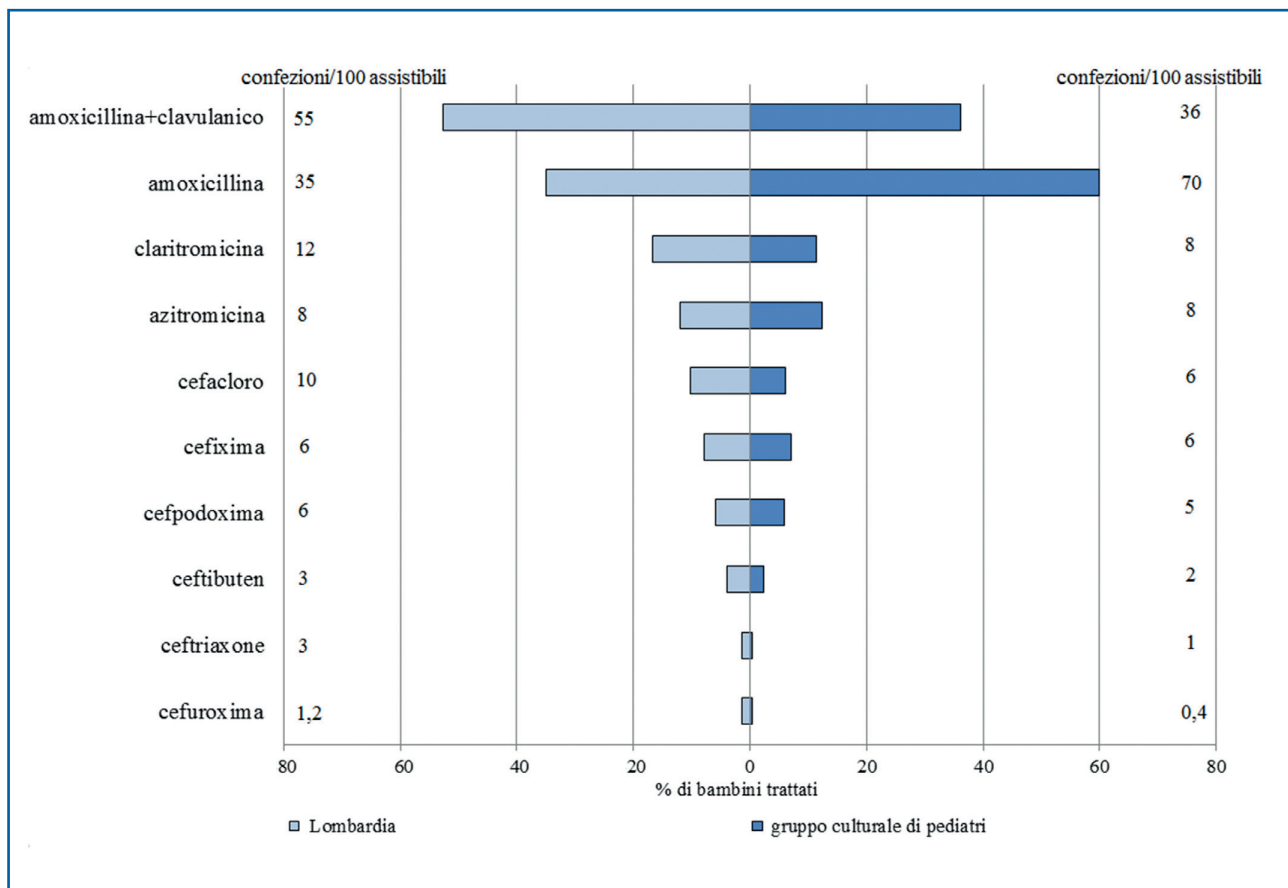


Figura 3 Confronto tra il profilo prescrittivo di 58 pediatri di famiglia esposti a un percorso educativo-formativo versus il resto dei pediatri lombardi [37]

Conclusioni

L'analisi degli studi di farmacoutilizzazione nazionali e internazionali conferma l'esistenza di differenze quantitative e qualitative nel profilo prescrittivo degli antibiotici, a diversi livelli (nazione, regione, ASL, distretti, comuni). A questo riguardo l'Italia continua a caratterizzarsi come la nazione con la prescrizione più elevata di antibiotici, anche in confronto ad altre nazioni dell'area mediterranea (ad es. Francia). Inoltre, nei contesti territoriali con una maggiore prevalenza di antibiotici si osserva più frequentemente il ricorso a trattamenti considerati di seconda scelta.

Nel monitoraggio della prescrizione di antibiotici e nella pianificazione di interventi educativi e formativi rivolti ai medici e ai genitori/pazienti occorre tenere presente le differenze tra contesti geografici e tra prescrittori.

Protocolli di trattamento, basati su evidenze scientifiche e condivisi a livello locale tra operatori sanitari possono essere strumenti utili per migliorare la razionalità della prescrizione di antibiotici per i bambini.

Bibliografia

- [1] Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 749-755.
- [2] Ciofi degli Atti ML, Massari M, Bella A *et al.* Clinical, social and relational determinants of paediatric ambulatory drug prescriptions due to respiratory tract infections in Italy. *Eur J Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 1055-1064.
- [3] Majeed A, Moser K. Age- and sex-specific antibiotic prescribing patterns in general practice in England and Wales in 1996. *Br. J. Gen. Pract.* 1999; 49: 735-736.
- [4] Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156: 1114-1119.
- [5] Pichichero ME. Dynamics of antibiotic prescribing for children. *JAMA* 2002; 287: 3133-3135.
- [6] Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A *et al.* Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096.
- [7] Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (Suppl. 3): 12-15.

- [8] Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch. Dis Child* 2011; 96: 590-595.
- [9] Marra F, Monnet DL, Patrick DM *et al.* A comparison of antibiotic use in children between Canada and Denmark. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 659-666.
- [10] De Jong J, Van Den Berg PB, de Vries TW, De Jong-Van Den Berg. Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64: 913-919.
- [11] Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur. Pediatr.* 2013; 172: 787-795.
- [12] Schneider-Lindner V, Quach C, Hanley JA, Suissa S. Secular trends of antibacterial prescribing in UK paediatric primary care. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66: 424-433.
- [13] Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *Springerplus.* 2013; 2: 124.
- [14] Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68: 997-1005.
- [15] Keogh C, Motterlini N, Reulbach U *et al.* Antibiotic prescribing trends in a paediatric sub-population in Ireland. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2012; 21: 945-952.
- [16] Chai G, Governale L, McMahon AW *et al.* Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics* 2012; 130: 23-31.
- [17] Dommergues MA, Hentgen V. Decreased paediatric antibiotic consumption in France between 2000 and 2010. *Scand. J. Infect. Dis* 2012; 44: 495-501.
- [18] Cartabia M, Campi R, Clavenna A *et al.* Geographical epidemiology of antibacterials in the preschool age. *Int. J. Health Geogr.* 2012; 11: 52.
- [19] Clavenna A, Sequi M, Bortolotti A *et al.* Determinants of the drug utilization profile in the paediatric population in Italy's Lombardy Region. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2009; 67: 565-571.
- [20] Clavenna A, Berti A, Gualandi L *et al.* Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 173-180.
- [21] de Bont EG, van Loo IH, Dukers-Muijers NH *et al.* Oral and topical antibiotic prescriptions for children in general practice. *Arch. Dis Child* 2013; 98: 228-231.
- [22] Dunais B, van DC, Bruno P *et al.* Antibiotic prescriptions in French day-care centres: 1999-2008. *Arch.Dis Child* 2011; 96: 1033-1037.
- [23] Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW *et al.* Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 92-95.
- [24] Gagliotti C, Morsillo F, Resi D *et al.* A three-year population-based study of antibiotic treatments for children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2005; 94: 1502-1504.
- [25] Greene SK, Kleinman KP, Lakoma MD *et al.* Trends in antibiotic use in Massachusetts children, 2000-2009. *Pediatrics* 2012; 130: 15-22.
- [26] Hogberg L, Oke T, Geli P *et al.* Reduction in outpatient antibiotic sales for pre-school children: Interrupted time series analysis of weekly antibiotic sales data in Sweden 1992-2002. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 208-215.
- [27] Khaled L, Ahmad F, Brogan T *et al.* Prescription use by one million Canadian children. *Paediatr Child Health* 2003; 8 (Supp. 1): 1-56.
- [28] Koller D, Hoffmann F, Maier W *et al.* Variation in antibiotic prescriptions: is area deprivation an explanation? Analysis of 1.2 million children in Germany. *Infection* 2013; 41: 121-127.
- [29] Kozyrskij AL, Carrie AG, Mazowita GB *et al.* Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: Not all antibiotics, not all children. *Can. Med. Assoc. J.* 2004; 171: 133-138.
- [30] Lusini G, Lapi F, Sara B *et al.* Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *Eur. J. Public Health* 2009; 19: 434-438.
- [31] Miller GE, Hudson J. Children and antibiotics: analysis of reduced use, 1996-2001. *Med Care* 2006; 44: 136-144.
- [32] Otters HB, Van der Wouden JC, Schellevis FG *et al.* Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob. Chemother.* 2004; 53: 361-366.
- [33] Resi D, Milandri M, Moro ML *et al.* Antibiotic prescriptions in children. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 282-286.
- [34] Saugo M, Pelizzari M, Giardino M *et al.* Prescrizione di antibiotici sistemici in età pediatrica nell'ULSS 4 "Alto Vicentino". *Medico e Bambino* 2004.
- [35] Stille CJ, Andrade SE, Huang SS *et al.* Increased use of second-generation macrolide antibiotics for children in nine health plans in the United States. *Pediatrics* 2004; 114: 1206-1211.
- [36] Stojanovic-Spehar S, Blazekovic-Milakovic S, Bergman-Markovic B *et al.* Prescribing antibiotics to preschool children in primary health care in Croatia. *Coll. Antropol.* 2008; 32: 125-130.
- [37] Piovani D, Clavenna A, Sequi M *et al.* Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013; 38: 373-378.