

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

Dottorato di Ricerca

**SCIENZE FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE,
DELLO SVILUPPO E DEL MOVIMENTO UMANO**

Ciclo XXXI

Settore Concorsuale di afferenza: 05/G1

Settore Scientifico Disciplinare: BIO/14

**MODALITÀ DI UTILIZZO DI FARMACI
ANTIBIOTICI IN PEDIATRIA:
CONFRONTO FRA LA
REGIONE EMILIA ROMAGNA E LA NORVEGIA**

Presentata da **Monia Donati**

Coordinatore Dottorato
Prof. Patrizia Hrelia

Supervisore
Dott. Alberto Vaccheri

Esame finale anno 2019

INDICE

SOMMARIO	1
Capitolo 1:INTRODUZIONE	3
1.1 IL FENOMENO DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA.....	3
1.2 CONSUMO DI ANTIBIOTICI.....	6
1.3 ANTIBIOTICI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA.....	8
1.4 LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI NEL TRATTAMENTO DELLE PRINCIPALI INFEZIONI IN PEDIATRIA.....	12
<i>FARINGOTONSILLITE STREPTOCOCCICA</i>	12
<i>OTITE MEDIA ACUTA</i>	14
<i>SINUSITE</i>	15
<i>POLMONITE</i>	16
<i>INFEZIONI DELLE VIE URINARIE</i>	17
SCOPO DELLA RICERCA.....	19
Capitolo 2: MATERIALI E METODI.....	21
Capitolo 3: RISULTATI.....	23
3.1 PARTE PRIMA: ANALISI DEI DATI DI PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA IN EMILIA ROMAGNA.....	23
3.2 PARTE SECONDA: ANALISI DI CONFRONTO DEI DATI DI PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA IN EMILIA ROMAGNA E NORVEGIA.....	37
Capitolo 4: DISCUSSIONE.....	44
CONCLUSIONI.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	51

SOMMARIO

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza rappresenta oggi una priorità di sanità pubblica a livello mondiale, a causa delle importanti implicazioni cliniche che da questa derivano e del forte impatto economico legato ai costi assistenziali. Una delle principali cause di sviluppo di resistenza batterica è rappresentata dal consumo eccessivo e talvolta inappropriato di farmaci antibiotici, spesso associato anche ad un aumento del rischio di insorgenza di effetti avversi. Numerosi studi riportano un frequente utilizzo di tali farmaci per indicazioni non supportate da evidenze scientifiche; ciò accade principalmente nella popolazione pediatrica nella quale diversi fattori concorrono ad una prescrizione non razionale di antibiotici. Dai risultati di queste ricerche emergono inoltre numerose ed importanti differenze geografiche nell'atteggiamento prescrittivo in ambito di terapia antibiotica nei bambini: in generale dai Paesi del Nord Europa provengono dati che rivelano un utilizzo più appropriato di farmaci antibiotici, sia in termini quantitativi che qualitativi, rispetto ai Paesi Meridionali tra cui l'Italia. Accanto alle numerose evidenze sul trattamento delle infezioni nella popolazione pediatrica, le più recenti Linee Guida nazionali ed internazionali riportano raccomandazioni efficaci che dovrebbero guidare il clinico nella formulazione di una prescrizione appropriata.

Il progetto di ricerca presentato in questa tesi ha lo scopo di confrontare le modalità prescrittive di farmaci antibiotici nei bambini

di età compresa fra 0 e 5 anni in Italia e in particolare nella Regione Emilia Romagna e in Norvegia. Nella prima parte verranno quindi riportati i risultati dell'analisi condotta sui dati provenienti dall'Emilia Romagna, al fine di descrivere l'andamento delle prescrizioni nel periodo compreso tra il 2007 e il 2013 ed individuare le categorie di soggetti in studio maggiormente esposti a rischio di prescrizione inappropriata di farmaci antibiotici. Il confronto con i dati della Norvegia (riportato nella seconda parte) consentirà di mettere in evidenza importanti differenze nelle modalità di utilizzo della classe di farmaci in studio, tale da permettere un'approfondita discussione circa le strategie di miglioramento volte al rispetto delle raccomandazioni riguardanti il corretto utilizzo di terapie antibiotiche nella popolazione pediatrica.

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1.1 IL FENOMENO DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

È ormai ampiamente riconosciuto che l'utilizzo inappropriato di farmaci antibiotici è strettamente correlato all'insorgenza di fenomeni di resistenza dei più comuni agenti patogeni, con conseguente aumento della probabilità di fallimento terapeutico nel trattamento delle più frequenti infezioni batteriche. Tale fenomeno è stato documentato sia a livello del singolo paziente sia a livello della popolazione: una metanalisi pubblicata da Costelloe et al. su *British Medical Journal* ha concluso che un utilizzo non razionale di antibiotici nelle infezioni del tratto respiratorio e delle vie urinarie porta a insorgenza di antibiotico-resistenza nei singoli soggetti trattati, con un effetto che può protrarsi fino ai 12 mesi, e a un aumento non giustificato del consumo di farmaci ritenuti di seconda linea nel trattamento di tali infezioni [1]. Inoltre, da una recente revisione condotta su 243 studi è emersa un'associazione positiva tra consumo di antibiotici e insorgenza di resistenza batterica non solo a livello individuale ma di intera comunità: i risultati di questa metanalisi mostrano che questo fenomeno è molto più diffuso nei paesi del sud dell'Europa rispetto al nord [2]. Entrambi gli studi hanno affrontato il problema relativamente all'ambito dei pazienti trattati in ambiente extra ospedaliero; dati presenti in letteratura riportano che il 90% delle prescrizioni di antibiotici in Europa proviene da medici

di medicina generale e pediatri (medicina di comunità), con importanti differenze di atteggiamento prescrittivo nei diversi paesi europei [3].

Le conseguenze cliniche che possono derivare da questo fenomeno, unitamente all'aumento dei costi assistenziali ad esso associati, ha fatto sì che a livello mondiale il problema dell'antibiotico resistenza sia diventato una priorità sanitaria sulla quale intervenire con attività di continuo monitoraggio e campagne di informazione e sensibilizzazione rivolte all'intera popolazione, sanitaria e non.

Nel gennaio scorso è stato pubblicato il primo rapporto del "Global Antimicrobial Surveillance system (GLASS)", coordinato dall'Oms che riporta i dati provenienti da una prima analisi condotta su 22 Paesi: i batteri più resistenti risultano essere *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Salmonella spp.*, con importanti differenze nella percentuale di resistenza tra i vari Stati [4].

A livello europeo, nel 2005 è stata creata un'agenzia per il controllo delle infezioni batteriche, lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) che opera in diverse aree strategiche attraverso lo studio di dati e la validazione di prove a supporto di un processo decisionale efficace ed efficiente. Nel 2017 l'ECDC ha pubblicato il rapporto "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015" sulla base dei dati forniti dallo European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), la rete di sorveglianza coordinata dallo stesso ECDC. Il rapporto sottolinea principalmente la preoccupante presenza di resistenze nei batteri gram-negativi, dovuta a un aumento della resistenza in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, principali responsabili di infezioni urinarie, sepsi e altre infezioni

nosocomiali. È stato inoltre riportato l'aumento delle resistenze ai carbapenemi, antibiotici impiegati nel trattamento di infezioni da batteri multi resistenti, rendendo così sempre maggiore la percentuale di fallimenti terapeutici. Inoltre, dall'analisi dei dati europei emergono percentuali di resistenza più basse nei paesi settentrionali rispetto a quelli meridionali o orientali [5].

In Italia, nel 1999 l'Istituto Superiore di Sanità ha istituito un progetto di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza: i dati raccolti fino ad oggi mostrano che in Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa. In particolare, sono attualmente sotto sorveglianza due specie batteriche che presentano percentuali di resistenza nei confronti delle cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e amino glicosidi in forte aumento: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Recentemente le stesse specie hanno mostrato elevati livelli di resistenza anche nei confronti dei carbapenemi, considerati come ultima risorsa disponibile per il trattamento di ceppi di batteri multi-resistenti. Il dato viene confermato anche nel Rapporto Istisan 17/18 "Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi", dal quale emerge che la resistenza ai carbapenemi nelle batteriemie da *K. pneumoniae* è salita rapidamente dall'1,3% nel 2009 al 27% nel 2011 fino al 33% nel 2015. Sono state registrate anche elevate percentuali di antibiotico-resistenza per *Escherichia coli*: 30% verso le cefalosporine di terza generazione e 43% verso i fluorochinoloni. Nel corso degli ultimi anni è invece diminuita la resistenza alla penicillina di *Streptococcus pneumoniae* (responsabile di polmoniti e sepsi anche in pazienti non ospedalizzati) [6].

Accanto alle informazioni riportate dalle principali agenzie di monitoraggio delle infezioni batteriche e della resistenza antimicrobica, ritroviamo dati di consumo

e utilizzo relativi alla classe dei farmaci antibiotici sui quali si aprono numerosi spunti di riflessione.

1.2 CONSUMO DI ANTIBIOTICI

L'ECDC raccoglie i dati relativi al consumo di farmaci antibiotici provenienti da 29 paesi appartenenti all'Unione Europea e all'Area Economica Europea attraverso lo European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Nel 2013 è stato pubblicato il primo rapporto sulla sorveglianza del consumo di antibiotici in Europa ed è stato istituito un database accessibile online dal quale è possibile ottenere informazioni relative all'utilizzo, in termini quantitativi e qualitativi, delle terapie antibiotiche nel continente europeo. La figura 1 mostra i paesi coinvolti nell'analisi e la figura 2 le differenze rilevate nel consumo di antibiotici in termini di DDD (Defined Daily Dose) per 1000 abitanti/die. Entrambe le figure sono state estratte dal suddetto report [7]. Nel 2010, il consumo di farmaci antibiotici in ambito territoriale (medicina di comunità) è stato rilevato in 26 paesi, con tassi variabili tra 11,1 DDD per 1000 abitanti/die in Estonia e 39,4 DDD per 1000 abitanti/die in Grecia e un consumo medio di 18,3 DDD per 1000 abitanti/die. Nello stesso anno il consumo di trattamenti antibiotici in Italia è stato di 27,4 DDD per 1000 abitanti/die.

Figura 1. Paesi partecipanti al programma ESAC-Net nel 2010

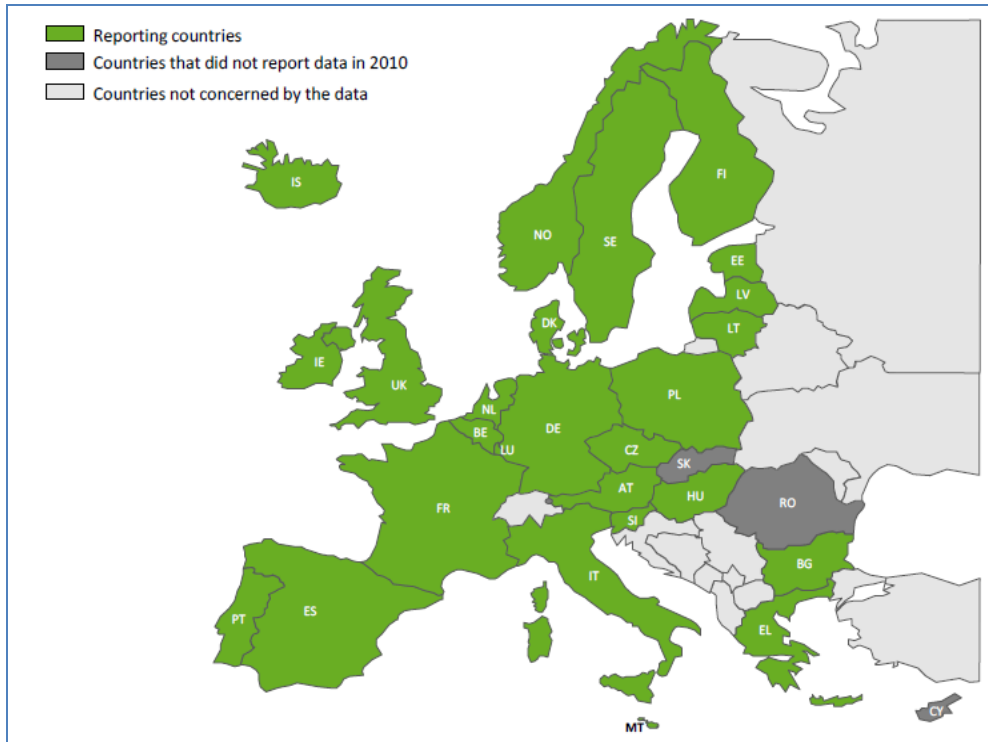
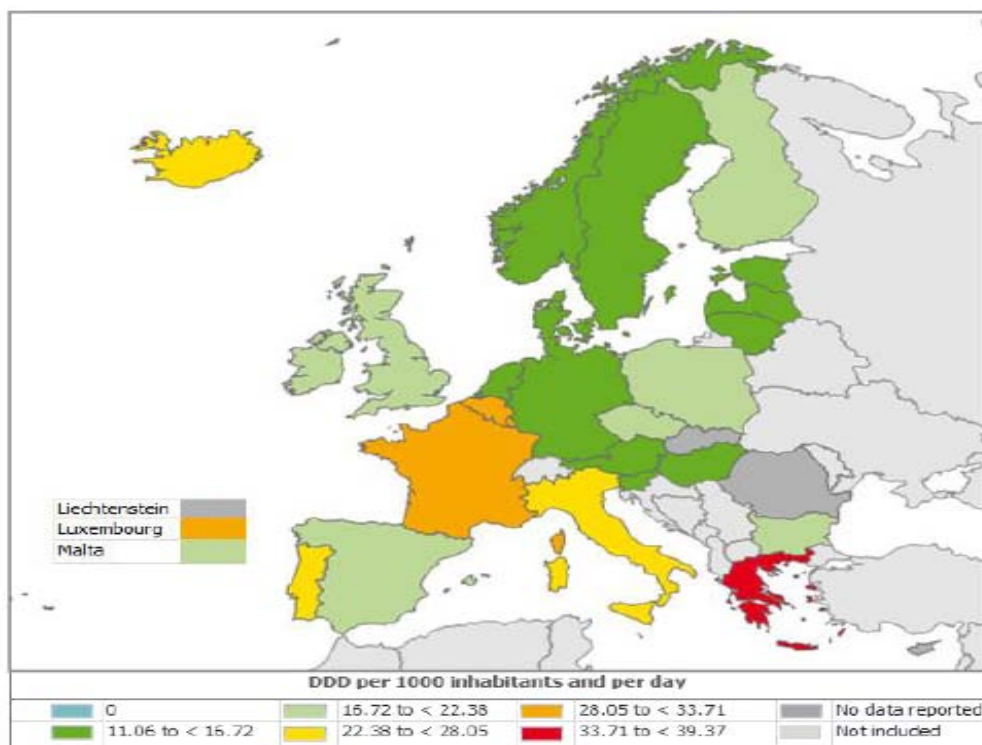


Figura 2. Consumo di antibiotici (DDDx1000 ab/die) nei paesi UE/AEE(2010)



L'utilizzo eccessivo di antibiotici nella popolazione italiana emerge anche dall'ultimo rapporto OSMED sul consumo dei farmaci in Italia: gli antimicrobici generali per uso sistemico hanno rappresentato la terza categoria terapeutica a maggior spesa pubblica nel 2017, per un importo di quasi 3.486 milioni di euro (57,54 euro pro capite). L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età conferma un maggior consumo di antimicrobici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita e dopo i 75 anni [8].

In particolare, un uso eccessivo di trattamenti antibiotici nella popolazione pediatrica viene definito a livello internazionale un indicatore di inappropriatazza d'uso di tali farmaci e questo è dovuto principalmente al loro utilizzo non giustificato in infezioni spesso attribuibili ad agenti virali e non batterici (es. infezioni delle vie respiratorie) [9-12].

1.3 ANTIBIOTICI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Le recenti strategie di monitoraggio e controllo del consumo di farmaci antibiotici e lo sguardo attento delle agenzie regolatorie nazionali, europee e mondiali su questa problematica, unitamente alle campagne di informazione e sensibilizzazione rivolte alla popolazione, hanno portato alla pubblicazione di numerosi studi sulle modalità di prescrizione di tali farmaci nella popolazione pediatrica. Da questi studi emergono differenze rilevanti nelle modalità di prescrizione di questa categoria di farmaci, sia in termini di prevalenza sia di tipologia di antibiotici utilizzati; tuttavia i dati provenienti da queste analisi sono difficilmente confrontabili tra loro a causa di differenze nel disegno degli studi,

nei criteri di inclusione ed esclusione applicati e nelle fasce di età considerate nella descrizione della popolazione pediatrica.

Uno studio pubblicato nel 2014 sulla rivista BMC Pediatric [13] ha analizzato i dati provenienti dai database di prescrizione nazionale di cinque paesi europei: Gran Bretagna, Olanda, Germania, Danimarca e Italia (Emilia Romagna). La ricerca è stata condotta attraverso l'impiego di una metodologia in grado di rendere confrontabili i risultati provenienti dalle diverse realtà: la frequenza d'uso degli antibiotici è stata espressa come tasso di prescrizione per 1000 persone/anno e i soggetti in studio sono stati raggruppati in diverse fasce d'età (≤ 4 , 5-9, 10-14, 15-18 anni). Il tasso di prescrizione annuale più elevato si è registrato in Italia (957 prescrizioni per 1000 abitanti/anno), seguito dalla Germania (561), dalla Gran Bretagna (555), Danimarca (481) e Olanda (294). La distribuzione delle prescrizioni per fascia d'età è variabile nei diversi paesi coinvolti nell'analisi ma, in generale, il numero di prescrizioni maggiore si è registrato nella popolazione al di sotto dei 4 anni di età. Ad eccezione della Danimarca, i farmaci maggiormente impiegati sono state le penicilline ad ampio spettro con tassi di prescrizione variabili tra 23.8% in Germania e 57.4% in Italia. Dallo studio è emersa anche un'ampia variabilità stagionale delle prescrizioni, con picchi di utilizzo nei mesi invernali in Italia e Germania.

Differenze rilevanti nell'utilizzo di trattamenti antibiotici sono stati riportati anche in uno studio più recente, pubblicato da Youngster et al. [14]: l'analisi in questo caso è stata condotta in 6 paesi tra cui l'Italia, che risulta essere ancora una delle realtà in cui si prescrive un numero maggiore di farmaci antibiotici nella popolazione pediatrica.

I risultati relativi alla popolazione italiana sono stati confermati in diversi studi nazionali volti a valutare la prevalenza d'uso degli antibiotici in età pediatrica [15-16] così come nel rapporto dell'Osservatorio ARNO, coordinato dal CINECA e attivo dal 1998 sul territorio nazionale per la raccolta ed elaborazione di informazioni riguardanti dati integrati della farmaceutica, della specialistica/diagnostica e dei ricoveri ospedalieri. In particolare, dal rapporto pubblicato nel 2011 gli antibiotici rappresentavano il primo gruppo terapeutico maggiormente prescritto (con una prevalenza del 48,2% rispetto al totale delle prescrizioni nella popolazione pediatrica). Le penicilline ad ampio spettro erano la categoria più utilizzata (68,1% sul totale degli antibiotici), seguite da macrolidi e cefalosporine. Anche da questa analisi, il gruppo di età maggiormente soggetto a prescrizione di antibiotici sembra essere quello dei bambini di età compresa fra 2 e 5 anni [17].

L'ultimo rapporto OSMED riporta che gli antimicrobici per uso sistemico rappresentano il 46,1% di tutti i farmaci prescritti nella popolazione pediatrica. Considerando l'andamento delle prescrizioni dei soli farmaci antibiotici, si osserva che al 38,3% dei bambini sono state prescritte in media 2,6 confezioni durante l'anno, per un totale di 5,4 milioni di prescrizioni, pari al 44,7% del consumo totale dei farmaci in età pediatrica, con un picco di prevalenza nei bambini tra i 2-3 anni di età [8]. Infine, come documentato in uno studio italiano del 2012, anche nel nostro Paese emergono importanti differenze nella prescrizione di farmaci antibiotici con un utilizzo maggiore nelle regioni del sud rispetto al nord (prevalenza annuale variabile da 68% a 34%), peraltro non giustificato da una maggiore incidenza di infezioni batteriche in queste aree [18].

Altro aspetto rilevante, da un punto di vista qualitativo, che emerge dagli studi internazionali e nazionali è l'ampia variabilità nella scelta terapeutica dei singoli principi attivi. Nel nostro paese, i dati mostrano un utilizzo maggiore di farmaci che spesso non vengono indicati come prima scelta dalle principali linee guida e raccomandazioni sul trattamento delle infezioni nella popolazione pediatrica. Alla luce di questo, viene riportata di seguito una revisione delle evidenze scientifiche che dovrebbero guidare il processo decisionale di trattamento delle principali infezioni riscontrate nell'ambito della medicina di comunità.

1.4 LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI NEL TRATTAMENTO DELLE PRINCIPALI INFEZIONI IN PEDIATRIA

FARINGOTONSILLITE STREPTOCOCCICA

Le faringiti, come altre infezioni delle alte vie respiratorie comuni in età pediatrica, sono spesso di origine virale e il trattamento con terapie antibiotiche rappresenta una delle principali cause di inappropriatezza prescrittiva [19]. Lo score più utilizzato nella pratica clinica per la valutazione delle faringiti in età pediatrica è quello di McIsaac, i cui criteri di diagnosi vengono riportati nelle tabelle A e B.

Tabella A. Score di Mc Isaac per la definizione delle faringiti streptococciche

Criterio	Punteggio
temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
assenza di tosse	1
adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
tumefazione o essudato tonsillare	1
età 3-14 anni	1
Totale	0-5

Tabella B. Score di Mc Isaac e % di probabilità di isolamento di *S.pneumoniae*

Mc Isaac Score	Punteggio
1	17%
2	23%
3	34%
4	50%
5	68%

Le Linee Guida dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) pubblicate nel 2012 definiscono le raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento della faringotonsillite streptococcica in età pediatrica [20]: il trattamento di prima scelta dovrebbe essere l'amoxicillina per un ciclo di 10 giorni. Solo in caso di accertata allergia alle penicilline, si raccomanda l'impiego di cefalosporine di prima generazione (10 giorni), clindamicina o claritromicina (10 giorni) o azitromicina per 5 giorni.

A livello regionale le medesime linee di indirizzo sono riportate nella Linea Guida Regionale pubblicata dalla regione Emilia Romagna nel 2015 [21]: in caso di infezione da *Streptococcus piogenes* deve essere impiegata come prima linea di trattamento amoxicillina al dosaggio di 50 mg/kg/die suddivisa in due dosi al giorno (ogni 12 ore) per 6 giorni (raccomandazione forte). Le cefalosporine devono essere riservate al trattamento di pazienti che hanno manifestato accertata reazione allergica non di tipo I alle penicilline; in caso invece di reazione di tipo I si consiglia l'utilizzo di macrolidi con attento follow up dei bambini trattati con questi antibiotici (anche se in riduzione, in Emilia

Romagna si registrano infatti resistenze di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi).

Per quanto riguarda la gestione del portatore cronico di *Streptococcus pyogenes*, le linee guida riportano che il trattamento finalizzato ad eradicare il batterio non è raccomandato di routine, tuttavia potrebbe essere indicato nei seguenti casi: 1) convivenza con persona affetta da reumatismo articolare acuto; 2) ripetute infezioni da piogene in famiglia; 3) epidemia di malattia reumatica o di infezioni invasive da piogene in una comunità ristretta.

Le linee guida pubblicate sono concordi nell'indicare paracetamolo o ibuprofene come terapie di supporto per la riduzione dei sintomi acuti (raccomandazione forte).

OTITE MEDIA ACUTA

La diagnosi di otite media acuta nel paziente pediatrico può essere posta in presenza di esordio acuto dei segni e sintomi, rilevazione dei segni di infiammazione ed essudato dell'orecchio medio. L'uso di score clinici non è raccomandato.

Le linee guida internazionali, nazionali e regionali raccomandano come primo approccio nella gestione dell'otite media la valutazione del dolore; se questo è presente si raccomanda il trattamento per ridurre i sintomi nelle prime 48 ore dall'esordio. Si suggerisce pertanto di iniziare con paracetamolo (15-20 mg/kg ogni 6-8 ore) e se il dolore persiste oltre 2 ore dall'inizio della terapia analgesica, sostituire il paracetamolo con ibuprofene (10 mg/kg ogni 6-8 ore). In assenza di patologie acute gravi (come asma, broncopolmonite) e di condizioni

di rischio (Sindrome di Down, fibrosi cistica, immunodeficienza, anomalie craniofacciali, diabete mellito non compensato), si raccomanda la strategia della vigile attesa nei bambini di età superiore all'anno, a meno che non presentino sintomi gravi od otorrea. Se dopo 48-72 ore di vigile attesa e monitoraggio delle condizioni del bambino i sintomi non si risolvono o peggiorano viene indicato il trattamento antibiotico con amoxicillina alla posologia di 75 mg/kg/die in tre somministrazioni per 5 giorni nei bambini di età uguale o superiore a 2 anni e 8-10 giorni nei bambini con meno di 2 anni.

In caso di una buona risposta clinica, dopo almeno 48 ore di trattamento si può completare il ciclo utilizzando un dosaggio di 90 mg/kg/die in due somministrazioni.

Nel caso in cui il trattamento con amoxicillina non porti a miglioramento dei sintomi dopo 48-72 ore di amoxicillina o di recidiva (da 13 a 30 giorni dal primo episodio), viene raccomandato l'uso di amoxicillina associata ad acido clavulanico al dosaggio di 75 mg/Kg/die (riferito alla componente di amoxicillina) in tre somministrazioni per l'intera durata del trattamento. L'uso del ceftriaxone è riservato ai casi di episodio acuto di otite media ricorrente, dopo fallimento di amoxicillina da sola e in associazione con acido clavulanico [22-23]

SINUSITE

La diagnosi di sinusite batterica si basa su criteri clinici nei bambini che presentano sintomi delle prime vie respiratorie severi e persistenti, ovvero temperatura corporea fino a 39° C, sintomi da raffreddamento (che possono presentarsi in forma più importante durante la notte) e muco nasale purulento per un periodo non inferiore a 10-14 giorni.

Solo se i sintomi sono severi e persistenti si raccomanda l'uso di un trattamento antibiotico: il farmaco di prima scelta è l'amoxicillina, per la sua efficacia, il suo buon profilo di sicurezza e per il costo limitato. Per i bambini al di sotto di 2 anni di età con sinusite non complicata si raccomanda una dose di 45 mg/kg in due somministrazioni giornaliere fino ad un dosaggio massimo di 90 mg/kg in due somministrazioni al giorno. In caso di allergia alle penicilline, viene raccomandato l'uso di cefalosporine di prima generazione o claritromicina e azitromicina. La maggior parte dei bambini trattati con questo regime terapeutico va incontro a miglioramento del quadro clinico entro 48-72 ore, con una diminuzione dei sintomi respiratori e miglioramento delle condizioni generali [24].

POLMONITE

In caso di febbre persistente al di sopra di 38,5° C, costrizione toracica e aumento della frequenza respiratoria nei bambini dovrebbe essere considerata una diagnosi di polmonite batterica . Le linee guida considerate precisano che nei bambini al di sotto di 2 anni di età che presentano sintomi delle vie respiratorie nella maggior parte dei casi non si tratta di polmoniti batteriche che quindi non richiedono un trattamento antibiotico. Tuttavia, in caso di persistenza dei sintomi ed eventuale conferma di diagnosi di polmonite da parte del clinico si raccomanda l'utilizzo di amoxicillina come prima linea di trattamento. Le alternative suggerite in caso di inefficacia o intolleranza ad amoxicillina sono rappresentate dalla combinazione di amoxicillina con acido clavulanico, cefalosporine, eritromicina, azitromicina e claritromicina. I macrolidi dovrebbero essere considerati solo in caso di inefficacia dei farmaci beta-lattamici.

L'associazione di amoxicillina ed acido clavulanico viene raccomandata come prima scelta in caso di polmonite associata ad influenza. Per quanto riguarda la via di somministrazione degli antibiotici utilizzati in caso di polmonite, vengono preferite le forme orali. Le formulazioni endovenose dovrebbero essere limitate ai casi in cui il bambino non sia in grado di assumere il farmaco per via orale o presenti segni di setticemia o polmonite complicata. In caso di somministrazione di farmaci per via endovenosa, si raccomanda l'utilizzo di amoxicillina, da sola o con acido clavulanico, cefuroxima, cefotaxima e ceftriaxone. Tuttavia l'impiego di questi farmaci dovrebbe essere giustificato da un'indagine di tipo microbiologico [25].

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU), insieme alle infezioni delle vie respiratorie, sono tra le infezioni batteriche più frequenti in età pediatrica. Le IVU vengono distinte clinicamente in infezioni delle alte vie urinarie (pielonefriti) e delle basse vie urinarie (cistiti) e la loro incidenza è diversa a seconda del sesso e dell'età del bambino. I batteri principalmente coinvolti in questo tipo di infezioni sono Gram negativi e, tra questi, *Escherichia coli* è rilevabile nel 90% dei casi in entrambi i sessi.

In tutti i bambini con febbre superiore a 38°C della durata di almeno 24 h, senza segni di localizzazione, deve essere sospettata un'IVU e quindi è necessario eseguire un esame delle urine per poter confermare o meno la presenza dell'infezione e, in caso di risultato positivo, determinare il patogeno responsabile dell'infezione. Sulla base di queste considerazioni potrà essere impostata un'adeguata terapia antibiotica che, da linee guida, dovrebbe avere

una durata compresa tra 7 e 14 giorni. L'obiettivo del trattamento sarà in questo caso la soppressione dell'infezione, la prevenzione di complicanze e la riduzione del rischio di danno renale. Le terapie orali di prima scelta impiegate nelle infezioni delle vie urinarie sono: cefalosporine, amoxicillina associata con acido clavulanico e l'associazione di trimetoprim e sulfametossazolo. Farmaci che vengono escreti principalmente nelle urine, come la nitrofurantoina, non dovrebbero essere impiegati nelle IVU per la loro possibile inefficacia nel trattamento delle pielonefriti o urosepsi.

Nella tabella di seguito, ripresa dalle linee guida della American Academy of Pediatric [26] vengono riportati alcuni schemi di trattamento delle IVU:

Farmaco	Posologia
Amoxicillina/Ac.Clavulanico	20–40 mg/kg per d in 3 dosi
Trimetoprim/sulfametossazolo	6–12 mg/kg trimethoprim and 30-60 mg/kg sulfamethoxazole per d in 2 dosi
Cefixima	8 mg/kg per d in 1 dose
Cefpodoxima	10 mg/kg per d in 2 doses

SCOPO DELLA RICERCA

Il consumo di antibiotici in Italia risulta essere tra i più elevati dei paesi europei in cui sono disponibili analisi di appropriatezza d'uso. Questo porta inevitabilmente a due conseguenze rilevanti da un punto di vista clinico ed epidemiologico: da un lato un aumento del rischio di insorgenza di antibiotico resistenza in patogeni associati alle più comuni infezioni batteriche e dall'altro una maggiore esposizione dei pazienti trattati al rischio di eventi avversi legati all'utilizzo di tali farmaci. L'uso eccessivo di farmaci antibiotici nella popolazione pediatrica è ormai ampiamente riconosciuto come indice di inappropriatezza prescrittiva; tuttavia, nonostante ciò, nel nostro paese si continuano a registrare prevalenze di utilizzo molto elevate nei bambini spesso con prescrizioni associate ad infezioni che, da linee guida e raccomandazioni, non prevedrebbero un trattamento antibiotico. Accanto a questi dati, si ritrovano in letteratura numerosi studi pubblicati sull'uso di antibiotici nei bambini che risultano però difficilmente confrontabili a causa di differenze nella progettazione degli studi stessi o nella tipologia di pazienti considerati. In particolare, i criteri di valutazione dell'utilizzo di antibiotici a seconda dell'età dei piccoli pazienti non consentono un'analisi approfondita nella popolazione al di sotto dei 5 anni per la quale spesso vengono presentati dati aggregati.

Scopo della presente ricerca è la valutazione dell'utilizzo di farmaci antibiotici nella popolazione pediatrica, al di sotto dei 5 anni, nell'ambito della medicina di comunità della Regione Emilia Romagna dal 2007 al 2013. Al fine di definire più approfonditamente le caratteristiche dei pazienti esposti a tale trattamento, l'intera popolazione in studio è stata valutata per singolo anno di età.

Successivamente, i risultati italiani ottenuti verranno confrontati con i dati di consumo dei farmaci antibiotici nelle stesse classi di età in Norvegia, nel periodo compreso tra il 2004 e il 2010, allo scopo di definire le migliori pratiche di prescrizione ed utilizzo dell'antibioticoterapia e portare alla luce eventuali problematiche correlate alla mancata aderenza alle linee guida e raccomandazioni nazionali sul corretto utilizzo di farmaci antibiotici nei bambini.

Capitolo 2

MATERIALI E METODI

Nel presente studio osservazionale retrospettivo sono stati descritti, elaborati e confrontati i dati di prescrizione di farmaci antibiotici nella popolazione pediatrica, di età compresa tra 0 e 5 anni, in Emilia Romagna e in Norvegia (popolazione totale residente nel 2010: 4.432.418 e 4.889.000 abitanti, rispettivamente). I dati sono stati ottenuti dalle banche dati di prescrizione farmaceutica territoriale: database regionale dell'Assistenza Farmaceutica Territoriale (AFT) per l'Emilia Romagna e Norwegian Prescription Database (NORPD) per la Norvegia. Da entrambi i database è stato possibile estrarre le seguenti informazioni relative alle prescrizioni di antibiotici rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale: codice anonimizzato del paziente, età e sesso, farmaco e numero di confezioni prescritte, data di prescrizione, data di nascita e sesso del medico prescrittore. I farmaci sono stati definiti secondo la classificazione ATC (Anatomic Therapeutical Chemical Classification) [27].

La prima parte del lavoro ha previsto la creazione di un database (Microsoft Access 2010®) per l'analisi delle prescrizioni relative alla Regione Emilia-Romagna nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2013: è stata condotta un'analisi descrittiva sulle caratteristiche dei soggetti in studio e i farmaci coinvolti nelle prescrizioni in cinque differenti gruppi di età: 0-12 mesi, 13-24 mesi, 25-36 mesi, 37-48 mesi e 49-60 mesi. L'indicatore di esposizione ai farmaci utilizzato è stato la prevalenza (% di soggetti con almeno una prescrizione di farmaco antibiotico nel periodo considerato, rispetto alla

popolazione residente). L'analisi descrittiva è stata condotta sul numero di prescrizioni, secondo quanto raccomandato dalla World Health Organization (W.H.O.) poiché in ambito pediatrico la defined daily dose (DDD) non tiene conto delle differenze di dosaggi impiegati nella popolazione infantile rispetto all'adulto [28].

Successivamente sono stati elaborati i dati provenienti dalla Norvegia con riferimento al periodo 1 gennaio 2004 - 31 dicembre 2010.

Il confronto relativo alle modalità di prescrizione di farmaci antibiotici in Emilia Romagna e Norvegia è stato effettuato sui dati raccolti nel 2010 in entrambe le realtà (Parte Seconda).

I dati sono stati analizzati con Microsoft Excel 2010®.

Capitolo 3

RISULTATI

3.1 PARTE PRIMA: ANALISI DEI DATI DI PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA IN EMILIA ROMAGNA

Popolazione in studio

Nel periodo di studio considerato nella Regione Emilia Romagna la popolazione pediatrica oggetto della ricerca (0-5 anni) si è mantenuta pressoché costante con un lieve aumento dal 2007 (233.306 bambini) al 2013 (244.527), rappresentando così più del 5% della popolazione totale (*Tab. 1*).

Tabella 1. Popolazione residente in Emilia Romagna

	Popolazione totale	Popolazione 0-5	%
2007	4293993	233306	5,4%
2008	4356180	240324	5,5%
2009	4395569	246640	5,6%
2010	4432418	249749	5,6%
2011	4341240	250965	5,8%
2012	4377487	249430	5,7%
2013	4446354	244527	5,5%

La stratificazione della popolazione per età e sesso non mostra differenze significative: si ha una distribuzione omogenea nei gruppi di età considerati (*Tab. 2*) e i maschi sono solo lievemente superiori alle femmine (52% e 48% rispettivamente) (*Tab. 3*).

Tabella 2. Popolazione residente in Emilia Romagna suddivisa per gruppo d'età

Età	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	%
0	39799	41062	41674	41167	39841	38886	37350	279779	16,3%
1	40027	41231	42126	42573	42010	40570	39608	288145	16,8%
2	39332	40592	41737	42312	42860	42174	40520	289527	16,9%
3	38741	39937	41026	41941	42584	42959	41984	289172	16,9%
4	37757	39276	40344	41252	42159	42636	42677	286101	16,7%
5	37650	38226	39733	40504	41511	42205	42388	282217	16,5%
Totale	233306	240324	246640	249749	250965	249430	244527	1714941	100,0%

Tabella 3. Popolazione residente in Emilia Romagna suddivisa per sesso

	Popolazione 0-5	Maschi	%	Femmine	%
2007	233306	120242	52%	113064	48%
2008	240324	123859	52%	116465	48%
2009	246640	126982	51%	119658	49%
2010	249749	128665	52%	121084	48%
2011	250965	129225	51%	121740	49%
2012	249430	128552	52%	120878	48%
2013	244527	125707	51%	118820	49%
Totale	1714941	883232	52%	831709	48%

Nello stesso periodo, 439.129 bambini hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antibiotici per un totale di 2.606.202 prescrizioni. Nella tabella 4 è riportato il dettaglio dei singoli anni.

Tabella 4. Popolazione trattata in Emilia Romagna e numero d prescrizioni per anno

	N. Pazienti trattati	N. Prescrizioni
2007	158621	378678
2008	161984	384312
2009	166448	399301
2010	161221	386683
2011	162773	386461
2012	149897	334883
2013	144358	335884

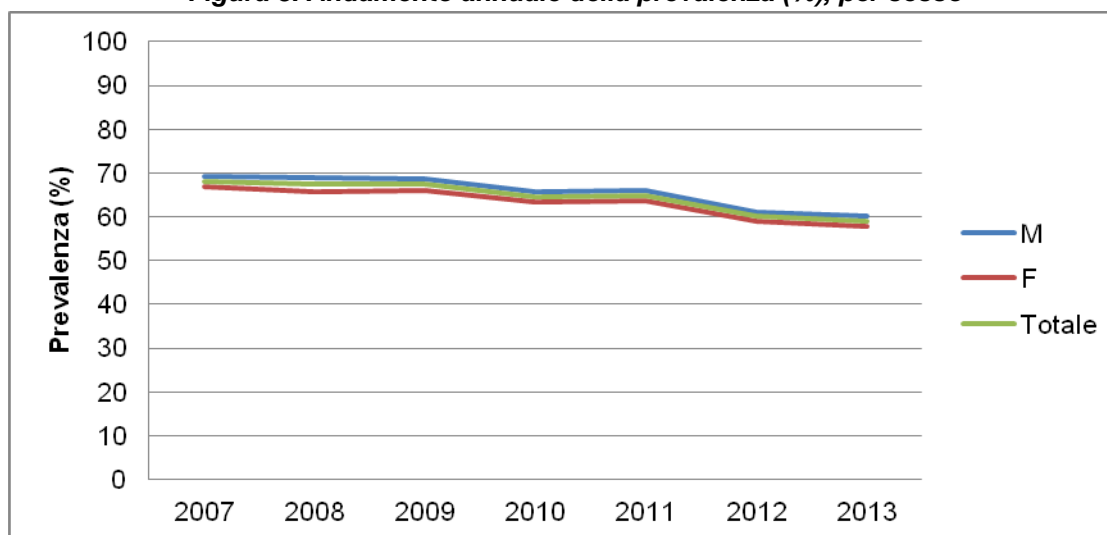
La prevalenza annuale, intesa come il numero di soggetti che ha ricevuto almeno una prescrizione nel periodo considerato ha subito una lieve diminuzione dal 2007 (68,05%) al 2013 (59,04%) ed è risultata leggermente maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile (Tab. 5).

Tabella 5. Popolazione residente, trattata e prevalenza per sesso

	Popolazione residente			Popolazione trattata			Prevalenza (%)		
	M	F	Totale	M	F	Totale	M	F	Totale
2007	120242	113064	233306	83194	75565	158759	69,19	66,83	68,05
2008	123859	116465	240324	85542	76480	162022	69,06	65,67	67,42
2009	126982	119658	246640	87311	79146	166457	68,76	66,14	67,49
2010	128665	121084	249749	84475	76741	161216	65,65	63,38	64,55
2011	129225	121740	250965	85188	77641	162829	65,92	63,78	64,88
2012	128552	120878	249430	78532	71374	149906	61,09	59,05	60,10
2013	125707	118820	244527	75762	68615	144377	60,27	57,75	59,04

La figura 3 mostra l'andamento annuale della prevalenza nella popolazione in studio, suddivisa per sesso.

Figura 3. Andamento annuale della prevalenza (%), per sesso

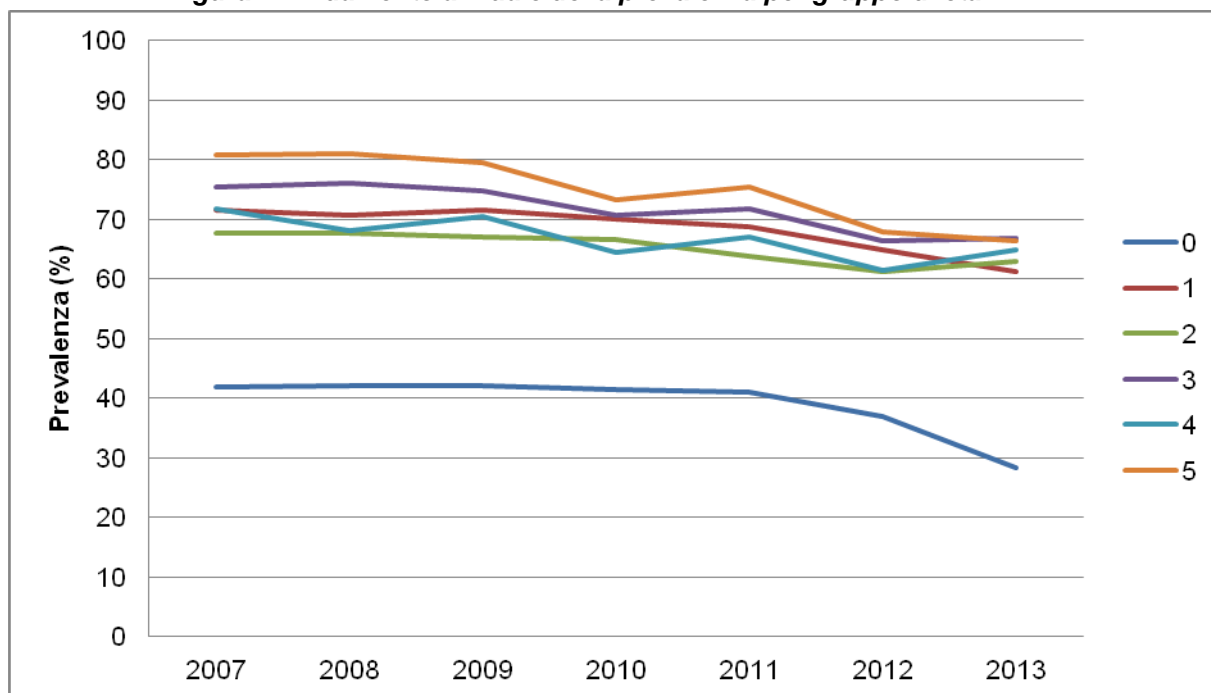


Nella tabella 6 e nella figura 4 è riportato l'andamento annuale della prevalenza per gruppo di età dei soggetti in studio: nel 2007, circa il 42% dei bambini al di sotto di 1 anno di età ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antibiotici. Nello stesso gruppo si è rilevata un'importante riduzione della prevalenza nel corso degli anni, fino al 2013 in cui i bambini trattati erano il 28% circa. I bambini più grandi (5 anni) sono stati i più esposti a terapie antibiotiche, con un calo altrettanto significativo della prevalenza dal 2007 (81%) al 2013 (67%).

Tabella 6. Prevalenza (%) per gruppo di età (anni) e anno

Età	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
0	41,84	42,17	42,22	41,51	41,1	36,94	28,48
1	71,61	70,66	71,55	70,18	68,78	65,03	61,23
2	67,79	67,67	66,99	66,7	63,77	61,25	62,93
3	75,4	76,15	74,83	70,79	71,87	66,34	66,9
4	71,86	68,1	70,61	64,6	67,09	61,41	64,94
5	80,85	80,97	79,5	73,35	75,51	67,88	66,5

Figura 4. Andamento annuale della prevalenza per gruppo di età



Nella tabella 7 i soggetti sono stati raggruppati in base al numero di prescrizioni ricevute in un anno di studio; lo stesso tipo di analisi è stata condotta rispetto alla popolazione totale dei bambini trattati con farmaci antibiotici in Emilia Romagna negli anni considerati (Tab. 8): nel 2007, il 5% della popolazione ha ricevuto un numero uguale o superiore a 5 prescrizioni/anno, fino ad un massimo di 31. L'andamento temporale di questo dato mostra un aumento, negli anni, della percentuale di soggetti che ha ricevuto una sola prescrizione (41,9 nel 2007 vs 42,8 nel 2013) e contemporaneamente una diminuzione di quelli con un numero maggiore o uguale a 5 prescrizioni/anno (5% nel 2007 vs 4,4 nel 2013).

Tabella 7. Numero di prescrizioni per soggetto per anno

N.	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	66528	68603	68850	67358	68181	67735	61807
2	38531	39315	40606	39212	40344	37101	35899
3	22575	23239	24186	23109	23391	20186	20505
4	13197	13122	14253	13562	13424	11433	11690
5	7875	7620	8100	7641	7439	6125	6357
6	4327	4358	4567	4424	4259	3264	3493
7	2382	2389	2575	2498	2503	1774	2030
8	1335	1399	1365	1356	1352	964	1081
9	802	769	781	845	748	503	587
10	412	473	471	496	446	301	354
11	245	258	271	275	248	190	221
12	144	157	158	183	159	108	106
13	94	97	94	89	98	75	66
14	57	54	54	47	51	38	53
15	33	45	38	37	43	34	41
16	22	30	21	34	16	19	23
17	16	11	16	20	29	12	12
18	15	8	14	9	15	7	11
19	7	10	9	8	7	4	6
20	7	14	5	3	7	3	6
21	3	1	5	6	4	6	
22	5	1	1	3	1	2	3
23	2	5	3	2	1	4	4
24	3	3	1		1	3	1
25	1		1	2	1	3	
26	1	1	1		3	2	1
27	1	2	2		1	1	1
28				1			
29				1			
30					1		
31	1						

Tabella 8. Numero di prescrizioni per soggetto: % sul totale dei soggetti trattati per anno

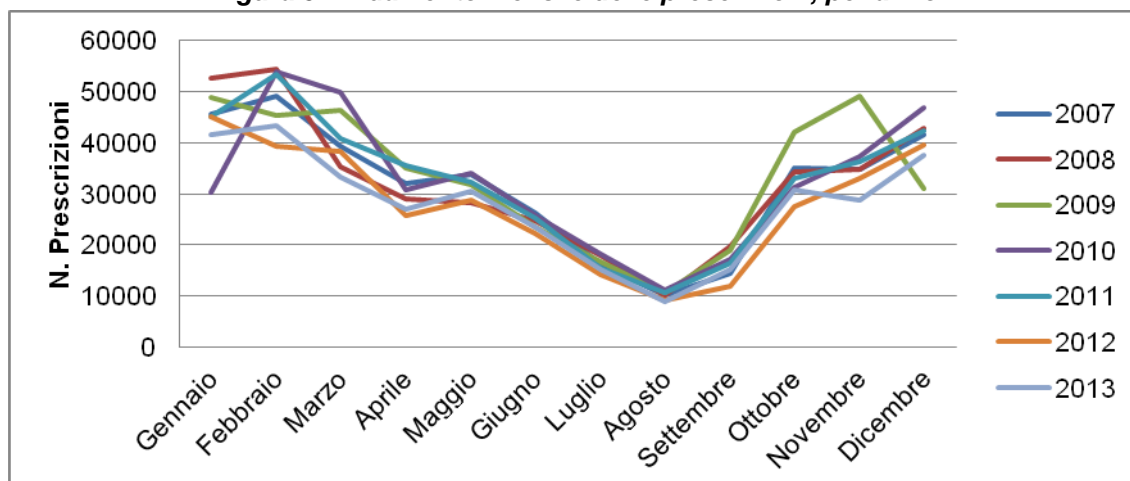
N prescr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	41,9	42,3	41,4	41,8	41,9	45,2	42,8
2	24,3	24,3	24,4	24,3	24,8	24,7	24,9
3	14,2	14,3	14,5	14,3	14,4	13,5	14,2
4	8,3	8,1	8,6	8,4	8,2	7,6	8,1
≥ 5	5,0	4,7	4,9	4,7	4,6	4,1	4,4

La tabella 9 e la Figura 5 mostrano l'andamento mensile delle prescrizioni anno per anno. Il numero maggiore di prescrizioni si è registrato nei mesi invernali (periodo da novembre a febbraio), con un andamento mensile sovrapponibile per tutti gli anni in studio.

Tabella 9. Numero di prescrizioni per mese per anno

Mese	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Gennaio	45670	52564	48844	30238	45094	45131	41512
Febbraio	49080	54327	45503	53838	53314	39317	43383
Marzo	39468	35231	46281	49969	40896	38400	33221
Aprile	31922	29051	35094	30676	35448	25634	27098
Maggio	33782	28273	31738	34136	32181	28804	30579
Giugno	26355	24732	23416	25687	25133	22165	23488
Luglio	16286	17862	16690	18148	15459	14219	15188
Agosto	10103	10143	10618	11159	10622	9071	8899
Settembre	14485	19835	18977	17310	16550	11882	15278
Ottobre	35061	34425	42069	31413	33030	27504	30893
Novembre	34904	34916	49119	37274	36314	33055	28756
Dicembre	41562	42953	30952	46835	42420	39701	37589

Figura 5. Andamento mensile delle prescrizioni, per anno



Tipologia di farmaci in studio

Le categorie di farmaci antibiotici maggiormente prescritte sono state le penicilline in associazione con inibitori della beta-lattamasi (J01CR, 35% delle prescrizioni totali), le penicilline ad ampio spettro (J01CA, 32%), i macrolidi (J01FA, 16%) e le cefalosporine di terza (J01DD, 13%) e seconda generazione (J01DC, 3%) (Tab.10). Il dettaglio dei singoli principi attivi prescritti è riportato in tabella 11: dal 2007 al 2013 la popolazione in studio ha ricevuto 58 diversi farmaci. Il farmaco maggiormente prescritto è stato l'amoxicillina, da sola e in associazione con inibitori delle beta-lattamasi (29% e 35% rispettivamente); azitromicina e claritromicina (J01FA) rappresentano circa il 16% delle prescrizioni totali, seguite da cefixima (6%), cefpodoxima (5%), cefaclor (3%), ceftibuten (2%) e ceftriaxone (1%).

Tabella 10. Graduatoria delle classi di farmaci (IV livello ATC) per numero decrescente di prescrizioni

Descrizione	ATC 4	2007	%	2008	%	2009	%	2010	%	2011	%	2012	%	2013	%
Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	J01CR	131406	34,7	129711	33,8	140790	35,3	138723	35,9	138564	35,9	122438	36,6	118938	35,4
Penicilline a spettro esteso	J01CA	94009	24,8	109456	28,5	113874	28,5	109755	28,4	110039	28,5	99871	29,8	108233	32,2
Macrolidi	J01FA	67304	17,8	64918	16,9	66682	16,7	66437	17,2	68830	17,8	55251	16,5	53626	16,0
Cefalosporine di terza generazione	J01DD	56289	14,9	56255	14,6	56401	14,1	53081	13,7	53047	13,7	44185	13,2	43035	12,8
Cefalosporine di seconda generazione	J01DC	25668	6,8	19754	5,1	17167	4,3	14295	3,7	12699	3,3	10335	3,1	9545	2,8
Altri antibatterici	J01XX	1718	0,5	1855	0,5	1996	0,5	2155	0,6	1764	0,5	1745	0,5	1654	0,5
Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	J01EE	1508	0,4	1486	0,4	1367	0,3	1498	0,4	1175	0,3	936	0,3	702	0,2
Fluorochinoloni	J01MA	201	0,1	221	0,1	298	0,1	301	0,1	108	0,0	60	0,0	76	0,0
Aminoglicosidi	J01GB	221	0,1	213	0,1	293	0,1	143	0,0	89	0,0	31	0,0	56	0,0
Cefalosporine di prima generazione	J01DB	132	0,0	319	0,1	288	0,1	196	0,1	78	0,0	13	0,0	7	0,0
Penicilline sensibili alla beta-lattamasi	J01CE	144	0,0	93	0,0	109	0,0	70	0,0	59	0,0	0	0,0	0	0,0
Lincosamidi	J01FF	8	0,0	12	0,0	22	0,0	16	0,0	8	0,0	12	0,0	7	0,0

Descrizione	ATC 4	2007	%	2008	%	2009	%	2010	%	2011	%	2012	%	2013	%
Derivati nitrofuranici	J01XE	61	0,0	6	0,0	2	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tetracicline	J01AA	2	0,0	1	0,0	3	0,0	4	0,0	1	0,0	5	0,0	4	0,0
Altri chinolonici	J01MB	3	0,0	5	0,0	6	0,0	3	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalosporine di quarta generazione	J01DE	0	0,0	2	0,0	2	0,0	5	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
Antibatterici glicopeptidici	J01XA	3	0,0	5	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Derivati imidazolici	J01XD	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0
Sulfamidici ad azione intermedia	J01EC	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Totale		378678		384312		399301		386683		386461		334883		335884	

Tabella 11. Graduatoria dei principi attivi (V livello ATC) per numero decrescente di prescrizioni

Principio attivo	ATC	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	% Totale
Amoxicillina e ac. clavulanico	J01CR02	131400	129702	140769	138714	138561	122438	118936	920520	35,3
Amoxicillina	J01CA04	93991	109446	113858	109749	110028	99867	108225	745164	28,6
Azitromicina	J01FA10	29276	30408	31579	32421	35622	31152	31005	221463	8,5
Claritromicina	J01FA09	34597	32329	33430	33094	32576	23829	22418	212273	8,1
Cefixima	J01DD08	23039	21888	21341	21073	20678	18965	18929	145913	5,6
Cefpodoxima	J01DD13	17637	19493	21020	19554	20399	17179	16704	131986	5,1
Cefaclor	J01DC04	18141	14483	13845	11301	9822	8065	7366	83023	3,2
Ceftibuten	J01DD14	11318	11052	10262	8662	8430	5604	5105	60433	2,3
Ceftriaxone	J01DD04	4067	3552	3485	3584	3270	2185	2075	22218	0,9
Cefuroxima	J01DC02	3779	2978	2899	2747	2703	2180	2146	19432	0,7
Fosfomicina	J01XX01	1718	1855	1996	2155	1764	1745	1654	12887	0,5
Sulfametozazolo e trimetoprim	J01EE01	1508	1486	1367	1498	1175	936	702	8672	0,3
Cefprozil	J01DC10	3684	2251	397	231	148	73	29	6813	0,3
Rokitamicina	J01FA12	1578	1078	616	32	1			3305	0,1
Roxitromicina	J01FA06	1010	470	454	294	371	214	152	2965	0,1
Eritromicina	J01FA01	713	587	538	540	236	34	20	2668	0,1
Ceftazidima	J01DD02	213	255	278	176	216	194	180	1512	0,1
Cefadroxil	J01DB05	96	277	261	164	55			853	0,0
Ciprofloxacina	J01MA02	97	117	143	151	78	49	54	689	0,0
Benzilpenicillina benzatina	J01CE08	144	93	109	70	59			475	0,0
Tobramicina	J01GB01	44	60	149	68	44	25	51	441	0,0
Levofloxacina	J01MA12	70	64	111	121	25	9	18	418	0,0
Netilmicina	J01GB07	112	73	90	38	26	6	5	350	0,0
Miocamicina	J01FA11	85	37	53	47	23	20	29	294	0,0
Cefonicid	J01DC06	64	42	26	16	26	17	4	195	0,0

Principio attivo	ATC	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	% Totale
Gentamicina solfato	J01GB03	59	51	39	33	12			194	0,0
Cefodizima	J01DD09	3	3	5	14	51	58	41	175	0,0
Cefalexina	J01DB01	33	33	20	30	22	13	7	158	0,0
Lincomicina	J01FF02	8	11	19	14	8	8	5	73	0,0
Nitrofurantoina	J01XE01	61	6	2	1				70	0,0
Amikacina	J01GB06	6	29	15	4	7			61	0,0
Ampicillina	J01CA01	16	3	11	4	11	4	8	57	0,0
Cefotaxima	J01DD01	12	12	10	12	1		1	48	0,0
iosamicina	J01FA07	41	2		2				45	0,0
Moxifloxacina	J01MA14	12	13	9	7	2	1		44	0,0
Prulifloxacina	J01MA17	9	7	17	8		1	1	43	0,0
Spiramicina	J01FA02	4	7	12	7	1	2	2	35	0,0
Norfloxacina	J01MA06	5	7	10	8	2			32	0,0
Ampicillina e inibitori enzimatici	J01CR01	6	4	12	3	1		1	27	0,0
Piperacillina e inibitori enzimatici	J01CR05		5	9	6	2		1	23	0,0
Cefazolina	J01DB04	3	9	7	2	1			22	0,0
Lomefloxacina	J01MA07	7	4	4		1		3	19	0,0
Acido pipemidico	J01MB04	3	4	6	3				16	0,0
Pefloxacina	J01MA03		8	2	4				14	0,0
Doxiciclina	J01AA02		1	1	2	1	4	3	12	0,0
Clindamicina	J01FF01		1	3	2		4	2	12	0,0
Piperacillina	J01CA12	2	6	2	1				11	0,0
Cefepima	J01DE01		2	2	5			1	10	0,0
Cefditoren	J01DD16				6	2			8	0,0
Teicoplanina	J01XA02	3	5						8	0,0
Bacampicillina	J01CA06		1	3	1				5	0,0

Principio attivo	ATC	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	% Totale
Rufloxacina	J01MA10	1	1	2	1				5	0,0
Limeciclina	J01AA04			2	1		1		4	0,0
Minociclina	J01AA08	2			1			1	4	0,0
Metronidazolo	J01XD01	1					1		2	0,0
Cinoxacina	J01MB06		1						1	0,0

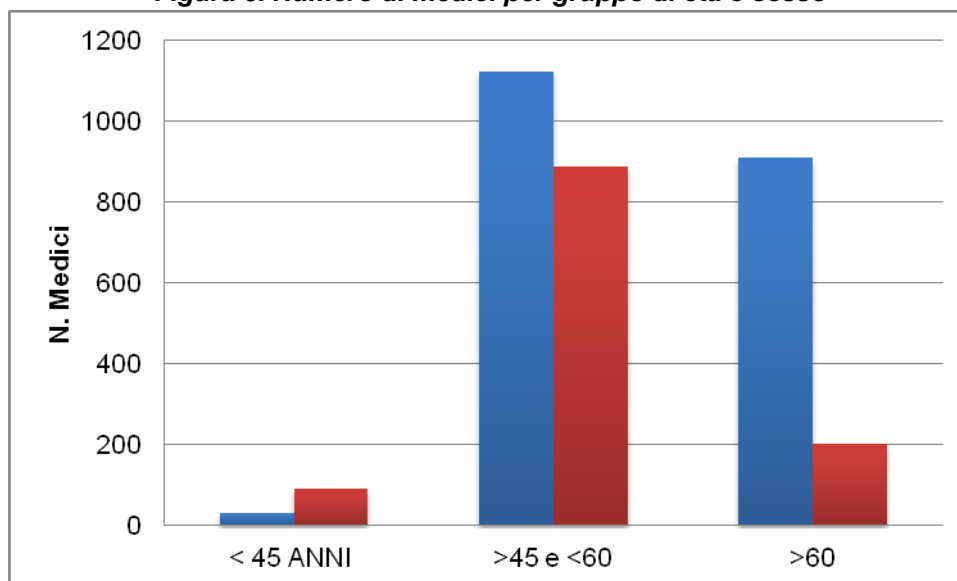
Caratteristiche dei prescrittori in studio

Le prescrizioni oggetto dell'analisi provengono da pediatri e medici di medicina generale, le cui caratteristiche di età e sesso sono riportate nella tabella 12 e, graficamente, nella figura 6: la fascia di età più rappresentata è quella tra 45 e 60 anni (62% del totale di medici), con una percentuale maggiore di uomini rispetto alle donne. Queste ultime sono invece la maggioranza nella fascia di età al di sotto dei 45 anni.

Tabella 12. Numero di medici prescrittori in studio, suddivisi per età e sesso

Età (anni)	N. Medici	%	M	%	F	%
< 45	119	3,7	29	24,4	90	75,6
>45 e <60	2010	62,0	1122	55,8	888	44,2
>60	1111	34,3	909	81,8	202	18,2
TOT	3240	100	2060	63,6	1180	36,4

Figura 6. Numero di medici per gruppo di età e sesso



3.2 PARTE SECONDA: ANALISI DI CONFRONTO DEI DATI DI PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA IN EMILIA ROMAGNA E NORVEGIA

Nel periodo di studio considerato (2004-2010), in Norvegia 404.845 bambini hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antibiotici per un totale di 1.153.826 prescrizioni. La tabella 1a mostra la prevalenza (%) nei diversi gruppi di età, suddivisa per sesso. Lo stesso dato, relativo alla Regione Emilia Romagna è riportato nella tabella 2a. Dall'analisi di confronto tra le due diverse realtà appare evidente la differenza nell'utilizzo di antibiotici nella popolazione pediatrica: il 29% circa dei bambini norvegesi ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antibiotici nel 2004 con un andamento costante fino al 2010, contro valori di prevalenza che variano dal 68% al 59% (2007-2013) nella popolazione italiana in studio (Fig.1a). Nei due diversi campioni di soggetti considerati non sono emerse differenze significative nell'esposizione ad antibiotici per i maschi e le femmine.

Tabella 1a. Prevalenza (%) per età e sesso, per anno, in Norvegia

Età	2004 (n=99 058)		2005 (n=88 294)		2006 (n=87 902)		2007 (n=92 127)		2008 (n=90 228)		2009 (n=86 921)		2010 (n=102 917)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
0	9	7	8	6	7	6	8	5	7	6	8	6	9	7
1	28	32	33	28	33	28	37	31	33	28	34	29	41	36
2	37	35	36	32	35	32	36	33	37	34	34	31	43	40
3	33	32	30	30	31	30	32	32	31	30	29	29	32	32
4	30	31	26	27	26	28	28	29	26	27	24	26	27	29
5	26	27	23	24	22	24	23	25	24	25	20	22	21	24
0-5*	29	28	26	25	26	25	27	26	26	25	25	24	29	28

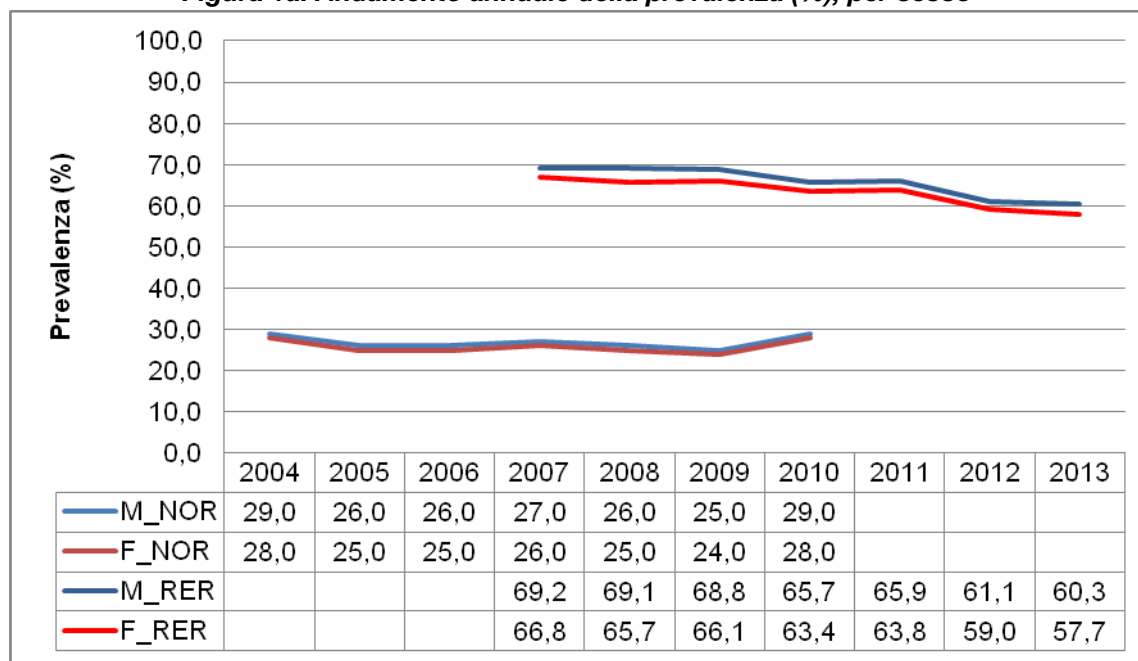
*media dei valori di prevalenza per gruppo di età

Tabella 2a. Prevalenza (%) per età e sesso, per anno, in Emilia Romagna

	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
0	43	40	45	39	44	40	43	40	43	39	39	35	31	26
1	74	69	73	68	74	69	72	68	70	67	67	63	63	59
2	70	66	69	66	69	65	69	65	65	62	63	60	65	61
3	76	75	78	75	76	74	72	70	73	71	67	66	67	66
4	72	72	69	67	71	70	65	65	67	67	32	61	65	65
5	81	81	81	81	80	79	74	73	75	76	68	67	67	66
0-5*	69	67	69	66	69	66	66	63	66	64	61	59	60	58

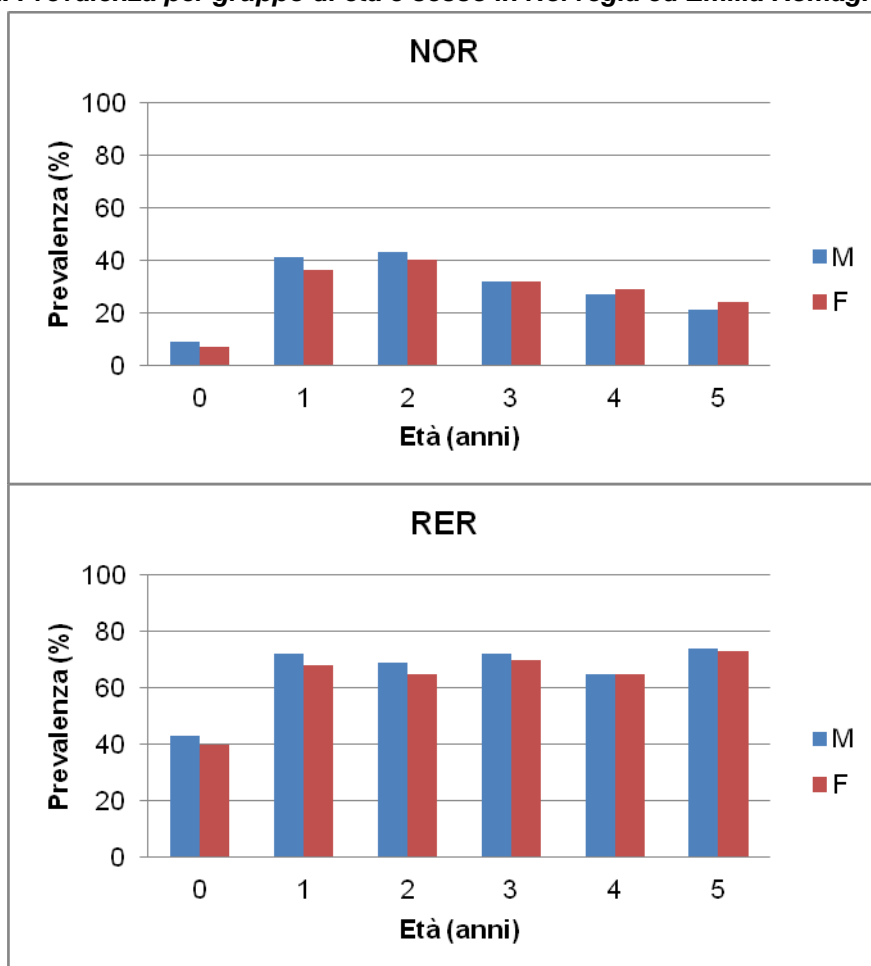
*media dei valori di prevalenza per gruppo di età

Figura 1a. Andamento annuale della prevalenza (%), per sesso



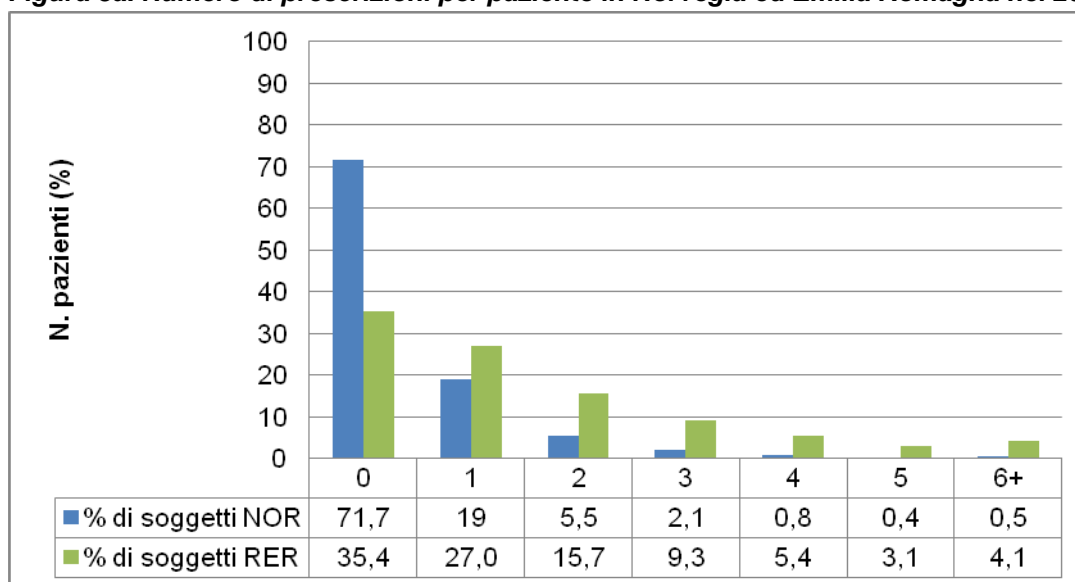
Poiché dai dati emerge un andamento costante nel numero di prescrizioni per anno, seppur in lieve diminuzione nel biennio 2011-2013 in Emilia Romagna rispetto agli anni precedenti, è stato fatto un confronto relativo alla prevalenza delle prescrizioni per gruppo di età nel 2010. Meno del 10% dei bambini norvegesi al di sotto di 1 anno di età ha ricevuto una prescrizione di terapia antibiotica contro il 40% circa dei bambini italiani. Mentre in Norvegia il numero più alto di prescrizioni si è registrato nei soggetti di 2 anni, in Italia la classe dei 5 anni è risultata la più esposta a questi farmaci (Fig. 2a).

Figura 2a. Prevalenza per gruppo di età e sesso in Norvegia ed Emilia Romagna nel 2010



Anche l'analisi di confronto relativa al numero di prescrizioni per singolo paziente mostra importanti differenze tra le realtà in studio: circa il 70% dei bambini residenti in Norvegia nel 2010 non ha ricevuto alcuna prescrizione di farmaci antibiotici; in Emilia Romagna solo il 35% dei residenti nello stesso anno non è stato esposto a terapie antibiotiche. In generale, per tutti i gruppi di età considerati, i bambini italiani sono soggetti ad un numero di prescrizioni/anno maggiori rispetto a quella norvegese (Fig. 3a)

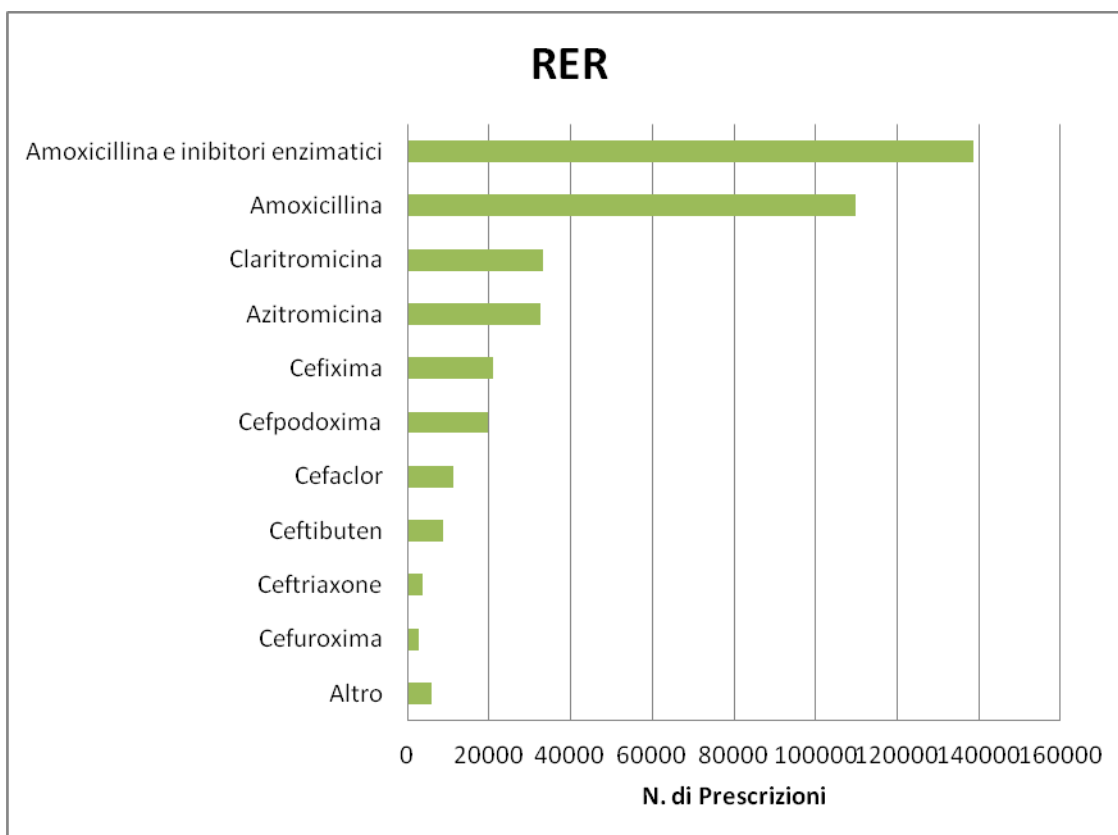
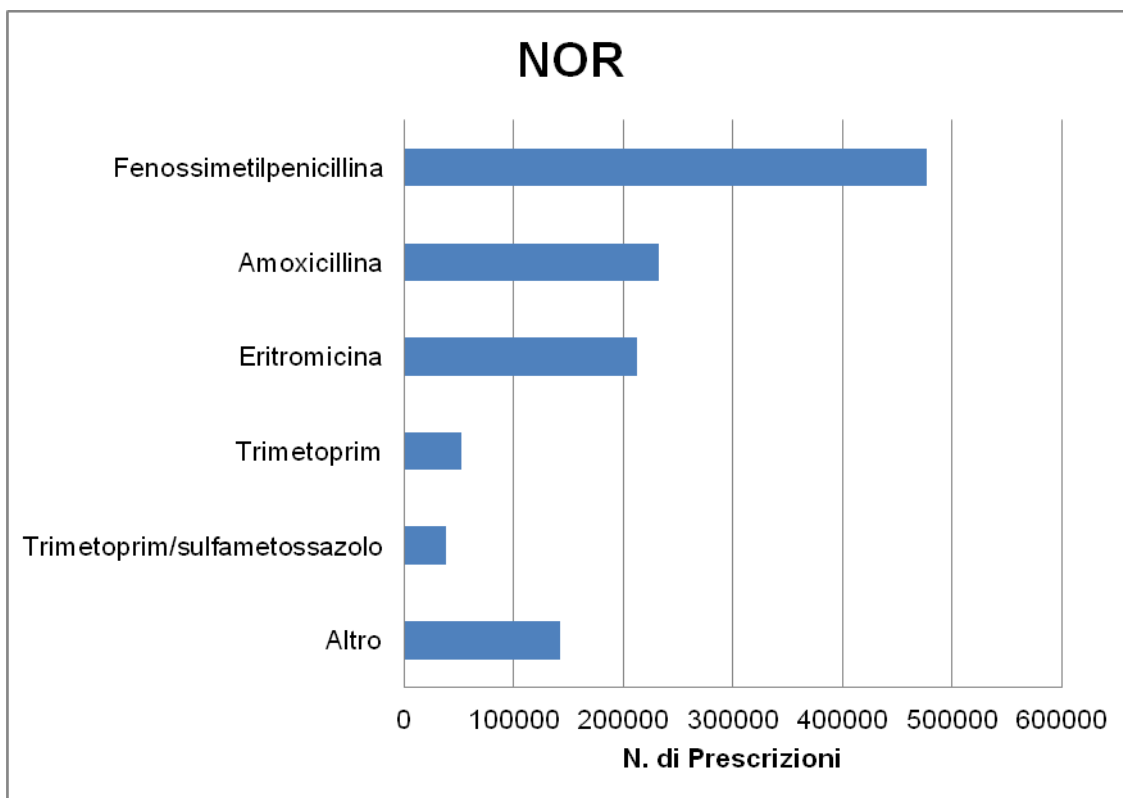
Figura 3a. Numero di prescrizioni per paziente in Norvegia ed Emilia Romagna nel 2010



Differenze significative emergono anche dallo studio delle diverse tipologie di farmaci impiegati nel trattamento delle infezioni nei due paesi in studio. Mentre in Emilia Romagna, nell'intero periodo considerato, sono stati prescritti 58 diversi principi attivi (per il dettaglio si rimanda alla tabella 9 della Parte Prima) in Norvegia sono principalmente 5 i principi attivi che si ritrovano nelle prescrizioni fatte dal 2004 al 2010: fenossimetilpenicillina (41%), amoxicillina (20%), eritromicina (18%), trimetoprim in monoterapia (4%) e in associazione

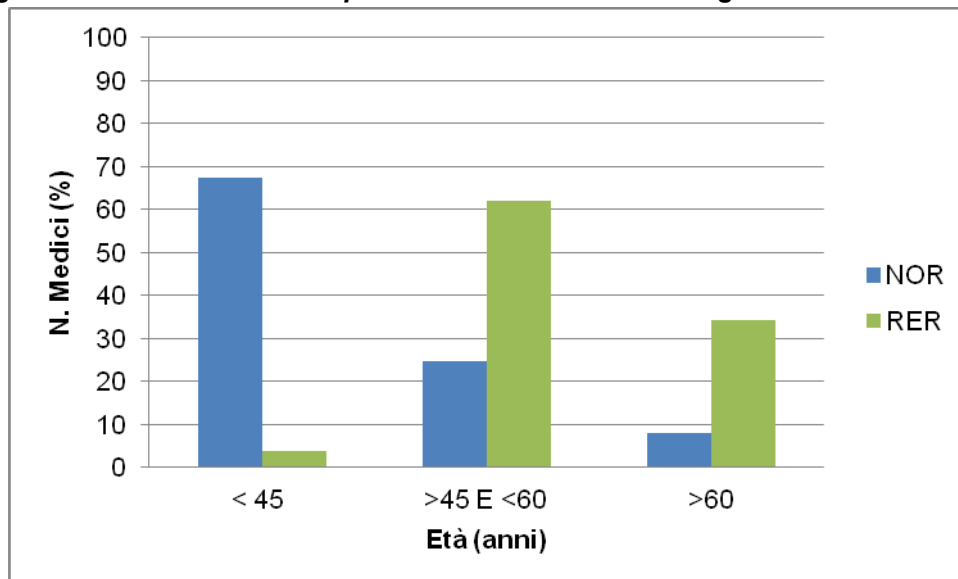
con sulfametossazolo (3%). Sono state inoltre registrate alcune prescrizioni di pivmecillinam, dicloxacillina, cefalexina, claritromicina, azitromicina, nitrofurantoina (12% totale) (Fig.4a).

Figura 4a. Tipologia di farmaci prescritti in Norvegia ed Emilia Romagna



Nella figura 5a. sono riportate infine le caratteristiche dei prescrittori in studio in Emilia Romagna e in Norvegia: la popolazione dei medici norvegesi risulta più giovane rispetto a quella italiana.

Figura 5a. Caratteristiche dei prescrittori in studio in Norvegia ed Emilia Romagna



Capitolo 4

DISCUSSIONE

L'analisi dei dati di prescrizione di antibiotici nei bambini di età fino a 5 anni presentata nel presente progetto di ricerca ha messo in evidenza importanti differenze nelle due realtà considerate, la Regione Emilia Romagna e la Norvegia.

I risultati ottenuti sono concordi con quanto riportato in letteratura, nei numerosi studi di confronto circa le modalità di utilizzo di antibiotici nei paesi europei e nei report provenienti dalle agenzie di valutazione e controllo del consumo di antibiotici in Europa, precedentemente citati.

In Emilia Romagna si osserva un uso maggiore di antibiotici con valori di prevalenza che variano dal 68% al 59% nel periodo in studio, mentre in Norvegia il 29% circa dei bambini ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici nel 2004 con un andamento costante nel periodo considerato. Il trend in lieve diminuzione registrato in Emilia Romagna è stato confermato nel rapporto pubblicato nel 2016 sull'uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica, redatto a cura dell'Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia Romagna [29]: il tasso di prescrizione di antibiotici ha mostrato una significativa riduzione riguardante tutte le classi di antibiotici e tutte le fasce di età a partire dal 2010, con un calo record nel 2016 (-14,5% rispetto al 2009). Questo fenomeno di riduzione dei consumi di antibiotici nella nostra Regione potrebbe essere un effetto di un efficace e puntuale lavoro di informazione rivolto alla

popolazione generale, condotto dalle agenzie sanitarie nazionali. Nel biennio 2014-2015 l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero del Lavoro, il Ministero della Salute e delle Politiche sociali hanno promosso una campagna di informazione volta a sensibilizzare i pazienti sull'importanza del corretto utilizzo degli antibiotici, nell'ottica di un miglioramento dello stato di salute individuale e collettivo (attraverso un contenimento dei fenomeni di antibiotico-resistenza) [30]. L'anno successivo la Regione Emilia Romagna, in collaborazione con l'Agencia sanitaria e sociale regionale, ha realizzato una campagna di promozione circa l'uso appropriato degli antibiotici rivolta ai cittadini e ai professionisti del settore (medici di medicina generale e pediatri) [31]. Uno studio pubblicato sulla rivista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* nel 2012 [32] mostra una stretta correlazione tra la conduzione di campagne di informazione e un miglioramento nell'utilizzo di antibiotici da parte dei cittadini europei che, attraverso l'acquisizione di informazioni basate su evidenze scientifiche, svilupperebbero una maggior consapevolezza rispetto ad un uso più razionale di questa classe di farmaci (es. diminuzione di terapie antibiotiche per il trattamento di infezioni respiratorie di origine virale). Accanto ai pazienti anche i medici prescrittori, se opportunamente formati ed informati, risentirebbero dell'effetto di tali strategie di miglioramento con evidenti cambiamenti nel loro atteggiamento prescrittivo [33]. Tuttavia, nonostante la diminuzione dei consumi di antibiotici registrata nel 2016 rispetto agli anni precedenti e le numerose strategie di miglioramento previste dalle suddette campagne di informazione, l'impiego di trattamenti con terapie antibiotiche nel nostro Paese è rimasto uno dei più elevati in Europa, con un

consumo di 26,9 DDD per 1000 abitanti/die. Nello stesso anno la Norvegia si è registrato un consumo di antibiotici pari a 15,2 DDD per 1000 abitanti/die [34].

Anche stratificando il dato delle prescrizioni per anno di età, dai risultati dell'analisi presentata è emersa un'importante differenza tra i due Paesi considerati: in Norvegia il numero più alto di prescrizioni si è osservato nei bambini di 2 anni mentre in Italia i bambini di 5 anni sono stati i più esposti agli antibiotici. Inoltre, anche se con percentuali di utilizzo variabili (10% e 40% in Norvegia e Italia, rispettivamente) i bambini al di sotto di 1 'anno di età sono quelli che hanno ricevuto meno antibiotici nel periodo di studio. Dagli stessi dati è emerso che, in tutti i gruppi di età considerati, i bambini italiani (Emilia Romagna) hanno ricevuto un numero di prescrizioni per anno maggiore rispetto a quelli norvegesi: il 70% dei bambini considerati nell'analisi dei dati provenienti dalla Norvegia non ha ricevuto alcuna prescrizione, contro il 35% in Emilia-Romagna. Alla luce di questi risultati è bene evidenziare come tali differenze nell'utilizzo di antibiotici nei due Paesi non sembra essere giustificata da una variabilità geografica in termini di incidenza di infezioni ed epidemiologia dei patogeni. In alcuni studi sono stati considerati i fattori socio-economici che potrebbero condizionare la prescrizione di antibiotici nella popolazione: secondo Harbarth e Monnet [35] il reddito della popolazione, la struttura demografica, la densità dei medici generici e il loro sistema di remunerazione sembrano essere determinanti significativi del consumo di antibiotici. In uno studio pubblicato nel 2017 da ricercatori medici, psicologi ed economisti provenienti da diverse realtà della Norvegia e Turchia [36] è emerso che le diseguaglianze sociali, la "uncertainty avoidance" (UAI, ovvero il livello di stress nella società relato

all'incertezza per il futuro) e la suddivisione dei ruoli emozionali tra maschi e femmine ("masculinity": MAS) influenzano un appropriato utilizzo di terapie antibiotiche nella popolazione.

Questi determinanti dovrebbero quindi essere presi in considerazione nella progettazione di campagne di informazione sulla gestione dei farmaci antibiotici rivolte alla popolazione generale e ai professionisti della salute.

Altro aspetto rilevante che emerge dalla presente ricerca riguarda la tipologia di farmaci prescritti ai soggetti in studio: in Norvegia il principio attivo più prescritto è stata la fenossimetilpenicillina, farmaco ritirato dal commercio in Italia e attualmente disponibile nel nostro paese solo per uso veterinario, e a seguire l'amoxicillina, l'eritromicina e il trimetoprim da solo e in associazione con sulfametossazolo. Al contrario, dall'analisi dei dati riguardanti la tipologia di farmaci prescritti in Emilia Romagna sono risultati 58 diversi principi attivi. L'amoxicillina in associazione con acido clavulanico rimane il farmaco maggiormente prescritto rispetto alla sola amoxicillina; a seguire ritroviamo i macrolidi (principalmente azitromicina e claritromicina) e le cefalosporine, solitamente raccomandati in caso di allergia alle penicilline. Tra le prescrizioni dell'Emilia Romagna si ritrovano inoltre anche farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, controindicati nella popolazione pediatrica a causa del potenziale danno muscolo-scheletrico ad essi associato; solo un numero limitato di pazienti ha ricevuto una prescrizione di tetraciline, il cui utilizzo dovrebbe essere assolutamente evitato nei bambini per problemi associati a colorazione dei denti e deposito di farmaco a livello del tessuto osseo.

Quanto appena riportato circa le differenze riscontrate nell'atteggiamento prescrittivo in Emilia Romagna e in Norvegia riflette chiaramente come nel nostro paese vi sia una mancata aderenza alle linee guida e raccomandazioni, che indicano come trattamento di prima scelta l'amoxicillina nelle principali infezioni che interessano la popolazione pediatrica in ambito territoriale. Per questo motivo, risulta di fondamentale importanza un continuo monitoraggio sulla questa classe di farmaci al fine di stabilire le categorie di soggetti maggiormente esposti al rischio di prescrizioni inappropriate e in quest'ambito operare nell'ottica di un miglioramento dell'approccio terapeutico.

CONCLUSIONI

Il fenomeno dell'iper-prescrizione di farmaci antibiotici nella popolazione italiana, soprattutto pediatrica, è ampiamente riportato nella letteratura scientifica e documentato nella reportistica prodotta dalle agenzie di controllo e monitoraggio delle antibiotico-resistenze in Italia, in Europa e nel mondo. Altrettanto note sono le differenze che si riscontrano nei diversi paesi europei relativamente all'utilizzo più o meno razionale ed appropriato di questa classe di farmaci, con una forte divario tra i paesi del nord e quelli del sud del continente. Le evidenze supportano i risultati ottenuti nel lavoro di ricerca presentato, dal quale emergono profonde differenze nell'utilizzo di terapie antibiotiche in bambini al di sotto dei cinque anni in Emilia Romagna e Norvegia. In particolare, dall'analisi dei dati di prescrizione è emerso un utilizzo eccessivo di antibiotici nella popolazione pediatrica italiana considerata e un approccio terapeutico spesso non coerente con quanto riportato dalle linee guida e dalle raccomandazioni in materia di trattamento delle principali infezioni che interessano questa categoria di soggetti in ambito di medicina di comunità. D'altra parte, i dati provenienti dalla Norvegia hanno permesso di delineare una situazione di miglior appropriatezza prescrittiva sia in termini quantitativi che qualitativi.

Il confronto fra due realtà tanto diverse pone le basi per una riflessione sulle strategie di miglioramento da attuare nelle categorie di soggetti maggiormente esposti a rischio di prescrizioni inappropriate e sulla valutazione di quei determinanti epidemiologici e sociali che potrebbero condizionare

l'atteggiamento prescrittivo dei professionisti coinvolti nella gestione e nel trattamento delle infezioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 18;340:c2096.
2. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 9;14:13.
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. ESAC Project Group. *Lancet*. 2005 Feb 12-18;365(9459):579-87.
4. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017
6. http://old.iss.it/binary/publ/cont/17_18_web.pdf
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010. Stockholm: ECDC; 2013

8. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018
9. Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews. *Respir Med* 2005, 99:255–261.
10. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA: Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 3:CD000245.
11. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB: Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 11:CD000023.
12. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM: Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1:CD000219
13. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, Mazzaglia G, Innocenti F, Oteri A, Bezemer I, Poluzzi E, Puccini A, Ulrichsen SP, Sturkenboom MC, Trifirò G, Garbe E. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr.* 2014 Jul 5;14:174.
14. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Díez-Domingo J, Kirchmayer U, Park BJ, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, Schröder H, Schüssel K, Shin JY, Shin SM, Simonsen GS, Blix HS, Tong A, Trifirò G, Ziv-Baran T, Kim SCJ. Antibiotic Use in Children - A Cross-National Analysis of 6 Countries. *Pediatr.* 2017 Mar;182:239-244.e1.

15. Resi D, Milandri M, Moro ML; Emilia Romagna Study Group On The Use Of Antibiotics In Children. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Aug;52(2):282-6.
16. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health.* 2017 Nov 17;17(1):886.
17. Osservatorio ARNO Bambini. I profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011 Volume XVI - Collana "Rapporti ARNO" Cineca - Dipartimento SISS – Sanità. Disponibile alla pagina web: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5096504.pdf>
18. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M; Antibiotic Collaborative Group. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jun;68(6):997-1005.
19. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics,* 132: 1146-1154, 2013
20. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012 Nov 15;55(10):1279-82.

21. Faringotonsillite in età pediatrica Linea guida regionale. DOSSIER 253-2015 ISSN 1591-223X. Disponibile alla pagina: <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss253>
22. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004;113;1451
23. Otite media acuta in età pediatrica Linea guida regionale. DOSSIER 254-2015 ISSN 1591-223X. Disponibile sul sito: <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss254>
24. Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 2001;108;79
25. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A; British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thoracic British Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1-23.
26. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. *Pediatrics* 2011;128;595; originally published online August 28, 2011
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2000). ATC Index with DDDs. The WHO Collaborating Centre, Oslo, Norway
28. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.

29. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2016. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, luglio 2017
30. <http://www.aifa.gov.it/content/senza-regole-gli-antibiotici-non-funzionano-campagna-aifa-sul-corretto-uso-degli-antibiotici>
31. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/antibiotici>
32. Michael A. Borg. National cultural dimensions as drivers of inappropriate ambulatori care consumption of antibiotics in Europe and their relevance to awareness campaigns. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 763–767
33. Stille CJ, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al. Physician responses to a community-level trial promoting judicious antibiotic use. *Ann Fam Med* 2008; 6: 206–12
34. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>
35. Harbarth S, Monnet D. Cultural and socioeconomic determinants of antibiotic use. In: Gould IM, Van Der Meer J, eds. *Antibiotic Policies: Fighting Resistance*. New York: Springer, 2007; 29–40
36. Gaygısız Ü, Lajunen T, Gaygısız E. Socio-economic factors, cultural values, national personality and antibiotics use: A cross-cultural study among European countries. *J Infect Public Health*. 2017 Nov - Dec;10(6):755-760.