

Valutazione dell'utilizzo di antibiotici iniettabili nella Regione Campania

Simona Cammarota ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽¹⁾, Enrica Menditto ⁽¹⁾, Simona de Portu ⁽¹⁾



ABSTRACT

Introduction: the antibiotic usage in Italy is above the European average. From several years the Campania was the first Italian region in terms of antimicrobial consumption.

Aim: to evaluate antibiotic utilisation in primary health care in Campania, a region of approximately 5.7 million inhabitants in the south of Italy.

Method: we collected, from an electronic database, all prescription drugs reimbursed in 2005. The cohort was defined as the population of subjects receiving at least one prescription of any antimicrobial agent for systemic use, classified according to their therapeutic role using Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification. Drugs cost and consumption were quantified using National Health Service (NHS) prospective and Defined Daily Dose system (DDD) respectively. All costs were expressed in Euro 2005.

Results: anti-infectives agents (ATC J) was the second class of drugs in terms of cost, representing 16.1% of the regional drug expenditure. Their consumption were 33 DDD/1000 inhabitants/day. Stratifying by age antibiotic use was highest in children and elderly subjects. Penicillins, macrolides and cephalosporins were the most prescribed antibiotic classes in all age groups.

Discussion: despite guidelines introduced to limit the prescription of parenteral antibiotics to the patients who are most likely to benefit from it, they were mostly prescribed. This represented a serious problem for the development of drug-resistant bacteria.

Keywords: antibiotics, overuse, prescription drugs, cost
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 57-62

PREMESSA

L'uso di antibiotici nella medicina moderna è diventato insostituibile, grazie al loro impiego nel trattamento e nella prevenzione di infezioni ritenute in passato incurabili. L'efficacia di questi agenti ha fatto nascere l'idea che essi siano, in alcuni casi, "farmaci miracolosi" dotati di "poteri" che vanno ben al di là di quelli attribuibili alle loro caratteristiche farmaceutiche, causandone un utilizzo incontrollato e spesso inappropriato. Tale fenomeno, che si è andato accentuando nell'ultimo decennio investendo l'intera popolazione mondiale, oggi costituisce un problema prioritario di salute pubblica, con pesanti risvolti economici [1].

In Italia, secondo un recente studio pubblicato su *Lancet*, il consumo di antibiotici si conferma al di sopra della media europea [2]. A livello regionale, come emerge dai dati presentati nei rapporti annuali dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali dal 2001 al 2005, la Campania risulta sempre al primo posto per consumo e spesa di farmaci antimicrobici, in particolare per antibiotici sistemici [3]. Questo dato è preoccupante, non soltanto

per il possibile abuso di farmaci ma, soprattutto, per il rischio di favorire in tal modo lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza [4].

Il presente lavoro si propone di valutare nel dettaglio l'uso degli antibiotici sistemici nelle tredici Aziende Sanitarie Locali (AA.SS.LL) della Regione Campania, attraverso l'analisi dei dati di prescrizione farmaceutica convenzionata relativi all'anno 2005. A tale scopo, è stata condotta un'analisi farmacoepidemiologica dettagliata al fine di:

- descrivere l'andamento della spesa e del consumo degli antibiotici con riferimento alla variabilità tra le singole AA.SS.LL della Regione Campania;
- individuare le categorie antimicrobiche maggiormente impiegate, caratterizzandone il *pattern* di utilizzatori;
- rilevare eventuali differenze esistenti tra i trattamenti impiegati nella pratica clinica e le evidenze disponibili in letteratura;
- fornire un documento utile come supporto conoscitivo nella programmazione di interventi atti a migliorare la qualità dell'assistenza.

⁽¹⁾CIRFF, Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Corresponding author

Simona Cammarota
simona.cammarota@unina.it

MATERIALI E METODI**Disegno dello studio**

Il presente studio è stato disegnato all'interno di un progetto, *L'uso dei farmaci in Campania*, coordinato dal Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutizzazione (CIRFF), della Facoltà di Farmacia dell'Università Federico II, e dal settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Campania. L'indagine si è articolata in due parti: la prima basata essenzialmente su di una analisi quantitativa della prescrizione di antimicrobici, con particolare riferimento agli antibiotici sistemici, evidenziandone la variabilità d'uso tra le AA.SS.LL; la seconda descrittiva delle caratteristiche demografiche degli utilizzatori in relazione al tipo di antibiotico impiegato.

Sono state analizzate in dettaglio le prescrizioni riguardanti gli antibiotici per uso sistemico identificate attraverso la classificazione internazionale Anatomica Terapeutica Chimica (ATC:J01).

Come indicatori di spesa e di consumo sono stati utilizzati, rispettivamente, la spesa lorda per assistibile e le DDD (*Defined Daily Dose*) per 1.000 abitanti *die* [5].

Per ciascun indicatore è stata calcolata la variazione percentuale rispetto al 2004. Va specificato che i dati di spesa e consumo considerati riguardano solo la domanda a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La spesa lorda, infatti, è intesa come il prezzo al

pubblico della confezione (IVA compresa) al netto della quota di compartecipazione del cittadino e al lordo dello sconto applicato dalle farmacie al SSN.

Fonte dei dati

L'indagine è stata condotta a partire dai dati di prescrizione delle tredici AA.SS.LL campane relative all'anno 2005. Per il confronto con i dati relativi all'anno precedente, è stato utilizzato il sistema informativo generato da IMS Health.

Il *database* analizzato per questo studio è stato creato attraverso l'acquisizione dei dati delle ricette spedite a carico dell'SSN dalle farmacie territoriali alle AA.SS.LL e inviate al CIRFF tramite il Settore Farmaceutico Regionale. Tale archivio è stato generato sulla base di un tracciato record concordato con la Regione contenente le seguenti informazioni: codice sanitario individuale del paziente, codice del medico prescrittore, codice AIC del farmaco acquistato, numero delle confezioni prescritte e data di compilazione della prescrizione. Attraverso il *linkage* con la banca dati del farmaco e delle DDD, fornite rispettivamente da Farmadati e DURG-Italia, il database è stato arricchito con denominazione e codice ATC del farmaco, numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, numero di DDD per confezione. Per verificarne l'affidabilità, i dati acquisiti da ciascuna ASL sono stati, poi, validati attraverso l'applicazione di diverse procedure di controllo:

ASL	N ricette (A)	Linkage database Codice farmaco (B)	Linkage database Codice fiscale (C)	% B/A	%B/C*
Avellino 1	1.310.394	1.302.741	1.270.469	99,4	96,4
Avellino 2	2.483.769	2.447.923	2.463.451	98,6	97,7
Benevento 1	2.749.108	2.719.851	2.663.329	98,9	95,9
Caserta 1	3.493.364	3.488.728	3.362.853	99,9	96,1
Caserta 2	4.294.558	4.272.422	4.176.869	99,5	96,8
Napoli 1	10.312.842	10.242.957	10.235.791	99,3	98,6
Napoli 2	4.200.564	4.200.564	4.160.735	100,0	99,1
Napoli 3	3.602.618	3.602.520	2.888.592	100,0	80,2
Napoli 4	4.713.880	4.678.761	4.667.271	99,3	98,3
Napoli 5	5.648.691	5.613.858	5.526.145	99,4	97,2
Salerno1	3.378.188	3.369.710	3.319.808	99,7	98,0
Salerno 2	4.293.550	4.284.913	4.212.667	99,8	98,0
Salerno 3	2.387.511	2.372.947	2.350.933	99,4	97,9
Campania	52.869.037	52.597.895	51.298.913	99,5	96,5

Tabella I

Controllo di qualità dei dati

*Percentuale di ricette utilizzate nelle analisi

- controllo formale del tracciato (verifica del formato, lunghezza e schema di codifica dei campi);
- controllo del codice del farmaco e dell'importo lordo (incrocio tra la banca dati delle prescrizioni generata e la banca dati dei farmaci fornita da Farmadati);
- controllo formale del codice fiscale;
- inserimento dei campi calcolati (es. importo lordo corretto, DDD);
- eliminazione dei record in cui il codice identificativo dell'assistito e del farmaco erano assenti o non corretti;
- eliminazione dei record duplicati.

In Tabella I è riportata per ciascuna ASL la quota di ricette validate, secondo le procedure di controllo sopraindicate, e utilizzate nelle analisi.

I dati demografici, usati come denominatore di spesa e consumo, sono stati ottenuti dal sito dell'ISTAT. I valori utilizzati, aggiornati al 1° gennaio 2005, sono stati normalizzati in proporzione alla quota di ricette validate per ciascuna ASL. Per l'analisi della variabilità prescrittiva tra le varie AA.SS.LL, la popolazione assistibile normalizzata è stata pesata al fine di minimizzare differenze presenti in termini di distribuzione per età e sesso. A tale scopo è stato utilizzato il sistema di pesi predisposto dal Dipartimento della programmazione del Ministero della Salute per la ripartizione della quota capitaria del Fondo Sanitario Nazionale (Tabella II).

RISULTATI

Consumo degli antibiotici in Campania nel 2005

In Campania nel 2005 il 16,1% della spesa pubblica farmaceutica territoriale complessiva è stato da attribuire alla prescrizione di farmaci antimicrobici (ATC:J). Nonostante si sia verificato un calo di spesa rispetto l'anno precedente (-3,8%), gli antimicrobici si sono confermati la seconda categoria di rilevanza dopo i farmaci cardiovascolari. In termini di dosi dispensate si è osservato, invece, un lieve incremento (+3,3%).

Gli antibiotici per uso sistemico (ATC: J01) hanno rappresentato quasi la totalità dell'intera categoria di appartenenza, costituendo rispettivamente l'89% e il 97% del totale della spesa e DDD dispensate per la categoria J (Tabella III).

ASL	Residente	Normalizzata [§]	Normalizzata* Pesata
Avellino 1	162.452	156.563	184.920
Avellino 2	275.108	268.914	281.210
Benevento 1	289.455	277.445	310.869
Caserta 1	406.487	390.788	394.377
Caserta 2	472.855	457.565	435.218
Napoli 1	995.171	981.054	1.016.707
Napoli 2	529.657	524.635	465.782
Napoli 3	385.360	308.976	271.895
Napoli 4	557.447	547.841	499.038
Napoli 5	625.224	607.929	609.851
Salerno 1	365.795	358.635	355.098
Salerno 2	457.918	448.620	473.185
Salerno 3	266.057	260.387	297.774
Campania	5.788.986	5.588.261	5.588.261

Tabella II

Descrizione del campione

[§] Popolazione aggiustata in base alla % di ricette validate

* Popolazione usata come denominatore

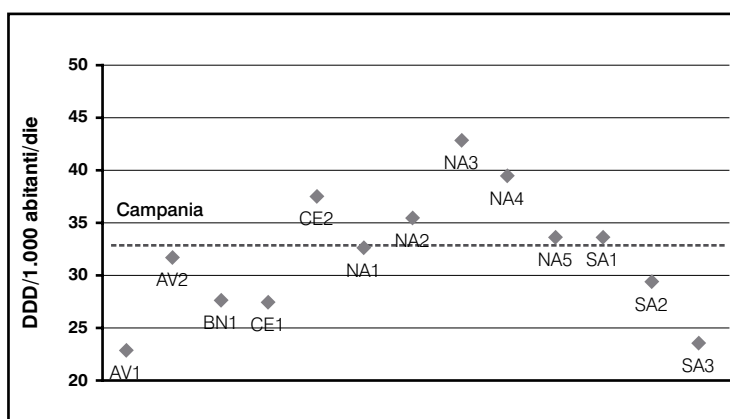


Figura 1

Distribuzione per AA.SS.LL delle DDD/1000 abitanti/die per gli antibiotici sistemici (J01)

Nell'ambito degli antimicrobici utilizzati in Campania, i J01 rappresentano senz'altro il gruppo terapeutico con una maggiore variabilità prescrittiva. La Figura 1 mostra la distribuzione del consumo di antibiotici sistemici tra le tredici AA.SS.LL campane in termini di DDD per 1.000 abitanti die. È evidente una maggior esposizione nelle AA.SS.LL della pro-

ATC	Spesa Pro capite (€)	Δ 05/04 (%)	DDD/1000 abitanti/die	Δ 05/04 (%)
I livello J-Antimicrobici	35,6	-3,8	33	+3,3
II livello J01- antibiotici sistemici	31,7	-4,0	31	+3,8

Tabella III

Prescrizione di antibiotici in Campania (anno 2005)

Codice ATC	Classe chimico-terapeutica	Spesa* (%)	Δ 2005/2004 (%)	DDD* (%)	Δ 2005/2004 (%)
J01DD	Cefalosporine di III generazione	23,2	-20,8	11,2	+1,8
J01FA	Macrolidi	21,7	+2,0	24,0	+2,6
J01CR	Penicilline associate agli inibitori delle beta-lattamasi	18,6	+6,7	25,0	+8,3
J01MA	Fluorochinoloni	17,3	+10,1	8,7	+13,7
J01DC	Cefalosporine di II generazione	5,0	-13,1	5,3	-10,2
J01CA	Penicilline ad ampio spettro	4,4	-3,9	18,7	+2,3
TOTALE		90,1	-19,0	92,9	+18,6

Tabella IV

Distribuzione della spesa e consumo in percentuale sul totale per ATC IV livello (in ordine decrescente di spesa)

* Calcolata sul totale della spesa e DDD

vincia di Napoli, ove si raggiunge il picco di 43 DDD/1000 abitanti/die (ASL Napoli 3); mentre l'ASL Avellino 1 e Salerno 3 con 23 DDD/1000 abitanti/die non si discostano, invece, dalla media nazionale [3].

Distribuzione della spesa e consumo per classe chimico-terapeutica (ATC IV livello)

Analizzando le classi chimico-terapeutiche (ATC IV livello) si osserva che le cefalosporine di III generazione sono al primo posto in termini di spesa e al terzo in consumo di antibiotici sistemici, rappresentando rispettivamente il 23,2% e l'11,2% sul totale. Le penicilline associate agli inibitori delle beta-lattamasi risultano, invece, la classe terapeutica più utilizzata, seguite dai macrolidi e penicilline ad ampio spettro.

La Tabella IV mostra le prime 6 classi terapeutiche in ordine decrescente di spesa, le quali nel complesso rappresentano ~ il 90% della spesa e ~ il 93% delle DDD totali per gli antibiotici sistemici. Accanto alla prevalenza in

spesa e DDD sono riportate anche le variazioni percentuali rispetto al 2004. I dati riportati evidenziano una diminuzione delle dosi dispensate solo per le cefalosporine di II generazione (-10,2%).

Caratteristiche degli utilizzatori in relazione al tipo di antibiotico impiegato

Dai dati di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche regionali è possibile ricavare informazioni anche sugli utilizzatori. In linea con il dato nazionale, i livelli di uso più elevati si osservano nei bambini fino a 5 anni di età e negli ultrasessantacinquenni, ove si raggiunge un valore pari a 42 DDD/1000 abitanti/die [3].

La Figura 2 riporta la tipologia di antibiotici aggregati al III livello ATC, stratificata per fascia di età. Le penicilline (J01C), le cefalosporine, i carbapenemi e monobattami (J01D) risultano quelli più utilizzati in tutte le fasce di età, rappresentando insieme quasi i 2/3 delle dosi totali dispensate. I chinoloni (J01M), invece, trovano impiego solo a partire dai 25 anni

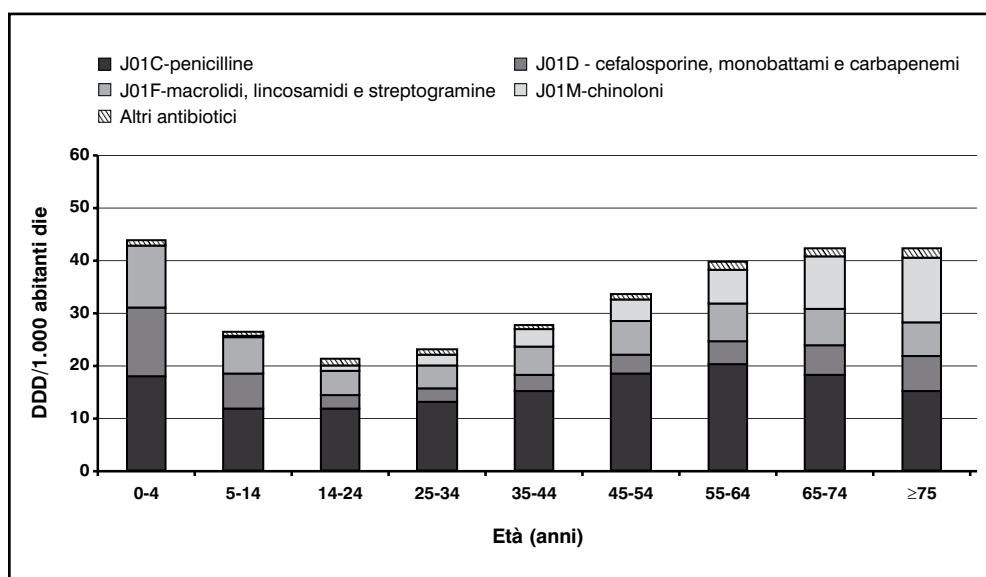


Figura 2

Andamento delle DDD/1000 abitanti/die per tipologia di antibiotico (ATC III livello) suddiviso per fascia di età

di età; il loro impiego, infatti, è controindicato in soggetti con età inferiore ai 18 anni in quanto in grado di provocare ototossicità ed eventi muscolo-scheletrici [6]. Come si osserva dalla Figura, il loro utilizzo aumenta con l'avanzare dell'età raggiungendo il valore più elevato (12 DDD/1000 abitanti/die) nei pazienti ultrasessantacinquenni.

DISCUSSIONE

La Campania da diversi anni si pone al primo posto in Italia per consumo di chemioterapici antibatterici. Tale impiego risulta difficilmente spiegabile in base alle caratteristiche demografiche della popolazione, oppure, da una diversa suscettibilità alle infezioni. Probabilmente le ragioni di un maggiore utilizzo sono da attribuire anche a fattori sociali e culturali legati alle tradizioni, in quanto da sempre la terapia iniettabile è ritenuta più efficace e ad azione più rapida rispetto a quella orale. Nella realtà regionale da noi esaminata, molto spesso, è il paziente stesso che esercita una pressione sul medico di famiglia perché gli venga prescritta una terapia antibiotica iniettabile [7]. Tale comportamento non tiene conto del rischio associato allo sviluppo dell'antibiotico-resistenza, fenomeno questo sempre più attuale attribuibile, da un lato, alla inevitabile conseguenza della pressione selettiva legata all'uso degli antibiotici e, dall'altro, ad un loro abuso o impiego irrazionale. Infatti la terapia antibiotica è in molti casi impiegata in modo inappropriato o per l'assenza di infezione di origine batterica o per un impiego a dosi inadeguate o con tempi o vie di somministrazione scorretti [8].

Dai dati esaminati risulta evidente la tendenza a privilegiare l'impiego di antibiotici parenterali ad ampio spettro, in particolare cefalosporine di III generazione, rispetto ad antibiotici a spettro più limitato somministrabili anche per via orale, quando il loro impiego, secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dovrebbe essere riservato solo al trattamento di pazienti selezionati nei quali altri antibiotici non sono utilizzabili [9]. La perdita della copertura brevettuale del ceftriaxone, avvenuta alla fine del 2004, spiega la riduzione di spesa registrata nel 2005 per la categoria delle cefalosporine di III generazione, associato ad un incremento in dosi dispensate rispetto al 2004. È importante sottolineare che la classe delle cefalosporine metassiminiche, a cui appartiene il ceftriaxone, conserva ancora uno spettro d'azione ampio nei confronti di un elevato numero di germi Gram-negativi, anche di origine ospedaliera. Di conseguenza è di fondamentale importanza preservarne l'uti-

lizzo solo quando opportunamente indicato, in modo da contribuire al mantenimento della loro efficacia.

Dall'analisi sull'andamento delle DDD/1.000 abitanti/die stratificato per classi di età e per categoria antibiotica dispensata, è evidente un più ampio utilizzo nelle fasce di età estreme (0-5 anni e >75 anni) attribuibile ad una più elevata suscettibilità alle infezioni. Le penicilline e le cefalosporine risultano le più utilizzate in tutte le fasce di età. Il consumo di chinolonici mostra, invece, un andamento crescente con l'età, raggiungendo il picco negli ultrasessantacinquenni. Sebbene nel complesso si tratti di antibiotici ben tollerati, i chinoloni, in realtà, dovrebbero essere impiegati con cautela nei soggetti anziani, soprattutto se asmatici in trattamento con teofillina (rischio di convulsioni e di altri effetti indesiderati da sovradosaggio della teofillina), in trattamento con FANS (aumentato rischio di convulsioni), con esiti di ictus o con alterazioni organiche cerebrali (maggior rischio di effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale), in trattamento con corticosteroidi orali (aumentato rischio di sviluppare la rottura del tendine di Achille) oppure in trattamento con anticoagulanti orali (aumento dell'attività anticoagulante) [10].

La conoscenza della pratica clinica costituisce una base indispensabile se si vuole impostare una razionale "politica dell'antibiotico". La condivisione con i medici prescrittori dei risultati di indagini conoscitive di questo tipo, derivanti dalle analisi delle prescrizioni, possono costituire un'utile strumento per la realizzazione di interventi mirati a ridurre il livello di prescrizioni improprie. È chiaro che da queste informazioni non emerge in quali pazienti e per quali motivi clinici sia stata eseguita una terapia e soprattutto non è possibile conoscere gli esiti della stessa: in altre parole quanta "appropriatezza" ci sia stata alla base di queste scelte terapeutiche e della loro variabilità, come nel caso delle cefalosporine parenterali, in quale numero di soggetti a rischio sia stato necessario un tale approccio, quanti ricoveri siano stati evitati attraverso l'uso ragionevole di tali farmaci e così via. I risultati derivanti dal monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche costituiscono un punto di partenza, al quale dovrebbero far seguito analisi, più specifiche sull'appropriatezza dei comportamenti prescrittivi. Solo in questo modo questo tipo di studi potranno contribuire a creare un contesto nel quale sia favorita la programmazione di interventi formativi atti a migliorare la qualità dell'assistenza, in quanto, è ormai evidente che il solo invito al rispetto di linee guida se non integrato da queste attività produce risultati molto limitati.

BIBLIOGRAFIA

1. Avorn J, et al. Cultural and Economic Factors That (Mis)Shape Antibiotic Use: The Nonpharmacologic Basis of Therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133:128-35
2. Cars O, et al. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3
3. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale, OSMED 2005
4. Bronzwaer SL, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2000; 3: 278-82
5. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). Norway: WHO, 2004.
6. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:64-70
7. Mazzaglia G, et al. Exploring patient-and doctor-related variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 651-7
8. Guillemot D et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-70
9. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. World Health Organization. http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/
10. Mandell L et al. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 54-61