

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

**Scienze Farmacologiche e Tossicologiche, dello
Sviluppo e del Movimento umano**

Ciclo XXVII

Settore Concorsuale di afferenza: 05/G1

Settore Scientifico disciplinare: BIO/14

**L'USO DEI FARMACI ANTIBATTERICI NEGLI OSPEDALI
DELL'EMILIA-ROMAGNA**

Presentata da: **Dott. Elena Buccellato**

Coordinatore Dottorato

Prof. Patrizia Hrelia

Relatore

Dott. Alberto Vaccheri

Esame finale anno 2015

INDICE

PREMESSA GENERALE	4
INTRODUZIONE	6
FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA.....	6
Classificazione degli antimicrobici	6
Reazioni avverse da antibiotici.....	9
FARMACOLOGIA CLINICA	10
Selezione dell'antibiotico.....	10
Antibiotico-resistenza e appropriatezza d'uso	12
FARMACOEPIDEMIOLOGIA.....	17
Sorveglianza	17
Farmacoutilizzazione	21
SCOPO DELLA RICERCA.....	25
PARTE 1 – Consumo e spesa di antibiotici sistemici dal 2004 al 2011 nella regione Emilia-Romagna	27
MATERIALI E METODI	27
RISULTATI.....	29
DISCUSSIONE.....	36
CONCLUSIONI.....	41
PARTE 2 – Uso e reazioni avverse agli antibiotici in pediatria: otto anni di indagine negli ospedali dell'Emilia-Romagna	42
MATERIALI E METODI	42
RISULTATI.....	44
Dati di Farmacoutilizzazione.....	44
Dati di Farmacovigilanza.....	55
DISCUSSIONE.....	56
CONCLUSIONI.....	59
PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO.....	60
CONCLUSIONI GENERALI	61
BIBLIOGRAFIA.....	63
INDICE DELLE TABELLE	70
INDICE DELLE FIGURE	71
PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI A CONGRESSI	72

ABBREVIAZIONI

ADR = Adverse Drug Reaction

AFO = Assistenza Farmaceutica Ospedaliera

AOSP = Azienda Ospedaliera

AR-ISS = Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza

ASSR = Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical

AUSL = Azienda Unità Sanitaria Locale

BDU = bed-days used

DDD = dose definita giornaliera

EARSS = Rete di Sorveglianza Europea

EARSS-NET = Sistemi di Sorveglianza nazionali della Resistenza Antimicrobica

ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control of diseases

ESAC = European Surveillance of Antimicrobial Consumption

ESBL = Beta-Lattamasi a Spettro Esteso

IOR = Istituto Ortopedico Rizzoli

ISS = Istituto Superiore Sanità

MRSA = Staphylococcus aureus meticillino-resistenti

NDM1 = New Delhi metallo-betalattamasi

PABA = acido para-aminobenzoico

SDO = schede di dimissione ospedaliera

SSN = Servizio Sanitario Nazionale

UE = Unione Europea

WHO = World Health Organization

PREMESSA GENERALE

È crescente l'interesse della comunità scientifica per l'uso degli antibiotici e l'impatto che un loro abuso o uso improprio possa avere sulla salute, come l'insorgenza di antibiotico-resistenza. In quest'ottica, sempre più interventi educativi sono messi in campo dalle autorità regolatorie per migliorare la pratica clinica, per valutare le linee guida e monitorare gli esiti di interventi mirati.

L'inappropriatezza d'uso o l'abuso di antibiotici non rappresentano soltanto un problema per il singolo cittadino, ma essi costituiscono un grave problema di salute pubblica, così come economico, a causa della mancanza di iniziative di ricerca e sviluppo di nuove molecole antibiotiche da parte delle industrie farmaceutiche. Queste ultime, infatti, credono di non avere un sufficiente ritorno economico per varie ragioni, come l'introduzione dei corrispondenti farmaci equivalenti, azioni regolatorie che limitano l'uso delle nuove molecole alle infezioni più severe, un trattamento temporalmente breve e il rischio di insorgenza di antibiotico-resistenza.

In quest'ambito gli studi di farmacoutilizzazione, soprattutto quelli basati su ampie banche dati, possono fornire importanti risposte nella valutazione dei trattamenti farmacologici nella popolazione reale, anche per stimare il loro impatto sui bilanci del Servizio Sanitario Nazionale.

A oggi, sono stati condotti diversi studi descrittivi su consumo e costi degli antibiotici sistemici soprattutto a livello europeo, ma pochi a livello nazionale. In particolar modo, questi ultimi riguardano l'uso degli antibiotici in ambito territoriale, mentre i dati a livello ospedaliero sono scarsi. Questa è la prima ricerca che prende in considerazione tutti gli ospedali di un'intera regione italiana.

La presente tesi, pertanto, descrive un'analisi di farmacoutilizzazione e si articola in due parti: 1) analisi di consumi e costi degli antibiotici sistemici in tutti gli ospedali dell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011, con attenzione alla variabilità interaziendale e al significato, in termini di resistenza batterica, del trend in aumento di alcuni gruppi terapeutici; 2) per il medesimo intervallo temporale, analisi di consumi e costi degli antibiotici sistemici in tutti i reparti pediatrici degli ospedali dell'Emilia-Romagna, con l'obiettivo di individuare i gruppi terapeutici più suscettibili di indurre resistenze batteriche in questa fascia di popolazione. Inoltre, sono state valutate tutte le possibili reazioni avverse pediatriche da antibiotici segnalate da questi stessi reparti, per il periodo in esame, così da fornire un'informazione ulteriore ai clinici, dato il crescente interesse sulla sicurezza d'uso di questi farmaci.

INTRODUZIONE

La terapia antimicrobica selettiva sfrutta le differenze biochimiche esistenti tra microorganismi ed esseri umani. I farmaci antimicrobici sono efficaci nel trattamento delle infezioni in virtù della loro tossicità selettiva, cioè della loro capacità di danneggiare o di uccidere un microorganismo invasore senza danneggiare le cellule dell'ospite. Nella maggior parte dei casi, la tossicità selettiva è relativa, piuttosto che assoluta, e ciò rende necessaria una regolazione accurata della concentrazione del farmaco che colpisca il microorganismo e che sia ancora tollerata dall'ospite. [1]

FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA

Classificazione degli antimicrobici

Esistono numerosi criteri di classificazione degli antibiotici.

1) In base alla struttura chimica:

- Beta-lattamici (es. penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami e altri);
- Tetraciclina;
- Aminoglicosidi;
- Macrolidi;
- Chinoloni;
- Sulfamidici;
- Glicopeptidi.

2) In base al meccanismo d'azione, gli antimicrobici sono organizzati in tre gruppi:

- Farmaci che inibiscono la sintesi degli acidi nucleici (sulfamidici, trimetoprim, chinoloni e nitroimidazoli);

- Farmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica (penicilline, cefalosporine , vancomicina);

- Farmaci che inibiscono la sintesi proteica (aminoglicosidi, tetracicline, macrolidi, cloramfenicolo).

3) In base all'effetto batteriostatico o battericida:

- Farmaci batteriostatici (es. tetracicline) arrestano la crescita e la replicazione dei batteri alle concentrazioni sieriche limitando la diffusione dell'infezione, mentre il sistema immunitario dell'ospite attacca, immobilizza ed elimina gli agenti patogeni.

- Farmaci battericidi (es. beta-lattamici) uccidono il batterio alla concentrazione minima efficace.

4) In base allo spettro d'azione:

- Farmaci a spettro ristretto, cioè che agiscono su un solo o piccolo numero di microrganismi (es. isoniazide attiva contro i micobatteri);

- Farmaci a spettro esteso, cioè che sono attivi contro i microorganismi Gram positivi e su un ridotto numero di Gram negativi (es. ampicillina);

- Farmaci a spettro ampio, cioè che sono attivi contro un'ampia varietà di organismi (es. tetracicline). [1]

In relazione ai meccanismi di azione degli antimicrobici, i sulfamidici, il trimetoprim, i chinoloni, i nitroimidazoli e la rifampicina agiscono a livello delle diverse tappe necessarie per la sintesi degli acidi nucleici della cellula batterica. I sulfamidici (batteriostatici) sono analoghi strutturali dell'acido para-aminobenzoico (PABA) che è essenziale per la sintesi dell'acido folico nei batteri. La loro tossicità selettiva dipende dal fatto che i mammiferi acquisiscono

i folati con la dieta, mentre nei batteri sensibili i folati vengono sintetizzati a partire dal PABA. I sulfamidici inibiscono competitivamente l'enzima diidropteorato sintetasi, bloccando la produzione di dei folati indispensabili per la produzione del DNA. Il trimetoprim interviene sulla stessa via metabolica dei sulfamidici, ma è un inibitore della diidrofolato riduttasi. Di solito, i sulfamidici si utilizzano in combinazione con il trimetoprim perché il prodotto risultante, il cotrimoxazolo, ha un'attività antimicrobica più potente poiché inibisce le due tappe in sequenza della sintesi dell'acido tetraidrofolico: il sulfametoxazolo inibisce l'incorporazione del PABA nell'acido folico e il trimetoprim impedisce la riduzione del diidrofolato a tetraidrofolato. I chinoloni (battericidi), invece, inibiscono l'enzima DNA girasi responsabile del superavvolgimento del DNA batterico. I nitroimidazoli agiscono diffondendo all'interno dell'agente batterico dove il nitrogruppo viene ridotto, formando degli intermedi reattivi che inibiscono la sintesi del DNA e ne alterano la funzionalità. La rifampicina impedisce la trascrizione dell'RNA batterico, inibendo l'enzima RNA polimerasi DNA-dipendente

I principali gruppi di farmaci antimicrobici che inibiscono la sintesi della parete batterica sono le penicilline e le cefalosporine, caratterizzate dalla presenza di un anello beta-lattamico la cui integrità è essenziale per l'attività antimicrobica. Entrambi i gruppi di farmaci inibiscono legame crociato tra le catene peptidiche lineari del peptidoglicano, elemento polimerico essenziale nella costituzione della parete cellulare batterica, causando un'instabilità osmotica della membrana cellulare batterica, con conseguente lisi cellulare. Infine, anche la vancomicina inibisce la sintesi della parete batterica,

contrastando sia la formazione del peptidoglicano stesso sia la sintesi dei fosfolipidi della parete cellulare.

I gruppi terapeutici che inibiscono la sintesi proteica batterica sono dotati di elevata tossicità selettiva perché i ribosomi batterici, sede della sintesi proteica, sono costituiti da una subunità 50S e una 30S, mentre i ribosomi dei mammiferi sono 60S e 40S. Le tetracicline e gli aminoglicosidi si legano alla subunità 30S e inibiscono il legame dell'tRNA e la lettura corretta dell'mRNA, rispettivamente. La fase successiva della transpeptidazione è inibita dal cloramfenicolo, che agisce sull'enzima peptidil-trasferasi a livello della subunità 50S. Sempre a questo livello, i macrolidi e le streptogramine agiscono inibendo la traslocazione della catena aminoacidica dal sito A al sito P. [1]

Reazioni avverse da antibiotici

Poiché il meccanismo d'azione di un determinato antibiotico è selettivamente tossico nei confronti degli agenti batterici, ciò non mette al riparo l'ospite da effetti avversi. Per esempio, il farmaco può produrre una risposta allergica o risultare tossico con una modalità che non è in relazione con l'attività antimicrobica del farmaco.

Le reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) agli antibiotici possono essere di:

1) Ipersensibilità. Questo genere di ADR si presenta frequentemente.

Per esempio, le penicilline, nonostante la loro tossicità microbica pressoché assolutamente selettiva, possono causare seri problemi di ipersensibilità, che vanno dall'orticaria allo shock anafilattico.

2) Tossicità diretta. Concentrazioni sieriche elevate di taluni antibiotici possono causare tossicità per interessamento diretto dei

processi cellulari dell'ospite. Per esempio, gli aminoglicosidi possono causare ototossicità interferendo con le funzioni di membrana delle cellule cigliate dell'organo di Corti.

3) Sovrainfezioni. Gli antibiotici ad ampio spettro o le associazioni di farmaci possono portare a alterazioni della normale flora microbica del tratto respiratorio superiore, di quello intestinale e di quello genitourinario, con conseguente crescita in eccesso di microrganismi opportunisti, specialmente funghi o batteri resistenti. Queste infezioni sono spesso difficili da trattare. [2]

FARMACOLOGIA CLINICA

Selezione dell'antibiotico

La scelta del farmaco antimicrobico più appropriato richiede la conoscenza (1) dell'identità del microorganismo, (2) della sua sensibilità a un dato farmaco, (3) della sede dell'infezione, (4) dei fattori legati al paziente, (5) della sicurezza del farmaco, e (6) del costo della terapia.

Di fronte a un'infezione bisogna chiedersi se l'uso dell'antibiotico è realmente necessario, perché le infezioni più comuni sono di origine virale e di facile gestione, per cui non traggono alcun vantaggio dall'uso di farmaci antibatterici. Inoltre, un uso inappropriato degli antibiotici non solo espone inutilmente il paziente a possibili reazioni avverse ma può favorire l'insorgenza di antibiotico-resistenza.

Di fondamentale importanza, pertanto, è l'identificazione dell'agente infettante così da giungere a una diagnosi conclusiva e determinare la sensibilità del batterio agli agenti antimicrobici disponibili. Tuttavia, alcuni pazienti critici necessitano di una terapia empirica, ossia la somministrazione

immediata di un farmaco prima dei test di identificazione e di sensibilità del microorganismo (es. antibiogramma). La selezione dell'antibiotico, quindi, in assenza di dati sulla sensibilità, è influenzata dalla sede dell'infezione e dall'anamnesi del paziente (per esempio se l'infezione è stata acquisita in ospedale o in comunità, se il paziente è immunodepresso, nonché informazioni sui viaggi e sull'età del paziente). Inizialmente, per le infezioni gravi, può essere necessaria una terapia ad ampio spettro quando non sia nota l'identità dell'agente patogeno o quando la sede rende probabile un'infezione polimicrobica. In generale, per scegliere quale antibiotico utilizzare, bisogna conoscere le condizioni cliniche del paziente (es. età, gravidanza, allattamento, insufficienza epatica e/o renale). Infatti, se il paziente è anziano e soffre di insufficienza renale, bisogna ridurre la dose di quegli antibiotici normalmente escreti per via renale, che altrimenti potrebbero accumularsi dando tossicità; oppure i farmaci somministrati a una madre che allatta possono entrare nell'organismo del lattante attraverso il latte materno. Anche se la concentrazione di un antibiotico nel latte materno è di solito bassa, la dose totale che raggiunge il lattante può risultare abbastanza elevata da causare problemi. Infine, anche la sicurezza del farmaco e i costi sono fattori da non sottovalutare. È vero che gli antibiotici sono tra i farmaci meno tossici per l'uomo proprio perché dotati di una discreta selettività, tuttavia la sicurezza è in relazione non soltanto con la natura intrinseca del farmaco, ma anche con fattori del paziente che possono predisporre alla tossicità stessa.

Sebbene la scelta strategica della monoterapia sia terapeuticamente consigliabile perché riduce la possibilità di sovrainfezioni e fa diminuire la comparsa di microrganismi resistenti, esistono situazioni nelle quali sono

impiegate associazioni di farmaci, come nel trattamento della tubercolosi che trae beneficio dall'impiego di farmaci in associazione. [1]

Antibiotico-resistenza e appropriatezza d'uso

La resistenza verso i farmaci antimicrobici può essere acquisita o costitutiva. In quest'ultimo caso tutta una specie batterica può essere resistente nei confronti di un farmaco prima ancora del suo impiego nell'uomo. Lo *Pseudomonas aeruginosa*, infatti, è sempre stato resistente alla flucloxacillina. La resistenza acquisita, che si ha quando un agente batterico dapprima sensibile ad un farmaco antibiotico diventa resistente, è ben più grave della precedente dal punto di vista clinico.

I meccanismi alla base della resistenza batterica comprendono:

- 1) Enzimi inattivanti che distruggono il farmaco. Ad esempio le beta-lattamasi prodotte dagli stafilococchi inattivano la maggior parte delle penicilline e molte cefalosporine.
- 2) Diminuzione dell'accumulo del farmaco. La resistenza alle tetracicline si manifesta in batteri la cui membrana citoplasmatica diventa impermeabile al farmaco oppure si verifica un aumentato efflusso del farmaco.
- 3) Alterazione dei siti di legame. Gli aminoglicosidi e l'eritromicina si legano ai ribosomi batterici e inibiscono la sintesi proteica. In ceppi batterici resistenti i siti che legano il farmaco possono essere modificati così da non avere più affinità per il farmaco.
- 4) Sviluppo di vie metaboliche alternative. I batteri possono diventare resistenti ai sulfamidici e al trimetoprim producendo diidropteorato-

sintetasi e diidrofolato-riduttasi modificate, rispettivamente, aventi scarsa affinità per gli antibiotici.

Le modalità di sviluppo dei meccanismi dell'antibiotico-resistenza sono:

- Selezione: in una popolazione vi possono essere alcuni batteri con resistenza acquisita, per cui il farmaco elimina gli organismi sensibili ma quelli resistenti continuano a proliferare.
- Trasferimento di resistenza: il gene batterico che codifica il meccanismo della resistenza è trasferito da un batterio all'altro. Il gene dell'antibiotico-resistenza può essere trasferito grazie ai plasmidi, ovvero piccoli tratti di DNA extracromosomiali autoreplicanti che si trovano nel batterio. I plasmidi possono essere trasferiti da un microorganismo all'altro per "coniugazione" (formazione di un ponte tra i microorganismi di specie diverse, anche fra Gram-positivi e Gram-negativi) oppure per "trasduzione" (il DNA plasmidico è racchiuso in un virus batterico e trasferito ad un altro batterio della stessa specie). [2]

Già a pochi anni dalla scoperta della penicillina nel 1925, si è evidenziata la resistenza dello *Staphylococcus aureus*, portando all'introduzione della meticillina. L'emergenza di nuove resistenze, nell'epoca d'oro della scoperta degli antibiotici, ha portato all'introduzione di ben 20 nuove molecole diverse tra il 1945 e il 1960.

La "crisi" dell'antibiotico-resistenza è iniziata in maniera subdola negli ultimi due decenni, dove l'uso di antibiotici nei Paesi industrializzati è aumentato in

maniera esponenziale, favorendo la comparsa e la diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti.

L'uso inappropriato degli antibatterici non rappresenta soltanto un problema di costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ma anche di sanità pubblica, poiché favorisce l'insorgenza di resistenze batteriche con progressiva perdita di efficacia dei farmaci disponibili. L'antibiotico-resistenza comporta implicazioni cliniche epidemiche, aumento della morbilità o letalità con ricaduta economica legate al costo aggiuntivo per l'impiego dei farmaci più costosi, allungamento delle degenze o invalidità.

L'inappropriatezza d'uso di antibiotici è legata all'aumentata complessità delle pratiche mediche e chirurgiche che necessitano maggiore profilassi o terapia, al maggior numero di soggetti "fragili", perché immunocompromessi o molto anziani, ma anche a una superiore richiesta di prestazioni mediche a livello ambulatoriale e domiciliare. [3]

L'abuso o uso improprio di antibiotici determina un continuo declino in termini di efficacia, non compensato (come invece avveniva in passato) dalla disponibilità di nuove molecole. Infatti, rispetto allo sviluppo di queste ultime, la comparsa di resistenza agli antibiotici è un fenomeno che procede molto più velocemente.

L'uso degli antibiotici nei reparti ospedalieri pediatrici merita un ulteriore approfondimento. Nei reparti pediatrici è stato stimato un abuso significativo di antibiotici, fino al 70%, soprattutto per i bambini più piccoli con infezioni da virus respiratorio sinciziale, adenovirus o virus influenzale. [4] Le attuali linee guida riportano che le infezioni dell'apparato respiratorio rappresentano i disturbi più comuni affrontati dalle cure primarie. [5] Un tempo la gestione di questi disturbi

prevedeva la somministrazione immediata di antibiotici. Questo comportamento era appropriato in un'epoca, come nei primi anni del XX secolo, nella quale c'erano alti tassi di complicanze suppurative e non suppurative. Tuttavia, nei paesi industrializzati il tasso di complicanze attualmente è molto basso per cui, questo comportamento deve essere rivisto. [5] Inoltre, non vi sono prove convincenti che a tassi più bassi di prescrizione siano associati alti tassi di complicanze. Nonostante ciò, approssimativamente il 70% di tutti gli antibiotici prescritti nei bambini sono per infezioni dell'apparato respiratorio, le quali in molti casi sono infezioni di natura virale e che, quindi, non traggono benefici dall'uso di antibiotici. [6,7] Tra le infezioni più comuni si trovano: la rinite (il comune raffreddore), sinusite, faringite e faringotonsillite, laringite, bronchite e bronchioliti e polmonite.

Per malattie come raffreddore comune, tosse acuta, bronchite e infezioni non specifiche del tratto respiratorio la gestione del paziente dovrebbe concentrarsi sul sollievo dei sintomi e non sulla prescrizione antibiotica. [8]

Secondo le attuali linee guida, in alcuni casi, è raccomandato l'uso di antibiotici, ma solo se sostenuto da opportuni test di laboratorio, così da indirizzare meglio la terapia antibiotica e migliorarne l'appropriatezza d'uso (es. per la faringite acuta causata da streptococchi del gruppo A). [8]

Un'infezione molto diffusa in età pediatrica è l'otite media acuta, definita come "la rapida insorgenza di segni e sintomi di infiammazione dell'orecchio medio". Attualmente c'è una grande diversità nel modo di agire dei medici nei diversi Paesi a riguardo. Nei Paesi Bassi solo il 31% dei casi viene trattato con antibiotici, al contrario dell'Australia e degli Stati Uniti dove il numero di casi a cui viene somministrato un antimicrobico sale al 98%. [9] In questo caso una

diagnosi accurata è l'unico modo per minimizzare l'uso di antibiotici. In seguito alla diagnosi l'uso appropriato degli antibiotici può essere rafforzato da un'ulteriore categorizzazione dei pazienti sulla base della gravità della malattia: i pazienti più giovani, con sintomi gravi e coinvolgimento bilaterale sono più propensi a beneficiare del trattamento antibiotico rispetto agli altri. Una meta-analisi, in cui è stata valutata l'azione dei trattamenti antibiotici rispetto al placebo nella cura dell'otite media acuta, ha dimostrato che gli antibiotici non influenzano la risoluzione del dolore entro 24 ore dall'insorgenza della malattia. [9] Un loro uso precoce riduce il rischio di dolore di circa il 40% e di otite media acuta controlaterale, ma sembrano avere poca influenza sui successivi attacchi di otite media o sulla sordità. Inoltre, l'uso degli antibiotici ha mostrato che, nei bambini trattati, raddoppiano il rischio di vomito, diarrea ed eruzioni cutanee.

A oggi, le linee guida riguardanti le malattie infettive più comuni in età pediatrica concordano sul fatto che la terapia antibiotica deve essere prescritta solo quando c'è una reale necessità, cioè, quando si ha ragionevole certezza che l'infezione sia causata da batteri patogeni e non da agenti virali. Di conseguenza, la terapia antimicrobica non dovrebbe essere somministrata di routine appena i primi sintomi della malattia si manifestano, ma dopo alcuni giorni se i sintomi persistono o si aggravano. Per questo sembra essere molto utile la "prescrizione antibiotica ritardata" o "strategia di vigile attesa" che consente ai medici di non somministrare immediatamente l'antibiotico, riducendo, così, l'incidenza della prescrizione inappropriata di antibiotici e tranquillizzando il genitore in caso di complicanze o aggravamento dei sintomi. Essa prevede la pronta somministrazione di analgesici e la non somministrazione dell'antibiotico per 48-72 ore dall'esordio dei sintomi.

Secondo le linee guida, il trattamento con l'antibiotico deve essere somministrato solo se, dopo 48-72 ore, i sintomi persistono o peggiorano. Qualora l'antibiotico si renda necessario, il farmaco di prima scelta è l'amoxicillina. In pazienti con allergia alla penicillina, un macrolide o il cotrimoxazolo rappresentano le alternative terapeutiche più idonee.

FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Sorveglianza

Proprio l'abuso e l'uso improprio sono due fattori importanti abbondantemente riconosciuti come le principali cause dello sviluppo delle resistenze batteriche. Infatti, come denunciato dall'*European Centre for Disease Prevention and Control of diseases* (ECDC), il facile accesso agli antibiotici determina un aumento dell'esposizione a questi farmaci e, conseguentemente della resistenza batterica, che rappresenta un grave e allarmante problema di facile diffusione in tutta la popolazione senza un razionale approccio alla prescrizione. Secondo i dati del *World Health Organization* (WHO), i ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA) e di *Escherichia coli* resistenti a più farmaci, sono responsabili di infezioni resistenti ai più comuni antibiotici. Essi, infatti, hanno causato nel 2007 più di 8.200 decessi in 31 Stati europei, oltre 260.000 infezioni, che a loro volta hanno determinato 370.000 giornate extra di ospedalizzazioni, per una spesa complessiva pari a 62 milioni di euro da parte dei servizi sanitari europei. [10] Inoltre, alcuni autori hanno recentemente segnalato con allarmante frequenza l'identificazione di "superbags", come la "New Delhi metallo-betalattamasi (NDM1)". [11]

I sistemi di sorveglianza basati sulla raccolta dati di laboratorio a livello locale o nazionale sono numerosi e per rendere omogenei questi dati e favorire

il confronto tra le varie realtà, l'Unione Europea (UE) nel 1998 ha deciso di finanziare una comune Rete di Sorveglianza Europea (EARSS). A Gennaio 2010 l'EARSS ha assunto proprietà istituzionali, diventando una Rete Europea dei Sistemi di Sorveglianza nazionali della Resistenza Antimicrobica (EARSS-NET) coordinata e finanziata dall'ECDC. I dati pubblicati dall'EARSS nel 2010 dimostrano che in Italia si è verificato un aumento dei livelli di resistenze ai fluorochinoloni (dal 38% del 2008 al 39% del 2010), in caso di infezioni da *Escherichia Coli*. I dati riguardanti la meticillina-resistenza dello *Staphylococcus aureus* evidenziano come nel nostro Paese si sia passato dal 34% del 2008 al 36,5% del 2010. Soltanto Romania, Grecia, Malta e Polonia hanno una frequenza di resistenza alla meticillina superiore all'Italia. Il consumo del recente quanto costoso linezolid, antibiotico a esclusivo uso ospedaliero, attivo su ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillina-resistenti e *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistenti, risulta di conseguenza aumentato. È estremamente preoccupante non solo la percentuale di resistenti a cui si è giunti, ma soprattutto il fatto che nel nostro Paese tale percentuale, a differenza di quanto si sta verificando in altri paesi europei (Austria, Cipro, Estonia, Francia e Irlanda), continui ad aumentare. [12]

Sempre agli inizi del 2010, il Parlamento Europeo ha adottato il "Piano d'azione europeo sulla resistenza agli antibiotici 2011-2015", che consiste in strategie di mitigazione, prevenzione e controllo per preservare l'efficacia degli antibiotici.

Più recentemente, il rapporto dell'ECDC "*Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2011*", che riassume i dati sulla resistenza agli antibiotici di sette patogeni invasivi (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*,

Escherichia coli, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*) in 29 Paesi europei, evidenzia come l'Italia sia uno dei Paesi europei con i più alti livelli di antibiotico-resistenza. Infatti, ne è un esempio la frequenza del batterio MRSA, che si attesta al 38%, contro una media europea inferiore al 20%. La situazione italiana, secondo l'ECDC, è allarmante per l'aumento di resistenza nei batteri Gram-negativi: la frequenza di antibiotico-resistenza nei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* è ancora elevata (21%) e per i batteri *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* in evoluzione. Nei ceppi di *Escherichia coli*, in particolare, la resistenza ai fluorochinoloni è salita dal 25% del 2003 al 41% del 2011, e con lo stesso andamento aumenta anche la resistenza alle cefalosporine di terza generazione, passata dal 6% al 20%. D'altra parte, una vera emergenza è rappresentata dai ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi, enzimi in grado di inattivare i carbapenemi, antibiotici di ultima risorsa per trattare infezioni da batteri multi resistenti: in Italia, in 2 anni, i ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi sono passati dall'1,6% del 2009, al 15% del 2010, al 27% del 2011. [13]

In Italia, dal 1999, attenendosi alle direttive europee, l'Istituto Superiore Sanità (ISS) ha istituito il progetto della "Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza" (AR-ISS) che, dal 2001, si è evoluto in un vero e proprio sistema di sorveglianza sentinella con caratteristiche uniche, in quanto non finanziato dall'industria farmaceutica e che coinvolge numerosi laboratori su tutto il territorio nazionale, in modo continuativo nel tempo. L'AR-ISS, nascendo dall'esigenza di studiare l'emergenza e la diffusione del fenomeno dell'abuso o uso improprio degli antibiotici a livello nazionale, analizza i dati raccolti e ne

divulga i risultati a tutti i partecipanti dello studio, mediante rapporti. Dal rapporto nazionale 2006-2008 del progetto suddetto, pubblicato nel novembre 2010, emerge il dato di un aumento della resistenza in Italia nei confronti dei batteri Gram-negativi, piuttosto che Gram-positivi. [14]

Anche in Emilia-Romagna il Sistema regionale di sorveglianza delle antibiotico-resistenza, attivo dal 2003, ha mostrato una crescente diffusione delle resistenze, soprattutto nei Gram-negativi. L'aumento delle infezioni da enterobatteri produttori di Beta-Lattamasi a Spettro Esteso (ESBL) ha richiesto una terapia con carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem) il cui utilizzo è, quindi, cresciuto nel tempo. La conseguenza è stata la diffusione di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* e produttori di carbapenemasi, resistenti a quasi tutti gli antibiotici. Questo fenomeno ha portato l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ASSR) dell'Emilia-Romagna alla stesura di un documento di indirizzo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi. Per monitorare l'andamento delle infezioni ospedaliere, le attività di sorveglianza includono un report sintetico mensile da parte di ciascuna Azienda, da comunicare via web alla Regione Emilia-Romagna. I dati di questo nuovo sistema sono disponibili da giugno 2011 e sono inviati mensilmente alle aziende in forma di rapporto contenente i trend complessivi regionali e specifici per ciascun ospedale. [15]

L'inappropriatezza d'uso degli antibiotici costituisce non soltanto un problema di salute pubblica, ma anche di costi sociali e, purtroppo, l'Italia è ancora ben lontana dal possedere un'idonea qualità d'uso degli antibiotici rispetto agli altri Paesi del nord Europa (Danimarca, Finlandia, Islanda, Paesi Bassi, Norvegia e Svezia). [16] Il Rapporto Osmed sull'uso dei farmaci in Italia

ha descritto che, nel 2011, gli antibiotici si sono collocati al quinto posto della spesa nazionale con 2.722 milioni di euro, di cui il 53,7% a carico delle strutture pubbliche. Considerando solo le strutture pubbliche nazionali, gli antibiotici si sono classificati al secondo posto per spesa, dopo gli antineoplastici. [17]

Farmacoutilizzazione

Gli studi di farmacoutilizzazione rappresentano un elemento essenziale della farmacoepidemiologia in quanto, descrivono l'entità, la natura e le determinanti, nonché le possibili conseguenze dell'esposizione ai farmaci.

Lo scopo principale di tali studi è quello di valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci. In mancanza di conoscenze su come i farmaci vengono prescritti e utilizzati è, infatti, difficile avviare una discussione sull'impiego razionale dei farmaci o suggerire misure volte a migliorare le abitudini di prescrizione.

Gli studi di farmacoutilizzazione, essendo studi osservazionali, sono in grado di formulare delle ipotesi e mettere in luce tutti quei problemi legati a un uso irrazionale delle risorse cliniche e, quindi, anche delle risorse economiche. Questi studi costituiscono un primo segnale di allarme, che dovrebbe richiamare l'attenzione dei governi clinici così che essi possano, sulla base di tali ipotesi, condurre ulteriori analisi e progettare interventi per razionalizzare le risorse e, quindi, contenere la spesa farmaceutica o sulla qualità del servizio sanitario. Gli studi così condotti permettono anche di valutare se gli interventi, intrapresi per migliorare l'utilizzo dei farmaci o la qualità della prescrizione, hanno avuto il risultato desiderato. Per compiere tale valutazione è necessario monitorare gli effetti generati dagli interventi introdotti (es. la fornitura di formulari, le campagne d'informazione regionale o locale e le politiche di regolamentazione).

A oggi diversi studi hanno monitorato il consumo di antibiotici nella popolazione generale. La maggior parte di questi sono stati eseguiti dall'*European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC), gruppo di esperti che ha allestito una rete di sorveglianza nazionale al fine di raccogliere dati confrontabili e affidabili sull'uso degli antibiotici a livello europeo.

A differenza di quanto suggerito dalle linee guida, la maggior parte delle prescrizioni di farmaci antibatterici nei bambini vengono effettuate per disturbi comuni come raffreddore, bronchiti, otiti, infezioni delle vie respiratorie superiori, ovvero per quelle patologie che normalmente non traggono beneficio dalla terapia antibiotica, in particolare nelle fasi iniziali della malattia. È stato stimato, infatti, che circa il 50% delle prescrizioni fatte dai medici di medicina generale relative agli antibiotici nei bambini, sono inappropriate. [18]

Secondo uno studio del 1999, negli Stati Uniti il 44% dei bambini con sintomi da comune raffreddore sono stati trattati con antibiotici, così come il 46% di quelli con infezioni respiratorie superiori e il 75% di quelli con bronchite. In generale, quindi, già nel 1999 alcuni autori denunciavano un uso inappropriato di antibiotici nei bambini, ovvero per il trattamento di condizioni che in genere non beneficiano del trattamento antibiotico. [19] Sempre nel 1999, in Canada il 74% dei bambini, in età prescolare, con infezioni respiratorie, hanno ricevuto prescrizioni di antibiotici, che nel 85% dei casi sono state definite inappropriate. [6]

Recenti studi hanno mostrato che un bambino italiano ha un più alto rischio di essere esposto agli antibiotici rispetto ad un inglese, olandese o danese. [4,18,20] Inoltre, sono note numerose differenze anche in termini qualitativi: gli antibiotici sistemici normalmente definiti di seconda scelta (ad esempio le

cefalosporine di terza generazione) sono comunemente utilizzate in Italia nella maggior parte delle malattie infettive, mentre sono raramente prescritti nei paesi del Nord Europa. [20]

A causa di un sistema immunitario non completamente sviluppato e di comportamenti a rischio (ad esempio il contatto continuo con la bocca), i bambini rappresentano una categoria fragile e frequentemente esposta ai rischi degli antibatterici rispetto agli adulti. Inoltre, bisogna tener presente che le opzioni di trattamento sono limitate durante l'infanzia sia per mancanza di dati specifici di efficacia sia per il crescente interesse nell'insorgenza di reazioni avverse da farmaci. Infatti, proprio recentemente l'uso di alcuni antibatterici è stato associato a severi danni cardiovascolari. [21-26]

A oggi sono stati condotti pochi studi sul consumo ospedaliero di antibiotici, soprattutto a livello pediatrico: la sorveglianza sul consumo antibatterico nella popolazione pediatrica è scarsa e non sistematica. I risultati di questi pochi studi suggeriscono, comunque, che l'uso ospedaliero degli antibiotici, nei reparti di pediatria e chirurgia pediatrica, è estremamente elevato e che sono necessarie misure e interventi atti a razionalizzarlo. [27]

Secondo uno studio effettuato dall'ESAC su 32 ospedali in 21 paesi europei (Austria, Belgio, Bulgaria, Svizzera, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Francia, Grecia, Croazia, Ungheria, Irlanda, Israele, Italia, Lituania, Lettonia, Malta, Portogallo, Russia, Slovenia e Regno Unito), nel bambino le malattie infettive più comuni sono:

- infezioni dell'apparato respiratorio (30%);
- infezioni sistemiche (16%);
- infezioni dell'orecchio, del naso e della gola (14%);

- infezioni del tratto urinario (10%). [28]

I dati esclusivamente italiani di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza degli antibatterici sistemici nella popolazione pediatrica ospedaliera sono scarsi. [29-31]

Gli studi di farmacoutilizzazione, in quanto strumenti per identificare i principali problemi terapeutici presenti in una data popolazione in studio, sono di cruciale importanza per valutare l'uso degli antibiotici in ambito ospedaliero, dove il rischio di trasmissione delle resistenze batteriche aumenta drasticamente a causa dell'elevata incidenza di pazienti trattati con antimicrobici e della loro estrema vicinanza, soprattutto nei bambini.

SCOPO DELLA RICERCA

La resistenza agli antibiotici è diventata, in Italia e nel mondo, una delle più gravi minacce per la salute dell'uomo e se essa dovesse continuare ad aumentare, in futuro non si potrà più disporre di molecole efficaci. Altrettanto preoccupante è il fatto che anche gli antibiotici di ultima generazione, indicati per il trattamento delle infezioni gravi e già resistenti alle molecole di uso consolidato, sono interessati dal crescente fenomeno della resistenza.

Ad oggi, risulta chiara l'esistenza di una relazione tra l'uso improprio di antibiotici e la comparsa di resistenze batteriche, per cui un uso eccessivo e poco razionale di antibiotici non solo espone il paziente al rischio di un trattamento inadeguato, ma al contempo costituisce un problema di sanità pubblica. L'incremento, inoltre, delle resistenze in ambito ospedaliero, importante serbatoio di batteri resistenti anche per la facilità di disseminazione, rende la situazione ancora più preoccupante.

Il progetto di ricerca ha avuto lo scopo di delineare in maniera precisa i dati di consumo, di spesa e la loro variabilità temporale in tutti gli Ospedali e Aziende Ospedaliere della Regione Emilia-Romagna dal 2004 al 2011. L'obiettivo iniziale ha riguardato la raccolta dei diversi dati regionali in un unico database, quindi la loro elaborazione al fine di ottenere delle misure di consumo e spesa confrontabili. Queste informazioni, successivamente, sono state analizzate per identificare i gruppi terapeutici maggiormente coinvolti e sono state messe in relazione ai diversi reparti ospedalieri per meglio comprendere quali unità operative fossero responsabili di maggior uso, spesa e variabilità di antibiotici nel corso degli otto anni in esame.

Oltre a elementi utili di farmacoutilizzazione a livello regionale, in questo modo, si sono potute ottenere informazioni preliminari riguardanti specifiche aree di criticità, come i reparti pediatrici. I bambini rappresentano una popolazione soggetta all'uso di antibiotici e, quindi, sono anche a rischio di sviluppare antibiotico-resistenza. Tuttavia, sono stati condotti pochi studi di farmacoutilizzazione sugli antimicrobici nella popolazione pediatrica, soprattutto in ambito ospedaliero. Un aspetto, quindi, che è stato studiato in un secondo momento ha riguardato i dati di farmacoutilizzazione e di farmacovigilanza da antibiotici nei soli reparti pediatrici. In particolar modo, una maggiore attenzione è stata posta sull'impiego di quei gruppi terapeutici maggiormente responsabili dell'insorgenza di resistenza e di specifiche molecole, il cui uso dovrebbe essere limitato. Infine, i dati di consumo sono stati confrontati anche con le attuali linee guida internazionali per un uso corretto degli antibiotici in età pediatrica.

PARTE 1 – Consumo e spesa di antibiotici sistemici dal 2004 al 2011 nella regione Emilia-Romagna

MATERIALI E METODI

Nella presente ricerca sono stati coinvolti tutti i 17 ospedali dell'Emilia-Romagna, di cui 5 Ospedali Universitari (AOSP) e 1 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (Istituto Ortopedico Rizzoli, IOR).

I dati relativi al consumo e alla spesa degli antibiotici sistemici (ATC J01) per il periodo compreso tra il 2004 e il 2011, sono stati ottenuti dal database della Regione Emilia-Romagna (AFO), che raccoglie tutti i dati delle farmacie interne di ogni ospedale. I dati a disposizione hanno permesso l'identificazione del reparto, di conoscere il codice dei farmaci, il numero di dosi unitarie e l'anno di riferimento.

Il numero delle giornate di degenza per ogni reparto è stato ottenuto dal database regionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). I dati relativi ai *day-hospital*, sia in termini di consumo sia di giornate di degenza, sono stati addizionati a quelli del corrispondente reparto.

Ad ogni farmaco è stato assegnato il codice *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e la dose definita giornaliera (DDD), secondo la classificazione internazionale del WHO (edizione 2012). Il consumo degli antibiotici è stato espresso come numero di DDD per 100 giornate di degenza (*bed-days used*, BDU) e i dati sono stati analizzati per principio attivo (ATC V livello), per sottogruppi terapeutici (ATC IV livello) e anche in base al reparto.

I risultati relativi alla spesa sono stati espressi in euro per 100 BDU.

I dati sono stati raccolti in un database Microsoft Access 2007® creato ad hoc, dopo opportune operazioni di pulizia dei dati.

Successivamente, è stata realizzata l'analisi dei dati di consumo e di spesa ospedalieri degli antibiotici nella Regione Emilia-Romagna.

RISULTATI

Dal 2004 al 2011, il consumo generale di antibiotici negli ospedali dell'Emilia-Romagna è aumentato del 27%, da 57.24 a 72.54 DDD/100 BDU. La spesa è aumentata soltanto del 3%, da 421.30 a 435.20 Euro/100 BDU. Da osservare che la spesa è diminuita dal 2005 al 2007, per poi aumentare nuovamente fino al 2011. (Tabella 1)

Tabella 1. Andamento del consumo e della spesa di antibiotici (variazione % tra parentesi) in Emilia-Romagna negli anni

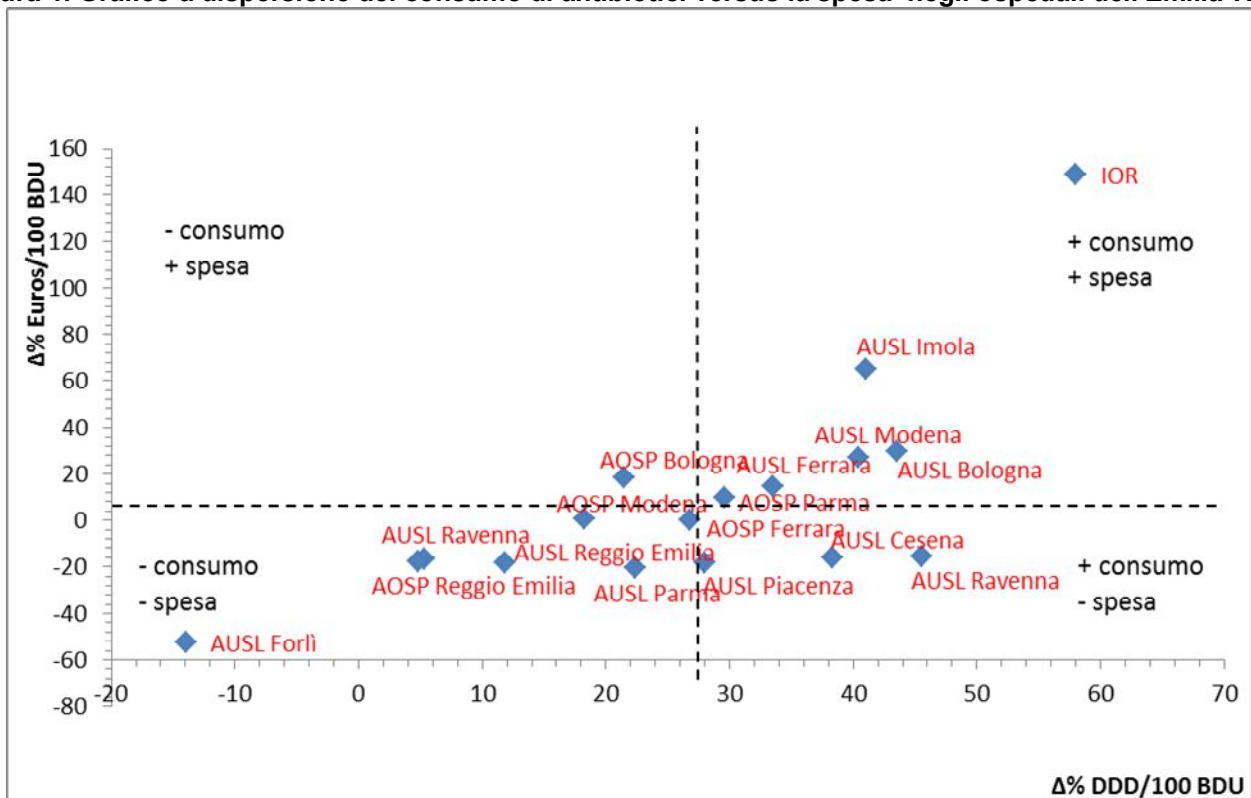
ANNI	DDD/100 BDU	DDD Δ (%) vs 2004	Euro/100 BDU	Euro Δ (%) vs 2004
2004	57.24		421.30	
2005	62.84	+5.60 (+10%)	417.62	-3.66 (-1%)
2006	64.49	+7.25 (+13%)	389.78	-31.50 (-7%)
2007	67.96	+10.72 (+19%)	420.06	-1.22 (-0.29%)
2008	70.64	+13.40 (+23%)	442.92	+21.65 (+5%)
2009	71.50	+14.26 (+25%)	461.74	+40.47 (+10%)
2010	71.79	+14.56 (+25%)	463.66	+42.38 (+10%)
2011	72.54	+15.30 (+27%)	435.20	+13.93 (+3%)

L'AUSL (Azienda Unità Sanitaria Locale) di Ravenna ha registrato il consumo più alto di antibiotici nel 2011, con un incremento pari a 28.41 DDD (+46%) negli otto anni considerati. La sola eccezione in termini di consumo è rappresentata dall'AUSL di Forlì che ha registrato un calo di 8.31 DDD (-14%) dal 2004 al 2011. Per quanto riguarda la spesa, i dati mostrano risultati più alti per l'AUSL di Parma, seguita dall'AUSL di Bologna e Modena. (Tabella 2, Figura 1)

Tabella 2. Andamento del consumo e della spesa in base all'ospedale

OSPEDALI	DDD/100 BDU 2011	DDD Δ (%) 2004- 2011	Euro/100 BDU 2011	Euro Δ (%) 2004- 2011
AUSL Ravenna	90.75	+28.41 (+46%)	401.93	-75.80 (-16%)
AOSP Parma	88.61	+20.22 (+30%)	670.86	+60.50 (+10%)
AUSL Modena	85.50	+24.60 (+40%)	560.25	+119.68 (+27%)
AUSL Cesena	82.03	+22.71 (+38%)	341.03	-66.91 (-16%)
AOSP Ferrara	81.38	+17.21 (+27%)	382.14	+0.10 (+0.03%)
AUSL Piacenza	79.67	+17.44 (+28%)	363.86	-82.72 (-19%)
AUSL Ferrara	77.52	+19.45 (+33%)	385.10	+50.15 (+15%)
AUSL Bologna	75.32	+22.84 (+44%)	456.46	+105.67 (+30%)
AOSP Bologna	70.26	+12.43 (+21%)	637.57	+99.79 (+19%)
AOSP Modena	68.03	+10.49 (+18%)	492.17	+4.42 (+1%)
AUSL Rimini	66.61	+3.35 (+5%)	328.78	-66.75 (-17%)
AUSL Reggio Emilia	56.31	+5.95 (+12%)	208.59	-46.14 (-18%)
AUSL Parma	55.21	+10.11 (+22%)	292.14	-76.07 (-21%)
AUSL Imola	55.00	+16.01 (+41%)	517.16	+204.29 (+65%)
AOSP Reggio Emilia	51.53	+2.37 (+5%)	249.65	-54.89 (-18%)
AUSL Forlì	51.08	-8.31 (-14%)	232.57	-257.73 (-53%)
IOR	31.77	+11.67 (+58%)	257.99	+154.38 (+149%)

Figura 1. Grafico a dispersione del consumo di antibiotici versus la spesa negli ospedali dell'Emilia-Romagna



Analizzando la distribuzione del consumo di antibiotici e della spesa per reparto, si osserva che nelle discipline chirurgiche ben 5 reparti hanno usato più di 100 DDD/BDU nel 2011, e solo la chirurgia oculistica ha consumato meno di 50 DDD (va tuttavia precisato che nella presente ricerca non sono stati considerati i preparati oftalmologici topici).

Il consumo di antibiotici è aumentato nel corso degli anni considerati in pediatria (+24%) così come nella chirurgia pediatrica (+52%), con una riduzione della spesa in entrambi i reparti (-28% e -12%, rispettivamente).

Dal 2004 al 2011, ambo i parametri si sono ridotti in neonatologia (-17 DDD e -48% Euro), mentre sono aumentati nell'unità di terapia intensiva (+27% DDD e +18% Euro). (Tabella 3)

Tabella 3. Variazioni di consumo (DDD/100 BDU) e spesa (Euro/100 BDU) degli antibiotici sistemici per reparto negli ospedali dell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011

REPARTI	DDD/100 BDU 2011	DDD Δ (%) 2004-2011	Euro/100 BDU 2011	Euro Δ (%) 2004-2011
AREA MEDICA				
malattie infettive	155,03	+6,64 (+4%)	1509,14	+428,41 (+40%)
pneumologia	114,84	+16,10 (+16%)	786,75	-172,39 (-18%)
geriatria	103,31	+32,17 (+45%)	604,67	+75,30 (+14%)
urologia	94,73	+7,84 (+9%)	284,71	-172,14 (-38%)
medicina interna	94,49	+33,01 (+54%)	569,05	+95,81 (+20%)
gastroenterologia	65,48	+12,37 (+23%)	378,20	-198,74 (-34%)
ematologia	61,08	+6,00 (+11%)	659,80	+38,72 (+6%)
nefrologia	53,13	+14,10 (+36%)	496,82	+98,96 (+25%)
cardiologia	51,55	+6,65 (+15%)	251,58	+46,67 (+23%)
dermatologia	35,82	-12,62 (-26%)	156,15	-6,85 (-4%)
riabilitazione	33,15	+13,85 (+72%)	197,61	+88,64 (+81%)
neurologia	30,50	+4,45 (+17%)	153,31	-44,93 (-23%)
oncologia	15,87	+0,77 (+5%)	85,16	-37,31 (-30%)
psichiatria	12,75	+10,17 (+394%)	10,67	+4,84 (+83%)
reumatologia	8,53	+1,24 (+17%)	63,39	+34,66 (+121%)
AREA CHIRURGICA				
chirurgia toracica	125,22	-3,02 (-2%)	595,40	-295,93 (-33%)
chirurgia generale	124,93	+39,01 (+45%)	653,07	+0,23 (+0,03%)
chirurgia maxillofacciale	110,58	+25,66 (+30%)	276,91	-55,96 (-17%)
chirurgia vascolare	108,86	+26,47 (+32%)	790,83	+222,11 (+39%)
chirurgia plastica	105,38	+47,26 (+81%)	370,35	+1,52 (+0,41%)
otorinolaringoiatra	81,18	+19,76 (+32%)	192,43	-112,91 (-37%)
neurochirurgia	75,20	+11,50 (+18%)	568,57	+64,64 (+13%)
nefrologia (trapianti)	74,68	+22,59 (+43%)	441,19	-27,85 (-6%)
chirurgia cardiaca	70,66	-29,60 (-30%)	645,99	-29,28 (-4%)
ortopedia	64,05	+8,44 (+15%)	297,09	-41,98 (-12%)
ginecologia e ostetricia	54,96	+12,36 (+29%)	89,95	-33,53 (-27%)
oculistica	40,63	-1,00 (-2%)	83,95	-145,66 (-63%)
AREA PEDIATRICA				
chirurgia pediatrica	93,50	+32,01 (+52%)	285,17	-39,79 (-12%)
pediatria	87,85	+17,22 (+24%)	271,04	-105,23 (-28%)
neonatologia	13,74	-2,79 (-17%)	49,34	-44,76 (-48%)
AREA TERAPIA INTENSIVA				
ustioni	203,20	+14,94 (+8%)	1575,44	-546,70 (-26%)
terapia intensive	189,06	+40,35 (+27%)	2556,80	+390,79 (+18%)
unità coronarica	52,54	+15,68 (+43%)	297,64	+103,62 (+53%)

Osservando i singoli sottogruppi delle classi terapeutiche, si osserva una diminuzione della spesa per la maggior parte di essi. Al contrario, se si osserva l'andamento dei consumi, negli 8 anni in esame, si riscontra un comune incremento dei consumi, con una diminuzione solo per pochi gruppi terapeutici (Tabella 4). In Emilia-Romagna, dal 2004 al 2011, il sottogruppo delle penicilline + inibitori delle beta lattamasi si conferma come il maggior responsabile di consumo e spesa (37% DDD e 23% Euro rispetto al totale nel 2011), in confronto a tutti gli altri antibiotici, con un ulteriore aumento di entrambi i parametri nel tempo (+59% DDD e +63% Euro) (Tabella 4).

All'interno di questo sottogruppo, amoxicillina + acido clavulanico continua ad essere al primo posto, come in una precedente ricerca del 2004, mostrando solo un leggero accenno a diminuire (-0,20 DDD; -1%) e una riduzione della spesa (-14,78 DDD; -74%). Al secondo posto si colloca ampicillina + sulbactam che, a differenza della molecola precedente, ha aumentato il consumo negli anni (+8.02 DDD; +267%) pur mantenendo pressoché stabile la spesa (+0,28 DDD; +3%). A seguire, nello stesso gruppo, piperacillina + tazobactam con 2.87 DDD nel 2011 e un rapido aumento sia nel consumo sia nella spesa (+2.13 DDD, +286%; +53.87 Euro, +166%).

La seconda classe per consumo ospedaliero nel 2011 è quella dei fluorochinoloni, come nel 2004 (Tabella 4). All'interno di questo sottogruppo terapeutico, la levofloxacina si mantiene al primo posto per consumo anche nel 2011 (6,79 DDD). La ciprofloxacina si colloca al secondo posto per consumo (5,56 DDD), con una flessione della spesa (-35,34 Euro; -70%), a differenza della levofloxacina che invece aumenta (+34,60 Euro; +115%).

La terza classe per consumo ospedaliero nel 2011 si mantiene quella delle cefalosporine di terza generazione (im/ev). Il loro consumo si conferma pressoché stabile dal 2004 al 2011, con una marcata riduzione della spesa (-83%) (Tabella 4). All'interno di questo gruppo, il ceftriaxone è al primo posto per consumo nel 2011 (6,02 DDD) e, se da una parte fa registrare un moderato aumento del consumo (+31%), dall'altra parte si ha una marcata riduzione della spesa nel corso degli anni considerati (-89%).

I soli due macrolidi usati nel 2011 sono stati l'azitromicina (2,56 DDD e 3,96 Euro) e la claritromicina (2,29 DDD e 2,93 Euro).

In questa ricerca, dal 2004 al 2011, si è osservato un forte incremento d'uso sia dei carbapenemi (da 1,39 a 2,64 DDD; +90%) sia degli antibiotici glicopeptidici (+29%) (Tabella 4).

Tabella 4. Classifica dei gruppi terapeutici antibiotici (98% del totale) in termini di consumo e spesa negli ospedali dell'Emilia-Romagna

ATC IV	Gruppo Terapeutico	DDD/100 BDU 2011	DDD Δ (%) 2004-2011	Euro/100 BDU 2011	Euro Δ (%) 2004-2011
J01CR	Penicilline + inibitori beta-lattamasi	26.81	+9.94 (+59%)	100.89	+38.99 (+63%)
J01MA	Fluorochinoloni	12.85	+2.23 (+21%)	79.85	-0.90 (-1%)
J01DD	Cefalosporine terza-generazione	8.78	+1.35 (+18%)	17.54	-84.71 (-83%)
J01FA	Macrolidi	4.96	+0.67 (+16%)	7.00	-5.33 (-43%)
J01CA	Penicilline a spettro esteso	2.68	-1.26 (-32%)	1.68	-1.65 (-50%)
J01DH	Carbapenemi	2.64	+1.25 (+90%)	82.01	+23.77 (+41%)
J01XA	Glicopeptidi	2.54	+0.57 (+29%)	67.53	+6.73 (+11%)
J01DB	Cefalosporine prima-generazione	2.42	-0.06 (-2%)	4.61	-1.98 (-30%)
J01GB	Aminoglicosidi	1.96	-0.76 (-28%)	2.93	-2.57 (-47%)
J01XD	Imidazoli	1.88	+0.78 (+71%)	3.03	-1.89 (-38%)
J01EE	Sulfonamidi e trimethoprim	1.03	-0.27 (-21%)	1.13	-0.34 (-23%)
J01FF	Lincosamidi	0.57	+0.18 (+45%)	0.89	-1.18 (-57%)
J01DC	Cefalosporine seconda-generazione	0.56	-0.05 (-8%)	3.38	-0.49 (-13%)
J01CF	Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0.55	+0.27 (+95%)	1.66	+0.81 (+95%)
J01XX	Altri antibatterici	0.55	+0.33 (+149%)	40.54	+30.91 (+321%)

DISCUSSIONE

Nonostante il numero totale dei ricoveri sia diminuito dal 2004 al 2011 del 4%, [32,33] il consumo ospedaliero di antibiotici in Emilia-Romagna è aumentato nello stesso periodo in esame, soprattutto grazie a tre sottogruppi terapeutici: penicilline + inibitori beta-lattamasi, fluorochinoloni e cefalosporine di terza-generazione. La spesa, invece, è leggermente diminuita fino al 2007, probabilmente per l'influenza positiva legata all'introduzione dei medicinali equivalenti, per poi aumentare leggermente negli anni successivi rispetto al 2004. L'andamento non lineare tra consumo e spesa non sorprende perché la spesa ospedaliera è influenzata da numerosi fattori diversi dal semplice consumo, come le gare di acquisto ospedaliere e il cosiddetto effetto-mix che indica il passaggio del consumo verso farmaci a più alto o basso prezzo all'interno dello stesso sottogruppo terapeutico.

Considerando l'andamento generale dei due parametri analizzati tra i vari ospedali, si nota come solo nell'AUSL di Forlì ci sia stato un contenimento del consumo, mentre la spesa è calata nel tempo per 8 dei 17 ospedali coinvolti nella ricerca. Sebbene manchino informazioni sufficienti, si può ipotizzare che questa variabilità prescrittiva sia dovuta a un uso diverso dei farmaci equivalenti, a diversi formulari farmaceutici locali o diverso aggiornamento delle linee guida locali, o, ancora, alla presenza o meno di audit interni di appropriatezza prescrittiva.

Considerando l'analisi per reparto, l'uso e la spesa di antibiotici è aumentato in tutti i reparti soprattutto nelle unità di terapia intensiva, confermando i risultati di altri studi. [34-36] In particolar modo, una ricerca analoga, condotta negli ospedali universitari tedeschi, ha mostrato che dal 1998 al 2000 l'uso di

antibiotici nella terapia intensiva è stato di 122 dosi giornaliere prescritte (PDD)/100 BDU e, similmente, un altro studio ha mostrato che l'uso di antibiotici nelle terapie intensive degli ospedali tedeschi non universitari nel 2002 è stato pari a 104 DDD/100 BDU. [37,38] Ancora, una ricerca svizzera condotta dal 2004 al 2008 ha evidenziato che, sempre nella stessa tipologia di reparti, il consumo di antibiotici sistemici è aumentato fino a 114,3 DDD/100 BDU. I nostri dati mostrano un uso elevato di antibiotici sistemici nelle terapie intensive degli ospedali dell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011, tuttavia occorre menzionare la presenza di una possibile distorsione dei dati: le terapie intensive hanno in cura pazienti che spesso vengono successivamente dirottati verso altri reparti, quindi dimessi da questi ultimi. Pertanto, i dati di consumo relativi a questi reparti potrebbero essere sovrastimati, a causa di denominatore troppo basso nel calcolo delle DDD/100 BDU.

All'interno dell'area medica si è registrato un elevato uso di antibiotici, soprattutto nel reparto delle malattie infettive, con 155,03 DDD/100 BDU nel 2011. I pazienti con HIV, quota importante di pazienti ivi afferenti, hanno rappresentato solo il 20% del totale dei ricoveri nel 2011 in questo reparto, seppur la loro prevalenza sia in generale aumentata in Emilia-Romagna. La loro presenza, quindi, di per sé non può giustificare un così elevato consumo di antibiotici nel 2011. [39]

I risultati del primo anno di ricerca, che hanno mostrato un consumo di antibiotici più alto in chirurgia pediatrica rispetto alla corrispondente unità medica nel 2011 (93,50 DDD vs 87,85 DDD, rispettivamente), sono in contrasto con uno studio di prevalenza puntuale del 2008, che ha coinvolto 32 ospedali europei e i cui risultati hanno mostrato che le indicazioni d'uso degli antibiotici in

età pediatrica erano terapeutiche nel 71% dei casi, profilattiche nel 26% e del 3% per entrambe. [28] Pertanto, sarebbe interessante approfondire questo aspetto dei dati dell'Emilia-Romagna, per escludere un uso eccessivo di antibiotici in età pediatrica per profilassi chirurgica.

In generale, comunque, i risultati della presente ricerca mostrano un uso elevato di antibiotici nell'area chirurgica rispetto all'area medica. Le più recenti linee guida italiane, raccomandano la profilassi antibiotica perioperatoria sempre negli adulti in chirurgia cardiaca, toracica e in neurochirurgia, mentre la indicano come spesso necessaria in chirurgia generale, ginecologia e ostetricia, in ortopedia e in caso di interventi chirurgici urologici. [40] I dati, invece, hanno mostrato un elevato consumo di antibiotici in chirurgia vascolare e otorinolaringoiatria, dove le operazioni di sono generalmente "pulite" e non richiedono la profilassi. Linee guida scozzesi più estesamente raccomandano per la profilassi antibiotica di utilizzare una dose terapeutica standard di un antibiotico con emivita abbastanza lunga, riservando una durata supplementare di profilassi antibiotica solo in casi specifici (ad esempio, artroplastica). Tali linee guida suggeriscono anche di preferire antibiotici a spettro ristretto e meno costosi come farmaci di prima scelta (ad esempio, cefalosporine di prima o seconda generazione), riservando invece i farmaci nuovi e ad ampio spettro come alternativa disponibile per coprire i pazienti con fattori clinici critici (ad esempio, allergie, danni epatici e renali, gravidanza). [41] Un uso inappropriato degli antibiotici nella profilassi chirurgica potrebbe essere considerato come una delle cause di elevati costi terapeutici e di conseguenze ecologiche, come lo sviluppo di resistenza batterica.

Questi risultati della prima parte del progetto di dottorato sollevano dubbi circa possibili resistenze batteriche come conseguenza dell'aumento d'uso osservato.

L'ampio uso di cefalosporine di terza generazione negli ospedali dell'Emilia-Romagna oltre anni potrebbe avere causato l'emergere di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti a causa della produzione di β -lattamasi a spettro esteso. In questi casi, i carbapenemi rappresentano la migliore alternativa terapeutica disponibile, ma un loro uso improprio costituisce un rischio importante per l'insorgenza di ceppi di *K. pneumoniae* produttori di carbapenemasi, causa di infezioni *multidrugresistant* in tutto il mondo. [42] Infatti, la mancanza di suscettibilità ai carbapenemi da parte di *K. pneumoniae* è un problema emergente in diversi paesi europei, in cui sono state descritte epidemie localizzate e multicentriche. In Grecia e Israele, alcuni ceppi di *K. pneumoniae* produttori di carbapenemasi sono diventati endemici, causando seri problemi per il controllo dell'infezione negli ospedali. L'Italia è al terzo posto, dopo la Grecia e Cipro, per la prevalenza della resistenza ai carbapenemi [16] e il loro elevato consumo, osservato in questa ricerca, suggerisce un concreto rischio di sviluppo di resistenza.

Anche se recenti linee guida suggeriscono la levofloxacina come farmaco di prima scelta, in alternativa a un β -lattamico più un macrolide, per il trattamento negli adulti della polmonite acquisita in comunità e altre infezioni, [43,44] anche il ruolo dei fluorochinoloni nel trattamento di infezioni nosocomiali è limitato da un aumento dei livelli di resistenza, come è stato dimostrato in tutta Europa negli ultimi anni. [45] In caso di sepsi da *Escherichia coli* (*E. coli*) levofloxacina-resistente, la piperacillina/tazobactam è largamente impiegata nella pratica

clinica come alternativa terapeutica disponibile. [46] I risultati di questa ricerca mostrano che i fluorochinoloni sono stati la seconda classe di antibiotici più utilizzati dal 2004 al 2011, e questo potrebbe aver causato l'aumento d'uso della piperacillina/tazobactam.

Tra gli organismi Gram-positivi, i più importanti agenti patogeni resistenti sono gli MRSA e gli enterococchi resistenti ai β -lattamici e alla vancomicina. Negli ospedali dell'Emilia-Romagna, il crescente consumo dei glicopeptidi osservato è stato probabilmente dovuto all'aumento dei ceppi MRSA. Inoltre, come già denunciato da altri studi, [47,48] ceppi resistenti di *Stafilococcus aureus* (*S. aureus*) glicopeptide-intermedio e vancomicina-intermedio sono in aumento, con possibile aumento d'uso del linezolid, come osservato anche nei nostri dati sui consumi. [49-51] Inoltre, un problema emergente in tutto il mondo è proprio la comparsa di casi di *S. aureus* resistenti al linezolid. [52]

Fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione, carbapenemi, aminoglicosidi e piperacillina/tazobactam (all'interno del gruppo delle penicilline in associazione agli inibitori delle β -lattamasi) sono antibiotici ad ampio spettro e rappresentano il 40% della quantità totale consumata nel 2011. Questo dato suggerisce un uso predominante della terapia empirica, piuttosto che una terapia basata sull'esecuzione del test dell'antibiogramma. Al contrario, all'interno del sottogruppo ATC J01XX, si è registrato un leggero consumo di linezolid, un farmaco a spettro ristretto recentemente commercializzato e con una buona attività contro i batteri Gram-positivi resistenti ai più vecchi antibiotici. Tuttavia, anche a causa del suo elevato costo, questo farmaco dovrebbe essere limitato al trattamento delle infezioni già resistenti a tutti gli altri antibiotici.

CONCLUSIONI

Dall'analisi è emerso che il consumo degli antibiotici è aumentato nel corso degli anni considerati, con qualche piccola differenza tra le varie realtà, probabilmente dovuta a una diversa implementazione di linee guida locali e protocolli di profilassi chirurgica, al diverso uso dei farmaci generici, e alla presenza di iniziative di controllo interno per l'uso appropriato degli antibiotici.

Gli elevati dati di consumo, soprattutto nei reparti chirurgici, potrebbero suggerire un abuso di antibiotici, rendendo necessari ulteriori approfondimenti.

PARTE 2 – Uso e reazioni avverse agli antibiotici in pediatria: otto anni di indagine negli ospedali dell’Emilia-Romagna

MATERIALI E METODI

Farmacoutilizzazione

Tutti gli ospedali della Regione Emilia-Romagna aventi almeno un reparto pediatrico sono stati inclusi nello studio (n=16).

In base alle caratteristiche strutturali e funzionali i diversi reparti pediatrici all'interno dello stesso ospedale sono stati aggregati così da ottenere solo cinque categorie: neonatologia, terapia intensiva neonatale, pediatria, oncoematologia pediatrica e chirurgia pediatrica.

Analogamente alla metodologia della parte 1 del progetto di ricerca, i dati di consumo degli antibatterici sistemici (ATC J01) sono stati raccolti, relativamente al periodo 2004-2011, dal database regionale (AFO) che raccoglie i dati delle farmacie ospedaliere. Il numero delle giornate di degenza è stato estratto dalla banca dati di dimissione ospedaliera regionale (SDO).

I dati dei farmaci sono stati codificati con il codice ATC e la *Defined Daily Dose* (DDD), edizione 2012. Il consumo è stato espresso come numero di DDD per 100 giornate di degenza (*bed days-used*, BDU) e, analogamente, la spesa come Euro per 100 BDU.

L'analisi si è focalizzata sui gruppi terapeutici più critici in termini di induzione di resistenza, ovvero le cefalosporine di terza generazione e quarta generazione, i carbapenemi, i fluorochinoloni, e i glicopeptidi aventi specifiche indicazioni terapeutiche. Inoltre ho analizzato l'uso di quegli antibiotici che possono essere prescritti dai medici ospedalieri solo dopo una specifica richiesta motivata personalizzata (RMP) alla farmacia ospedaliera, come stabilito dal Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) dell’Emilia-Romagna.

Questa pratica mira a garantire il rispetto dei criteri di appropriatezza per specifiche condizioni cliniche stabiliti e rivisti periodicamente da una commissione di esperti multidisciplinare.

Farmacovigilanza

Tutte le segnalazioni di sospette ADR associate agli antibiotici (ATC J01) riportate tra gennaio 2004 e dicembre 2011 sono state estratte dalla banca dati nazionale VigiSegn.

Per la seguente analisi sono state raccolte tutte le segnalazioni provenienti dagli ospedali dell'Emilia-Romagna, opportunamente filtrate in base all'età dei pazienti coinvolti e alla fonte di segnalazione. Le schede di segnalazione provenienti dalla letteratura sono state escluse dall'analisi.

RISULTATI

Dati di Farmacoutilizzazione

Il consumo complessivo di antibiotici nei reparti pediatrici degli ospedali dell'Emilia-Romagna è aumentato del 19,1% (35,60 DDD / 100 BDU nel 2004 vs. 42,39 DDD nel 2011); al contrario, la spesa è diminuita del 25,4% (208,84 Euro / 100 BDU nel 2004 vs. 155,83 Euro nel 2011) (Tabella 5).

Tabella 5. Andamento del consumo e della spesa antibiotica (variazione % tra parentesi) nella popolazione pediatrica ricovera dell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011

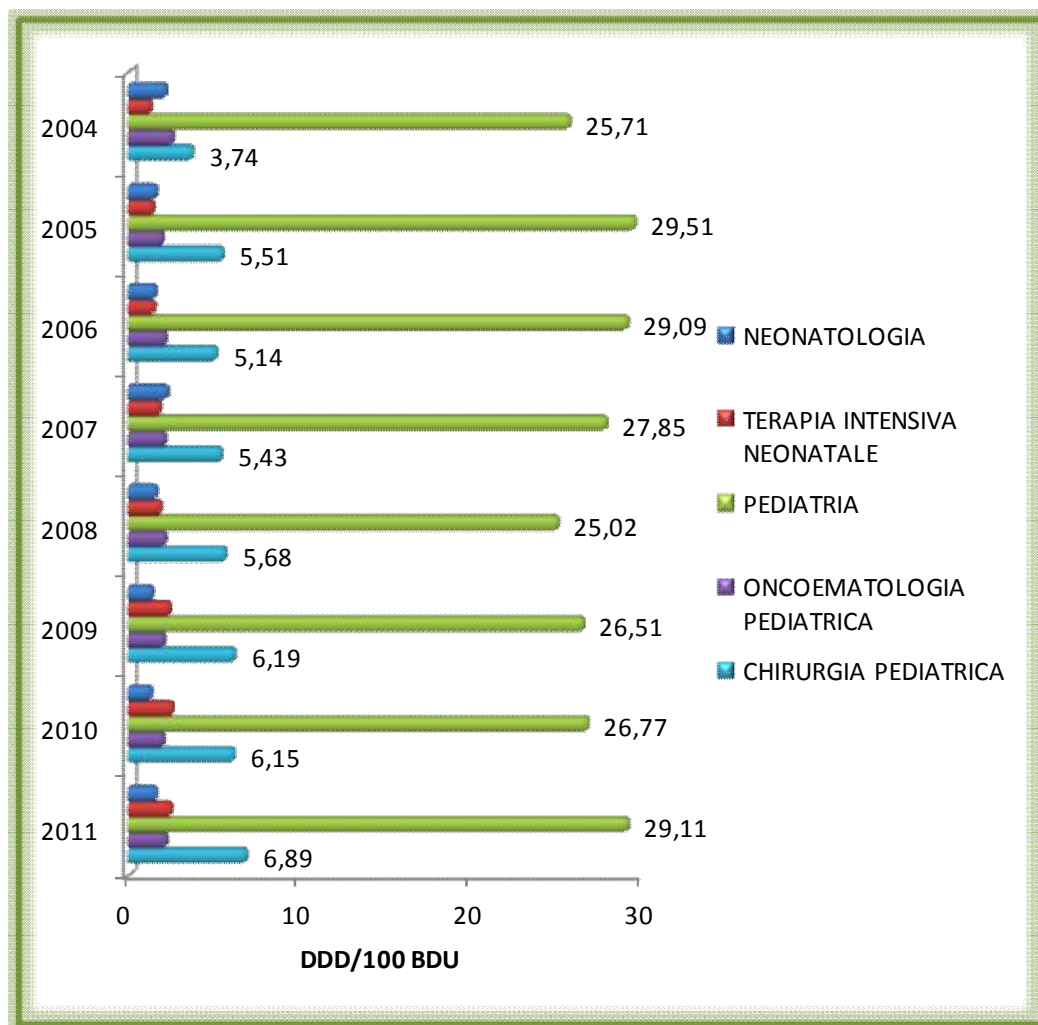
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ (%) 2004 vs 2011
DDD	35,60	40,16	39,56	39,60	36,43	38,65	38,90	42,39	+6,78 (+19,1%)
EURO	208,84	189,19	149,80	134,96	133,86	145,99	133,38	155,83	-53,01 (-25,4%)

Tra i cinque tipi di reparti pediatrici identificati, la pediatria ha registrato il più alto consumo di antibiotici nel 2011 (29,11 DDD), con un leggero aumento nel corso degli otto anni esaminati (+13,2%), seguita da chirurgia pediatrica (6,89 DDD; +84,3%) e terapia intensiva neonatale (2,50 DDD; +89,2%). I dati di consumo dei reparti di oncoematologia pediatrica (2,06 DDD) e neonatologia (1,64 DDD) sono invece diminuiti dal 2004 al 2011 (-14,3% e -26,0%, rispettivamente) (Tabella 6, Figura 2).

Tabella 6. Consumo di antibiotici nei reparti pediatrici dell'Emilia-Romagna negli anni

DISCIPLINA	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ (%)
NEONATOLOGIA	2,21	1,65	1,60	2,30	1,65	1,41	1,35	1,64	-0,57 (-26,0%)
TERAPIA INTENSIVA NEONATALE	1,32	1,48	1,53	1,86	1,92	2,42	2,59	2,50	+1,18 (+89,2%)
PEDIATRIA	25,71	29,51	29,09	27,85	25,02	26,51	26,77	29,11	+3,40 (+13,2%)
ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA	2,62	2,00	2,19	2,16	2,17	2,11	2,06	2,06	-0,37 (-14,3%)
CHIRURGIA PEDIATRICA	3,74	5,51	5,14	5,43	5,68	6,19	6,15	6,89	+3,15 (+84,3%)

Figura 2. Grafico a barre del consumo di antibiotici per reparto pediatrico dal 2004 al 2011



Tra i 26 sottogruppi terapeutici (ATC IV livello), le penicilline in associazione con inibitori delle β -lattamasi (ATC J01CR) hanno avuto la più alta frequenza d'uso sia nel 2004 che nel 2011 (10,91 DDD, 30,6%; 15,22 DDD, 35,9%, rispettivamente). Le cefalosporine di terza generazione (ATC J01DD) e i macrolidi (J01FA) sono stati il secondo e il terzo gruppo di antibiotici più utilizzati con 6,90 DDD (16,3%) e 5,67 DDD (13,4%) nel 2011, rispettivamente. I gruppi J01XD (derivati imidazolici) e J01XX (altri antibatterici) hanno mostrato un marcato aumento dei consumi dal 2004 al 2011 (+191,2% e +134,6%, rispettivamente), a causa della crescita del metronidazolo (0,54 DDD, +191,2%) e del linezolid (0,15 DDD; +163,8%). A causa dell'incremento d'uso della vancomicina (0,17 DDD; +109,9%), e a fronte di una sostanziale stabilità d'uso della teicoplanina (-0,07 DDD; -10,3%), l'uso dei glicopeptidi (J01XA) è aumentato (+12,5%). Da notare che anche l'uso delle cefalosporine di prima generazione ha registrato un aumento (+201,8%) (Tabella 7).

Tabella 7. Consumo antibiotico pediatrico per gruppo terapeutico negli anni

ATC IV	GRUPPI TERAPEUTICI	2004 (%)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011 (%)	Δ (%)
J01CR	Penicilline + inibitori delle β-lattamasi	10,91 (31%)	13,63	13,85	13,70	13,12	13,74	13,86	15,22 (36%)	+4,32 (+40%)
J01DD	Cefalosporine di terza generazione	6,00 (17%)	6,61	6,30	6,31	5,84	6,61	6,59	6,90 (16%)	+0,91 (+15%)
J01FA	Macrolidi	4,26 (12%)	4,78	4,53	4,81	4,04	4,91	5,31	5,67 (13%)	+1,41 (+33%)
J01CA	Penicilline a spettro esteso	5,85 (16%)	6,10	5,31	5,67	5,03	5,11	4,83	5,06 (12%)	-0,79 (-13%)
J01GB	Aminoglicosidi	2,66 (7%)	2,44	2,85	2,77	2,34	2,18	2,38	2,37 (6%)	-0,30 (-11%)
J01DC	Cefalosporine di seconda generazione	1,1 (3%)	1,43	1,42	1,29	1,16	0,83	1,07	1,24 (3%)	+0,06 (+5%)
J01DH	Carbapenemi	0,65 (2%)	0,89	1,00	0,74	0,83	0,97	0,53	0,93 (2%)	+0,28 (+43%)
J01XA	Glicopeptidi	0,81 (2%)	0,78	0,80	0,89	0,80	0,98	0,89	0,91 (2%)	+0,10 (+13%)
J01XD	Imidazoli	0,28 (1%)	0,45	0,72	0,48	0,61	0,66	0,63	0,83 (2%)	+0,54 (+191%)
J01MA	Fluorochinoloni	0,71 (2%)	0,71	0,72	0,74	0,70	0,56	0,64	0,80 (2%)	+0,10 (+14%)
J01EE	Sulfamidici con trimetoprim	1,11 (3%)	0,94	0,91	0,67	0,69	0,46	0,59	0,72 (2%)	-0,38 (-35%)
J01EC	Sulfamidici ad azione intermedia	0,26 (1%)	0,18	0,21	0,45	0,07	0,42	0,42	0,37 (1%)	+0,11 (+40%)
J01DB	Cefalosporine di prima generazione	0,11 (0%)	0,13	0,31	0,36	0,38	0,34	0,38	0,33 (1%)	+0,22 (+202%)
J01XX	Altri antibatterici	0,11 (0%)	0,11	0,03	0,03	0,09	0,14	0,24	0,27 (1%)	+0,15 (+135%)

Su 175 antibiotici commercializzati in Italia, un totale di 65 diversi principi attivi (ATC V livello) sono stati utilizzati nella popolazione pediatrica ospedaliera considerata. La via di somministrazione parenterale è stata la più frequente (53,9%), mentre gli antibiotici orali hanno rappresentato solo il 27,7%.

L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è stata la scelta più frequente, rappresentando il 26,3% del consumo totale nel 2011, seguita da ceftriaxone (11,4%), ampicillina/sulbactam e claritromicina (8,8% e l'8,5%, rispettivamente).

La frequenza di principi attivi di recente immissione in commercio e ad ampio spettro (ad esempio, daptomicina) è stato trascurabile) (Tabella 8).

Dal confronto con l'attuale PTR, che prevede ben 74 opzioni terapeutiche diverse per gli antibiotici sistemici, dai dati di consumo per il periodo in studio è emerso l'uso di 3 farmaci fuori PTR. Tuttavia, questi farmaci (benzatina benzilpenicillina/ potassio benzilpenicillina/procaina benzilpenicillina, ticarcillina e cefotetan), sono fuori dal PTR perché sono stati ritirati dal commercio su richiesta del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, e hanno avuto un consumo estremamente limitato o pressoché nullo.

Tabella 8. Classifica dei principi attivi più utilizzati (98% del totale) dalla popolazione pediatrica ricoverata nell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011

ATC V	PRINCIPIO ATTIVO	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011 (%)	Δ (%)	Frequenza cumulativa %
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	10,31	11,76	11,65	11,43	10,48	10,44	10,22	11,15 (26%)	+0,85 (+8%)	26%
J01DD04	ceftriaxone	4,48	4,80	4,50	4,33	4,02	4,67	4,66	4,84 (11%)	+0,35 (+8%)	38%
J01CR01	ampicillina/sulbactam	0,47	1,74	1,98	2,03	2,36	3,00	3,37	3,71 (9%)	+3,24 (+685%)	46%
J01FA09	claritromicina	2,92	2,99	2,65	2,71	2,26	2,81	3,35	3,61 (9%)	+0,69 (+24%)	55%
J01CA04	amoxicillina	3,87	3,91	3,29	3,28	2,93	2,88	2,56	2,72 (6%)	-1,15 (-30%)	61%
J01CA01	ampicillina	1,90	2,12	1,94	2,36	2,08	2,19	2,25	2,33 (5%)	+0,43 (+23%)	67%
J01FA10	azitromicina	0,79	1,39	1,48	1,74	1,41	1,75	1,62	1,80 (4%)	+1,02 (+129%)	71%
J01DD02	ceftazidima	0,86	1,12	1,13	1,24	1,13	1,23	1,32	1,36 (3%)	+0,50 (+58%)	74%
J01GB06	amikacina	0,93	1,08	1,49	1,24	1,28	1,04	1,22	1,16 (3%)	+0,23 (+25%)	77%
J01DC02	cefuroxima	0,38	0,69	0,71	0,71	0,68	0,55	0,76	0,90 (2%)	+0,52 (+135%)	79%
J01DH02	meropenem	0,59	0,80	0,96	0,71	0,81	0,93	0,52	0,89 (2%)	+0,30 (+52%)	81%
J01GB03	gentamicina	0,76	0,56	0,60	0,58	0,80	0,81	0,73	0,87 (2%)	+0,11 (+14%)	83%
J01XD01	metronidazolo	0,28	0,45	0,72	0,48	0,61	0,66	0,63	0,83 (2%)	+0,54 (+191%)	85%
J01EE01	sulfametoxazolo/trimetoprim	1,11	0,94	0,91	0,67	0,69	0,46	0,59	0,72 (2%)	-0,38 (-35%)	87%
J01XA02	teicoplanina	0,66	0,59	0,59	0,68	0,58	0,65	0,61	0,59 (1%)	-0,07 (-10%)	88%
J01MA02	ciprofloxacina	0,48	0,59	0,51	0,50	0,47	0,39	0,41	0,52 (1%)	+0,04 (+9%)	90%
J01EC02	sulfadiazina	0,26	0,18	0,21	0,45	0,07	0,42	0,42	0,37 (1%)	+0,11 (+40%)	91%
J01CR05	piperacillina/tazobactam	0,12	0,11	0,21	0,23	0,27	0,29	0,27	0,36 (1%)	+0,23 (+187%)	91%
J01DD08	cefixima	0,50	0,57	0,57	0,63	0,60	0,55	0,38	0,34 (1%)	-0,16 (-31%)	92%
J01DB04	cefazolina	0,11	0,13	0,31	0,35	0,38	0,34	0,38	0,33 (1%)	+0,22 (+202%)	93%
J01XA01	vancomicina	0,15	0,19	0,21	0,21	0,22	0,33	0,28	0,32 (1%)	+0,17 (+110%)	94%
J01GB01	tobramicina	0,82	0,71	0,64	0,80	0,17	0,24	0,37	0,28 (1%)	-0,55 (-66%)	94%
J01MA12	levofloxacina	0,21	0,12	0,18	0,23	0,23	0,15	0,23	0,27 (1%)	+0,06 (+29%)	95%
J01FA01	eritromicina	0,49	0,37	0,35	0,34	0,36	0,34	0,34	0,26 (1%)	-0,23 (-48%)	96%
J01CF04	oxacillina	0,16	0,18	0,11	0,20	0,22	0,21	0,22	0,25 (1%)	+0,09 (+59%)	96%
J01XX08	linezolid	0,09	0,08	0,02	0,03	0,07	0,12	0,18	0,24 (1%)	+0,15 (+164%)	97%
J01DD14	ceftibuten	0,09	0,03	0,02	0,02	<0,01	0,02	0,16	0,23 (1%)	+0,14 (+160%)	97%
J01DC04	cefaclor	0,65	0,57	0,54	0,43	0,33	0,18	0,15	0,18 (0%)	-0,47 (-73%)	98%

Nel 2011, tra gli antibiotici considerati critici in termini di induzione dell'antibiotico-resistenza, le cefalosporine di terza generazione sono state le più utilizzate in ognuno dei cinque tipi di reparti pediatrici analizzati (Tabella 9). Considerando l'andamento dei consumi nel corso degli otto anni, i carbapenemi hanno mostrato il maggior incremento in terapia intensiva neonatale (+0,04; + 186,7%), in neonatologia (+0,01 DDD; + 56,9%) e in oncoematologia pediatrica (+0,07 DDD; + 88,6%), mentre le cefalosporine di terza generazione in pediatria (+0,77 DDD; + 17,5%) e in chirurgia pediatrica (+0,23 DDD; + 30,1%) (Tabella 9).

L'analisi a parte dei glicopeptidi, mirati per infezioni da MRSA, ha mostrato che essi sono stati più utilizzati in pediatria nel 2011 (0,43 DDD) con il più alto incremento in terapia intensiva neonatale (+0,10 DDD; + 128.7%) (Tabella 9).

Tabella 9. Consumo per reparto e per anno di antibiotici maggiormente responsabili di resistenza e dei glicopeptidi, il cui uso dovrebbe essere limitato

REPARTI	ATC IV	GRUPPI TERAPEUTICI	DDD/100 BDU								Δ (%)
			2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
NEONATOLOGIA	J01DD	Cefalosporine di terza generazione	0,20	0,08	0,11	0,06	0,09	0,08	0,05	0,07	-0,13 (-66,0%)
	J01DE	Cefalosporine di quarta generazione	<0,01	<0,01	/	/	/	/	/	/	<-0,01 (-100,0%)
	J01DH	Carbapenemi	0,01	0,01	0,01	<0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	+0,01 (+56,9%)
	J01MA	Fluorochinoloni	<0,01	<0,01	<0,01	/	<0,01	/	/	0,01	<-0,01 (+54,3%)
	J01XA	Glicopeptidi	0,07	0,07	0,08	0,06	0,08	0,10	0,08	0,08	+0,02 (+22,3%)
TERAPIA INTENSIVA NEONATALE	J01DD	Cefalosporine di terza generazione	0,15	0,15	0,13	0,17	0,13	0,18	0,15	0,20	+0,05 (+36,5%)
	J01DE	Cefalosporine di quarta generazione	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	J01DH	Carbapenemi	0,02	0,05	0,03	0,03	0,05	0,05	0,06	0,06	+0,04 (+186,7%)
	J01MA	Fluorochinoloni	/	/	/	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	+0,01 (/)
	J01XA	Glicopeptidi	0,08	0,08	0,10	0,14	0,11	0,15	0,15	0,18	+0,10 (+128,7%)
PEDIATRIA	J01DD	Cefalosporine di terza generazione	4,41	4,89	4,80	4,75	4,40	4,88	5,04	5,18	+0,77 (+17,5%)
	J01DE	Cefalosporine di quarta generazione	0,08	0,06	0,03	/	/	0,01	0,04	0,03	-0,05 (-60,5%)
	J01DH	Carbapenemi	0,49	0,70	0,78	0,48	0,54	0,61	0,29	0,55	+0,06 (+12,9%)
	J01MA	Fluorochinoloni	0,48	0,54	0,46	0,48	0,44	0,37	0,38	0,51	+0,03 (+6,5%)

REPARTI	ATC IV	GRUPPI TERAPEUTICI	DDD/100 BDU								Δ (%)
			2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
	J01XA	Glicopeptidi	0,38	0,42	0,39	0,40	0,40	0,51	0,47	0,43	+0,05 (+12,6%)
ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA	J01DD	Cefalosporine di terza generazione	0,47	0,39	0,41	0,35	0,39	0,49	0,47	0,45	-0,02 (-3,9%)
	J01DE	Cefalosporine di quarta generazione	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	J01DH	Carbapenemi	0,07	0,07	0,11	0,14	0,13	0,16	0,08	0,14	+0,07 (+88,6%)
	J01MA	Fluorochinoloni	0,18	0,12	0,18	0,20	0,19	0,15	0,19	0,21	+0,03 (+16,5%)
	J01XA	Glicopeptidi	0,22	0,10	0,15	0,20	0,10	0,12	0,13	0,12	-0,09 (-43,4%)
CHIRURGIA PEDIATRICA	J01DD	Cefalosporine di terza generazione	0,77	1,09	0,84	0,98	0,83	0,98	0,87	1,00	+0,23 (+30,1%)
	J01DE	Cefalosporine di quarta generazione	<0,01	/	/	/	/	/	<0,01	/	<-0,01 (-100,0%)
	J01DH	Carbapenemi	0,04	0,05	0,06	0,07	0,09	0,13	0,08	0,15	+0,10 (+232,4%)
	J01MA	Fluorochinoloni	0,04	0,05	0,08	0,05	0,07	0,04	0,07	0,06	+0,02 (+37,0%)
	J01XA	Glicopeptidi	0,07	0,10	0,08	0,09	0,11	0,10	0,06	0,10	+0,03 (+45,8%)

Considerando gli antibiotici prescritti dai medici ospedalieri solo dopo opportuna RMP, su 8 molecole presenti nel PTR, solo 5 farmaci sono stati utilizzati dal 2004 al 2011, e tra questi il linezolid e la teicoplanina. Seppure il consumo di entrambe le molecole abbia rappresentato l'1% del consumo totale nel 2011, con un aumento dal 2004 al 2011 solo del linezolid (+0,15 DDD, +164%) (Tabella 8), esse hanno inciso più di tutte nella spesa del 2011: linezolid 18% e teicoplanina 15% (Tabella 10).

Tabella 10. Classifica dei principi attivi usati dalla popolazione pediatrica ricoverata in Emilia-Romagna dal 2004 al 2011 per spesa

ATC5	PRINCIPIO ATTIVO	2004	2011 (%)	Δ (%)
J01XX08	linezolid	12,75	28,46 (18%)	+15,71 (+123%)
J01DH02	meropenem	22,77	27,04 (17%)	+4,27 (+19%)
J01XA02	teicoplanina	25,72	22,93 (15%)	-2,78 (-11%)
J01CR05	piperacillina/tazobactam	5,42	11,92 (8%)	+6,50 (+120%)
J01DD02	ceftazidima	18,42	6,72 (4%)	-11,70 (-63%)
J01DD04	ceftriaxone	58,34	6,43 (4%)	-51,91 (-89%)
J01FA09	claritromicina	7,57	5,05 (3%)	-2,52 (-33%)
J01MA12	levofloxacin	4,58	5,00 (3%)	+0,43 (+9%)
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	12,92	4,25 (3%)	-8,68 (-67%)
J01DC02	cefuroxima	0,63	3,82 (2%)	+3,19 (+502%)
J01CR01	ampicillina/sulbactam	1,10	3,78 (2%)	+2,68 (+243%)
J01GB01	tobramicina	9,62	3,18 (2%)	-6,44 (-67%)
J01DD08	cefixima	0,88	2,81 (2%)	+1,94 (+221%)
J01XB01	colistina	1,81	2,66 (2%)	+0,85 (+47%)
J01DC01	cefoxitina	1,53	2,41 (2%)	+0,88 (+58%)
J01XA01	vancomicina	1,28	2,09 (1%)	+0,81 (+63%)
J01CA01	ampicillina	2,19	1,99 (1%)	-0,20 (-9%)
J01XX09	daptomicina	/	1,51 (1%)	+1,51 (/)
J01GB06	amikacina	2,03	1,36 (1%)	-0,67 (-33%)
J01DH51	imipenem/cilastatina	2,75	1,35 (1%)	-1,41 (-51%)
J01XD01	metronidazolo	1,39	1,28 (1%)	-0,12 (-8%)
J01GB03	gentamicina	1,76	1,21 (1%)	-0,55 (-31%)
J01DF01	aztreonam	1,76	1,02 (1%)	-0,75 (-42%)
J01EE01	sulfametozolo/trimetoprim	0,91	0,94 (1%)	+0,03 (+4%)
J01FA10	azitromicina	1,08	0,91 (1%)	-0,17 (-16%)
J01CF04	oxacillina	0,47	0,76 (0%)	+0,28 (+60%)
J01AA12	tigeciclina	/	0,72 (0%)	+0,72 (/)
J01MA02	ciprofloxacina	2,91	0,68 (0%)	-2,23 (-77%)
J01DB04	cefazolina	0,29	0,65 (0%)	+0,36 (+123%)
J01DD01	cefotaxima	0,51	0,45 (0%)	-0,06 (-12%)

Dati di Farmacovigilanza

La sicurezza d'uso degli antibiotici è un importante argomento di discussione, soprattutto a causa delle recenti segnalazioni di problemi cardiovascolari da azitromicina. [23,24]

Come ulteriore analisi, questa parte della ricerca ha valutato le segnalazioni spontanee di ADR da antibiotici sistemici (ATC J01) raccolte nella banca dati italiana VigiSegn e provenienti dai reparti pediatrici degli ospedali dell'Emilia-Romagna per il periodo compreso tra il 2004 e il 2011.

Nel periodo considerato sono state identificate 27 segnalazioni. I bambini (3-13 anni) sono stati coinvolti in 23 casi, mentre gli infanti (≤ 2 anni) solo in 4 ADR.

L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è stato il farmaco più frequentemente segnalato (n=7), e soltanto in 2 casi l'ADR era grave.

DISCUSSIONE

L'elevato consumo complessivo di antibiotici in Italia è una questione ormai nota, [53] così come la forte correlazione tra il loro uso territoriale e il loro uso ospedaliero. [54]

A oggi solo uno studio condotto in un ospedale di Roma nel Giugno 2007, [31] ha affrontato questo argomento, ma non esiste alcun dato nazionale che abbia approfondito i dati di consumo ospedaliero pediatrico a livello regionale.

Dall'analisi dei dati di consumo estratti ed elaborati in questa fase del progetto di ricerca, è emerso un modesto aumento dell'impiego totale di antibiotici nella popolazione pediatrica ospedaliera. Il dato (+19,1%) potrebbe esser dovuto semplicemente al maggior numero di pazienti ricoverati dal 2004 al 2011 (+5%). I dati complessivi di spesa, invece, non sono così facilmente spiegabili. La riduzione della spesa potrebbe esser legata all'introduzione nel mercato di numerosi farmaci equivalenti, così come alle gare di appalto pubbliche o, ancora, allo spostamento delle prescrizioni verso farmaci a prezzo inferiore.

I risultati hanno mostrato che il gruppo terapeutico più utilizzato nella popolazione pediatrica è stato quello delle penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi (J01CR), che ha inciso per il 35,9% sul consumo totale del 2011. Il dato non si allinea perfettamente alle raccomandazioni delle linee guida regionali e internazionali. [5,55-57] Le LLGG, infatti, suggeriscono come prima opzione nei bambini molecole già note da tempo, come appunto le penicilline, piuttosto che le cefalosporine o i macrolidi. Tuttavia, esse raccomandano come farmaci di scelta nella popolazione pediatrica le penicilline a spettro esteso (J01CA). Purtroppo, però i risultati di questa ricerca, hanno

fatto emergere che la semplice amoxicillina non è stata più consumata rispetto all'associazione amoxicillina/acido clavulanico (6,4% vs. 26,3%), laddove, invece, la sola amoxicillina è indicata come trattamento di prima scelta per il trattamento delle più comuni infezioni nei bambini (es. otite media acuta, faringotonsillite streptococcica). Probabilmente questi dati sono indice di un aumento delle resistenze locali all'amoxicillina, soprattutto da parte dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae*, e di *Haemophilus influenzae*, come denunciato dal rapporto regionale 2011. [58] Da notare, tuttavia, che il gruppo terapeutico J01CA è stato il più consumato proprio in neonatologia e in terapia intensiva neonatale, ovvero nella popolazione infantile più vulnerabile.

Le cefalosporine di terza generazione sono state il secondo gruppo terapeutico più utilizzato, in contrasto con le LLGG che raccomandano di limitarne l'uso nei bambini. D'altra parte si nota un aumento del consumo delle cefalosporine di prima generazione dal 2004 al 2011 (+0,22 DDD; +201,8%) probabilmente grazie alle campagne di educazione e informazione promosse in questi anni a livello sia regionale sia nazionale. [59-62]

Nel corso degli otto anni considerati, dato positivo è lo scarso incremento d'uso di quelle classi di antibiotici più suscettibili nell'insorgenza di resistenza, a differenza di quanto riscontrato nella prima parte di questa ricerca. L'unica perplessità potrebbe sorgere dal seppur modesto incremento d'uso (+0,28 DDD; +43,4%) dei carbapenemi, che dovrebbero esser riservati esclusivamente ai pazienti più gravi, così come esplicitato dall'OMS. [59]

Tra i farmaci il cui impiego è vincolato alla prescrizione di una RMP, spicca il marcato incremento d'uso del linezolid (+163,8%) dal 2004 al 2011. Questo risultato è preoccupante perché il linezolid è un farmaco di recente immissione

in commercio attivo contro le infezioni gravi da *Stafilococcus Aureus* meticillina- e vancomicina-resistente. Il forte incremento osservato fa ipotizzare un pesante aumento della resistenza nei confronti della vancomicina oppure un uso inappropriato del linezolid stesso. Inoltre, da un punto di vista economico, il linezolid è l'antibiotico più costoso attualmente in commercio e ha rappresentato da solo il 18,3% della spesa totale nel 2011. L'uso del linezolid, pertanto, andrebbe ulteriormente controllato e limitato a poche DDD anche perché incide notevolmente sulla spesa complessiva.

Per quanto riguarda i dati di farmacovigilanza, i risultati suggeriscono una bassa frequenza di ADR associate all'uso di antibiotici nella popolazione pediatrica ospedaliera dell'Emilia-Romagna. È rassicurante osservare che la maggior parte delle ADR segnalate sono non gravi, tuttavia, sarebbe opportuno non dimenticare il problema insito nel sistema delle segnalazioni spontanee, ovvero la scarsa attitudine degli operatori sanitari a segnalare spontaneamente una possibile reazione avversa legata all'uso di un determinato farmaco (*underreporting*). [63]

CONCLUSIONI

I risultati della seconda parte della mia ricerca di dottorato hanno mostrato un ampio uso delle penicilline e delle cefalosporine di prima generazione. Inoltre, un preoccupante aumento d'uso delle cefalosporine di terza generazione e del linezolid, nel corso degli otto anni considerati, dovrebbe incoraggiare le autorità competenti a monitorare le implicazioni cliniche delle prescrizioni, così da migliorarne la qualità.

PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

La ricerca condotta per il mio dottorato presenta alcuni limiti: i dati di consumo utilizzati sono dati aggregati per reparto e non hanno fornito, quindi, informazioni utili sull'indicazione d'uso degli antibiotici nei singoli pazienti, così come la stessa diagnosi per l'ammissione alla terapia; i dati di consumo sono stati riportati con il sistema di classificazione ATC e mediante l'unità di misura DDD, sviluppata dal WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. [64] Nonostante l'uso consolidato delle DDD, questa unità di misura internazionale non risulta adeguata per evidenziare le differenze di dosaggio e la durata della terapia per specifiche classi di farmaci tra diversi ospedali; inoltre, il sistema delle DDD non tiene conto dei diversi dosaggi per la popolazione pediatrica. L'unità tecnica DDD è una metodologia standard che permette di confrontare i dati di consumo e questo è uno studio ecologico dal quale la causalità non può essere dedotta direttamente: il rapporto tra i livelli di consumo di antibiotici osservati e la resistenza batterica deve essere interpretata con cautela, per la mancanza di informazioni sia dei pazienti (es. età e genere) sia delle diagnosi sia degli eventuali dati microbiologici.

La forza di questa ricerca condotta a livello regionale è il grande campione di ospedali coinvolti, i rigorosi metodi di raccolta dei dati e la stima affidabile di esposizione agli antibiotici derivante dalle informazioni dettagliate raccolte nel Registro dei consumi ospedalieri.

CONCLUSIONI GENERALI

La riduzione dell'uso di antibiotici inutili è uno dei principali obiettivi delle autorità sanitarie al fine di ridurre l'insorgenza di resistenza agli antibiotici, causata proprio da un loro uso eccessivo e/o improprio. [59-62]

I risultati della prima parte della ricerca hanno mostrato un elevato uso di antibiotici in tutti gli ospedali dell'Emilia-Romagna, con una certa variabilità tra le diverse realtà e con evidenti picchi nelle aree critiche come la terapia intensiva e la chirurgia pediatrica.

L'ampio impiego delle penicilline è rassicurante e i risultati di questa ricerca si allineano a quelli di un altro studio che ha coinvolto 17 ospedali europei dal 2000 al 2005 e che ha evidenziato come l'associazione amoxicillina/acido clavulanico sia stato il farmaco più utilizzato. Tuttavia, a differenza degli esiti della mia ricerca, in questo studio europeo né i fluorochinoloni (tranne la ciprofloxacina) né le cefalosporine di terza generazione erano presenti nell'elenco dei farmaci più frequentemente utilizzati (*Drug Utilization 75%*). [65] Proprio l'abuso o l'uso improprio di fluorochinoloni e di cefalosporine di terza generazione è alla base dell'insorgenza di ceppi di E.coli resistenti alla levofloxacina, ma sensibili alla piperacillina + tazobactam (il cui consumo è appunto aumentato in Emilia-Romagna), e di K. pneumoniae produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL).

Partendo dagli elevati consumi quindi emersi, la seconda parte della ricerca si è concentrata sulla popolazione pediatrica perché è ben noto che buona parte degli antibiotici sono prescritti alla popolazione in età pediatrica per trattare infezioni delle alte vie respiratorie, che molto spesso sono causate da agenti virali e che potrebbero essere facilmente gestite. [5,66]

L'analisi dei dati ha evidenziato un quadro critico circa il massiccio uso proprio delle cefalosporine di terza generazione e un pericoloso incremento del linezolid, dovuto a inappropriata d'uso oppure a un grave aumento delle resistenze batteriche.

Dall'analisi e diffusione di questi dati, i clinici e le autorità regolatorie potrebbero confrontarsi su quale possa essere la migliore strategia terapeutica da intraprendere in funzione di uno specifico quadro clinico, per un uso più razionale e consapevole delle risorse a disposizione e per una più semplice e armonica gestione del paziente. Un approfondimento a parte merita la popolazione pediatrica per la quale sarebbe più saggio usare farmaci da più tempo in commercio e di uso consolidato, dato che non esistono attualmente antibiotici ad hoc.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Richard D. Howland, Mary J. Mycek. Le basi della farmacologia. Ed. Zanichelli 2007
- [2] Farmacologia medica a colpo d'occhio. Ed. VI 2009
- [3] Pantosti A. Del Grosso M. Giornata europea degli antibiotici: uso responsabile per il controllo dell'antibiotico-resistenza. Roma: Istituto Superiore di Sanità: 2009. (Rapporti ISTISAN 09/32)
- [4] Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. Arch Dis Child. 2011 Jun;96(6):590-5
- [5] Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE clinical guideline July 2008 (ultimo accesso 28/05/2014)
- [6] Lusini G, Lapi F, Sara B, Vannacci A, Mugelli A, Kragstrup J, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. Eur J Public Health. 2009 Aug;19(4):434-8
- [7] Finkelstein JA, Metlay JP, Davis RL, Rifas-Shiman SL, Dowell SF, Platt R. Antimicrobial use in defined populations of infants and young children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Apr;154(4):395-400
- [8] Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. Pediatrics. 2013 Dec;132(6):1146-54
- [9] Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guideline February 2003 (ultimo accesso 28/05/2014)
- [10] Monnet DL, Ferech M, Frimodt-Moller N, et al. The more antibacterial trade names, the more consumption of antibacterials: a European study. Clin Infect Dis 2005; 41(1):114-17
- [11] Marra F, Patrick DM, White R, et al. Effect of formulary policy decisions on antimicrobial drug utilization in British Columbia. J Antimicrob Chemother 2005; 55(1):95-101

- [12] Bronzwaer SLAM, Buchholz U, Kool JL. International surveillance of antimicrobial resistance in Europe now wealsoneed to monitor antibiotic use. *Eurosurveillance* 2001; 6:1-2
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012
- [14] Alfonsi V, Camilli R, Del Manso M, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Giannitelli S, Monaco M, Sanchini A, Sisto A, Pantosi A e i referenti dei laboratori AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del triennio 2006-2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/37)
- [15] Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2010. Dossier 225-2012
- [16] Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 6): vi71-7
- [17] Italian Health Authority. Drugs use in Italy. 2013. Available from: www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_osmed2012.pdf [Last accessed 9 September 2013]
- [18] Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Dec;63(12):1099-1106
- [19] Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998 Mar 18;279(11):875-7
- [20] Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50(6):989-997
- [21] Shea K, Florini K, Barlam T. When Wonder Drugs Don't Work. How antibiotic resistance threatens children, seniors, and the medically vulnerable. Available:http://www.keepantibioticsworking.com/new/Library/UploadedFiles/When_Wonder_Drugs_Dont_Work_How_Antibiotic_Res.pdf

- [22] Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert opinion on drug safety* 2002; 1(2):121-128
- [23] McMurray JJ, Jhund PS. Cardiovascular risks with azithromycin. *The New England journal of medicine* 2013; 369(6):579-580
- [24] Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(18):1665-1668
- [25] Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(18):1704-1712
- [26] Svanström H, P.B., Hviid A. Cardiovascular risks with azithromycin. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(6):580-581
- [27] Spyridis N, Sharland M. The European Union Antibiotic Awareness Day: the paediatric perspective. *Arch Dis Child*. 2008 Nov;93(11):909-10
- [28] Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues AM, Davey P, Goossens HJ. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *Antimicrob Chemother*. 2010 Oct;65(10):2247-52
- [29] Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2014; 27(1):121—126
- [30] van Houten MA, Luinge K, Laseur M, Kimpen JL. Antibiotic utilisation for hospitalised paediatric patients. *International journal of antimicrobial agents* 1998; (2):161-164
- [31] Ciofi DAM, Raponi M, Tozzi AE, Ciliento G, Ceradini J, Langiano T. Point prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin* 2008; 13(41):541-544
- [32] Emilia-Romagna Health Regional Service. The structures, expenditure, assets as at 31 December 2011. Available from: www.saluter.it/documentazione/rapporti/ssr/ssr_2012.pdf [Last accessed 29 November 2013]

[33] Emilia-Romagna Health Regional Service. The structures, expenditure, assets as at 2004.

Available from: www.saluter.it/documentazione/rapporti/ssr/ssr_luglio2005.pdf
[Last accessed 29 November 2013]

[34] Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20(2):303-16

[35] De Angelis G, Restuccia G, Cauda R, et al. How could we reduce antibiotic use in critically ill patients? *Infect Disord Drug Targets* 2011;11(4):376-83

[36] Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134(4):298-314

[37] de With K, Bergner J, Buhner R, et al. Antibiotic use at German University Hospitals (Project INTERUNI-II). Results for medical intensive care, hematologyoncology, and other medical service areas. *Med Klin (Munich)* 2004;99(7):347-54

[38] Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, et al. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection* 2005;33(5-6):333-9

[39] The state of infection with HIV/AIDS in Emilia-Romagna. Epidemic Update 31 December 2011. Available from: www.saluter.it/documentazione/rapporti/hiv_rer_2013.pdf [Last accessed 29 November 2013]

[40] Italian Health Authority. Perioperative antibiotic prophylaxis in adults. 2011. Available from: www.snlg-iss.it/cms/files/LG_AntibioticoP_Unico_2008.pdf [Last accessed 9 September 2013]

[41] Healthcare Improvement Scotland. Antibiotic prophylaxis in surgery 2008. Available from: www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf [Last accessed 9 September 2013]

[42] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6): 1119-25

[43] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1730-54

- [44] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72
- [45] Paltansing S, Kraakman ME, Ras JM, et al. Characterization of fluoroquinolone and cephalosporin resistance mechanisms in Enterobacteriaceae isolated in a Dutch teaching hospital reveals the presence of an Escherichia coli ST131 clone with a specific mutation in parE. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(1):40-5
- [46] Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Mayo Clin Proc* 2011;86(3): 250-9
- [47] Woodford N, Johnson AP. Glycopeptide resistance in gram-positive bacteria: from black and white to shades of grey. *J Med Microbiol* 1994;40(6):375-8
- [48] Johnson AP, Woodford N. Glycopeptideresistant Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(5):621-3
- [49] Perl TM. The threat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999;106(5A): 26S-37S.discussion 48S-52S
- [50] Bulchandani D, Nachnani J, Fitzsimmons C, et al. Beyond MRSA: the growing menace of hVISA and VISA. *South Med J* 2008;101(6): 663-4
- [51] Jacqueline C, Caillon J, Bouteille D. Management of MRSA/GISA, VISA endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(4):329-34
- [52] Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit. *JAMA* 2010;303(22): 2260-4
- [53] Control EC. ECDC SURVEILLANCE REPORT Surveillance of antimicrobial consumption in Europe. 2011.
Available:<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-surveillance-2011.pdf>
- [54] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H, others. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the

ESAC Retrospective Data Collection (1997--2002). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58(1):159-167.

[55] Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clinical therapeutics* 2011; 33(1):48-58.

[56] Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr* 2011; 37(10):1-7.

[57] Di Mario S, Gagliotti C, Asciano M, Moro ML, CeVEAS AU. Le linee-guida su faringotonsillite e otite media acuta della Regione Emilia-Romagna. *Quaderni acp* 2008; 15(2):76-77.

[58] Maria Luisa Moro, A.P., Rossella Buttazzi, Carlo Gagliotti. *Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica*, 2010.

[59] WHO. World Health Organization: *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*, 2014.

Available: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

[60] AIFA. Italian Medicines Agency: "Antibiotici sì, ma con cautela". 2008.

Available: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/antibiotici-s%C3%AC-ma-con-cautela>

[61] AIFA. Italian Medicines Agency: "Antibiotici? Usali con cautela". 2009.

Available: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-campagna-antibiotici-usali-con-cautela>

[62] AIFA. Italian Medicines Agency: "Antibiotici. Difendi la tua difesa. Usali con cautela". 2010. Available: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/antibiotici-difendi-la-tua-difesa-usali-con-cautela-0>

[63] Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia--Romagna region). *European journal of clinical pharmacology* 2013; 69(2):237-244.

[64] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Guidelines for ATC classification and DDD assignment* 2013. Oslo, Norway. Available from:

www.whoocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf [Last accessed 9 September 2013]

[65] Zarb P, Ansari F, Muller A, et al. Drug utilization 75% (DU75%) in 17 European hospitals (2000 - 2005): results from the ESAC-2 hospital care sub project. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:62-70

[66] Otters HB, van der Wouden, Johannes C, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004; 53(2):361-366.

INDICE DELLE TABELLE

<i>Tabella 1. Andamento del consumo e della spesa di antibiotici (variazione % tra parentesi) in Emilia-Romagna negli anni.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabella 2. Andamento del consumo e della spesa in base all'ospedale.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabella 3. Variazioni di consumo (DDD/100 BDU) e spesa (Euro/100 BDU) degli antibiotici sistemici per reparto negli ospedali dell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabella 4. Classifica dei gruppi terapeutici antibiotici (98% del totale) in termini di consumo e spesa negli ospedali dell'Emilia-Romagna.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabella 5. Andamento del consumo e della spesa antibiotica (variazione % tra parentesi) nella popolazione pediatrica ricovera dell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabella 6. Consumo di antibiotici nei reparti pediatrici dell'Emilia-Romagna negli anni.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabella 7. Consumo antibiotico pediatrico per gruppo terapeutico negli anni... </i>	<i>47</i>
<i>Tabella 8. Classifica dei principi attivi più utilizzati (98% del totale) dalla popolazione pediatrica ricoverata nell'Emilia-Romagna dal 2004 al 2011.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabella 9. Consumo per reparto e per anno di antibiotici maggiormente responsabili di resistenza e dei glicopeptidi, il cui uso dovrebbe essere limitato.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabella 10. Classifica dei principi attivi usati dalla popolazione pediatrica ricoverata in Emilia-Romagna dal 2004 al 2011 per spesa.....</i>	<i>54</i>

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. Grafico a dispersione del consumo di antibiotici versus la spesa negli ospedali dell'Emilia-Romagna 30

Figura 2. Grafico a barre del consumo di antibiotici per reparto pediatrico dal 2004 al 2011..... 45

PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI A CONGRESSI

I risultati descritti nella presente tesi sono stati oggetto delle seguenti pubblicazioni:

In extenso:

1. Buccellato E., Biagi C., Melis M, Lategana R, Motola D, Vaccheri A. Use of antibacterial agents in Italian hospitals: a 2004 to 2011 drug utilization survey in the Emilia-Romagna Region. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2014 Mar;12(3):383-92
2. Buccellato E., Melis M., Biagi C., Donati M., Motola D., Vaccheri A. Use of antibiotics in pediatrics: 8-years survey in Italian hospitals. PlosOne [Under review]

Comunicazioni a congressi:

1. Buccellato E. Use of antibiotics in Italian hospitals: a 2004 to 2011 drug utilization survey. EuroDurg 2014. Groningen, The Netherlands, 27-29 august 2014
2. E. Buccellato, R. Lategana, M. Melis, C. Biagi, D. Motola, A. Vaccheri. Pattern of antimicrobials use in the hospitals of Emilia-Romagna Region. 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia – Torino, 23-26 ottobre 2013
3. Buccellato Elena, Biagi Chiara, Melis Mauro, Motola Domenico, Vaccheri Alberto. Uso elevato di antibiotici negli ospedali dell'Emilia-Romagna: studio di farmaco utilizzazione dal 2004 al 2011. XXII Seminario Nazionale ISS: “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia” – Roma 9 dicembre 2013
4. E. Buccellato, M. Melis, C. Biagi, M. Donati, D. Motola, A. Vaccheri. Use and adverse drug reactions of antibiotics in pediatrics: 8-years survey in Italian hospitals. XVII Seminario SIF per Dottorandi e Assegnisti di ricerca - Rimini, 16-18 Settembre 2014
5. Melis Mauro, Buccellato Elena, Biagi Chiara, Donati Monia, Motola Domenico, Vaccheri Alberto. Uso e reazioni avverse da antibiotici in pediatria: 8 anni di indagine negli ospedali dell’Emilia-Romagna. XXIII Seminario Nazionale

ISS: “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”
– Roma 9 dicembre 2014

Tesi di laurea:

1. Lategana R. Tesi di laurea in Tossicologia – Sessione III – Anno Accademico 2011/2012
2. Bubani L. Tesi di laurea in Tossicologia – Sessione I – Anno Accademico 2013/2014