

**Uso di antibiotici sistemici
e resistenze antibiotiche
nella popolazione pediatrica
dell'Emilia-Romagna**

Il Rapporto è stato curato da:

Carlo Gagliotti Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Rossella Buttazzi Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Lucia Nobilio Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Anna Tomesani Azienda USL di Bologna
Stefano Alboresi Azienda USL di Bologna
Maria Luisa Moro Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, ottobre 2006

Copia del volume può essere richiesta a

Carlo Gagliotti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Area di programma Rischio infettivo
Viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna
e-mail cgagliotti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://asr.regione.emilia-romagna.it/>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Indice

Introduzione	5
Obiettivi	5
Prescrizione di antibiotici sistemici	7
Materiali e metodi	7
Risultati e commenti	7
Antibioticoresistenza	11
Materiali e metodi	11
Risultati e commenti	11
Faringotonsillite streptococcica	15
Materiali e metodi	15
Risultati e commenti	16
Sintesi dei principali risultati e commenti finali	19
Bibliografia	21
Appendice 1.	23
Tasso di trattamento con antibiotici sistemici per classi di età e anno di calendario (popolazione 0-14 anni)	
Appendice 2.	29
Distribuzione percentuale dei trattamenti per classe di antibiotico in ciascun anno del periodo considerato (popolazione 0-14 anni)	

Introduzione

Questo rapporto descrive la frequenza di prescrizione di antibiotici e il livello di antibioticoresistenza nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna.

Sono stati analizzati i dati provenienti dal flusso regionale dell'assistenza farmaceutica territoriale e dal sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. Vi è inoltre un approfondimento sulla faringotonsillite streptococcica, che include un esempio di integrazione delle due fonti informative citate e i dati relativi all'utilizzo dei test rapidi per la diagnosi di questa infezione presso l'Azienda USL di Bologna.

Le attività che hanno portato alla stesura del documento si inseriscono nel contesto del Progetto ProBA (Progetto bambini e antibiotici), promosso dall'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna per indagare sui determinanti di prescrizione e migliorare l'appropriatezza di uso degli antibiotici in pediatria (Milandri *et al.*, 2005). Il progetto ha visto la costituzione di gruppi di lavoro regionali composti da pediatri di famiglia, ospedalieri e di comunità, e prevede la formulazione di raccomandazioni per un corretto approccio diagnostico-terapeutico alle principali infezioni pediatriche in ambito comunitario.

Obiettivi

- Descrivere in termini quantitativi e qualitativi le prescrizione di antibiotici sistemici nella popolazione pediatrica della regione Emilia-Romagna (periodo 2000-2004).
- Descrivere la prevalenza di antibioticoresistenza di *S. pneumoniae*, *M. catharralis*, *H. influenzae* e *S. pyogenes*, isolati da materiali respiratori (anno 2005).
- Valutare l'influenza del risultato del test rapido sulla scelta di trattare la faringotonsillite e descrivere la tipologia di antibiotici prescritti (dati relativi all'Azienda USL di Bologna).
- Valutare l'andamento della resistenza ad eritromicina in ragione dell'esposizione ai macrolidi nella popolazione pediatrica (prescrizioni del periodo 2001-2004; resistenze del periodo 2003-2005).

Prescrizione di antibiotici sistemici

Materiali e metodi

Fonti informative

Database regionale dell'assistenza farmaceutica territoriale

Popolazione in studio

Popolazione di età compresa tra 0 e 14 anni residente in Emilia-Romagna (periodo 2000-2004)

Classificazione degli antibiotici

ATC (*Anatomic Therapeutical Chemical Classification*)

Misure di frequenza

- Tasso di prescrizione antibiotica e di trattamento antibiotico (insieme di prescrizioni relative a uno stesso soggetto che si succedono con intervalli non superiori a 10 giorni)
- Distribuzione percentuale delle prescrizioni e dei trattamenti per classe di antibiotico

Risultati e commenti

I tassi di prescrizione e trattamento del 2004 sono rispettivamente 1.192 e 1.055 per 1.000 bambini-anno (*Figure 1 e 2*).

Le penicilline associate a inibitore delle beta-lattamasi sono gli antibiotici maggiormente usati in generale (*Tabella 1*). Le penicilline ad ampio spettro sono le molecole più prescritte tra i bambini piccoli; col crescere dell'età aumenta l'utilizzo dei macrolidi (*Figura 3*).

Si osserva una tendenza in riduzione del tasso di trattamento a partire dal 2002 (*Figura 4*), che potrà essere confermato valutando un più lungo periodo di tempo. Nell'intervallo considerato si verifica inoltre un notevole decremento della proporzione di trattamenti che includono cefalosporine o macrolidi e un incremento della proporzione di trattamenti con penicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi (*Figura 5*). Non è apprezzabile invece una significativa variazione della proporzione di trattamenti che includono penicilline ad ampio spettro (considerate antibiotici di scelta per le principali infezioni pediatriche in ambito comunitario). Tali tendenze sono osservabili anche nelle singole Aziende sanitarie (vedi *Appendic*).

Figura 1. Tasso di prescrizione con antibiotici sistemici per classi di età e sesso in Emilia-Romagna 2004

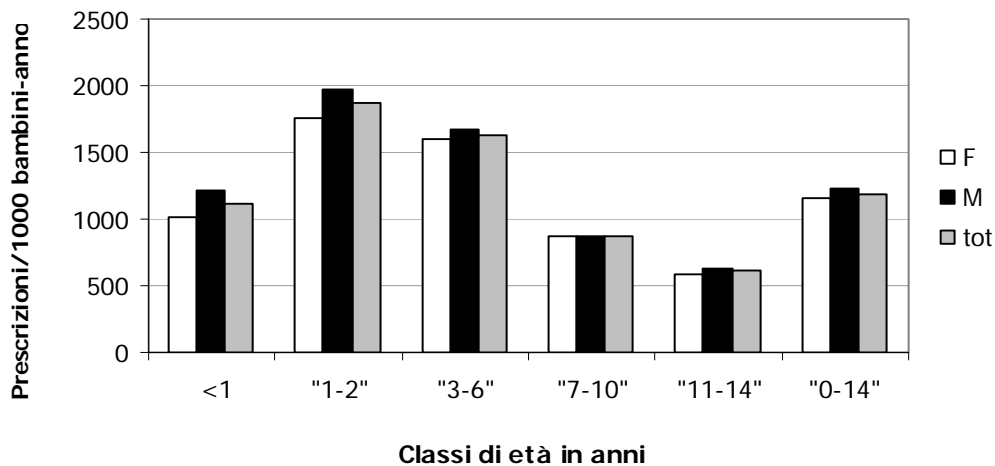


Figura 2. Tasso di trattamento con antibiotici sistemici per classi di età e sesso in Emilia-Romagna 2004

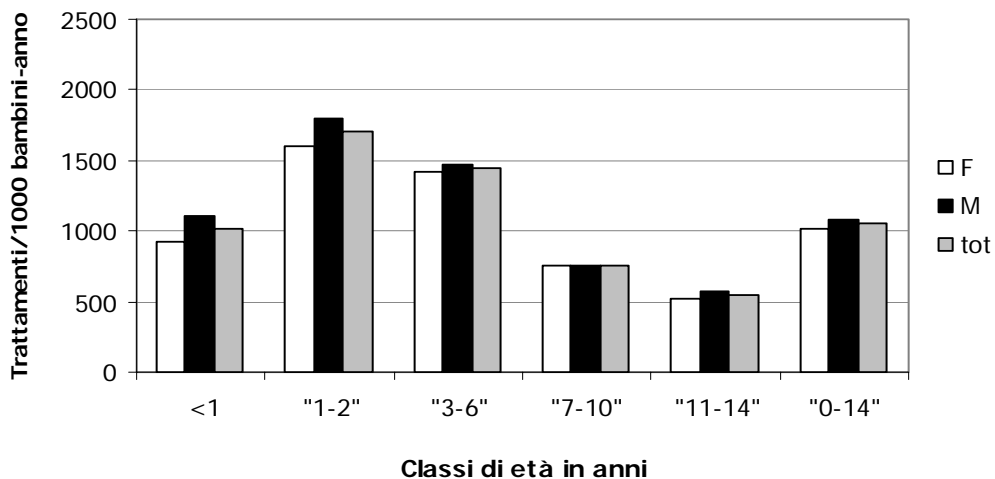


Tabella 1. Distribuzione delle prescrizioni per classe di antibiotico (Emilia-Romagna 2004)

	n	%
penicilline + inibitore	177.708	31,2
cefalosporine	150.262	26,4
penicilline ampio spettro	119.745	21,0
macrolidi	109.622	19,3
altro	12.055	2,1
<i>totale</i>	<i>569.392</i>	

Figura 3. Distribuzione percentuale delle prescrizioni per età e classi di antibiotico in Emilia-Romagna 2004

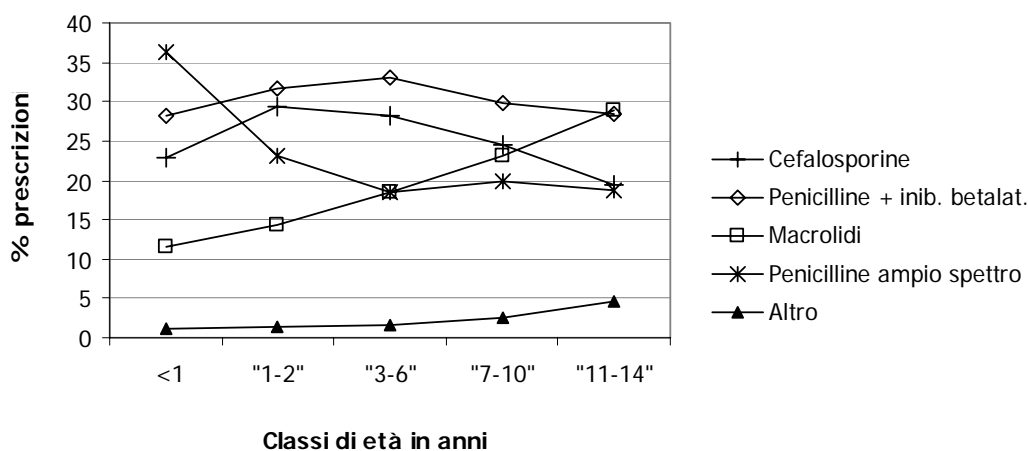


Figura 4. Tasso di trattamento con antibiotici sistemici per classi di età e anno di calendario in Emilia-Romagna (popolazione 0-14 anni) (vedi anche *Appendice 1*)

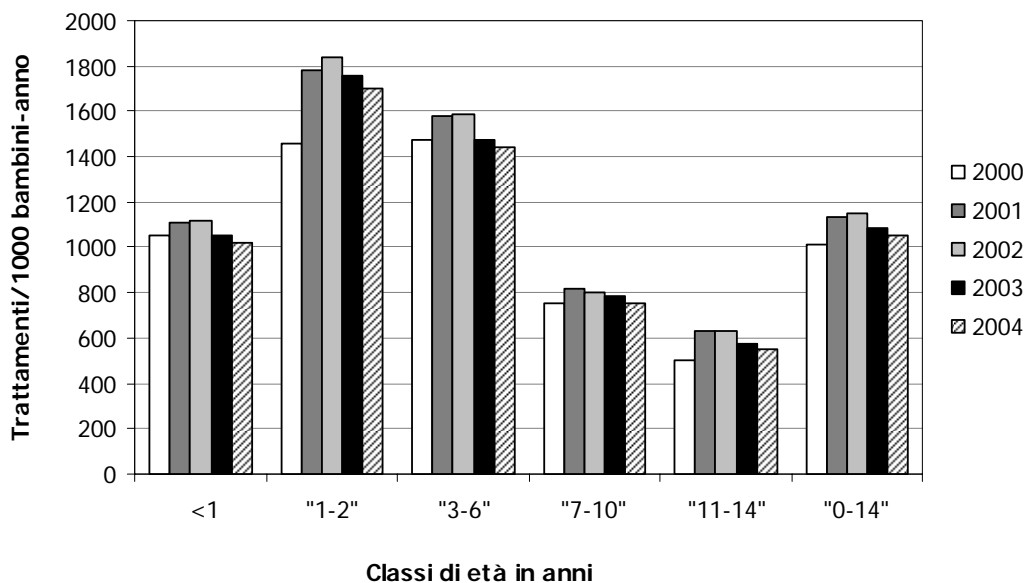
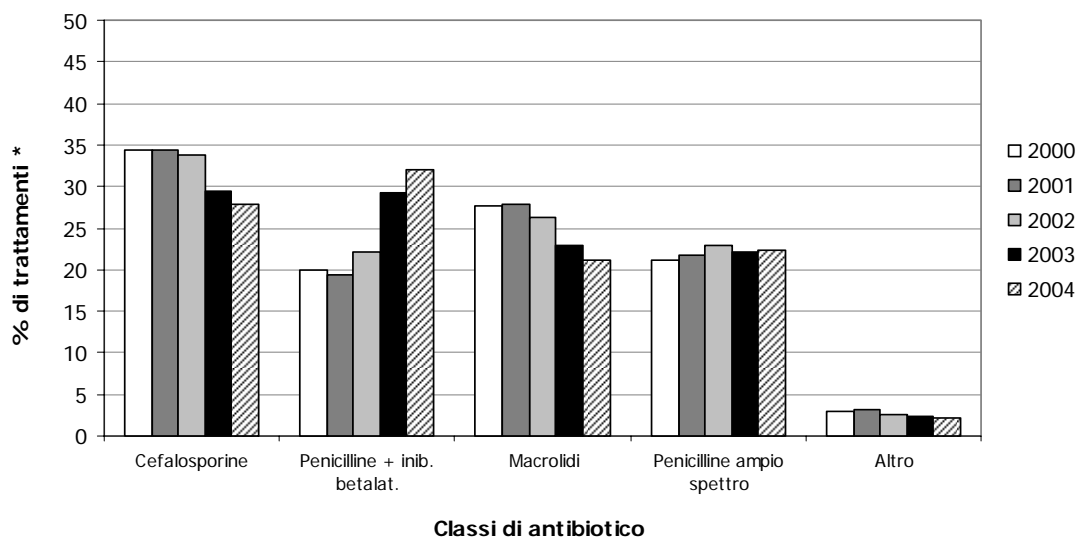


Figura 5. Distribuzione percentuale delle prescrizioni per classi di antibiotico in ciascun anno del periodo considerato (Emilia-Romagna, popolazione 0-14 anni) (vedi anche *Appendice 2*)



Legenda

* La somma delle percentuali eccede il 100% poiché alcuni trattamenti comprendevano più di una classe di antibiotico.

Antibioticoresistenza

Materiali e metodi

Fonti informative

Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza

Popolazione in studio

Popolazione di età compresa tra 0 e 14 anni residente in Emilia-Romagna (anno 2005)

Criterio di selezione di microrganismi e materiali biologici

Sono stati inclusi *S. pneumoniae*, *M. catharralis*, *H. influenzae* e *S. pyogenes*, isolati da materiali respiratori (tampone faringeo; aspirato/tampone rinofaringeo; tampone nasale; tampone auricolare; tampone congiuntivale; espettorato; aspirato tracheo-bronchiale; BAL/*brushing*/aspirato protetto). Nel caso di isolamento ripetuto di un dato microrganismo dallo stesso paziente, è stato considerato solo il primo isolato del 2005

Misure di frequenza

- Prevalenza di antibioticoresistenza

Risultati e commenti

I dati del 2005 mostrano una prevalenza di non suscettibilità (resistenza + resistenza intermedia) di *S. pneumoniae* a penicillina pari a 10,8% con una bassa prevalenza di resistenza di alto livello (1%). Tutti gli isolati di questo microrganismo risultano inoltre sensibili ad amoxicillina/ampicillina, fatta eccezione di uno con resistenza intermedia (*Tabella 2*). La prevalenza di non suscettibilità alla penicillina è più elevata nella fascia di età 6-14 anni mentre la co-resistenza con eritromicina è più frequente nei soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni (*Figura 6*).

Il livello di non suscettibilità di *S. pneumoniae* alla penicillina appare contenuto rispetto a quello osservato in altri contesti (Brown, Rybak, 2004; Garbutt *et al.*, 2006; Jacobs *et al.*, 2003). *S. pyogenes* va sempre considerato sensibile alle penicilline (per questo motivo i dati di sensibilità a questi farmaci non sono riportati in *Tabella 2*). *H. influenzae* è invece sensibile ad amoxicillina/ampicillina in circa l'85% dei casi. La prevalenza di resistenza ad eritromicina risulta elevata sia per *S. pneumoniae* che per *S. pyogenes*.

I dati raccolti in *Tabella 2* includono microrganismi causa di infezioni ma anche semplici contaminanti; nonostante questo limite (non eliminabile trattandosi di sorveglianza basata sui laboratori), essi permettono di avere un quadro dei ceppi circolanti in regione, utile a formulare indicazioni per il trattamento empirico delle infezioni comunitarie.

In base a questi risultati, e vista la non disponibilità nel mercato italiano della penicillina V, l'amoxicillina appare il farmaco di prima scelta per le principali infezioni comunitarie pediatriche. Tale farmaco può essere utilizzato anche per la terapia dell'otite media acuta a dosaggio normale (Garbutt *et al.*, 2004). L'amoxicillina garantisce infatti un'ottima copertura su *S. pneumoniae*, che è il principale agente eziologico dell'otite ed è causa di gran parte delle forme complicate, e conserva inoltre una buona attività nei confronti di *H. influenzae*.

L'uso estensivo di penicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi non è invece giustificato né dalle raccomandazioni contenute nelle linee guida più accreditate per il trattamento di otite media acuta e faringotonsillite streptococcica (le principali infezioni comunitarie pediatriche che necessitano di prescrizione antibiotica), né dai livelli di antibioticoresistenza osservati in ambito regionale. Sarebbe quindi auspicabile una riduzione del ricorso a questi farmaci che hanno un forte impatto sulla flora batterica intestinale e sulla selezione di resistenze agli antibiotici.

È infine da scoraggiare la prescrizione routinaria dei macrolidi, limitandone l'uso al trattamento dei soggetti allergici alla penicillina e delle infezioni in cui tali farmaci risultino di prima scelta (ad esempio, infezioni da micoplasmi o clamidie).

Tabella 2. Prevalenza di antibioticoresistenza dei principali batteri coinvolti nelle infezioni respiratorie comunitarie pediatriche (anno 2005; popolazione 0-14 anni)

Microrganismi	Antibiotici	I isolato 2005				
		paz. testati	paz. R *	%R	paz. IR **	%I-R
S. pneumoniae n. pazienti 208	penicillina	194	2	1,0	21	10,8
	amoxicillina/ampicillina	162	0	0,0	1	0,6
	cefotaxime/ceftriaxone	92	0	0,0	1	1,1
	clindamicina	115	35	30,4	35	30,4
	trimethoprim + sulfametossazolo	131	22	16,8	84	64,1
	eritromicina	203	73	36,0	79	38,9
H. influenzae n. pazienti 202	amoxicillina/ampicillina	198	29	14,6	29	14,6
	amoxicillina + clavulanato/ ampicillina + sulbactam	186	0	0,0	1	0,5
	cefalotina	169	23	13,6	31	18,3
	cefuroxime	99	1	1,0	5	5,1
	cefotaxime/ceftriaxone	171	1	0,6	1	0,6
	trimethoprim + sulfametossazolo	114	25	21,9	25	21,9
M. catarrhalis n. pazienti 138	amoxicillina/ampicillina	138	123	89,1	124	89,9
	amoxicillina + clavulanato/ ampicillina + sulbactam	135	2	1,5	2	1,5
	cefotaxime/ceftriaxone	129	1	0,8	1	0,8
	trimethoprim + sulfametossazolo	89	20	22,5	20	22,5
S. pyogenes *** n. pazienti 2.229	eritromicina	2.228	440	19,7	467	21,0
	clindamicina	2.123	229	10,8	242	11,4
	trimethoprim + sulfametossazolo	596	467	78,4	484	81,2

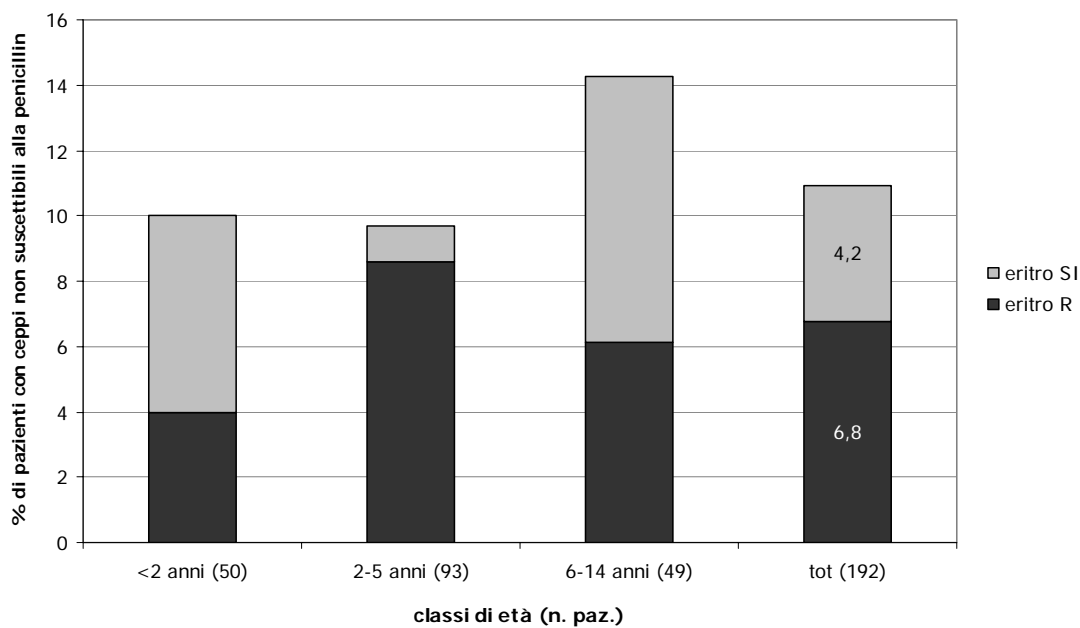
Legenda

* Pazienti con isolamento di microrganismo resistente all'antibiotico testato.

** Pazienti con isolamento di microrganismo resistente o con resistenza intermedia all'antibiotico testato.

*** *S. pyogenes* va sempre considerato sensibile alle penicilline (per questo motivo i dati di sensibilità a questi farmaci non sono riportati in tabella).

Figura 6. *S. pneumoniae* da materiali respiratori di pazienti pediatrici: prevalenza di non suscettibilità alla penicillina +/- resistenza alla eritromicina per classe di età (Emilia-Romagna, 2005)



Legenda

eritro SI = sensibilità o resistenza intermedia ad eritromicina

eritro R = resistenza ad eritromicina

Faringotonsillite streptococcica

Materiali e metodi

Fonti informative

- Schede di rilevazione per l'uso del test rapido nell'Azienda USL di Bologna (2004-2005). L'Azienda fornisce gratuitamente i test ai pediatri di famiglia che devono compilare una scheda di utilizzo. È stato utilizzato il test ICON® DS Strep A della ditta Beckman Coulter
- *Database* regionale dell'assistenza farmaceutica territoriale (2001-2004)
- Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza (2003-2005)

Popolazione in studio

Popolazione di età compresa tra 0 e 14 anni residente in Emilia-Romagna

Criterio di selezione di microrganismi e materiali biologici

Sono stati selezionati in maniera casuale 15 pediatri di famiglia attivi nel territorio dell'Azienda USL di Bologna

Misure di frequenza

- Proporzioni di test rapidi positivi in base alla presenza o meno di diagnosi clinica di faringotonsillite (non è stata utilizzata una definizione standard; la diagnosi clinica è stata quindi formulata in maniera soggettiva dai singoli medici)
- Proporzioni di pazienti trattati in base al risultato del test rapido
- Distribuzione di frequenza delle molecole antibiotiche verosimilmente prescritte per il trattamento della faringotonsillite (presenza di diagnosi clinica di faringotonsillite e/o test rapido positivo)
- Tasso di trattamento con macrolidi*
- Prevalenza di antibioticoresistenza di *S. pyogenes* ad eritromicina*

Note

- * Sono state incluse solo le Aziende per le quali sono disponibili i dati di resistenza dell'intero periodo 2003-2005: Bologna, Imola, Reggio Emilia, Modena, Ravenna.

Risultati e commenti

La probabilità di ottenere un risultato positivo del test rapido è più elevata per i pazienti in cui era stato formulato un sospetto clinico di faringotonsillite. Il ricorso al trattamento antibiotico nei soggetti con test rapido negativo appare basso sia in presenza sia in assenza di sospetto clinico di faringotonsillite (*Tabella 3*). Il test rapido è stato quindi considerato dai medici monitorati un valido ausilio per guidare la decisione terapeutica.

Nei soggetti verosimilmente trattati per la faringotonsillite streptococcica (presenza di diagnosi clinica e/o test rapido positivo) si osserva un frequente utilizzo di farmaci non di prima scelta, e in particolare di penicilline associate ad inibitore delle beta-lattamasi (*Tabella 4*).

I dati provenienti dai due *database* regionali mostrano un decremento del tasso di trattamento con macrolidi al quale corrisponde una riduzione della prevalenza di resistenza di *S. pyogenes* ad eritromicina (differenza statisticamente significativa nel confronto 2004-2005) (*Figura 7*). Una simile correlazione è già stata osservata in Finlandia nel periodo 1997-2001 (Bergman *et al.*, 2004).

In base ai risultati della rilevazione presso l'Azienda USL di Bologna, l'utilizzo del test rapido, quando vi è un sospetto clinico di faringite streptococcica, è efficace nel ridurre la frequenza di trattamenti inappropriati. Appare quindi opportuno sviluppare linee guida regionali per un corretto approccio diagnostico-terapeutico alla faringite streptococcica, che prevedano l'uso del test rapido e diano precise raccomandazioni sul tipo di antibiotici indicati come prima scelta per questa infezione (penicilline non associate ad inibitori delle beta-lattamasi). La riduzione dell'esposizione ai macrolidi appare correlata a una riduzione di eritromicina-resistenza di *S. pyogenes* nella popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna; è quindi sperabile che il *trend* in diminuzione dell'uso di questi farmaci osservato nel periodo 2001-2004 si confermi negli anni successivi.

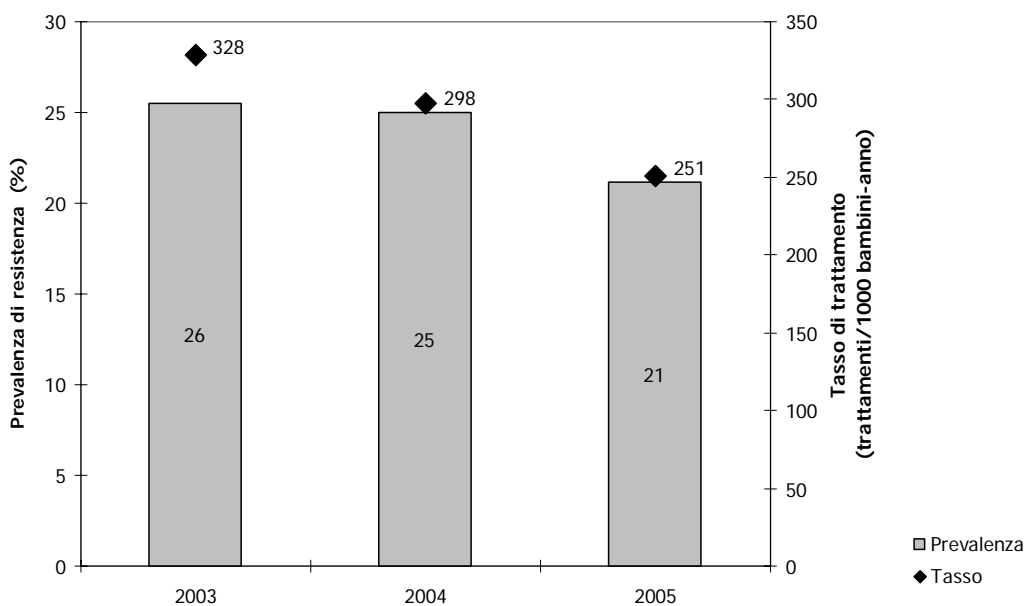
Tabella 3. Frequenza di ricorso alla terapia antibiotica nei bambini sottoposti a test rapido per la diagnosi di infezione streptococcica in base alla diagnosi clinica pre-test e al risultato dell'esame (Azienda USL Bologna 2004-2005)

Diagnosi clinica di faringotonsillite	Test rapido			Trattamento antibiotico
	Risultato	n	%	%
sì	pos	326	41,4	99,1
	neg	461	58,6	15,6
	subtotale	787	100,0	50,2
no	pos	39	18,1	100,0
	neg	176	81,9	9,1
	subtotale	215	100,0	25,6
<i>totale</i>		<i>1.002</i>		<i>44,9</i>

Tabella 4. Antibiotici prescritti per la terapia della faringotonsillite streptococcica nei bambini sottoposti a test rapido (Azienda USL Bologna 2004-2005)

Antibiotico	Diagnosi clinica di faringotonsillite e/o test rapido positivo	
	n	%
amoxicillina	162	37,3
amoxicillina + clavul.	189	43,5
cefalosporina orale	28	6,5
macrolide	37	8,5
diamionocillina	3	0,7
cefalosporina iniettiva	1	0,2
molecola non nota	14	3,2
<i>totale</i>	<i>434</i>	<i>100,0</i>

Figura 7. Andamento della resistenza di *S. pyogenes* ad eritromicina in ciascun anno del periodo 2003-2005 confrontato con l'uso di macrolidi durante i 2 anni precedenti (Emilia-Romagna, popolazione 0-14 anni)*



Legenda

* Sono state incluse nell'analisi solo le Aziende per le quali sono disponibili i dati di resistenza dell'intero periodo 2003-2005: Bologna, Imola, Reggio Emilia, Modena, Ravenna.

Sintesi dei principali risultati e commenti finali

- Il tasso di trattamento con antibiotici sistemici della popolazione pediatrica in Emilia-Romagna mostra una tendenza in riduzione nel periodo 2002-2004. Tale andamento va comunque confermato considerando un intervallo di tempo più lungo.
- Si osserva una variazione delle classi di molecole prescritte con incremento delle penicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi e riduzione di macrolidi e cefalosporine.
- L'amoxicillina (non associata ad inibitori delle beta-lattamasi) è da considerare il farmaco di prima scelta per il trattamento delle principali infezioni pediatriche in ambito comunitario. I livelli contenuti di resistenza di *S. pneumoniae* ed *H. influenzae* fanno sì che questo farmaco possa essere utilizzato a dosaggio normale per il trattamento dell'otite media acuta.
- Il test rapido per la diagnosi della faringotonsillite streptococcica è considerato dai medici utilizzatori un valido ausilio per guidare la decisione terapeutica. Esso appare quindi utile per ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici.
- La riduzione di uso di macrolidi osservata nel contesto regionale risulta correlata ad un decremento della prevalenza di resistenza di *S. pyogenes* ad eritromicina.

Le analisi contenute in questo rapporto indicano la necessità di raccomandazioni regionali per il trattamento delle principali infezioni pediatriche in ambito comunitario, per ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici in termini sia quantitativi sia qualitativi, e allo stesso tempo forniscono alcuni dati utili per la formulazione di tali raccomandazioni (livelli locali di antibioticoresistenza; accettabilità del test rapido per la diagnosi della faringotonsillite streptococcica). La produzione di raccomandazioni regionali e la loro implementazione nell'ambito di campagne formative costituiscono inoltre gli elementi chiave della fase operativa del Progetto ProBA indispensabili per ottenere un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in pediatria.

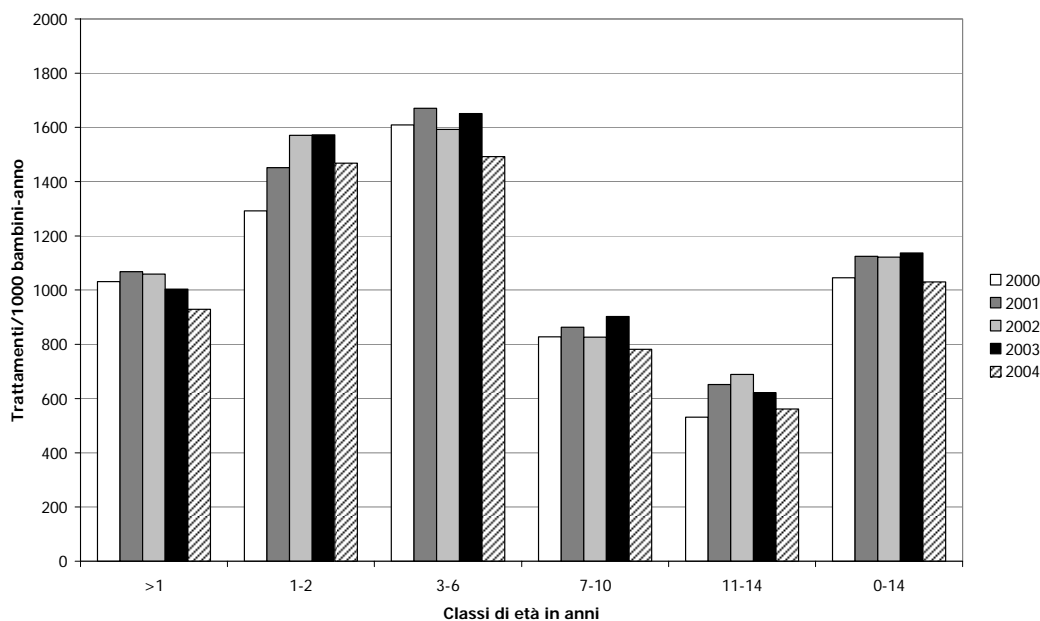
Bibliografia

- Bergman M., Huikko S., Pihlajamaki M., Laippala P., Palva E., Huovinen P., Seppala H.; Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin Infect Dis*, 38: 1251-1256, 2004.
- Brown S.D., Rybak M.J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother*, 54 (Suppl 1): 7-15, 2004.
- Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N., The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*, 52: 229-246, 2003.
- Garbutt J., St Geme J.W. 3rd, May A., Storch G.A., Shackelford P.G. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics*, 114: 342-347, 2004.
- Garbutt J., Rosenbloom I., Wu J., Storch G.A. Empiric first-line antibiotic treatment of acute otitis in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 117: 1087-1094, 2006.
- Milandri M., Marchi M., Resi D., Moro M.L. *ProBA Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie*. Collana Dossier, n. 115, Regione Emilia-Romagna - ASR, 2005.

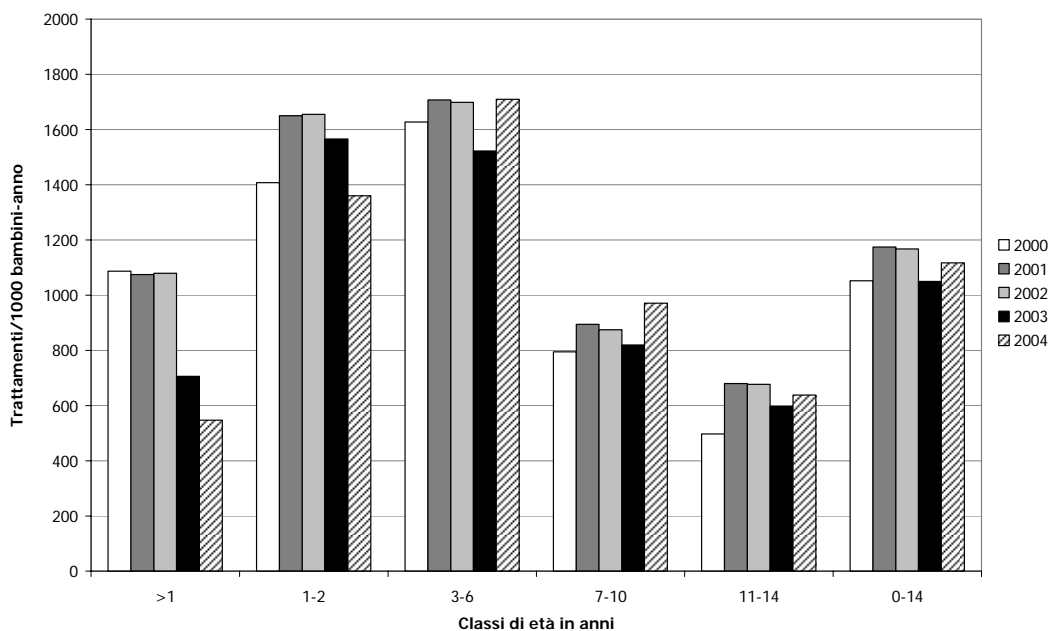
Appendice 1.

Tasso di trattamento con antibiotici sistemici per classi di età e anno di calendario (popolazione 0-14 anni)

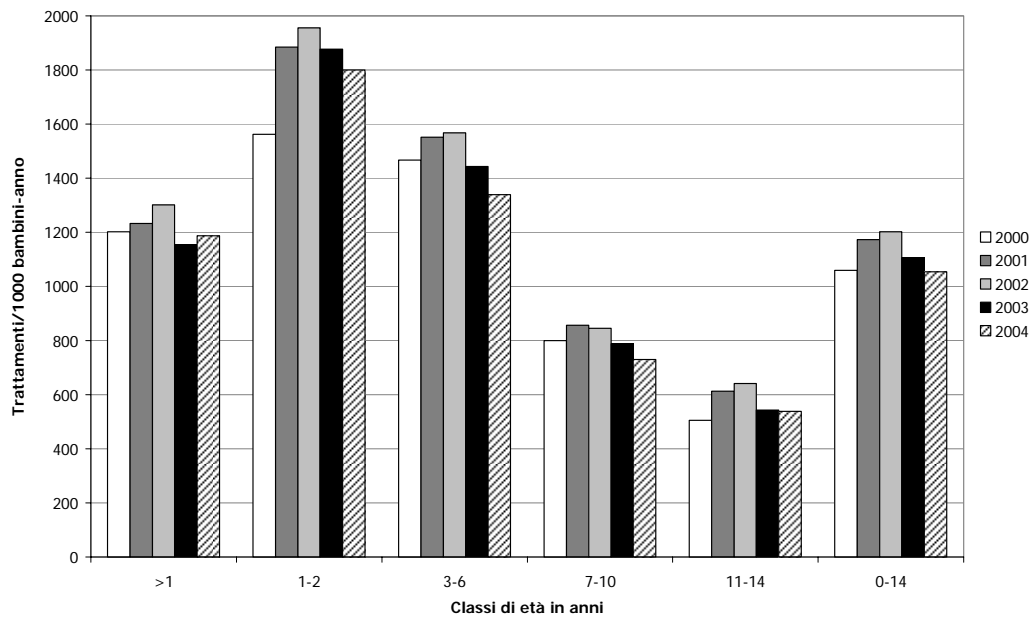
Azienda USL di Piacenza



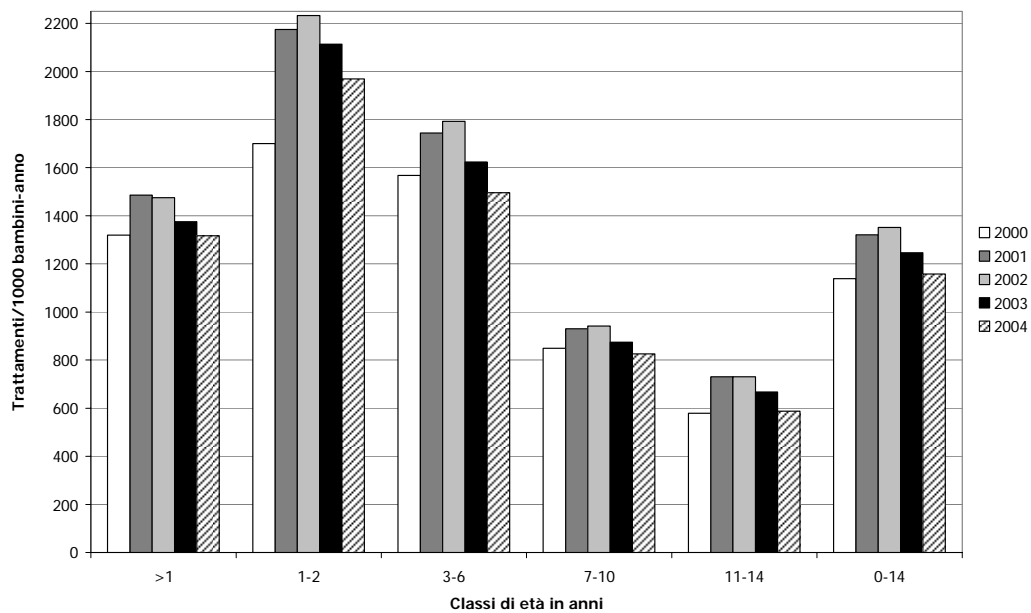
Azienda USL di Parma



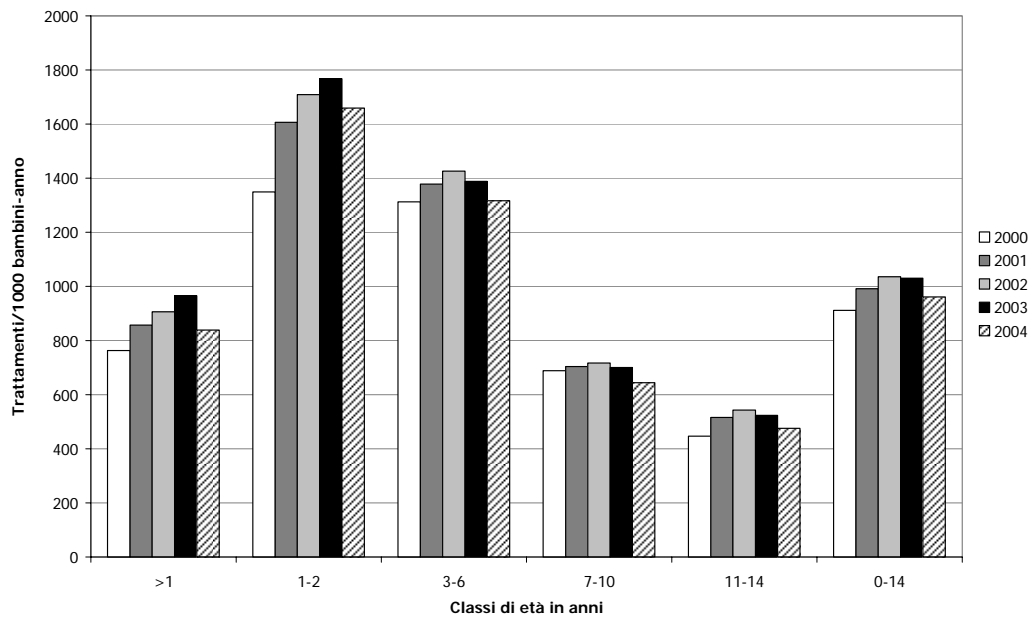
Azienda USL di Reggio Emilia



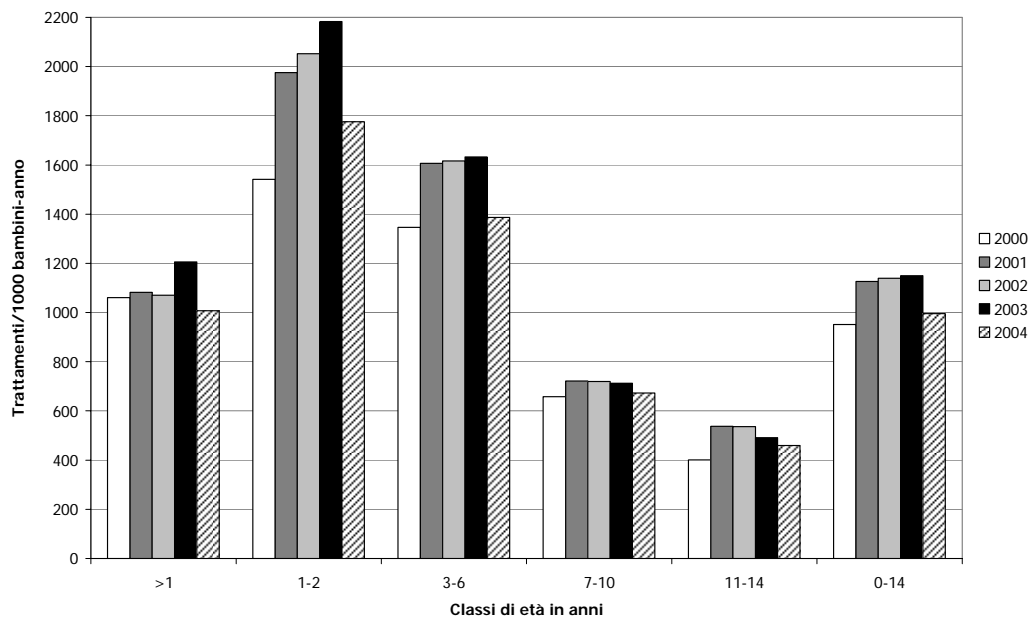
Azienda USL di Modena



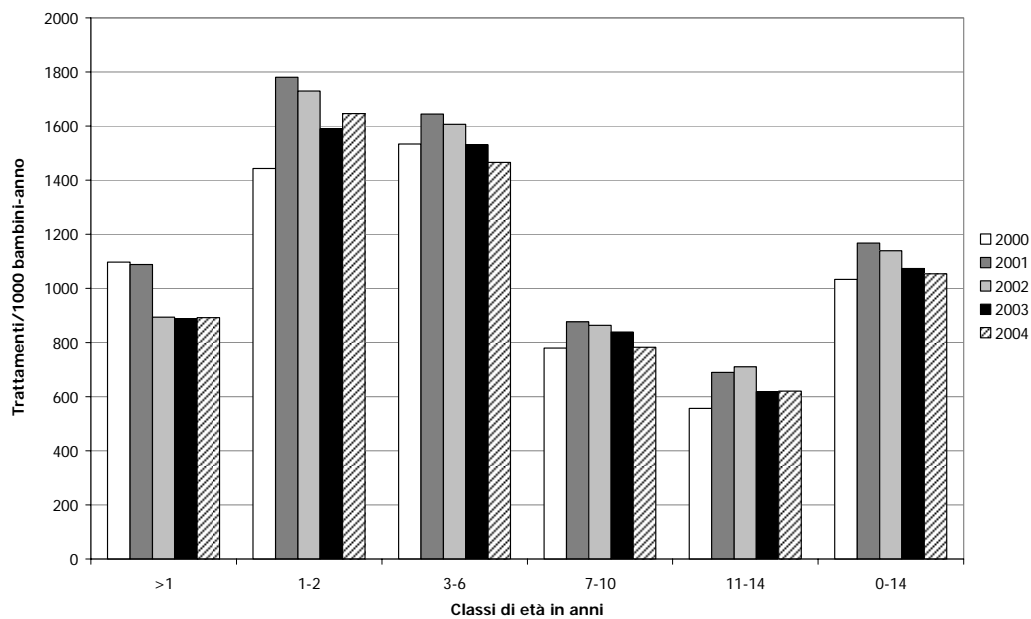
Azienda USL di Bologna



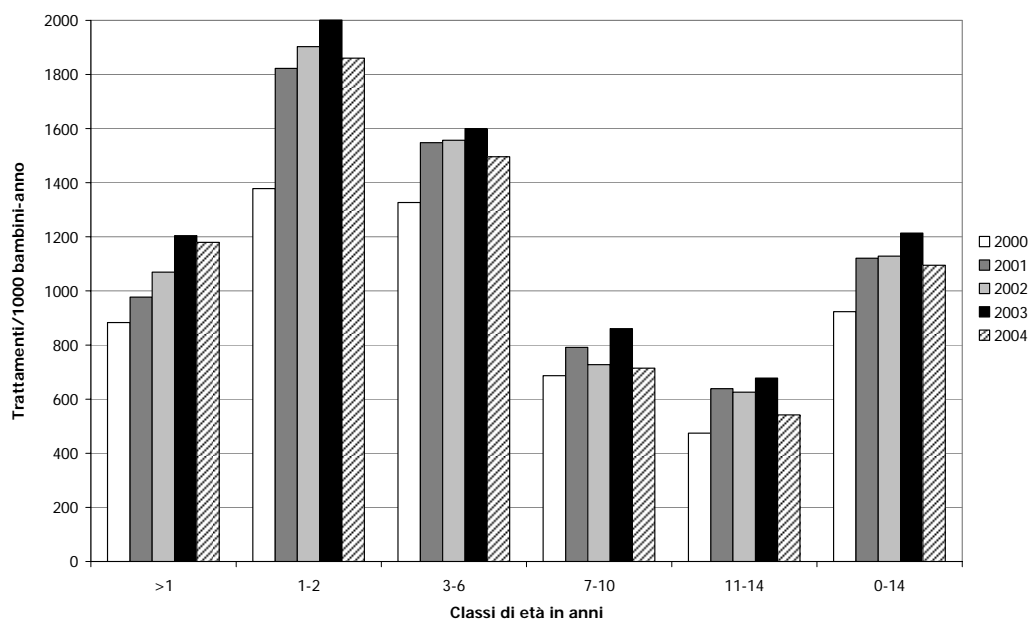
Azienda USL di Imola



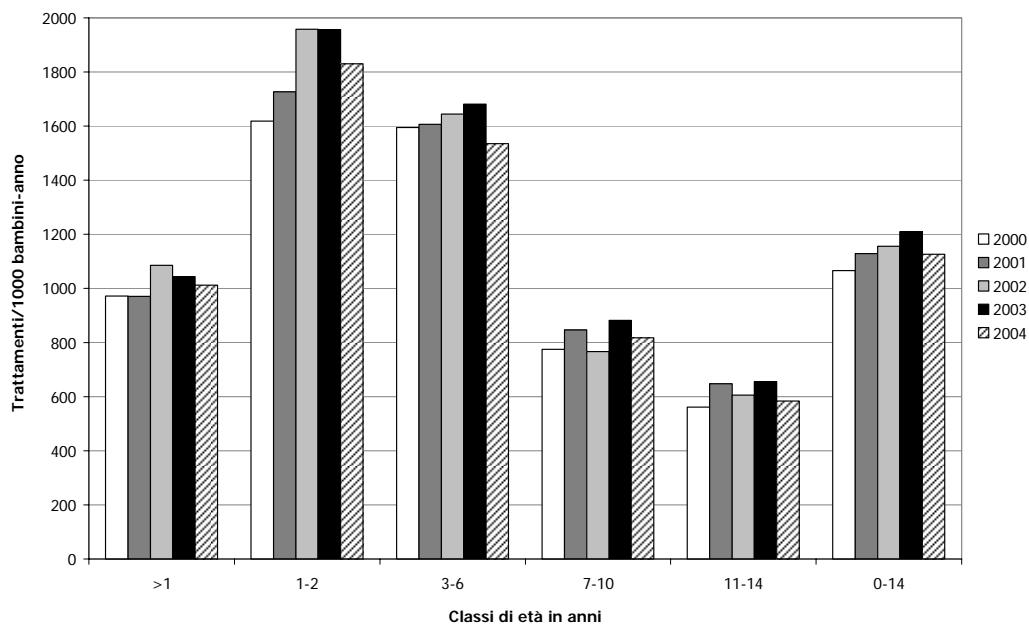
Azienda USL di Ferrara



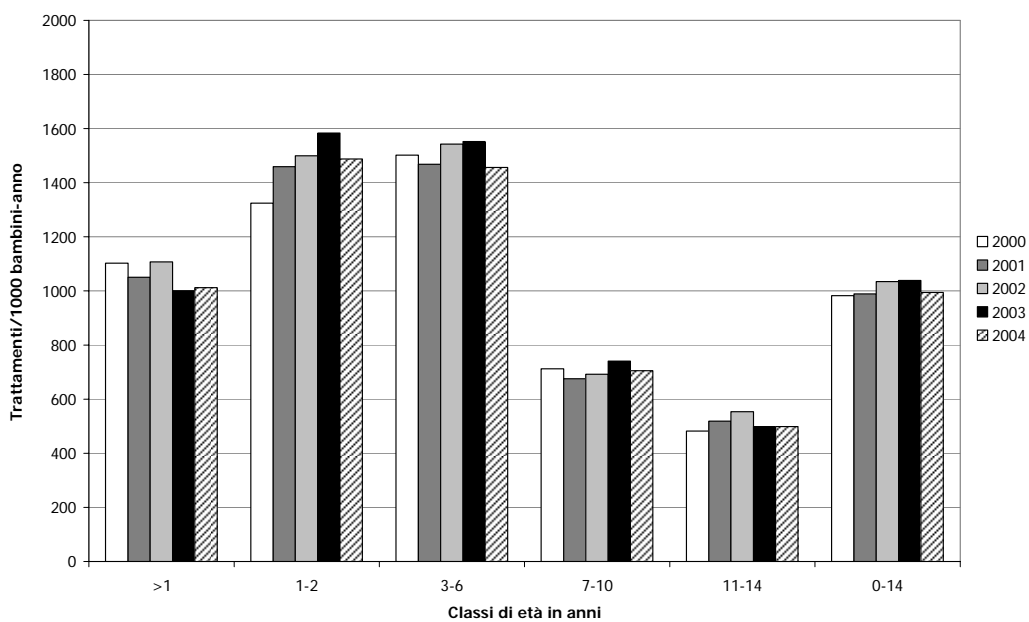
Azienda USL di Ravenna



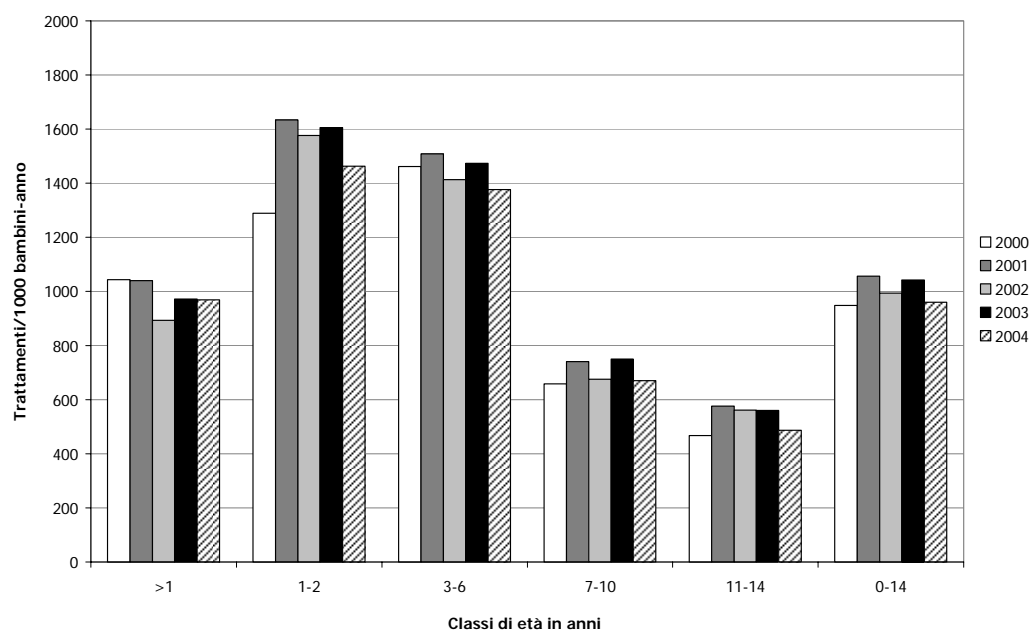
Azienda USL di Forlì



Azienda USL di Cesena



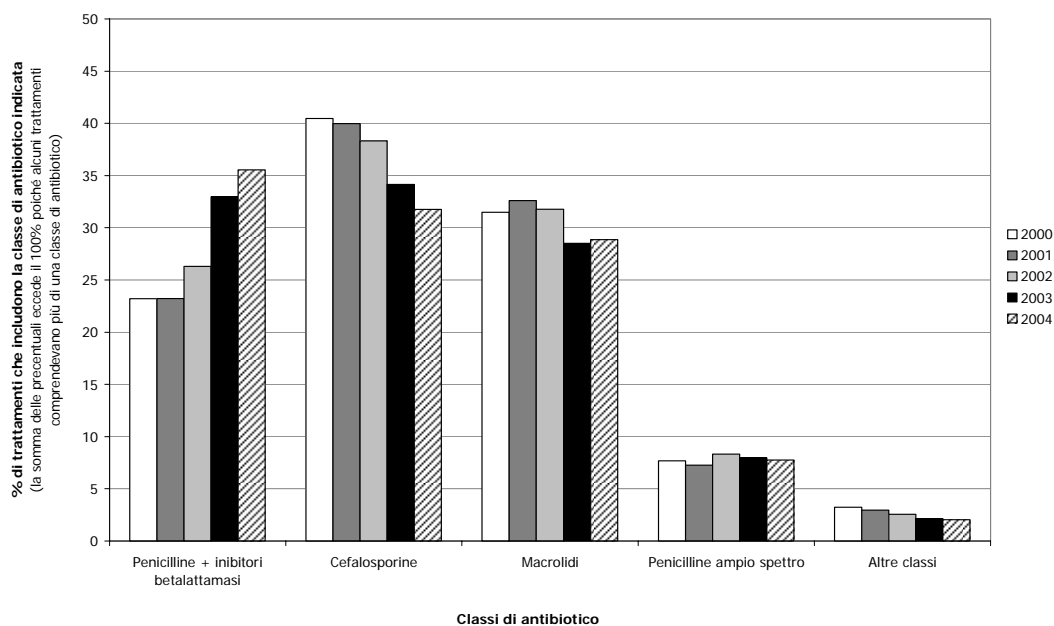
Azienda USL di Rimini



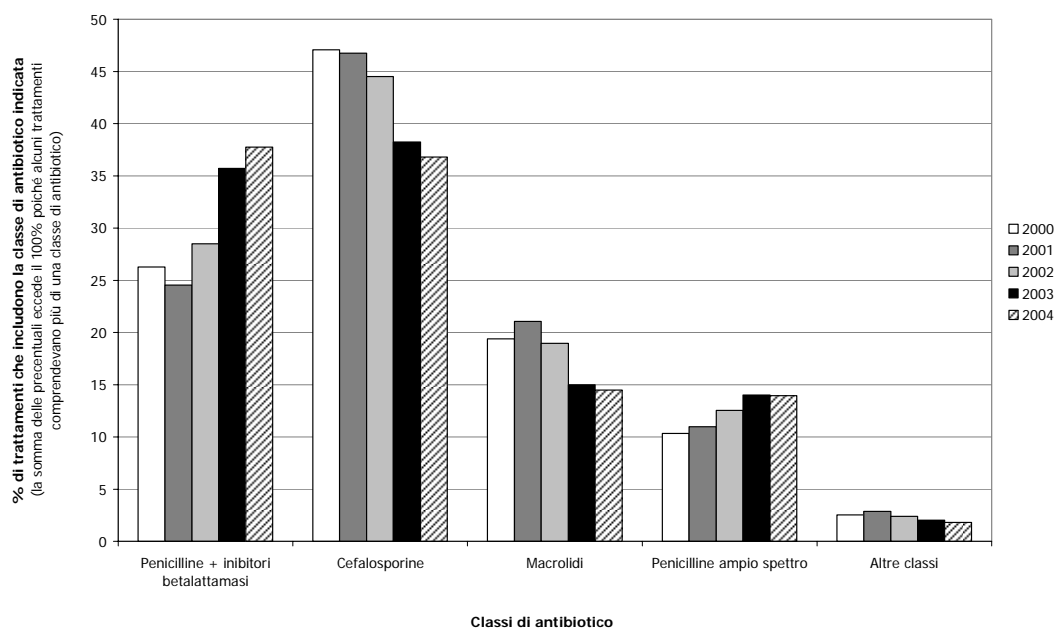
Appendice 2.

Distribuzione percentuale dei trattamenti per classe di antibiotico in ciascun anno del periodo considerato (popolazione 0-14 anni)

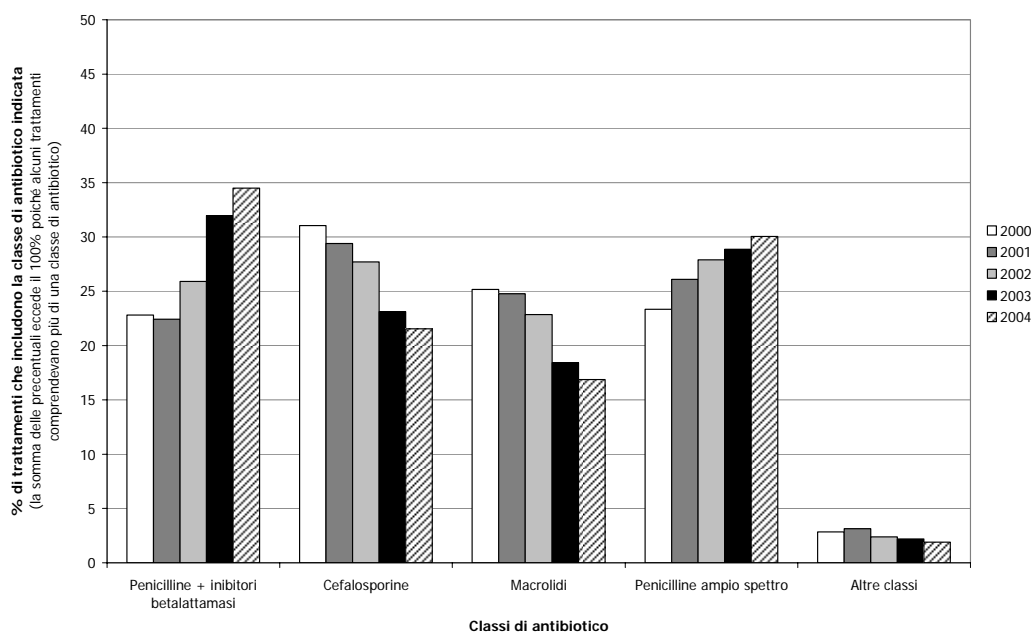
Azienda USL di Piacenza



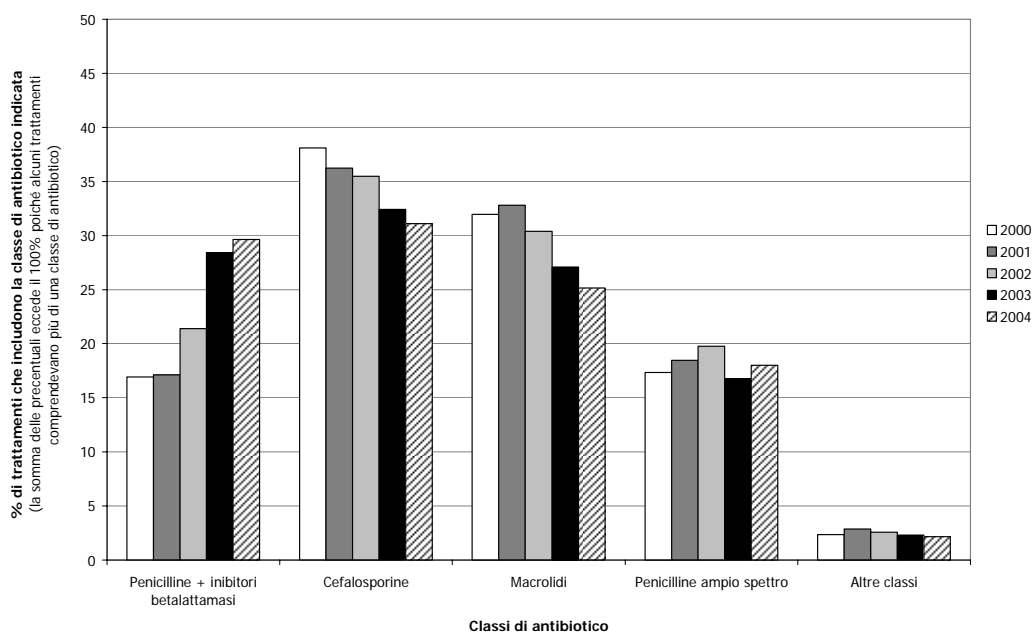
Azienda USL di Parma



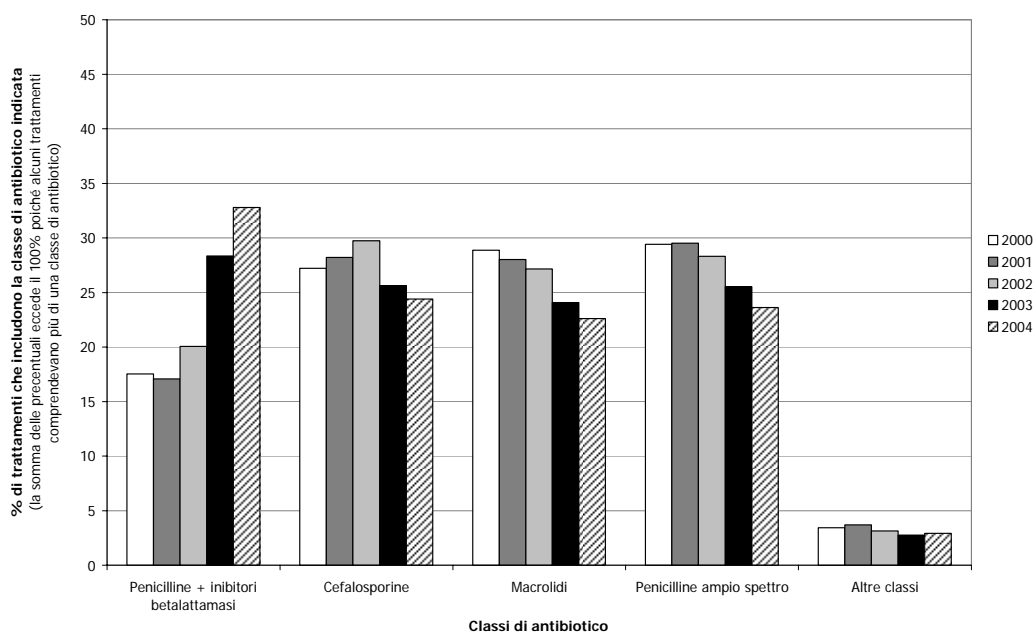
Azienda USL di Reggio Emilia



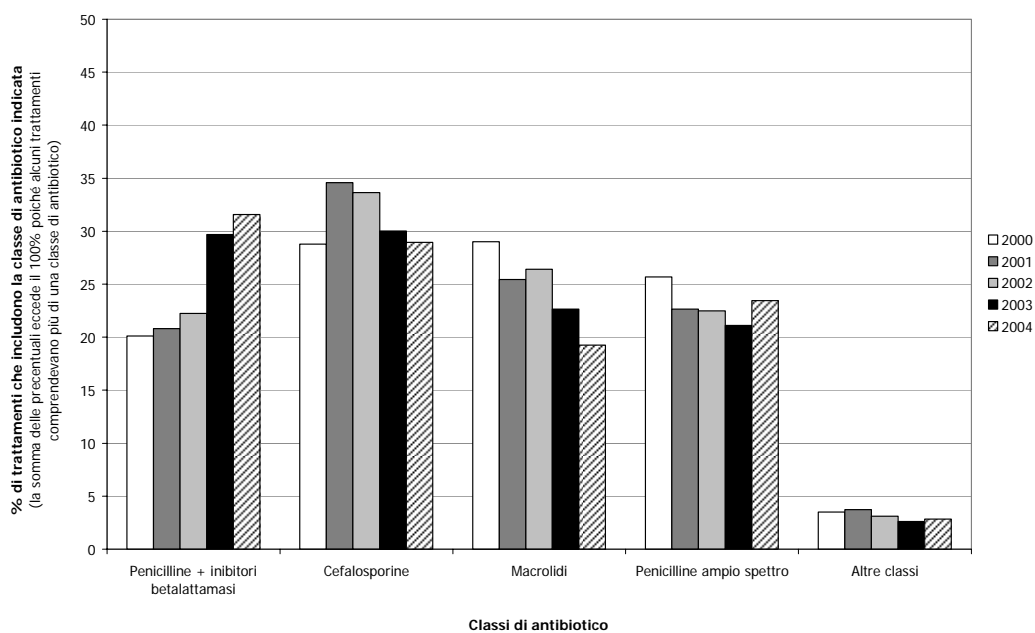
Azienda USL di Modena



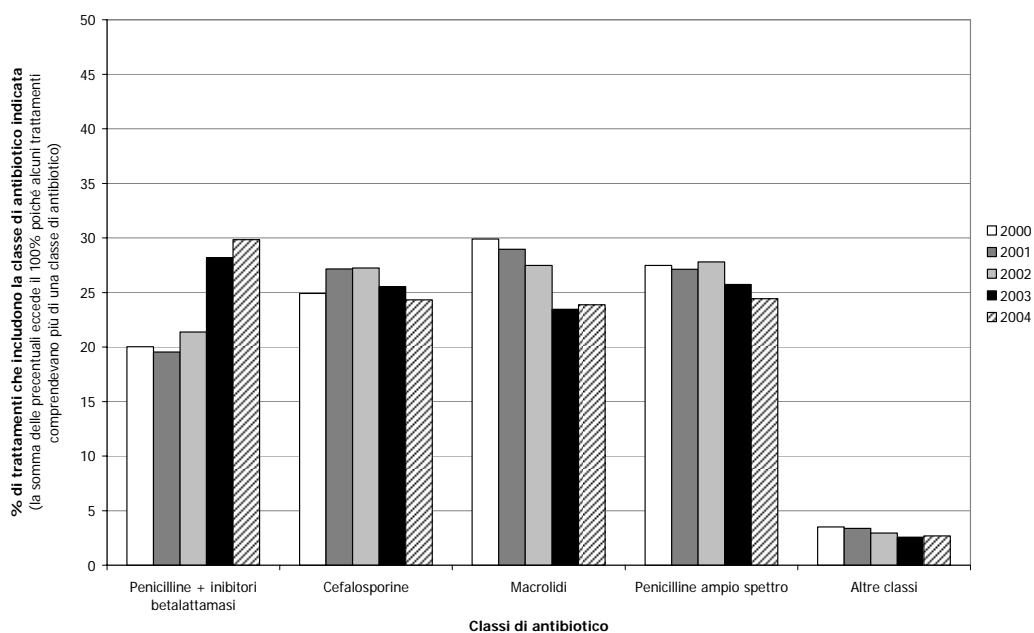
Azienda USL di Bologna



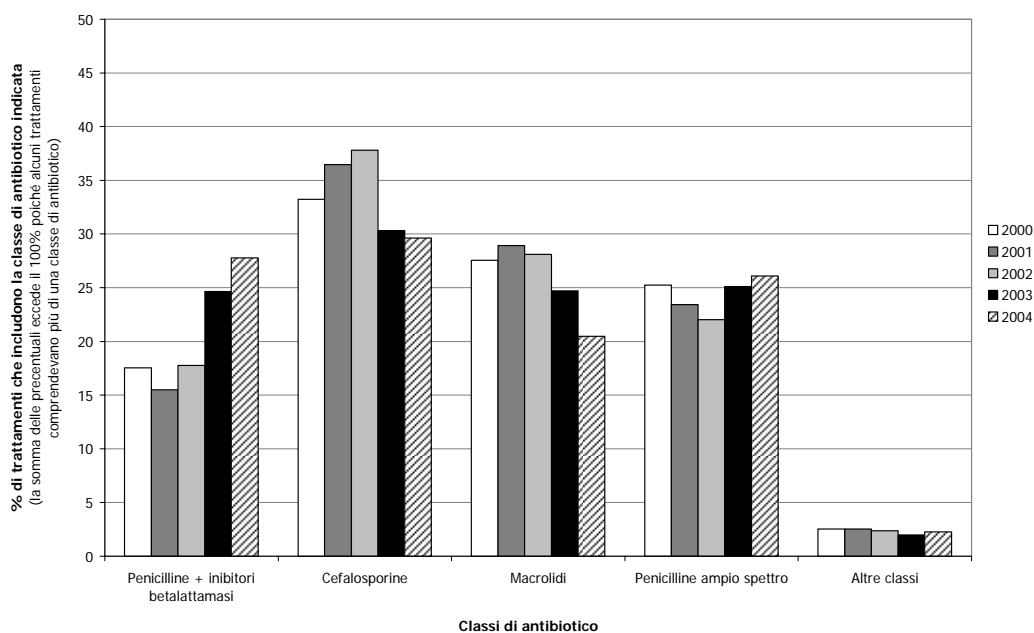
Azienda USL di Imola



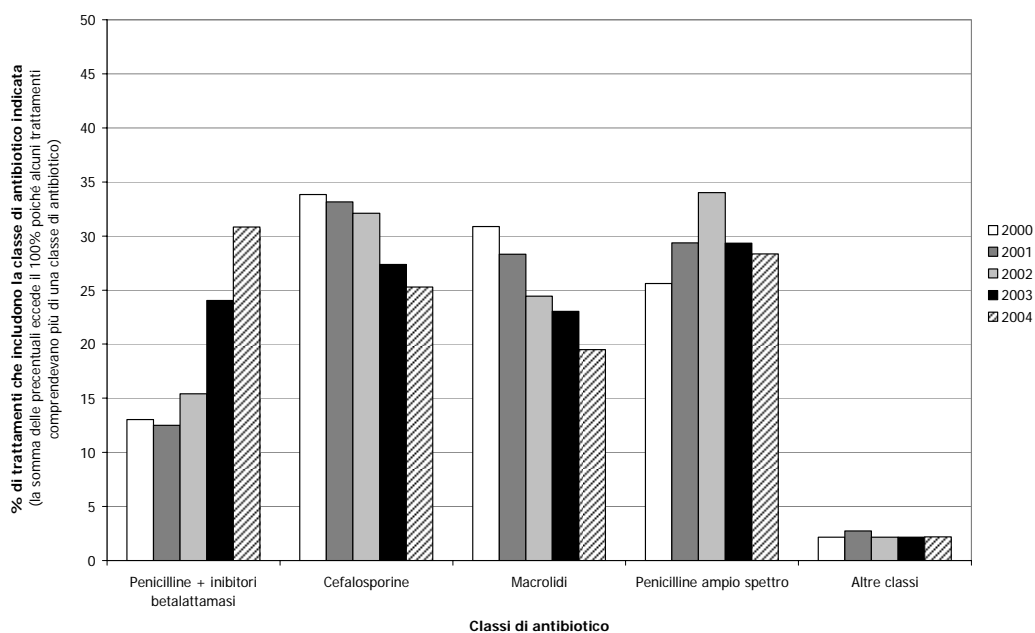
Azienda USL di Ferrara



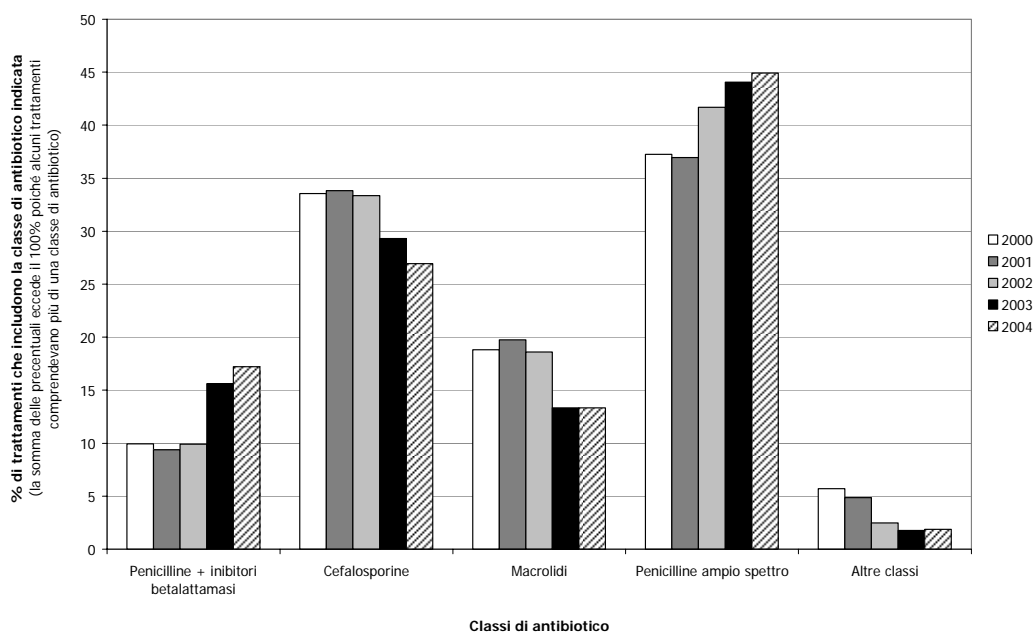
Azienda USL di Ravenna



Azienda USL di Forlì



Azienda USL di Cesena



Azienda USL di Rimini

