

La prescrizione di antibiotici in regione Campania negli anni 2002-2011

Daria Putignano, Simona Cammarota, Anna Citarella, Enrica Menditto

CIRFF, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli "Federico II"

KEY WORDS

Antimicrobials
Pharmacoutilization
Drug expenditure
Appropriate prescription

Abstract

Background For several years Campania region has been showing the highest number of prescribed DDD and the highest expenditure of all the Italian regions. This study aims to analyze the utilization of antibiotic drugs in the Campania region, focusing on intra-regional variability.

Methods We collected from an administrative database all prescriptions for antibiotic drugs for the years 2002-2011, classified according to their therapeutic role using Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification. Drugs consumption were quantified using Defined Daily Dose (DDD) system and trends have been calculated using Compound Average Grow Rate (CAGR). The drug expenditure was expressed in euro.

Results In 2011 antimicrobial for systemic use (ATC: J01) was the third therapeutic group in terms of drug expenditure in Campania region (9,5% of total drug expenditure). The consumption was 28.4 DDD/1000 inhabitants/die. Therapeutic group consumption trends showed a reduction in cephalosporins and macrolides (CAGR 11/02 -4.1%, -1.0% respectively) as well as an increased consumption of quinolones (CAGR 11/02 2.0%). Penicillins, cephalosporins, carbapenems and monobactams were the most prescribed antibiotic classes in all age groups.

Conclusions The present work shows a reduction in the consumption and expenditure for antibiotic drugs in Campania region, although above the national average yet. Further studies are needed to assess the effects of appropriateness policies recently established by regional authorities.

Introduzione

Le conseguenze di un uso non appropriato dei farmaci possono essere rilevanti da un punto di vista clinico e sociale.

L'uso massiccio in terapia degli agenti antibatterici ha progressivamente favorito lo sviluppo di popolazioni batteriche caratterizzate da una insensibilità sempre più marcata nei confronti degli antibiotici, limitando severamente le possibilità di terapia di molte infezioni pericolose per la vita.

Le conseguenze cliniche e sociali di un uso non appropriato di antibiotici sono molteplici. Per il paziente può essere la causa di effetti collaterali altrimenti evitabili, superinfezioni, aggravati economici per inefficacia terapeutica, guarigioni ritardate, dipendenza non necessaria dall'assistenza medica. Per il sistema sanitario, l'utilizzo inappropriato di tali farmaci e la conseguente diffusione di microrganismi resistenti [1], si associano ad un aumento dei costi e a una diminuita capacità di trattare efficacemente le infezioni. Pertanto, il sovra-utilizzo di antibiotici affianca, ai rischi per la salute, un eccesso di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [2].

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza ha raggiunto proporzioni tali da indurre lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [3, 4] a chiedere a ciascun Paese di realizzare una serie di iniziative comunicative rivolte alla popolazione generale. In questa ottica, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'Istituto Superiore di Sanità, con il patrocinio del Ministero della Salute, hanno realizzato una campagna di comunicazione istituzionale 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 e di non interrompere la terapia prima del termine indicato dal medico [5].

Corrispondenza: Daria Putignano, CIRFF, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli "Federico II", e-mail: daria.putignano@gmail.com

La Medicina Generale rende conto di circa l'80-90% dell'utilizzo di antibiotici in terapia e costituisce pertanto uno dei principali target di tutte le attività di monitoraggio d'uso degli antibiotici.

L'Italia rappresenta uno dei paesi europei con i più elevati livelli di consumo di antibiotici. Dal 2002 al 2011 la prescrizione territoriale complessiva di antibiotici, in Italia, risulta abbastanza stabile, come suggerito dai dati di consumo pubblicati dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OSMED) [6]. L'analisi per sesso ed età nella popolazione a disposizione dell'OSMED, evidenzia un maggior consumo nelle fasce d'età estreme con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita e dopo i 55 anni. Si rileva, inoltre, un'ampia variabilità regionale [8-10]. La Regione con il più elevato numero di DDD prescritte e più elevata spesa è la Campania (33,5 DDD/1000 abitanti die; 27,7 euro pro capite) [10]. Pochi sono i dati disponibili relativamente alla variabilità prescrittiva intra-regionale [11] di antibiotici.

Obiettivo

Il presente lavoro si propone di valutare, nel dettaglio, l'uso degli antibiotici nelle Aziende Sanitarie Locali (AA.SS.LL) della Regione Campania, attraverso l'analisi dei dati di prescrizione farmaceutica convenzionata per il periodo 2002-2010. È stata condotta un'analisi farmacoepidemiologica dettagliata volta a:

- descrivere l'andamento della spesa e del consumo degli antibiotici con riferimento alla variabilità tra le singole AA.SS.LL della Regione Campania;
- individuare le classi di antibiotici più prescritte;
- caratterizzare il pattern di utilizzatori evidenziando eventuali differenze esistenti in termini di classi di antibiotici usati in funzione dell'età e sesso.

Materiali e Metodi

Studio descrittivo retrospettivo realizzato presso il Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (C.I.R.F.F.) della Facoltà di Farmacia dell'Università Federico II di Napoli.

I dati di spesa e consumo sono stati analizzati a partire dal 1 gennaio 2002 al 31 dicembre 2010.

Fonte dei dati

Nel presente lavoro sono stati analizzati i dati di prescrizione farmaceutica territoriale convenzionata relativi alle AA.SS.LL campane. A partire dal 2005 è stato generato un database attraverso l'acquisizione dei dati provenienti dalle ricette spedite a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dalle farmacie territoriali alle AA.SS.LL. e inviate al C.I.R.F.F. tramite il Settore Farmaceutico Regionale.

Sono oggetto di rilevazione, quindi, tutti i farmaci erogati dalle farmacie, sia private che pubbliche, che dispensano ai residenti della Regione Campania, su presentazione di ricetta medica, nei limiti delle prestazioni erogabili dal SSN. Sono, pertanto, esclusi dal flusso i dati relativi ai farmaci di classe C, nonché i farmaci di classe A acquistati direttamente dai cittadini e i farmaci in duplice via di distribuzione (distribuzione diretta e per conto).

Tale archivio contiene le seguenti informazioni:

- codice sanitario individuale del paziente;
- codice del medico proscrittore;
- codice AIC del farmaco acquistato;
- numero delle confezioni prescritte;
- data di spedizione e compilazione della prescrizione.

I dati personali sono criptati, garantendo l'anonimato della banca dati in rigoroso rispetto della normativa italiana sulla privacy (D.Lgs n. 196 del 30 giugno 2003).

Attraverso il *linkage* con la banca dati del farmaco e delle DDD, fornite rispettivamente da Farmadati e DURG-Italia, il database è stato arricchito con la denominazione e codice ATC del farmaco, con il numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, e con il numero di DDD per confezione.

Per le analisi di trend di spesa e consumo nel periodo 2002-2011, sono stati utilizzati il flusso dati dell'IMS Health La banca dati contiene informazioni relative ai farmaci

È stato realizzato uno studio descrittivo retrospettivo in cui sono stati analizzati i dati di prescrizione farmaceutica territoriale convenzionata relativi alle AA.SS.LL campane.

spediti (*sell-out*) in Regione Campania in regime di farmaceutica convenzionata a partire dall'anno 2002.

I dati demografici utilizzati come denominatori di spesa e consumo, provengono dal sito internet dell'ISTAT. Per effettuare l'analisi di variabilità prescrittiva tra le varie AA.SS.LL., i valori utilizzati, sono stati pesati al fine di minimizzare le differenze presenti in termini di distribuzione per età e sesso. È stato utilizzato, a tale scopo, il sistema di pesi predisposto dal Dipartimento di Programmazione del Ministero della Salute per la ripartizione della quota capitaria del Fondo Sanitario Nazionale.

Indicatori di spesa e consumo

I dati di consumo sono stati raccolti per la classe J01 del sistema di classificazione ATC (Classificazione Anatomica Terapeutica) ed espressi in termini di DDD (*Daily Defined Dose*).

I dati di consumo sono stati espressi in DDD/1000 abitanti die, quale stima della proporzione di popolazione giornalmente esposta al farmaco.

I dati di spesa sono stati espressi utilizzando la spesa lorda, data dalla somma delle quantità di farmaco vendute moltiplicate per il prezzo al pubblico, al netto della quota di compartecipazione dell'assistito e al lordo dello sconto delle farmacie praticato all'SSN, e la spesa procapite pesata, calcolata come spesa totale di farmaco divisa per la popolazione pesata.

Ulteriori indicatori utilizzati al fine di condurre l'analisi dei pattern prescrittivi sono: costo medio/DDD (rapporto tra la spesa totale e il numero complessivo di dosi consumate), indice medio di variazione annua o compound annual growth rate (calcolato attraverso la radice n-esima del tasso percentuale complessivo), quartili e z-score.

Quest'ultimo è stato applicato come normalizzazione degli indicatori DDD/1000 abitanti die e costo medio/DDD attorno a una media uguale a zero, esprimendo le componenti in termini di numero di deviazioni standard.

Risultati

In Campania gli antimicrobici per uso sistemico si confermano il terzo gruppo terapeutico in termini di spesa lorda a carico del SSN nell'anno 2011.

In Campania gli antimicrobici per uso sistemico (J01) si confermano il terzo gruppo terapeutico in termini di spesa lorda a carico del SSN nell'anno 2011 (circa 105 milioni di euro), con una spesa procapite pari a 18,1 euro, in calo rispetto al 2010 (-5,9%). Analizzando il trend di prescrizioni dal 2002 al 2011, si osserva che nell'ultimo anno il consumo di questi farmaci continua a registrare un decremento rispetto agli anni precedenti raggiungendo un valore di 28,4 DDD/1000 abitanti die (**Figura 1**). Per quanto riguarda l'analisi 2002-2011 per singolo gruppo terapeutico, è evidente una diminuzione delle dosi dispensate per cefalosporine e macrolidi (rispettivamente CAGR 11/02 -4,1%; -1,0%), mentre la prescrizione di chinoloni risulta in crescita (CAGR 11/02 +2,0%) (**Tabella 1**). L'antibiotico più prescritto risulta l'associazione tra amoxicillina ed inibitore enzimatico raggiungendo le 10,3 DDD/1000 ab die nel 2011 (**Tabella 1**).

Figura 1
Consumo di farmaci antimicrobici per uso sistemico (Campania 2002-2011)



Tabella 1 Consumo in DDD/1000 abitanti die di farmaci antimicrobici per uso sistemico per gruppo terapeutico e principio attivo (Campania 2002-2011)

Categorie e sostanze	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	CAGR 11/02 (%)
Cefalosporine	5,0	4,8	4,6	4,5	4,0	3,5	3,6	3,7	3,3	3,3	-4,1
Chinoloni	3,2	3,3	3,4	3,8	3,8	3,7	4,0	4,0	3,9	3,9	2,0
Macrolidi e lincosamidi	6,3	5,9	6,0	6,1	5,7	5,3	5,9	6,5	5,7	5,7	-1,0
Penicilline	13,7	14,5	14,7	15,4	15,6	15,8	16,4	16,9	14,5	14,4	0,5
Antibiotici	29,7	30,1	30,3	31,4	30,6	29,7	31,2	31,1	28,6	28,4	-0,4
Amoxicillina	6,1	6,3	6,1	6,4	6,6	6,2	5,9	5,5	4,2	3,6	-5,1
Amoxicillina ed inibitori enzimatici	5,8	6,7	7,1	7,8	8,0	8,7	9,6	10,7	9,7	10,3	5,9
Azitromicina	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,3	1,4	1,5	1,4	1,5	0,7
Cefixima	1,3	1,3	1,2	1,3	1,2	1,1	1,2	1,4	1,3	1,4	0,7
Ceftibuteno	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	-8,1
Ceftriaxone	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	7,2
Ciprofloxacina	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,2	1,4	1,4	1,4	5,8
Claritromicina	3,2	3,2	3,4	3,6	3,3	3,2	3,7	4,3	3,8	3,7	1,5
Fosfomicina	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	2,9
Levofloxacina	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,4	1,6	1,6	1,7	5,4
Moxifloxacina	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	-10,4
Prulifloxacina	-	-	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3	0,3	-3,5

Il consumo di antibatterici sistemici presenta una forte variabilità a livello intra-regionale. Le AA.SS.LL. individuate nel primo quartile sono Benevento ed Avellino con un consumo medio pari a 24,3 DDD/1000 ab die; nell'ultimo quartile sono presenti, invece, le AA.SS.LL. Napoli 3 Sud e Napoli 2 Nord, il cui valore medio di consumi è risultato pari 32,3 DDD/1000 ab die (**Figura 2b**). Dall'analisi della variabilità del consumo per quantità e costo medio per giornata di terapia, le AA.SS.LL di Avellino e Benevento si collocano nel II quadrante, ossia minori quantità ma più costose, mentre l'ASL Napoli 3 Sud si colloca nel I quadrante, più quantità e più costose e l'Asl Napoli 2 Nord nel IV quadrante, più quantità ma meno costose (**Figura 2a**).

I trend delle prescrizioni dal 2002 al 2011 continua a registrare un decremento rispetto agli anni precedenti.

Analisi del consumo dei farmaci J01 per fasce di età

L'analisi per fasce d'età rileva i livelli d'uso più elevati nelle fasce estreme, con valori di 14,6 DDD/1000 abitanti/die nella fascia minore di 6 anni e valori pari a 21,2 DDD/1000 abitanti/die nella fascia maggiore di 85 anni.

In **Figura 3** è riportata la tipologia di antibiotici aggregati per ATC al terzo livello strati-

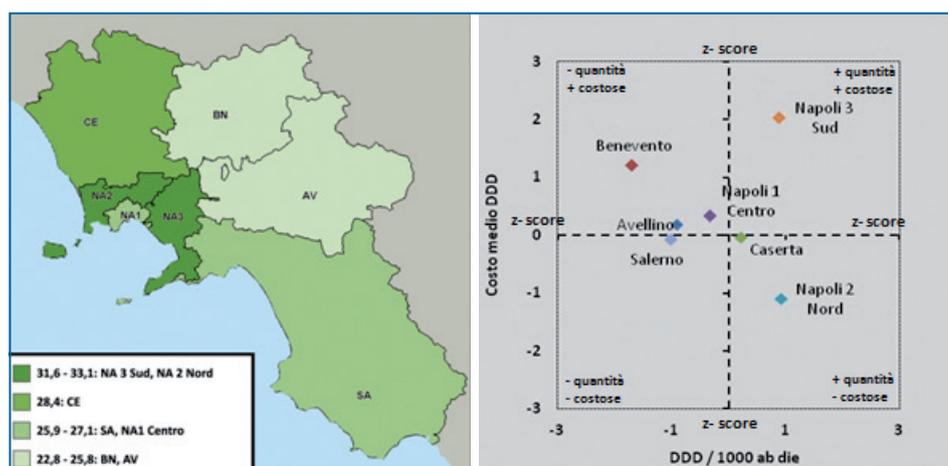


Figura 2a
Farmaci antimicrobici per uso sistemico, variabilità regionale dei consumi farmaceutici. Quantità e costo medio di giornata di terapia - Anno 2011

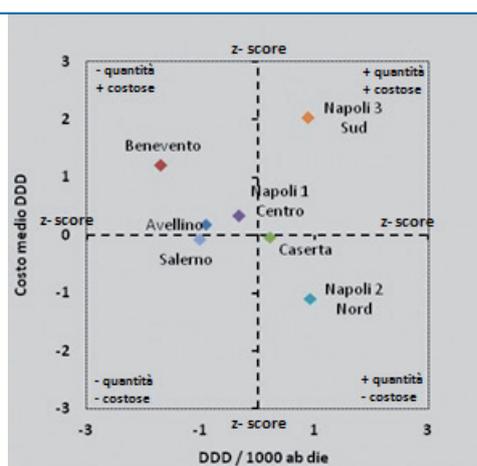
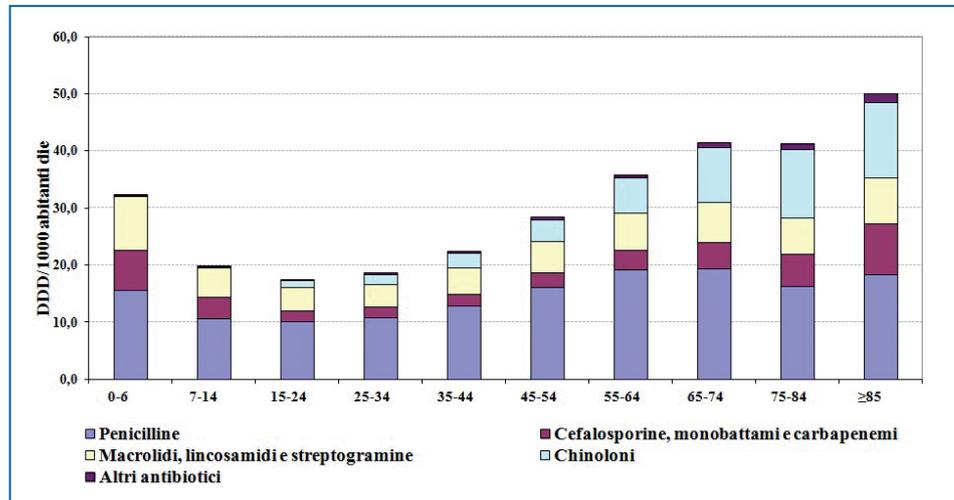


Figura 2b
Distribuzione in quartili del consumo regionale dei farmaci antibiotici - Anno 2011

Figura 3
DDD/1000 abitanti die per
tipologia di antibiotico
(ATC III livello) suddiviso
per fascia d'età



ficata per fascia d'età. Le penicilline (ATC J01C) con le cefalosporine, carbapenemi e i monobattami (ATC J01D) risultano i più utilizzati in tutte le fasce d'età, mentre, come si osserva dal grafico, i chinoloni (ATC: J01M) si utilizzano solo a partire dalla fascia d'età compresa tra i 15 e i 24 anni. L'utilizzo di chinoloni ha un andamento crescente con l'età, raggiungendo il valore più elevato (13,2 DDD/1000 abitanti die) nei pazienti con età superiore agli 85 anni [11].

Discussione

È evidente una riduzione del consumo di antibiotici, sebbene questo rimanga sopra la media nazionale.

L'analisi mostrata nel presente lavoro evidenzia, negli ultimi due anni, una riduzione del consumo di antibiotici sebbene ancora sopra la media nazionale. Tale effetto può essere in parte attribuito alle politiche di appropriatezza condotte in tale ambito a livello regionale e locale nonché alle pressioni di budget esercitate sui medici prescrittori ai fini del contenimento della spesa farmaceutica. Il confronto dei dati di spesa e consumo per i farmaci antimicrobici ad uso sistemico tra le AA.SS.LL campane mostra una notevole variabilità intra-regionale sia in termini di consumo che di spesa. Più che alla diversa morbilità sottostante, questa elevata variabilità potrebbe attribuirsi a differenze nelle abitudini prescrittive dei medici. La prescrizione di antibiotici, inoltre, più di ogni altra categoria terapeutica, è influenzata da fattori extra clinici. In Regione Campania sono proprio i fattori sociali e culturali, legati alla tradizione che, in parte, contribuiscono alla crescita e alla variabilità intra-regionale della prescrizione di tali farmaci. Molto spesso, infatti, è il paziente stesso ad esercitare pressione sul medico a favore di tale terapia [7, 11].

Un recente lavoro svolto dall'AIFA ha stimato l'eccesso di spesa associato al sovra consumo di antibiotici attraverso la metodologia del *benchmarking* tra le Regioni. Applicando tale metodologia per il calcolo dell'eccesso di spesa correlato al sovra consumo in Campania, è emerso che si otterrebbe un risparmio pari a circa 16 milioni di euro, se il consumo di tutte le AA.SS.LL fosse allineato a quello delle AA.SS.LL con consumo più basso (Benevento ed Avellino, in media 24,3 DDD/1000 abitanti die). Inoltre, se il costo per DDD degli antibatterici sistemici di tutte le AA.SS.LL fosse allineato al costo per DDD dell'ASL Napoli 2 Nord (1,65 DDD/1000 abitanti die) si otterrebbe un risparmio pari a 5 milioni di euro. I risparmi totali ottenibili dall'effetto congiunto di una riduzione nel consumo di antibatterici sistemici e dall'efficientamento della spesa ammontano a 6 milioni di euro. A questi risparmi andrebbero aggiunti quelli ottenibili da una riduzione delle reazioni avverse e delle resistenze batteriche, conseguenza della pressione selettiva legata all'uso degli antibiotici e dell'abuso o impiego inappropriato degli stessi.

In Italia scenari di inappropriatezza prescrittiva di antibiotici sono stati messi in luce dalle analisi dei profili prescrittivi dei medici di medicina generale del campione *Health Search* [6]. Difatti, è stata riscontrata una prevalenza d'uso degli antibiotici pari al 40% in pazienti con quadri clinici a prevalente eziologia virale con un marcato

I risultati dello studio sottolineano la necessità di pianificare manovre d'intervento concernenti la definizione, l'attuazione e il monitoraggio di linee guida regionali per gli antibiotici.

gradiente Nord-Sud dell'esposizione (32% - 49%). Ancora è stata evidenziata una prevalenza d'uso per i macrolidi, fluoroquinoloni e cefalosporine pari al 25% in soggetti con diagnosi di faringite e tonsillite acuta.

La nostra analisi per categorie terapeutiche suddivisa per fascia di età mostra un utilizzo dei chinoloni già in soggetti con età compresa tra i 15 e 24 anni che raggiunge un consumo pari a 13,2 nei pazienti ultraottantacinquenni. È importante tener conto che tali farmaci non sono indicati in soggetti di età inferiore ai 18 anni [12] in quanto provocano ototossicità ed eventi muscolo-scheletrici [13]. Del resto l'uso di questi farmaci andrebbe opportunamente monitorato anche nel paziente adulto, soprattutto anziano, in relazione al rischio pro-aritmico [14].

I risultati del presente studio evidenziano la necessità di impostare una "politica dell'antibiotico" volta all'attuazione di manovre d'intervento concernenti la definizione, attuazione e monitoraggio di linee guida regionali; il potenziamento dei sistemi di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi in medicina generale; le campagne d'informazione alla popolazione sui rischi delle terapie antibiotiche. Al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva per la classe di farmaci in esame, infatti, nel luglio 2011, in Regione Campania è stato emanato il decreto n. 55 [16, 17] volto a ribadire la necessità di monitorare a livello delle singole ASL l'uso degli antibiotici con l'obiettivo di ridurre i consumi, nonché favorire ove possibile la prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto. Successive analisi saranno necessarie per valutare l'impatto di tale manovra. Infine, sarebbe opportuno condurre in Regione Campania studi volti ad analizzare il rischio di resistenze batteriche associato all'uso degli antibiotici.

Bibliografia

- [1] Magee JT, Pritchard EL, Fitzgerald KA et al. Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996-8. *BMJ* 1999; 319:1239-40.
- [2] Cangini A, Folino Gallo P, Rasi G. Sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2010; 12:133-141.
- [3] European Centre for Disease Control (ECDC), Stockholm, Sweden. Antibiotic resistance in Europe: the challenges ahead. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. *Eurosurveillance* November 2009.
- [4] ESAC-European Surveillance of antimicrobial Consumption. *ESAC Year Book* 2009.
- [5] Agenzia Italiana del farmaco. Antibiotici? Usali solo quando necessario. Campagna web di sensibilizzazione all'uso appropriato degli antibiotici. 2012
- [6] Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale. Anno 2011.
- [7] Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000; 133:128-35.
- [8] Franchi C, Sequi M, Bonati M. et al. Differences in outpatient antibiotic prescription in Italy's Lombardy region. *Infection* 2011; 39:299-308.
- [9] Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, et al. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50:989-997
- [10] Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II. L'uso dei farmaci in Campania. Rapporto Regionale. Anno 2010.
- [11] Cammarota S, Citarella A, Menditto E, de Portu S. 'Valutazione dell'utilizzo di antibiotici iniettabili nella Regione Campania' *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2008;9(1):57-62
- [12] Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:64-70.
- [13] Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003; 163:1801-1807.
- [14] Falagas ME, Rafailidis PI, Rosmarakis ES. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:374-9.
- [15] Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279:365-70.
- [16] Decreto Legge del 31 maggio 2010, n. 78. Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e competitività economica.
- [17] Decreto del 12.07.2011, n. 55. Appropriatezza terapeutica nella prescrizione dei farmaci della classe Antimicrobici Sistemici J.