

Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Medicina Generale: il Progetto OCRA

Prescriptive appropriateness of antibiotics in General Medicine: the OCRA project

Luigi Bonizzi¹, Valentina Cozza², Lorenzo Drago³, Roberto Mattina¹, Gaetano Piccinocchi⁴, Alessandro Rossi⁴, Silvestro Scotti⁵, Giuseppina Tommasielli⁶

¹Dipartimento Scienze Biomediche, chirurgiche e odontoiatriche e ³Dipartimento Scienze Biomediche per la salute, Università Milano; ²UOC controllo di gestione ASL NA1 centro; ⁴SIMG; ⁵FIMMG; ⁶Consorzio Nazionale Cooperative Mediche



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Medicina Generale: il progetto OCRA
Rivista SIMG 2024;31 (02):36-43.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT L'uso eccessivo e inappropriato degli antibiotici rappresenta una sfida importante per la salute pubblica, poiché può favorire lo sviluppo di resistenze batteriche con il rischio di rendere inefficaci gli antibiotici. Lo studio osservazionale multicentrico prospettico OCRA ha analizzato l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici da parte del medico di medicina generale (MMG) della regione Campania per il trattamento delle infezioni ambulatoriali allo scopo di favorire l'adozione di un comportamento prescrittivo appropriato. Durante il periodo di studio (2015 - 2022), sono stati analizzati i dati di oltre 700.000 assistiti da circa 700 MMG della regione Campania.

I risultati hanno evidenziato: a) una progressiva riduzione negli anni della prescrizione di antibiotici nelle faringotonsilliti, nelle riniti, nelle laringotracheiti e nelle bronchiti acute, infezioni a prevalente eziologia virale; b) una preferenza per le cefalosporine iniettabili nelle patologie a chiara eziologia batterica, come la polmonite; c) una progressiva riduzione dell'uso di fluorochinoloni e un aumento di fosfomicina e nitrofurantoina nelle infezioni non complicate delle basse vie urinarie. È stato osservato che la pandemia da COVID ha in parte influito sui risultati dello studio; in particolare, nel 2021 l'uso di alcuni antibiotici è aumentato significativamente, soprattutto nelle riniti, che mimavano i sintomi più comuni del COVID. Considerata l'utilità di questi sistemi di sorveglianza territoriale, sarebbe auspicabile ripetere questa esperienza in altre regioni o a livello nazionale e creare osservatori regionali per valutare il trend delle resistenze batteriche a livello comunitario, in modo tale da poter fornire al medico dati epidemiologici aggiornati su cui impostare una terapia antibiotica empirico/ragionata.

The massive and inappropriate use of antibiotics represents a major challenge to the public health, as it can facilitate the development of bacterial resistance, with the risk of making antibiotics ineffective. The multicenter prospective observational OCRA study evaluated the prescriptive appropriateness of antibiotics by general practitioners (GPs) in Campania region for the treatment of outpatient infections, with the aim of encouraging the adoption of an appropriate prescribing behavior. During the study period (2015 - 2022), data from more than 700,000 citizens cared for by approximately 700 GPs of the Campania region were analyzed. The results showed: a) a reduction of antibiotic prescription in pharyngo-tonsillitis, rhinitis, laryngo-tracheitis, and acute bronchitis, infections of predominantly viral etiology; b) a preference for injectable cephalosporins in infections with a clear bacterial etiology, such as pneumonia; c) a progressive reduction of fluoroquinolones and an increase of fosfomycin and nitrofurantoin use in uncomplicated lower urinary tract infections. It was further observed that the COVID-19 pandemic partially affected the study results; in particular, the use of some antibiotics increased significantly in 2021, mainly for rhinitis, which mimicked the most common symptoms of COVID-19. Considering the usefulness of these surveillance systems, it would be desirable to extend this experience in other regions or even at the national level and to create regional observatories to assess the trend of bacterial resistance at the community level, to provide GPs with up-to-date epidemiological data to implement the empiric/targeted antibiotic therapy.

Parole chiave/Key words: Antibiotici, appropriatezza prescrittiva, resistenze batteriche.

INTRODUZIONE

In Italia, oltre l'80% degli antibiotici viene prescritto dai medici di medicina generale (MMG), che costituiscono il setting ideale non solo per il monitoraggio del consumo di questi farmaci, ma anche per agire sull'appropriatezza prescrittiva.¹

L'uso non appropriato di antibiotici ha un forte impatto negativo sulla salute pubblica: può provocare fallimenti terapeutici e la possibile insorgenza di bat-

teri resistenti e superinfezioni.² Spesso, il MMG tende a prescrivere una terapia antibiotica empirica senza un'adeguata valutazione microbiologica che consente oltre all'isolamento anche la determinazione della sensibilità in vitro del patogeno.³

Più dell'80% delle infezioni delle alte vie respiratorie (rinite, tracheite, laringite, tonsillite) sono di origine virale e non beneficiano dalla somministrazione di antibiotici.¹ Inoltre, l'uso di alcune classi di anti-

Tabella 1 - Assistenti presenti nel database OCRA, totale prescrizioni di antibiotici e rapporto antibiotici prescritti per assistito

Anno	Assistenti	n. totale antibiotici prescritti	n. medio antibiotici prescritti/assistito
2016	619.969	744.478	1.20
2017	634.675	959.903	1.51
2018	600.424	695.554	1.16
2019	599.945	806.255	1.34
2020	830.677	623.335	0.75
2021	741.302	720.943	0.97
2022	776.962	547.695	0.70

biotici, come i macrolidi, dovrebbe essere limitato nelle infezioni da *S. pneumoniae* per l'elevato tasso di resistenza in Italia (24,1% nel 2020).⁴ Per quanto riguarda le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie, *E. coli* rappresenta il patogeno causale nel 75-95% dei casi: secondo WHO, nel 2020 il 37,6% di questi patogeni era resistente ai fluorochinoloni, che non rappresentano più i farmaci di prima scelta in queste infezioni⁴ a causa degli eventi avversi, considerando anche le raccomandazioni di EMA e di AIFA.^{1,5}

Il problema delle resistenze è diventato ancora più rilevante in seguito all'uso eccessivo e improprio degli antibiotici, soprattutto nei primi mesi della pandemia da COVID 19.⁶⁻⁷ L'attenzione dei ricercatori sulle resistenze è focalizzata essenzialmente all'ambiente ospedaliero in cui il problema è molto rilevante. Tuttavia, occorre ricordare che quasi tutti gli ospedali sono dotati di un laboratorio di microbiologia clinica in grado di fornire dati aggiornati e dettagliati sull'andamento delle resistenze nei diversi reparti. In ambito comunitario, invece, dove viene prescritta la maggior parte degli antibiotici e non sono disponibili analoghi servizi di monitoraggio, si utilizza spesso una terapia antibiotica empirico/ragionata che non prevede l'isolamento del patogeno e l'antibiogramma, che sarebbe utile anche per avere un dato aggiornato sull'epidemiologia locale delle resistenze. La mancanza di studi nell'area della Assistenza Primaria ha ridotto progressivamente il livello di appropriatezza prescrittiva degli antibiotici. Tutte queste evidenze suggeriscono l'adeguamento dell'atteggiamento prescrittivo del MMG in relazione alla situazione loco-regionale.

Un'informazione sull'uso appropriato degli antibiotici è importante sia per i prescrittori che per i pazienti. Molte istituzioni

implementano programmi di stewardship antimicrobica, coordinati da team multidisciplinari, basati su programmi educativi focalizzati sulle resistenze batteriche, sulla diagnosi di infezione, sulla prevenzione, sul controllo delle infezioni e sulla prescrizione degli antibiotici.⁸

Considerata la presenza, in regione Campania, di cooperative di MMG che utilizzano un'unica piattaforma informatica dove oltre alla diagnosi inseriscono anche la terapia prescritta, è stato implementato lo studio OCRA (Osservatorio Campano delle Resistenze agli Antibiotici) con i seguenti obiettivi:

1. porre all'attenzione del medico la problematica dell'appropriatezza prescrittiva dell'antibiotico e delle resistenze batteriche tra le priorità dell'attività assistenziale;
2. favorire l'adozione di un comportamento prescrittivo coerente con la strategia di interdizione dell'insorgenza di resistenze batteriche nell'ambito territoriale;
3. incrementare il grado di interazione medico/paziente sul tema della razionalizzazione dell'uso degli antibiotici e riduzione del tasso di automedicazione e di errori commessi dai pazienti durante l'assunzione degli antibiotici.

MATERIALI E METODI

A. Disegno dello studio

Lo studio osservazionale multicentrico prospettico OCRA ha analizzato l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici per il trattamento delle infezioni ambulatoriali più comuni da parte dei MMG della regione Campania. Questo studio è stato eseguito analizzando i dati inseriti nella piattaforma informatica, che raccoglie i dati clinici e le prescrizioni farmacologiche abbinata agli ICD-9 degli assistiti dei MMG delle cooperative mediche che fanno capo al Consorzio Nazionale delle Cooperative Mediche

(CNCM) presenti nelle 5 province campane. Tutti i pazienti hanno dato il proprio consenso informato per l'inclusione dei loro dati clinici nel registro. Lo studio prevedeva due fasi:

- **Fase 1.** Analisi retrospettiva del database mediante queries costruite su un panel di variabili predefinite. L'analisi del database è stata eseguita a cadenza annuale sull'anno precedente, con elaborazione dei relativi report.

- **Fase 2.** Presentazione delle analisi del progetto e attivazione degli eventi formativi focalizzati a ciascuna cooperativa con cadenza semestrale o annuale, allo scopo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici a livello ambulatoriale, in base al tipo di infezione e di antibiotici prescritti.

Considerando la natura della ricerca basata su dati aggregati, non è stata necessaria l'approvazione del comitato etico.

B. Popolazione in studio

Al momento del censimento del 2001, la popolazione campana era di 5.701.931 individui. Per consentire un confronto valido con la popolazione residente nel database dell'Osservatorio, sono stati eliminati i soggetti di età inferiore ai 15 anni. Pertanto, la popolazione utile ai fini dello studio era di 4.997.619 soggetti (F= 2.567.228).

La popolazione totale inserita nel database era di 763.366 assistiti, pari al 15,2% della popolazione regionale (F= 399.297, 15,5%; M= 364.069, 14,9%). Ogni anno, sono stati selezionati e analizzati i pazienti adulti che hanno ricevuto una terapia antibiotica per il trattamento di infezioni ambulatoriali.

C. Dati clinici analizzati

Le variabili selezionate per lo studio erano informazioni demografiche (età, sesso), dati clinici (diagnosi di infezione) e antibio-

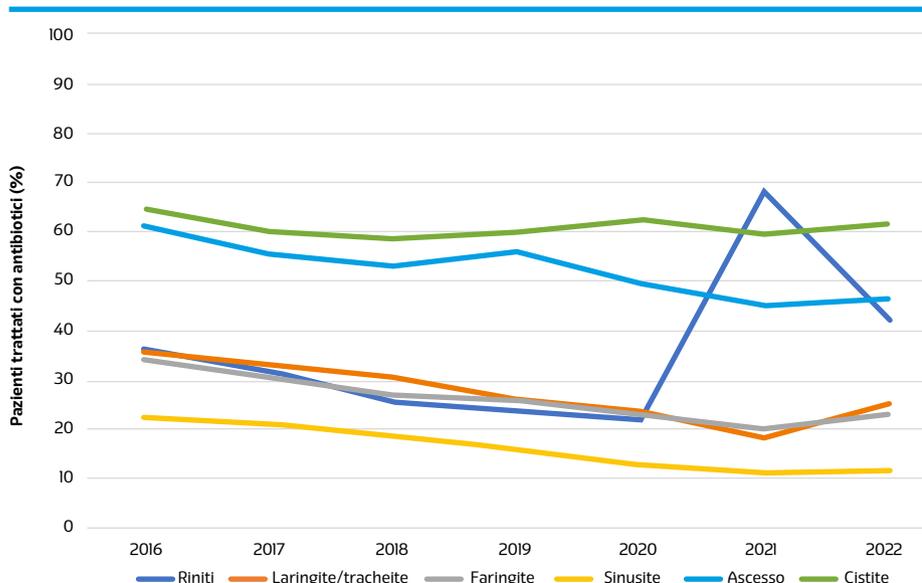


Figura 1 - Andamento temporale delle percentuali di pazienti trattati con antibiotici per alcune delle più comuni infezioni

tico somministrato (principio attivo, dose, durata). Le patologie infettive identificate dai MMG tramite la classificazione ICD-9 erano le seguenti:

- **Apparato respiratorio:** rinite acuta, laringite, faringotonsillite, sinusite, tracheite, bronchite acuta, polmonite e BPCO.
- **Apparato genitourinario:** cistite acuta
- **Infezioni del cavo orale di pertinenza odontoiatrica.**

I dati sono stati inseriti sulla piattaforma informatica Millennium.

D. Durata dello studio

I dati inseriti nel database vanno dal 1° luglio 2015 al 30 giugno 2022.

E. Outcome dello studio

L'outcome dello studio era di analizzare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici (definita come l'uso di antibiotici in infezioni di probabile o certa origine batterica, e la scelta di una molecola appropriata per il tipo di infezione basata sullo spettro d'azione e sulle sue caratteristiche farmacocinetiche) nel trattamento delle infezioni batteriche ambulatoriali, per ogni anno del progetto. Le infezioni respiratorie sono state divise in 3 gruppi: infezioni prevalentemente virali (rinite acuta, laringite, tracheite, faringotonsillite e bronchite acuta), infezioni di probabile eziologia batterica (polmonite) e infezioni quasi certamente batteriche (sinusite, ascesso dentario, BPCO, cistite acuta). Inoltre, l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici nelle diverse

infezioni è stata confrontata tra i diversi anni di osservazione, allo scopo di valutare eventuali miglioramenti delle abitudini prescrittive alla luce delle iniziative educative intraprese.

F. Analisi statistica

L'analisi statistica è unicamente descrittiva, basata sulle differenze dei dati categorici presentati come numero assoluto e percentuale.

RISULTATI

Nel database del CNM sono presenti oltre 700.000 individui, assistiti da circa 700 MMG, che equivalgono approssimativamente al 15% della popolazione adulta presente nella regione Campania (Dati ISTAT 2020). Durante il periodo di studio, il numero di assistiti è aumentato progressivamente grazie all'adesione al progetto di altre reti di MMG. Contemporaneamente, il numero assoluto di prescrizioni di antibiotici, benché altalenante, è diminuito nel tempo, raggiungendo il minimo consumo nel 2022 (Tabella 1). Considerando la percentuale di prescrizione per numero di assistiti, questo valore, superiore a 1.0 n. prescrizioni/assistito fino al 2019, è diminuito fino a 0.7 nel 2022.

Un'elevata percentuale di infezioni delle alte vie aeree, spesso di origine virale, è trattata con antibiotici. Nello studio OCRA, grazie all'attività di counselling sull'appropriatezza prescrittiva e sull'antibiotico-resistenza, è stata osservata una progressiva riduzione

delle prescrizioni di antibiotici negli anni.

La Figura 1 mostra l'andamento temporale della percentuale di pazienti che hanno ricevuto una terapia antibiotica in alcune delle più comuni infezioni delle alte vie aeree (rinite, laringite/tracheite, faringite, sinusite), negli ascessi dentari e nelle cistiti. Per quanto riguarda le infezioni ad eziologia prevalentemente o esclusivamente virale (rinite e laringite/tracheite), si osserva un trend prescrittivo in diminuzione dal 2016 al 2020 (dal 35% al 22%) e un aumento significativo per la rinite negli anni della pandemia da COVID-19.

La prescrizione nella faringotonsillite è stabile al 20-30%, che rappresenta la quota di infezioni ad eziologia batterica.

La Tabella 2 mostra l'andamento delle prescrizioni degli antibiotici più utilizzati. In generale, il consumo di antibiotici iniettivi (soprattutto cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi) è diminuito nel tempo, mentre quello orale di penicilline, cefalosporine e fluorochinoloni è rimasto sostanzialmente stabile. I macrolidi meritano una particolare attenzione. Mentre il consumo di claritromicina è rimasto costante nel tempo, quello di azitromicina è aumentato nel biennio 2021-2022, poiché questo farmaco è stato ampiamente e impropriamente utilizzato durante la pandemia da COVID-19. Infine, nelle infezioni delle vie urinarie, grazie alla migliore conoscenza dell'epidemiologia delle resistenze di *E. coli*, è aumentato nel tempo l'uso di fosfomicina trometamolo e della nitrofurantoina, indicati entrambi come farmaci di prima scelta dalle linee guida.⁹⁻¹⁰

La Figura 2 mostra l'andamento delle prescrizioni di antibiotici per il trattamento delle infezioni delle basse vie aeree (bronchite acuta, riacutizzazione di bronchite cronica, polmonite). Per quanto riguarda la bronchite acuta prevale l'uso di farmaci iniettivi, somministrati in circa la metà dei casi. Tuttavia, si nota un trend verso un aumento di prescrizione di antibiotici orali (penicilline e cefalosporine) a fronte di una riduzione delle cefalosporine iniettabili (soprattutto ceftriaxone). L'uso dei macrolidi è rimasto sostanzialmente stabile, con un aumento negli anni 2021 e 2022 in coincidenza con la pandemia COVID-19.

Le riacutizzazioni di bronchite cronica sono di origine batterica e interessano una popolazione più anziana. Anche in queste infezioni l'uso delle cefalosporine iniettive è predominante, ma in leggera riduzione, soprattutto nel biennio 2021-2022. L'uso delle penicilline orali è in progressiva crescita, mentre quello delle cefalosporine orali è quasi raddoppiato. Il trend di uso dei

Tabella 2 - Numero totale di prescrizioni dei principali antibiotici nel periodo di studio (2016-2022)

Anno	Penicilline orali	Cefalosporine iniettabili	Cefalosporine orali	Fluorochinoloni	Fosfomicina
2016	131.988	181.035	29.400	89.955	37.172
2017	130.765	63.973	28.604	91.422	36.666
2018	116.730	173.974	26.569	84.169	34.930
2019	120.529	171.090	30.508	76.686	38.430
2020	152.173	182.178	38.328	88.259	58.341
2021	104.520	114.110	25.957	70.035	47.865
2022	129.573	128.998	36.169	78.270	48.971

Anno	Lincosamidi	Nitrofurantoina	Aminoglicosidi	Rifaximina	Azitromicina	Claritromicina
2016	20.374	108	11.180	896	20.567	20.379
2017	30.246	126	11.554	947	24.204	21.611
2018	14.720	133	6.999	858	21.243	17.184
2019	15.400	167	8.983	867	22.719	17.728
2020	15.601	645	9.364	2.024	32.946	21.776
2021	11.712	4.306	5.839	1.736	49.219	11.058
2022	10.792	4.899	6.302	1.923	69.504	22.254

fluorochinoloni, stabile a circa il 15% delle prescrizioni fino al 2019, è diminuito negli anni successivi (fino al 4,9% del 2022). Due terzi dei pazienti ambulatoriali con polmonite vengono trattati con cefalosporine iniettabili, e la prescrizione è rimasta sostanzialmente stabile nel tempo. È da notare l'aumento progressivo delle penicilline orali, il cui uso è raddoppiato negli anni, e dei macrolidi, mentre la prescrizione dei fluorochinoloni si è dimezzata.

L'andamento delle prescrizioni di antibiotici per il trattamento delle infezioni delle alte vie aeree (faringotonsillite, rinite, laringite, tracheite e sinusite) è illustrato in **Figura 3**.

La prescrizione di penicilline orali, considerate farmaci di prima scelta nelle faringotonsilliti da Streptococco di gruppo A, è rimasta stabile nel tempo (43% circa), anche se nel biennio 2021-2022 è stata osservata una riduzione al 33% con un aumento significativo dell'uso dei macrolidi. L'uso delle cefalosporine iniettive, anche se relativamente elevato per questa patologia (14% fino al 2019), è in riduzione, mentre la prescrizione delle cefalosporine orali è stabile nel tempo (10-11%). Nella rinite, l'uso di antibiotici è inappropriato; lo stu-

dio dimostra una riduzione nel tempo, ma nel biennio 2021-2022 l'uso di antibiotici è nettamente modificato rispetto al quinquennio precedente. Infatti, la prescrizione delle penicilline orali, antibiotici più utilizzati dal 2016 al 2019 (circa la metà dei casi) è diminuita significativamente. La prescrizione dei macrolidi, già in forte crescita dal 2016 (11,1%) al 2020 (25,6%), è raddoppiata nei due anni successivi (46,7% nel 2021 e 52,5% nel 2022). Un trend simile, anche se più contenuto, è stato osservato per le cefalosporine iniettabili, passate dal 7% del quinquennio 2016-2020 al 29,3% del 2021 e al 13% del 2022.

Nel trattamento di laringite e tracheite, l'uso delle penicilline orali è diminuito progressivamente negli anni, mentre l'uso dei macrolidi, rimasto stabile nel quinquennio 2016-2022 (19-23%), è aumentato significativamente, registrando un picco nel periodo della pandemia.

Infine, la prescrizione di antibiotici nella sinusite batterica è distribuita su più classi di farmaci. L'uso dei derivati orali della penicillina è rimasto sostanzialmente stabile nel tempo, mentre la prescrizione delle cefalosporine iniettabili è altalenante, con una riduzione negli ultimi due anni. La pre-

scrizione di macrolidi è rimasta stabile nel quinquennio 2016-2020 (12-15% circa), con un aumento significativo nel biennio 2021-2022 (21%). Inoltre, l'uso dei fluorochinoloni si è ridotto progressivamente negli anni.

La maggior parte (60%) delle infezioni odontoiatriche, soprattutto ascessi dentali, viene trattata con penicilline orali, mentre l'uso delle altre classi di antibiotici è limitato e stabile nel tempo (**Figura 4**). La prescrizione di antibiotici per queste infezioni non ha subito variazioni importanti durante la pandemia.

La **Figura 5** mostra l'andamento delle prescrizioni di antibiotici per il trattamento delle infezioni delle basse vie urinarie. Sulla base di una maggiore conoscenza dell'epidemiologia locale delle resistenze, in particolare l'elevata resistenza di *E. coli* ai fluorochinoloni, il consumo di questi antibiotici, da sempre considerati la prima scelta nel trattamento delle cistiti, è in costante diminuzione, anche se rimangono tuttora i farmaci più utilizzati.

Il consumo di fosfomicina trometamolo, che è uno dei pochi antibiotici orali ancora pienamente attivo nei confronti di *E. coli* in Italia, è rimasto sostanzialmente stabile

(32% circa), così come quello delle penicilline orali (10%). Un altro antibiotico molto utilizzato in passato per il trattamento delle cistiti, il cotrimoxazolo, è stato praticamente abbandonato da anni a causa delle

elevate percentuali di resistenza, mentre alcuni farmaci vengono utilizzati in maniera impropria anche se limitata (macrolidi, cefalosporine orali, lincosamidi). È da notare il progressivo aumento, soprattutto negli

ultimi 2 anni, della prescrizione di nitrofurantoina, raccomandato dalle linee guida nazionali e internazionali per la cistite acuta non complicata.⁹⁻¹⁰

DISCUSSIONE

L'uso eccessivo e spesso inappropriato degli antibiotici è una delle cause dell'insorgenza delle resistenze.⁸ Secondo il rapporto 2023 dell'osservatorio nazionale AIFA sull'impiego degli antibiotici in Italia, nel 2021 l'uso inappropriato di antibiotici era compreso tra il 24% e il 33% per tutte le patologie infettive analizzate.¹

Nello studio OCRA, nel caso di faringotonsilliti e laringotracheiti è stato evidenziato un calo di prescrizione di antibiotici negli anni. L'auspicio è che il numero di prescrizioni, soprattutto per le laringotracheiti, si possa ulteriormente ridurre. Anche per le riniti è stato notato un calo progressivo delle prescrizioni in era pre-pandemica con un'impennata, del tutto ingiustificata, in coincidenza con la pandemia da COVID-19 che prevedeva, senza alcun razionale, l'uso di azitromicina. Anche l'osservatorio nazionale AIFA ha rilevato un aumento dell'8,5% in questo periodo di utilizzo di antibiotici per il trattamento di influenza, rinite e laringotracheite, mentre l'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine o macrolidi per il trattamento delle faringotonsilliti è stato riscontrato nel 33,3% dei soggetti. L'uso inappropriato dei vari antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie è stato registrato in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile e negli individui di età avanzata.¹ Per quanto riguarda i pazienti affetti da bronchite acuta, la prescrizione di antibiotici è stata molto elevata, anche se, negli ultimi anni della nostra indagine, è stato osservato un netto decremento di prescrizioni. Secondo i dati dell'osservatorio nazionale AIFA, nel 2021 l'impiego inappropriato di cefalosporine iniettive e/o fluorochinoloni per il trattamento della bronchite acuta era del 24%.¹

La prescrizione di antibiotici nelle infezioni non complicate delle basse vie urinarie è pressoché costante negli anni (60%). L'uso dei fluorochinoloni resta ancora elevato, nonostante le raccomandazioni di EMA e di AIFA, che nel 2018 invitavano i medici a ridurre sensibilmente l'uso di questi farmaci a seguito di effetti collaterali indesiderati.⁵ Nello studio OCRA, la prescrizione di fluorochinoloni oscillava tra il 33,9% del 2021 ed il 42,5% del 2016. Questi dati sono in linea con quelli riportati dall'osservatorio nazionale AIFA: nel 2021 l'uso di fluorochinoloni come terapia di prima linea per il trattamento della cistite non complicata era

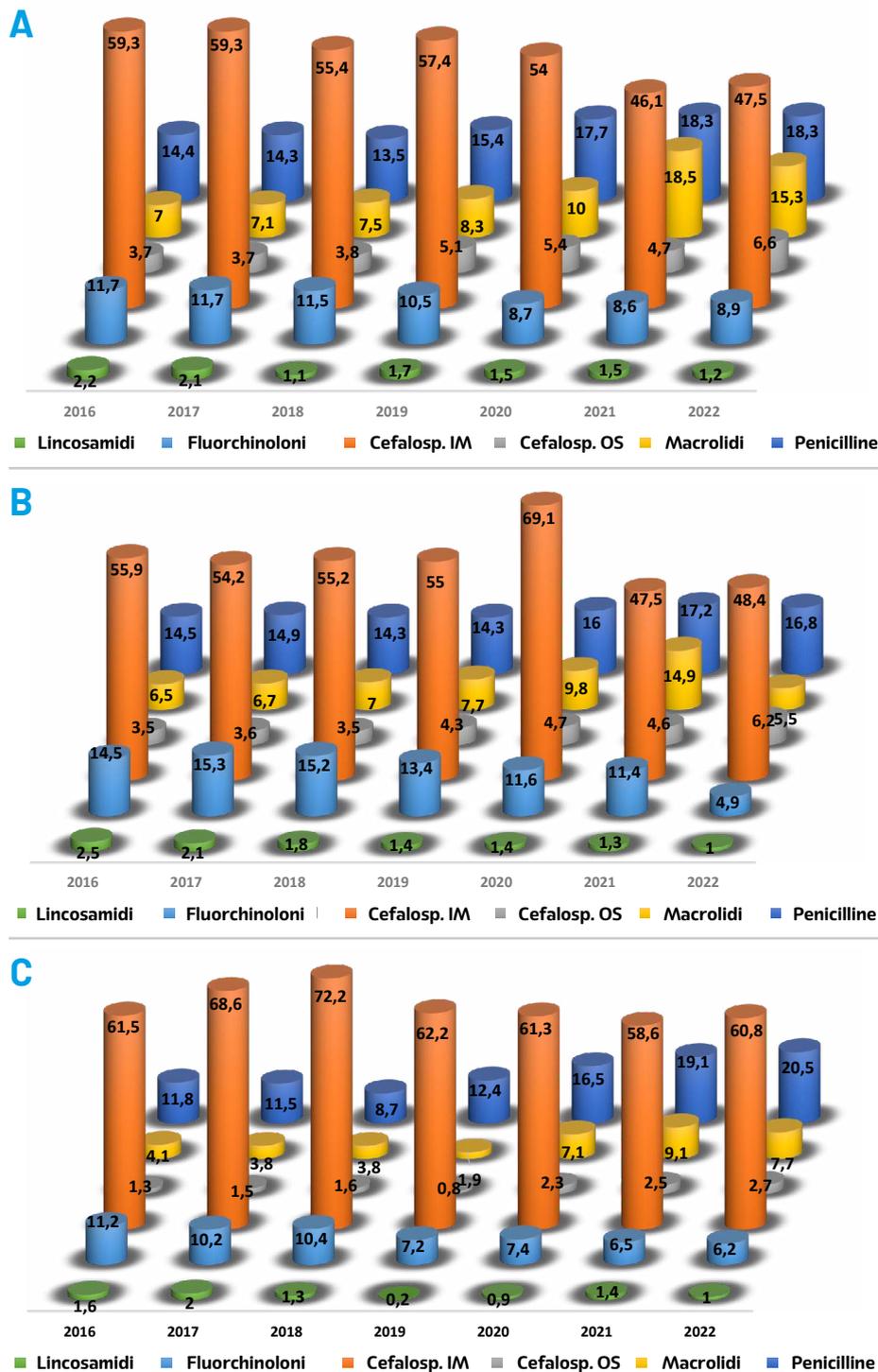


Figura 2 - Classi di antibiotici utilizzati per il trattamento delle infezioni delle basse vie aeree. A. bronchite acuta; B. riacutizzazione di bronchite cronica; C. polmonite batterica

pari al 27,4%, valore stabile rispetto al 2020 e con un trend in riduzione rispetto agli anni precedenti, con percentuali maggiori al Sud (31,9%), rispetto al Centro (29,1%) e al Nord (19,5%).¹ L'EMA raccomanda che la prescrizione dei fluorochinoloni deve essere limitata al trattamento di infezioni severe per le quali non possano essere utilizzate altre molecole efficaci. Inoltre, bisogna segnalare che da alcuni anni si registrano elevate percentuali di resistenza di *E. coli* ai fluorochinoloni.^{5,12}

È stato dimostrato che gli antibiotici sono fortemente sovrapprescritti soprattutto per molte infezioni delle alte vie respiratorie, di cui la maggior parte di origine virale, alcune autolimitanti: il tasso di prescrizione varia tra il 20 e il 90% in Europa.¹³ Nonostante un trend verso una riduzione d'uso, il consumo di antibiotici in Italia continua ad essere superiore alla media europea, con grande variabilità tra le regioni; inoltre in Italia, così come in Grecia, il tasso di batteri resistenti è il più elevato in Europa.¹⁴

Alcuni studi hanno valutato l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Italia. Cangini e coll. hanno mostrato che il consumo di antibiotici in Italia nel 2018 era di 21,4 DDD/1000 abitanti/die, superiore alla media europea, con una notevole varietà regionale in ambito comunitario: dall'8,9 della Provincia di Bolzano alle 23,4 DDD/1000 abitanti/die della Campania (media nazionale 16,1 DDD). Amoxicillina/clavulanato è l'antibiotico più utilizzato in comunità.¹⁴ Uno studio ha valutato le modalità di prescrizione di antimicrobici per le infezioni delle vie respiratorie superiori e le infezioni dentali nei detenuti in Italia, con particolare attenzione all'appropriatezza dell'indicazione. La prescrizione di antimicrobici per le infezioni del tratto respiratorio superiore variava dal 41,9% nell'influenza all'88% nella faringite, con un'alta prevalenza anche per bronchite (73,5%) e raffreddore comune (57,7%). Gli antibiotici più prescritti erano amoxicillina/clavulanato (33,8%), amoxicillina (26,6%) e macrolidi (19,8%). In totale, la percentuale di inappropriata prescrizione era 69,4%.¹⁵

Poiché l'uso inappropriato ed eccessivo di antibiotici, basato su conoscenze insufficienti è uno dei principali fattori che stimola l'insorgenza di resistenza batterica, è importante educare all'uso prudente sia i prescrittori che i pazienti, mediante iniziative di formazione e informazione.

Sono necessari sforzi a livello nazionale per migliorare gli attuali programmi educativi ed è necessario svilupparne di dedicati specificamente a ciascun gruppo.⁸

A questo proposito, lo studio osservazionale

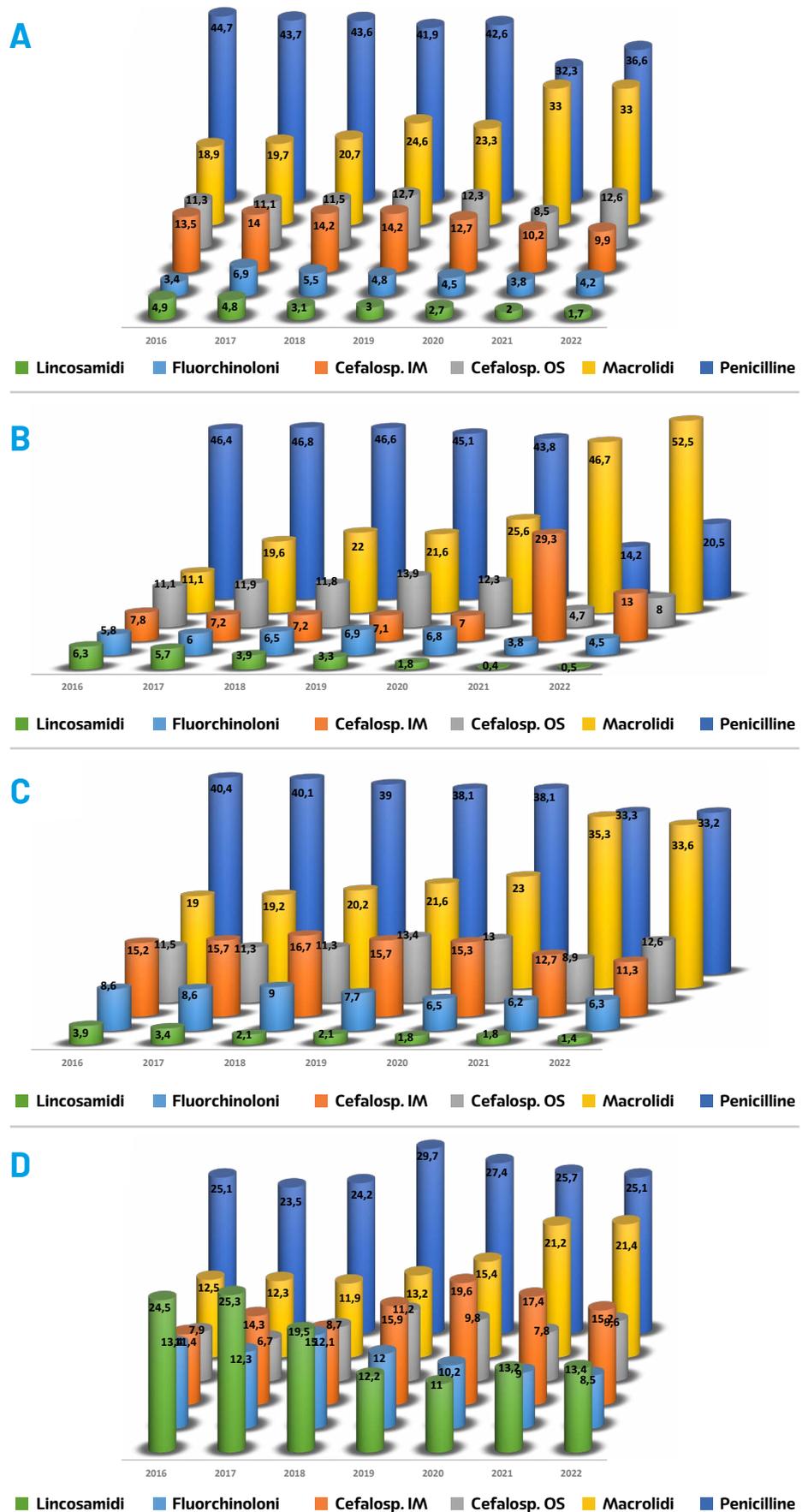


Figura 3 - Classi di antibiotici utilizzati per il trattamento delle infezioni delle alte vie aeree. A. faringotonsillite; B. rinite; C. laringite e tracheite; D. sinusite

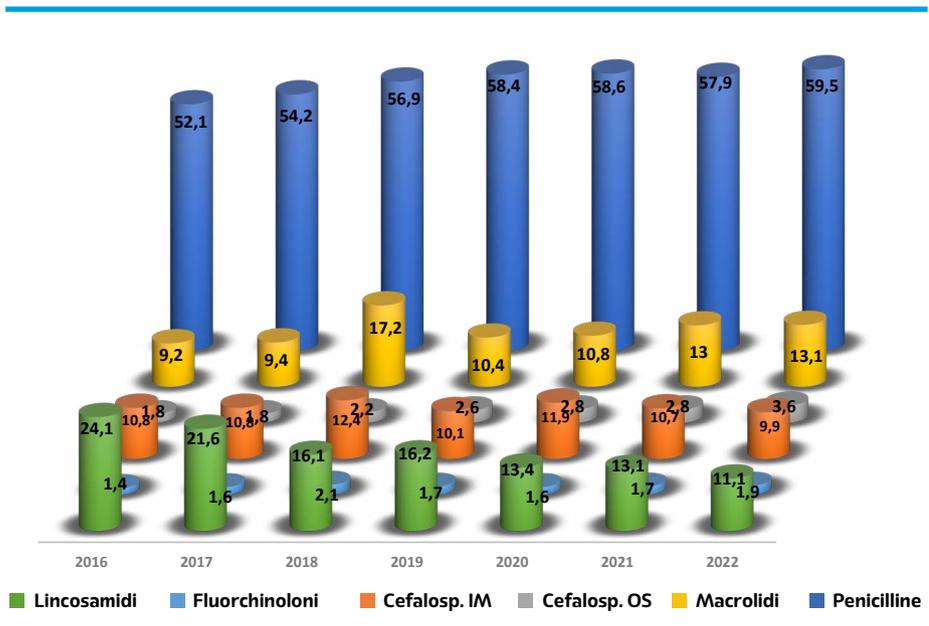


Figura 4 - Classi di antibiotici utilizzati per il trattamento delle infezioni odontoiatriche (accessi)

le multicentrico di Calò e Coll. ha analizzato l'effetto di un programma di stewardship antimicrobica (ASP) basato sull'educazione, sulla qualità e l'appropriatezza di utilizzo degli antibiotici, in un campione di 486 pazienti ricoverati in due ospedali dell'Italia meridionale (208 ricevevano un antibiotico, 78 in profilassi e 130 in terapia). L'appropriatezza prescrittiva era migliore nelle unità che avevano aderito all'ASP rispetto a quelle che non vi avevano aderito (65,8% vs 22,7%, $p < 0.01$). I pazienti delle unità non ASP avevano ricevuto più frequentemente antibiotici non necessari (44,9% contro 0%, $p = 0.03$) indicando l'importanza dell'adozione di un ASP educativo per migliorare la qualità della prescrizione nella pratica clinica e per ridurre il fenomeno globale dell'antibiotico resistenza.¹⁶

Un'altra interessante esperienza sull'implementazione di interventi regionali di stewardship antimicrobica a partire dal 2016 sui pediatri di base (2.599 bambini) della regione Campania è stata recentemente pubblicata da Pagano e Coll.¹⁷ Grazie a questi interventi articolati, dal 2016 al 2020 è stata osservata una riduzione significativa di prescrizioni per 100 pazienti e per 100 visite ($p < 0.01$). In particolare, è stato ridotto l'uso di molecole ad ampio spettro, come amoxicillina/clavulanato e cefalosporine di III generazione, con uno switch ad amoxicillina e macrolidi.¹⁷ Nel nostro caso, la partecipazione dei MMG a corsi di formazione ECM dedicati all'uso

appropriato degli antibiotici durante il periodo di studio, ha permesso di migliorare nel tempo l'appropriatezza prescrittiva, soprattutto nelle infezioni a probabile eziologia virale, tranne nel periodo COVID-19, in cui l'emergenza e l'incertezza legata alla pandemia ha causato un aumento di uso di alcuni antibiotici (azitromicina).

CONCLUSIONI

L'obiettivo della nostra indagine era valutare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in Medicina Generale per il trattamento delle infezioni respiratorie, odontoiatriche ed urinarie.

Nel periodo di osservazione (2015-2022), e in seguito ad un'opera educativa mirata, i risultati hanno evidenziato una riduzione della prescrizione di antibiotici nelle faringotonsilliti, nelle riniti, nelle laringotracheiti e nelle bronchiti acute, che hanno prevalentemente un'eziologia virale; in alcune patologie più impegnative, come la polmonite e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, venivano prescritte soprattutto cefalosporine iniettabili. Per quanto riguarda le infezioni non complicate delle basse vie urinarie, la prescrizione dei fluorochinoloni presentava un trend in riduzione, anche se nel 2021 un terzo di pazienti veniva ancora trattato con questi antibiotici, sconsigliati da AIFA ed EMA per le infezioni lievi e con tassi elevati di resistenza per *E. coli*, mentre l'uso di fosfomicina e nitrofurantoina era in costante aumento.

La pandemia da COVID ha in parte alterato i risultati della nostra ricerca. Infatti, nel 2020 l'uso di alcuni antibiotici (es. macrolidi) è aumentato in maniera significativa. In seguito all'ancora elevato uso inappropriato degli antibiotici, soprattutto in alcune regioni, come evidenziato anche dal rapporto AIFA 2023,¹ e alla scarsità di

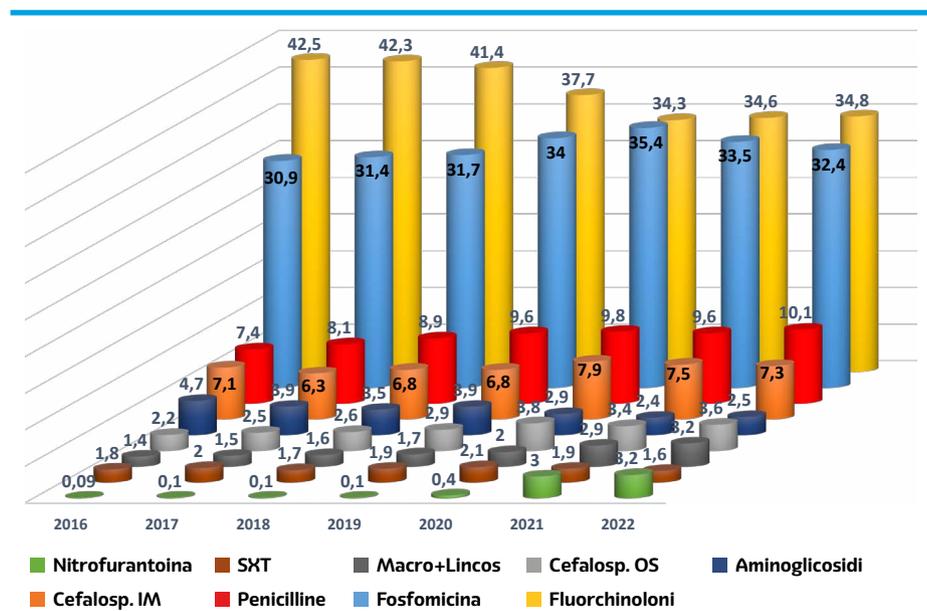


Figura 5 - Classi di antibiotici utilizzati per il trattamento delle infezioni delle basse vie urinarie (cistite)

informazioni sull'epidemiologia delle resistenze locali dei più comuni batteri comunitari, sarebbe auspicabile estendere questa esperienza ad altre regioni o a tutto il Paese e istituire osservatori loco-regionali per la valutazione delle resistenze batteriche a livello comunitario, in modo tale da fornire ai MMG dati epidemiologici aggiornati su cui basare una terapia antibiotica empirico/ragionata.

In conclusione, per contrastare efficacemente il fenomeno delle resistenze batteriche, si auspica, come suggerito dall'OMS, un approccio *one health* con il coinvolgimento di medici, farmacisti, veterinari ed anche dei pazienti per un uso sempre più prudente e responsabile degli antibiotici.

Bibliografia

- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2021*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023.
- Smith DRM et al. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:ii11-ii18.
- Sbaffi F et al. Antibiotic resistance: causes, consequences, research strategies, and health policies to counteract it. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2021;13:25-39.
- WHO Regional Office for Europe/ European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
- EMA. *Antibiotici fluorochinolonici: richiamo alle misure per ridurre il rischio di effetti collaterali di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili*. EMA/205610/20231. <https://www.aifa.gov.it/~antibiotici-fluorochinolonici-richiamo-alle-misure-per-ridurre-il-rischio-di-effetti-collaterali-di-lunga-durata-invalidanti-e-potenzialmente-irreversibili>. Last access: 13 June 2023
- Barlam TF et al. SHEA statement on antibiotic stewardship in hospitals during public health emergencies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:1541-1552.
- Yin X et al. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents* 2022;59:106462.
- Lee CR et al. Educational Effectiveness, Target, and Content for Prudent Antibiotic Use. *Biomed Res Int* 2015;2015:214021.
- EAU Guidelines 2023. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf> Last access: 03/04/23
- Gupta K. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-120.
- Raja N S. Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. *J Infect Public Health* 2019;12:843-46
- EMA/668915/2018, 5 Ottobre 2018
- Ali BH et al. Appropriateness of antibiotic treatment of acute respiratory tract infections in Tunisian primary care and emergency departments: a multicenter cross-sectional study. *BMC Primary Care* 2022;23:295.
- Cangini A et al. Prescribing appropriateness, use and consumption of antibiotics in Italy. An extract from the National Report 2018. *Recenti Prog Med* 2020;111:13-29.
- Di Giuseppe G et al. Pattern and Appropriateness of Antimicrobial Prescriptions for Upper Respiratory Tract and Dental Infections in Male Prisoners in Italy. *Antibiotics* 2021;10:1419.
- Calò F et al. Impact of an Education-Based Antimicrobial Stewardship Program on the Appropriateness of Antibiotic Prescribing: Results of a Multicenter Observational Study. *Antibiotics* 2021;10:314.
- Pagano F et al. Reduction in broad-spectrum antimicrobial prescriptions by primary care pediatricians following a multifaceted antimicrobial stewardship program. *Front Pediatr* 2023;10:1070325.