



J.P.G.N

Alfredo Guarino

Come difendersi dall'eccessiva domanda di farmaci

## **I dati del Progetto ARNO**

**Gli antibiotici: i piu' prescritti e i piu' dannosi**

**Approccio al bambino con infezioni respiratorie acute**

**L'indagine sull'uso di antibiotici dei pediatri del Veneto**

**Le cause di over-prescrizione**

**Strategie per la razionalizzazione dell' uso di antibiotici**

# PROGETTO ARNO 2003: Prescrizioni ambulatoriali

- **63%** Prevalenza prescrizione (almeno 1 farmaco)
- **3.1** numero medio di prescrizioni/bambino
- **61%** dei bambini tra 12-13 anni ha prescrizione dal MMG
- **645** i principi attivi prescritti
- **57%** dei bambini ha ricevuto un antimicrobico generale
- **25%** dei bambini ha ricevuto un farmaco del sistema respiratorio

Gruppo Anatomico Principale (ATC) <i>Main Anatomic Group (ATC)</i>	Assistiti <i>Treated children</i>		Prevalenza* <i>Prevalence</i>	Pezzi <i>Boxes</i>			Pezzi/assistiti <i>Boxes/treated children</i>
	N.	%		%	N.	%	
Antimicrobici generali per uso sistemico (J)	557.072	89,8	56,7	1.883.240	63,8	63,8	3,4
Sistema respiratorio (R)	245.017	39,5	24,9	599.244	20,3	84,1	2,4
Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali (H)	94.050	15,2	9,6	173.757	5,9	90,0	1,8
Sistema nervoso centrale (N)	7.378	1,2	0,8	105.879	3,6	93,5	14,4
Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)	32.396	5,2	3,3	69.286	2,3	95,9	2,1
Sangue ed organi emopoietici (B)	22.627	3,6	2,3	45.371	1,5	97,4	2,0
Sistema cardiovascolare (C)	6.479	1,0	0,7	25.587	0,9	98,3	3,9
Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti (P)	9.719	1,6	1,0	14.176	0,5	98,8	1,5
Sistema muscolo-scheletrico (M)	6.110	1,0	0,6	9.767	0,3	99,1	1,6
Organi di senso (S)	4.165	0,7	0,4	8.070	0,3	99,4	1,9
Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori (L)	863	0,1	0,1	7.072	0,2	99,6	8,2
Dermatologici (D)	3.581	0,6	0,4	6.135	0,2	99,8	1,7
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali (G)	2.400	0,4	0,2	4.896	0,1	100,0	2,0
Vari (V)	74	<0,05	<0,05	278	<0,05	100,0	3,8
Totale	622.222	100,0	99,9	2.959.759	100,0	100,0	4,8

Principio attivo Drug	Assistiti Treated children		Prevalenza Prevalence	Pezzi Boxes			Pezzi/assistiti Boxes/treated children
	N.	%		N.	%	% cum	
<u>amoxiclavulanico (P01CR02)<sup>A</sup></u>	212.764	34,3	21,7	429.787	14,6	14,6	2,0
<u>amoxicillina (P01CA04)</u>	141.696	22,8	14,4	265.588	9,0	23,6	1,9
<u>clodemetasone (R03BA01)</u>	140.016	22,6	14,3	195.329	6,6	30,2	1,4
<u>clofadolo (P01DA06)</u>	99.042	16,0	10,1	192.003	6,5	36,7	1,9
<u>claritromicina (P01FA09)</u>	112.932	18,2	11,5	167.480	5,7	42,4	1,5
<u>ceftriaxone (J01DA13)</u>	23.323	3,8	2,4	135.097	4,6	47,0	5,8
<u>azitromicina (P01FA10)</u>	88.329	14,2	9,0	132.580	4,5	51,4	1,5
<u>clometasone (H02AB01)</u>	84.188	13,6	8,6	132.085	4,5	55,9	1,6
<u>cefisima (P01DA23)</u>	75.742	12,2	7,7	116.552	3,9	59,9	1,5
<u>salbutamolo (R03AC02)</u>	80.773	13,0	8,2	116.156	3,9	63,8	1,4
<u>clotributen (J01DA39)</u>	62.120	10,0	6,3	97.995	3,3	67,1	1,6
<u>salbutamolo+altri antiasmatici (R03AK04)</u>	51.756	8,3	5,3	67.560	2,3	69,4	1,3
<u>cloticasone (R03BA05)</u>	30.627	4,9	3,1	53.605	1,8	71,2	1,8
<u>cludesonide (R03BA02)</u>	35.539	5,7	3,6	52.754	1,8	73,0	1,5
<u>clunisolide (R03BA03)</u>	40.778	6,6	4,2	52.188	1,8	74,8	1,3
<u>clidido valproico (N03AG01)</u>	2.896	0,5	0,3	43.465	1,5	76,3	15,0
<u>clofpodoxima (J01DA33)</u>	25.569	4,1	2,6	42.396	1,4	77,7	1,7
<u>cloftazidima (J01DA11)</u>	4.236	0,7	0,4	33.262	1,1	78,8	7,9
<u>clofuroxima (J01DA06)</u>	15.579	2,5	1,6	29.835	1,0	79,8	1,9
<u>clidovir (P05AB01)</u>	21.516	3,5	2,2	26.681	0,9	80,7	1,2
Altri	n.a.	n.a.	n.a.	570.560	19,3	100,0	n.a.
Totale (tota)	*		63,2	2.952.758	100,0	100,0	4,8

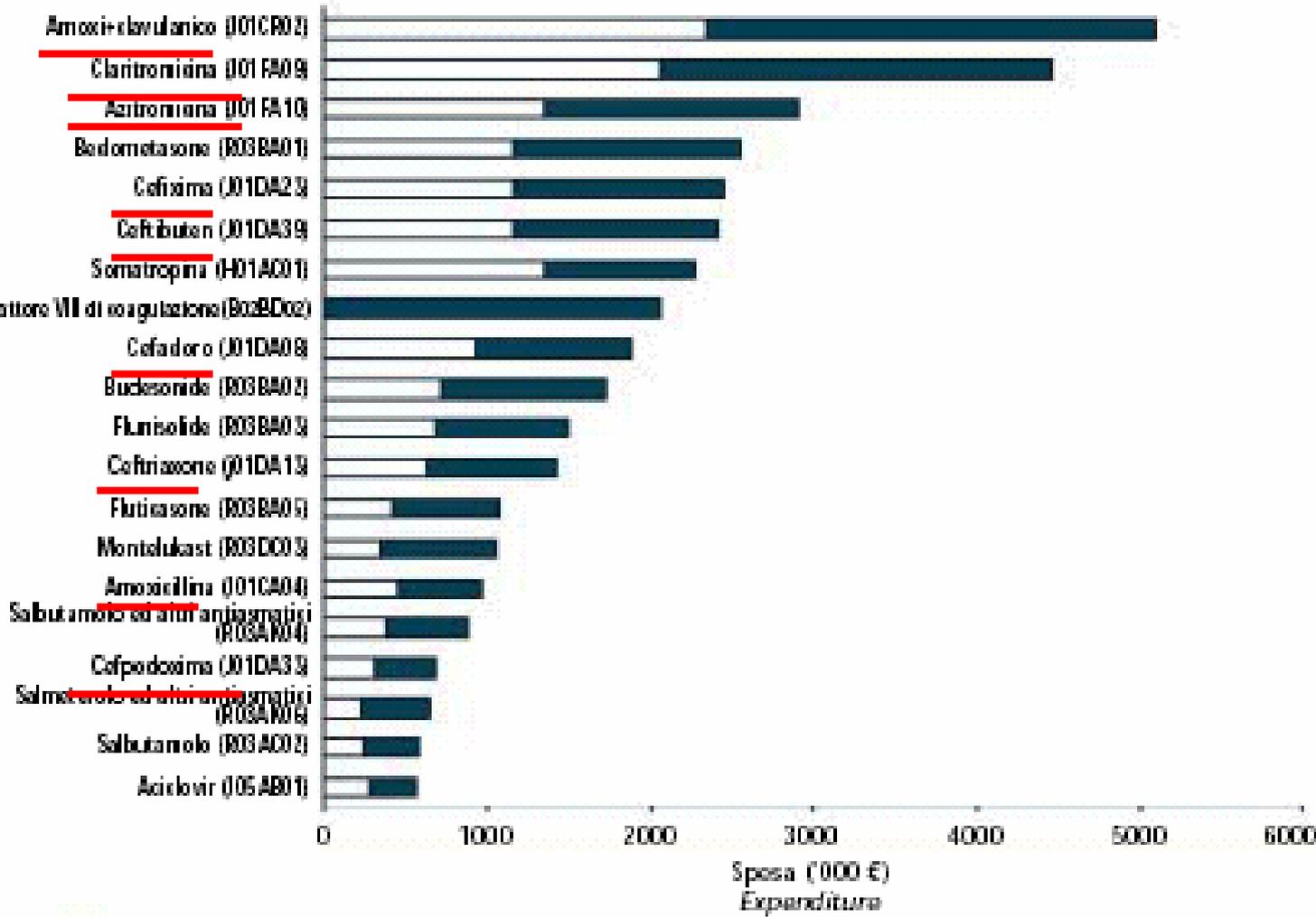
*Tra i primi  
20 principi  
attivi più  
prescritti,  
figurano*

*11  
antibiotici*

## ....In conclusione....

- ✓ è praticamente assente la penicillina, sia in forma orale (penicillina V) che parenterale, che per le faringiti e per alcune infezioni respiratorie potrebbe andar bene, almeno dai 6 anni in su
- ✓ è scomparso, rispetto ad alcuni anni fa, il cotrimoxazolo.
- ✓ l' eritromicina è in via di estinzione, essendo stata sostituita da azitromicina e claritromicina
- ✓ l' amoxicillina potrebbe quasi sempre essere utilizzata in luogo della amoxicillina+clavulanico
- ✓ le cefalosporine, l' azitromicina e la claritromicina, dovrebbero essere utilizzate per casi selezionati

# Distribuzione dei primi 20 principi attivi in ordine di spesa



Tra i 20 principi attivi più costosi figurano 9 antibiotici

# IMPATTO SULLA SPESA SANITARIA

Spesa totale farmaci in pediatria: 45 milioni €

Spesa media/assistito: 72 €

Maschi: 77 €; femmine: 66 €

80% della spesa è dovuto a 20 principi attivi

amoxicillina-clavulanico: 5.1 milioni € (11% spesa totale)

claritromicina: 4.5 milioni €

azitromicina: 2.9 milioni €

Claritromicina, azitromicina, cefacloro, ceftriaxone, cefixima e ceftibuten ed i 4 cortisonici inalatori più utilizzati rappresentano il 51% della spesa totale

# Considerazioni...

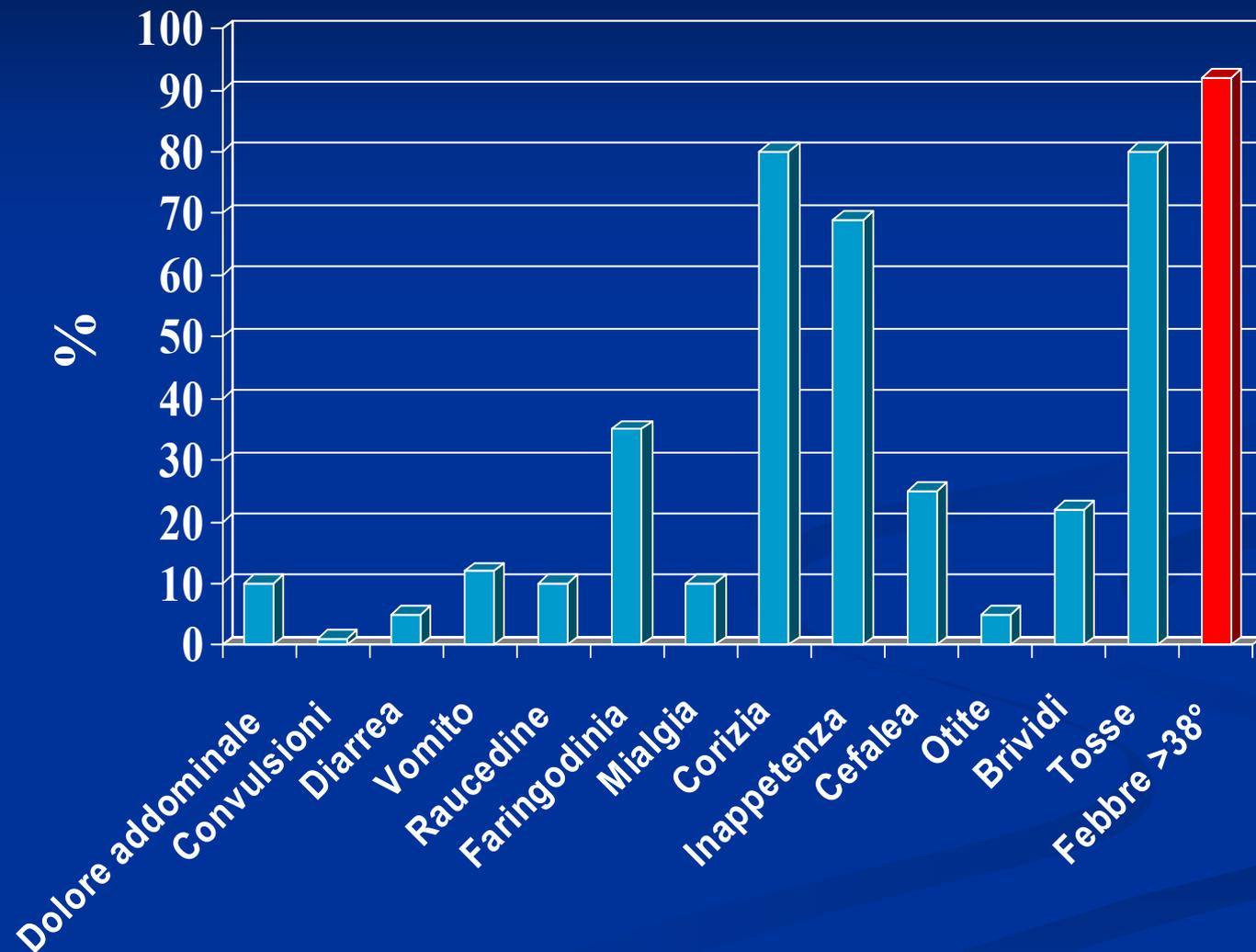
- I 20 principi attivi comprendono farmaci molto costosi; la maggior parte della spesa è dunque determinata da pochi farmaci di seconda scelta (macrolidi, cefalosporine) o *spesso impiegati in maniera inappropriata.*
- Se tra questi farmaci fosse stato prescritto quello meno costoso, la spesa totale sarebbe diminuita del 14%.
- Il consumo di farmaci è maggiore in Italia rispetto a nazioni di standard socio-culturale simile.

# Infezioni respiratorie acute in pediatria: uno studio prospettico \*

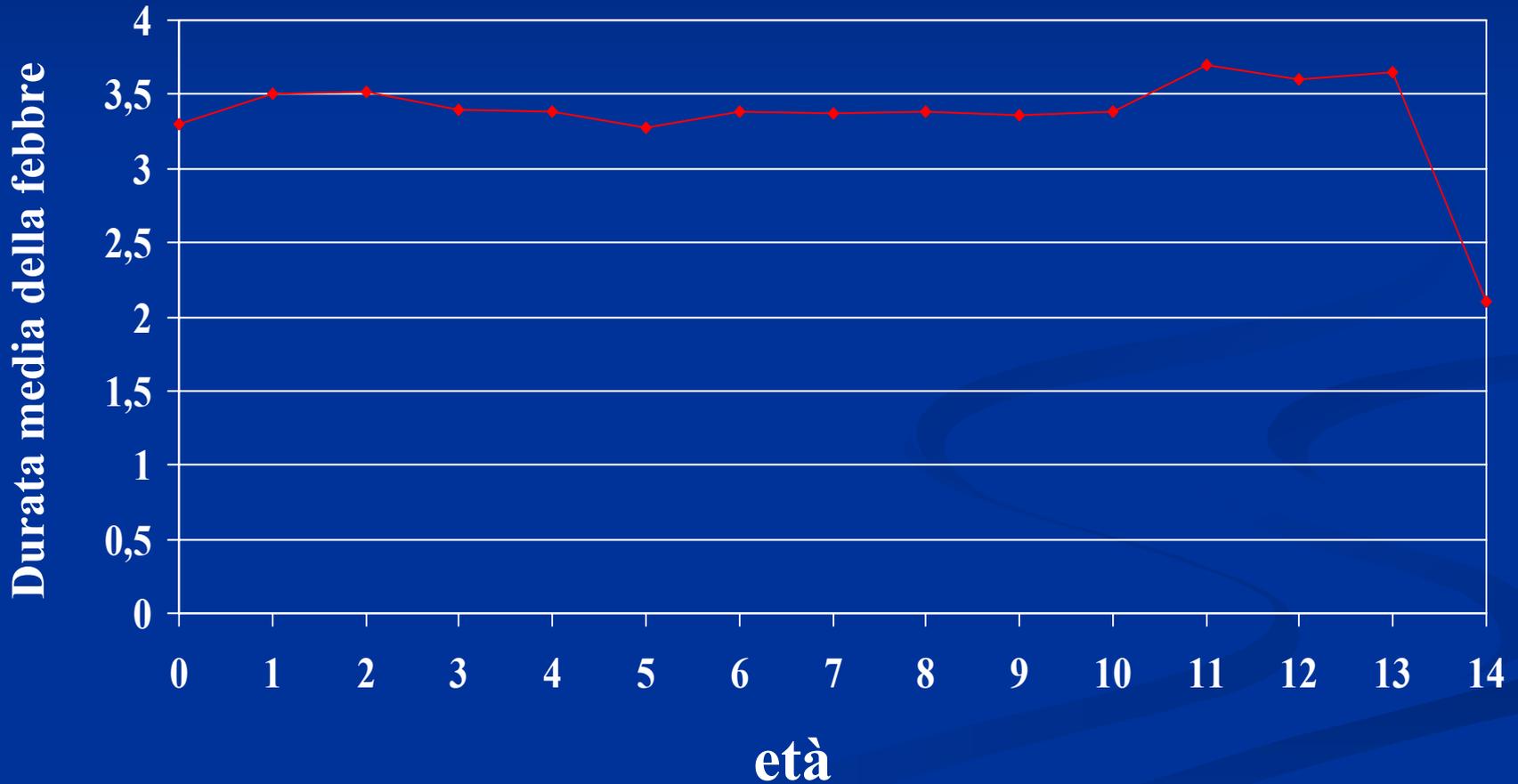
- 17 PLS (Veneto)
- Popolazione: bambini visitati in ambulatorio e a domicilio per IRAf (nov. '99 → mar. '00)
- n. bambini: 4135 → 4017 arruolati in studio prospettico
- 4.2% patologia di base (1.6% asma)

\* Giaquinto C, Cantarutti L et al.

# Sintomatologia presente al momento dell'arruolamento

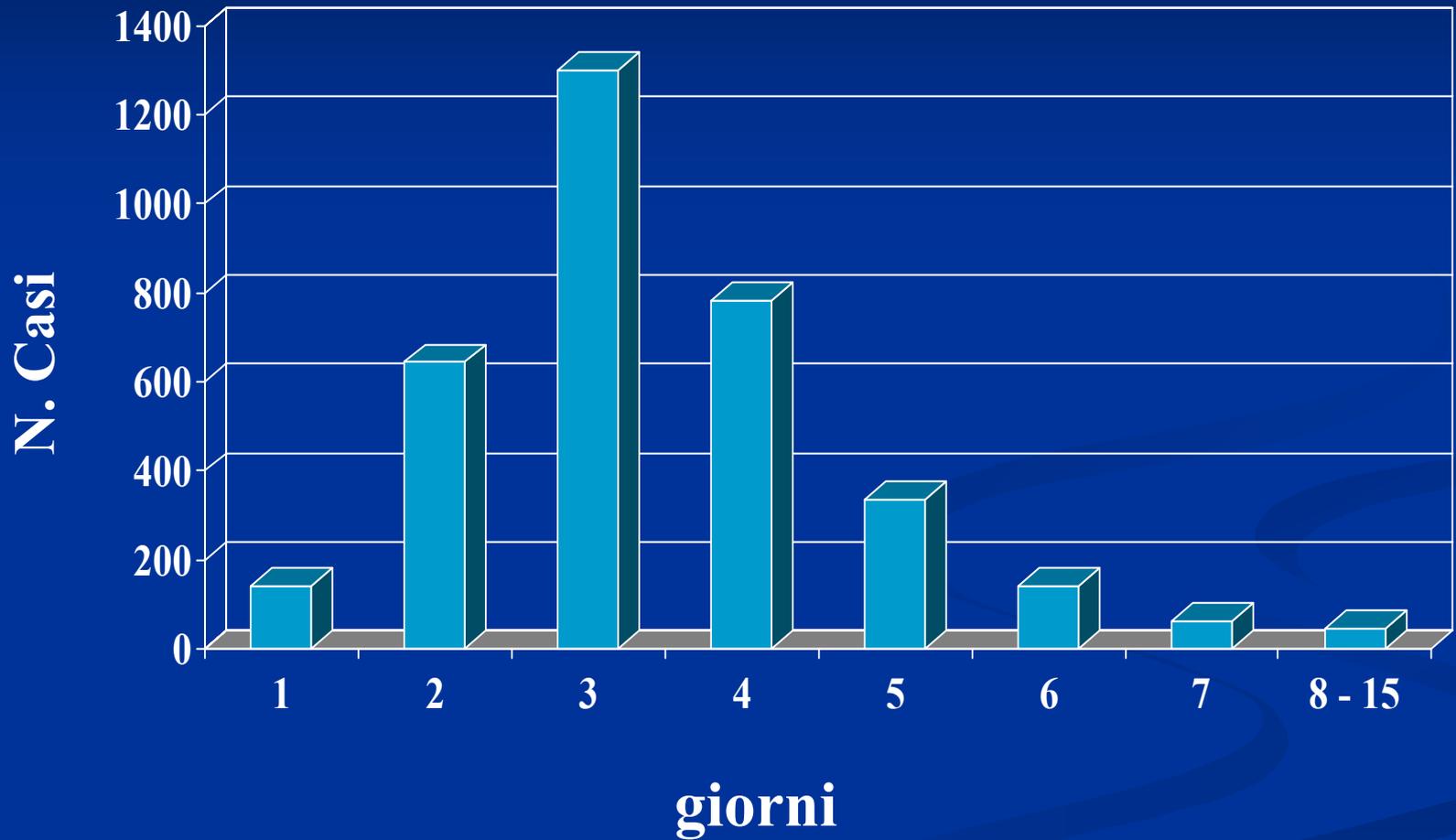


# Durata media (giorni) della febbre per età



$p > 0.05$

# Durata della febbre



# Antibiotici prescritti durante l'episodio di IRAf (n trattati:1053=32%)

Tipo antibiotico	Prima scelta	%
Penicilline ad ampio spettro	543	51,6
Penicilline sensibili a $\beta$ -lattamasi	25	2,4
Penicilline resistenti a $\beta$ -lattamasi	116	11,0
Macrolidi	129	12,3
Cefalosporine	234	22,2
Sulfamidici	6	0,5
<b>Totale</b>	<b>1053</b>	<b>100</b>

L'85,5% dei bambini hanno ricevuto la prescrizione al momento della diagnosi (arruolamento nello studio), mentre il 5,6% dei bambini dopo 3 giorni dall'inizio dell'IRAf.

# CAPIRE LA CULTURA DELLA PRESCRIZIONE

## PAZIENTE

- “mi aspetto di ricevere antibiotici”
- “sto male e devo avere antibiotici per via parenterale”
- “devo guarire in fretta e quindi voglio gli antibiotici”

## PEDIATRA

- “esiste il rischio di un’eziologia batterica”
- “costa meno la terapia antibiotica che le indagini”
- “il tempo per le indagini microbiologiche è eccessivo”
- “non voglio che il paziente mi chiami ogni giorno”
- “non voglio perdere la fiducia del paziente”

# Ruolo del setting operativo del pediatra nella gestione delle infezioni respiratorie

PLS	Ospedale
<ul style="list-style-type: none"><li>- Procedure diagnostiche invasive</li><li>- “Rischio” della non prescrizione</li><li>- Treat without testing</li><li>- difficoltà di follow up</li></ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Terapia antibiotica</li><li>&lt; Indagini</li><li>&lt; Costi</li><li>&gt; Resistenze</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Non conoscenza del bambino</li><li>- Disponibilità dei test</li><li>- Adozione del test and treat</li><li>- Facilità di monitoraggio</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Uso delle indagini</li><li>&lt; Antibiotici</li><li>&gt; Costi</li><li>&lt; Resistenze</li></ul>

# Determinanti per la prescrizione empirica di antibiotici

1. Incertezza dell'eziologia virale o batterica
2. Prevenzione di complicanze
3. Pressione ambientale e socioculturale
4. Motivi "legali"
5. Aspettative dei genitori
6. Formazione del medico
7. Cultura dei genitori

# Determinants of drug prescriptions in Italian ambulatory setting

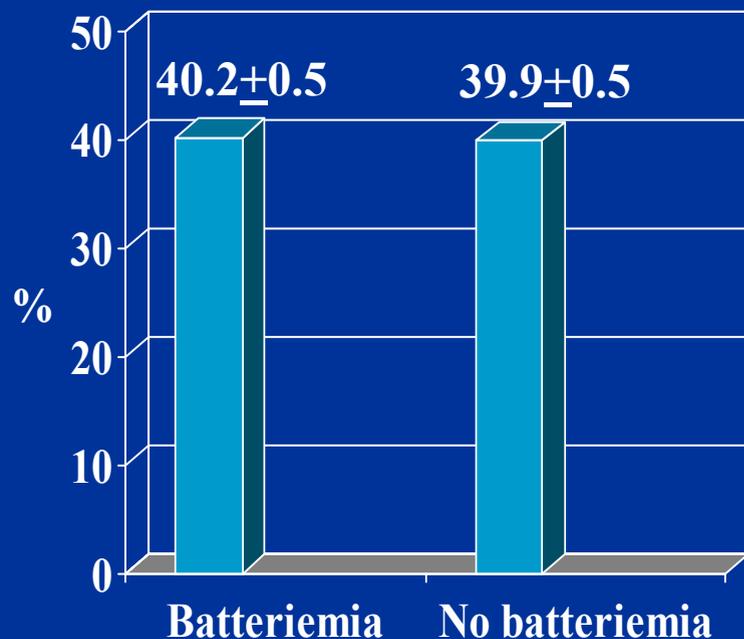
- 4300 questionnaires, 2125 visits (792 URTI)
- Drugs prescription: 83%
- Antibiotics 40,4%
  
- 84.4% parents of children with URTI expecting a drug prescription
- RR for antibiotic prescription associated parent expectation: 3.6 (STRONGEST DETERMINANT OF PRESCRIPTION)
- **77% of pediatricians judged themselves as NOT being influenced by parent's expectations**

# Strategie per la razionalizzazione dell'uso degli antibiotici

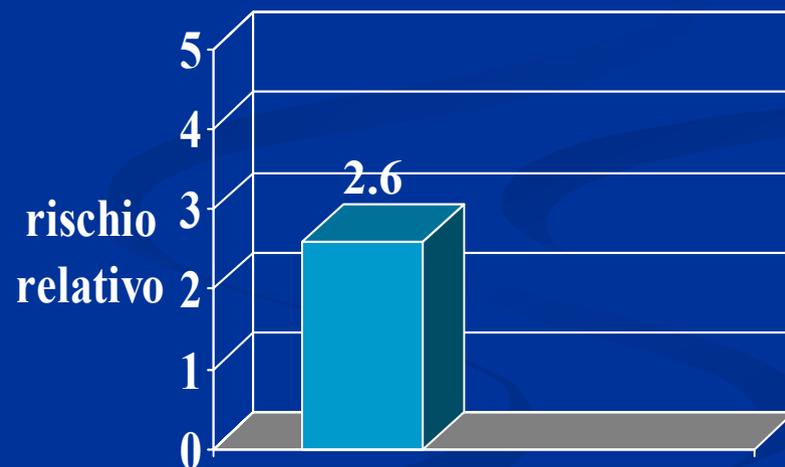
- Utilizzo di score clinico
- Utilizzo di indagini di screening
- Uso giudizioso degli antibiotici (CDC/AAP)
- Applicazione di linee guida
- Uso ritardato degli antibiotici
- Prescrizione di farmaci generici

# Utilizzo di criteri clinici: Associazione tra febbre e infezioni batteriche

### Febbre e batteriemia



### Rischio relativo di batteriemia in bambini con TC > 40°C



# Utilizzo di indagini: QUIKREAD® CRP



# ROUTINE LABORATORY ASSAY *vs* BEDSIDE RAPID TEST FOR THE DETERMINATION OF CRP

	<b>ROUTINE LABORATORY ASSAY</b>	<b>BEDSIDE RAPID TEST</b>	<i>P</i>
<b>MEDIAN VALUES mg/L (range)</b>	34,715 (<5 - 275)	33,265 (<8 - >160)	0,779
<b>&lt; 20 mg/L (%)</b>	93 (58,9)	86 (54,4)	0,495
<b>20-70 mg/L (%)</b>	44 (27,8)	52 (32,9)	0,391
<b>&gt; 70 mg/L (%)</b>	21 (13,3)	20 (12,7)	1,000

# QUIKREAD® CRP - CONCLUSIONI

- ⇒ **SPECIFICITA', SENSIBILITA' E VALORE PREDITTIVO** SONO RISULTATI SIMILI TRA IL TEST RAPIDO E LA METODICA DI LABORATORIO PER IL DOSAGGIO DELLA PCR
- ⇒ IL TEST RAPIDO PER LA DETERMINAZIONE DELLA PCR FORNISCE UN **DATO ATTENDIBILE** NEI **PAZIENTI CON SOSPETTA INFEZIONE BATTERICA**
- ⇒ L'IMPIEGO DEL TEST RAPIDO POTREBBE ESSERE UTILE AL PEDIATRA NELLA DECISIONE TERAPEUTICA, AL FINE DI **LIMITARE L'USO INAPPROPRIATO DI ANTIBIOTICI**

# USO GIUDIZIOSO DEGLI ANTIBIOTICI

CDC-AAP, 1998,  
mod

Malattia	Criteri
<b>Raffreddore</b>	Non dare antibiotici Antibiotici se rinite mucopurulenta > 10-14 gg.
<b>Otite media</b>	Distinguere OMA e OME OME: non richiede antibiotici OMA: antibiotici per 5-7 gg ( <u>se &lt; 6mesi o grave</u> ). Se OME dopo OMA: non antibiotici No profilassi se <3distinti episodi in 6 mesi
<b>Sinusite</b>	La diagnosi richiede sintomi >10-14 gg senza miglioramento. Spesso il raffreddore si associa a opacamento dei seni Utilizzare antibiotici mirati
<b>Faringite</b>	Diagnosi basata su reperti clinici e microbiologici No terapia senza isolamento di batteri La penicillina resta di 1 <sup>a</sup> scelta per Streptococco A

# OTITE MEDIA ACUTA: Antibiotico vs. attesa e follow up

Age	Certain Diagnosis	Uncertain Diagnosis
<6 mo	Antibacterial therapy	Antibacterial therapy
6 mo to 2 y	Antibacterial therapy	Antibacterial therapy if severe illness; observation option if not severe illness
2 y	Antibacterial therapy if severe illness; observation option if non-severe illness	Observation option

# Antibiotics for Upper Respiratory Tract Infections: An Overview of Cochrane Reviews, 2005

- NON raccomandati come 1° step terapeutico
- Efficaci nell'otite media acuta, ma il NNT è di circa 17.  
Consigliata una prescrizione ritardata.
- Non necessari per la faringite in aree dove la febbre reumatica e la glomerulonefrite sono rare.
- NON efficaci per il comune raffreddore.
- Efficaci nella rinite purulenta >10-14 gg con NNT 6-8.
- Efficaci nella sinusite acuta mascellare (diagnosticata con RX),  
NNT di circa 6. Non raccomandati nei casi non gravi .

# ANTIBIOTICI: ATTEGGIAMENTO DEL PEDIATRA 1

## INFEZIONI DEL

### TRATTO RESPIRATORIO SUPERIORE (URI):

- **1997:** principi per l'uso giudizioso degli antibiotici nelle URI.
- **1998:** % di prescrizioni significativamente piu' bassa rispetto al 1995.
- Tuttavia, ancora il **34%** dei pediatri intervistati prescriveva antibiotici per rinorrea purulenta < 10 giorni.

# ANTIBIOTICI: ATTEGGIAMENTO DEL PEDIATRA 2

## 1111 PZ PEDIATRICI CON URI:

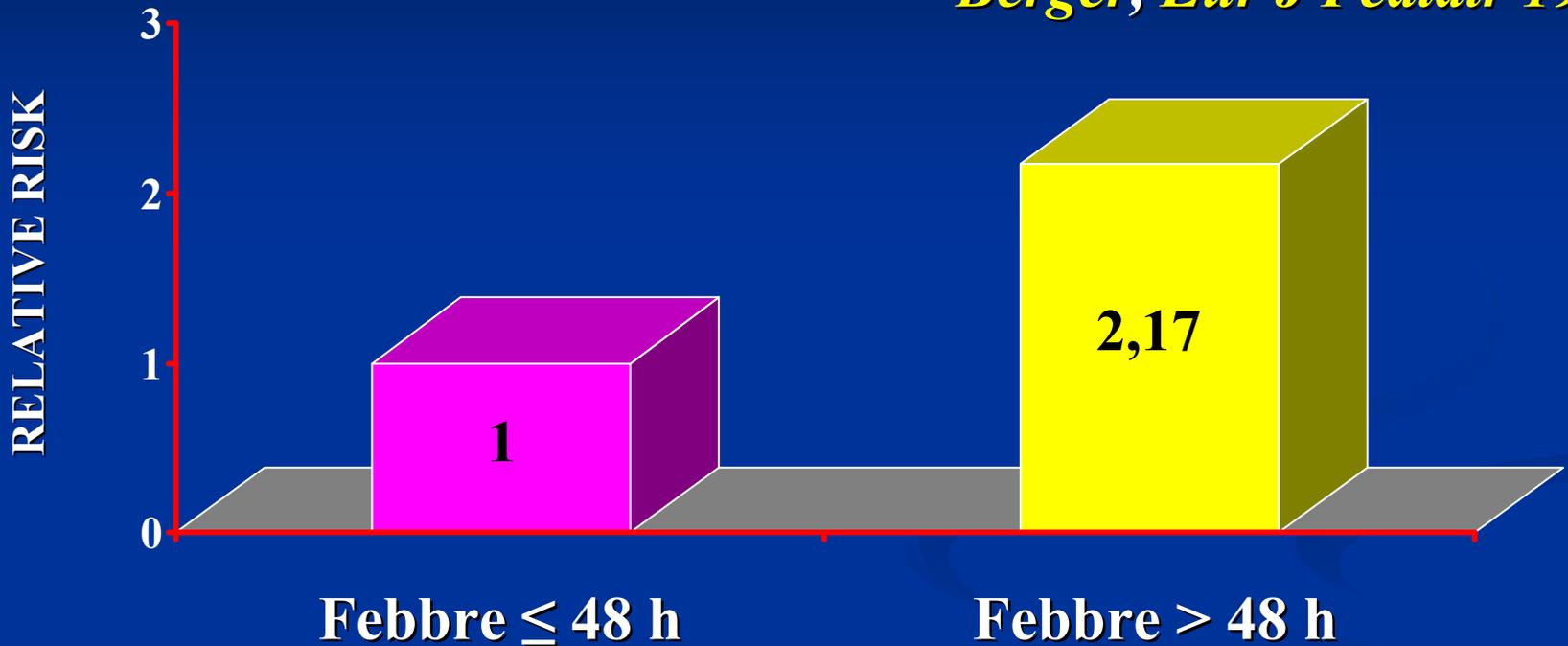
- **Diagnosi:** 56.2% faringotonsillite, 18.1% otite media.
- **Prescrizioni:** 98.5% riceveva antibiotici di cui: 34.3% penicilline, 38% cefalosporine, 26% macrolidi.
- **Durata della terapia:** 8 giorni in piu' dell'80%.
- **Informazioni mediche:** case farmaceutiche nel 36%, congressi nel 27.3%.

# URTI: ATTESA vs ANTIBIOTICO-TERAPIA

- Una metanalisi di 7 trials mostra che la maggior parte dei sintomi ai giorni gg +1 e gg +7 non differiscono significativamente nel gruppo dei pazienti trattati immediatamente con antibiotico rispetto ai gruppi di pz in cui l'uso di antibiotico viene rinviato.
- I modesti benefici derivanti dall'uso immediato degli antibiotici devono essere valutati rispetto alle possibili reazioni avverse e agli effetti collaterali.

# CRITERIO DEL 3° GIORNO

*Berger, Eur J Pediatr 1996*



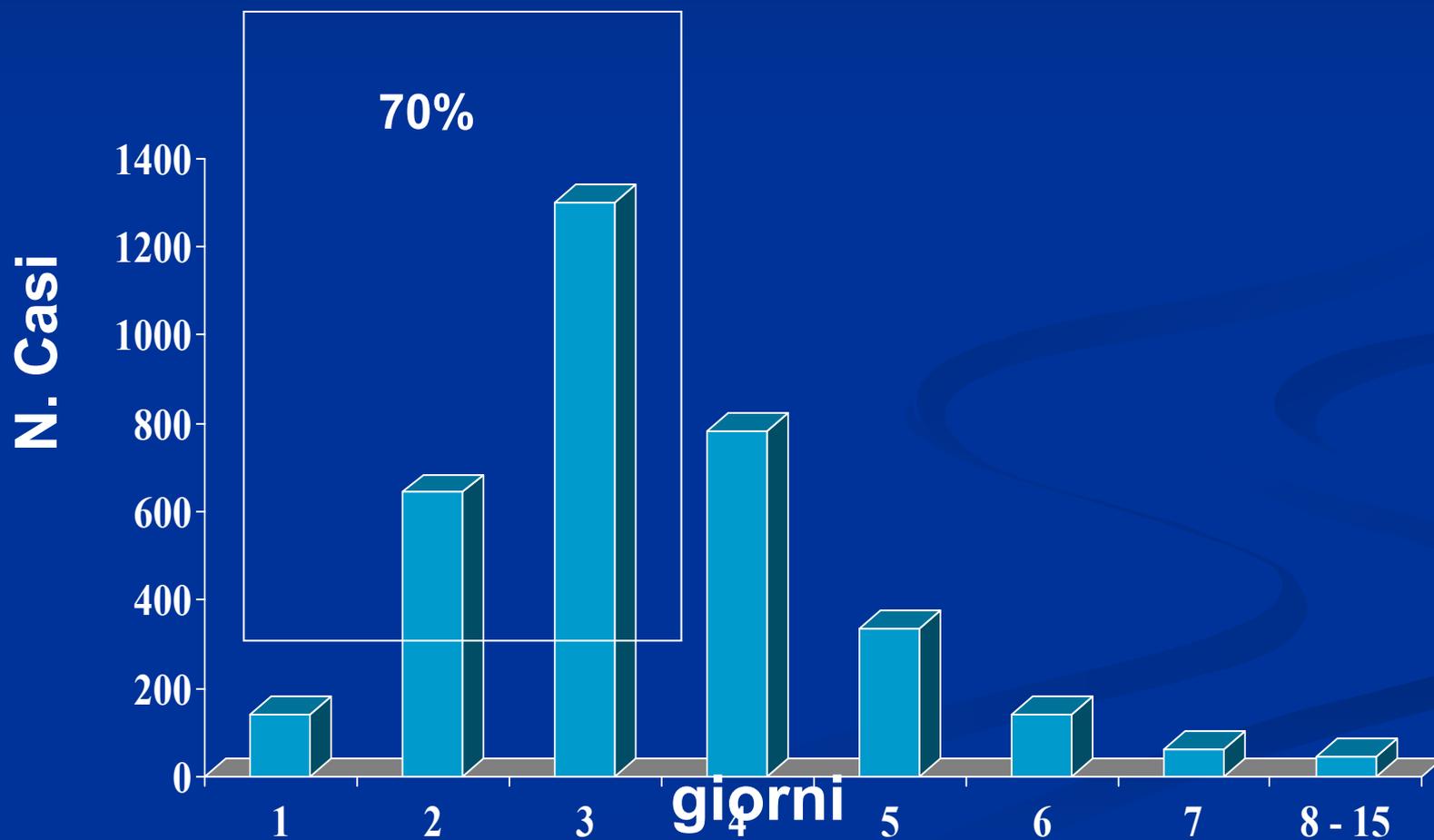
**criterio non EBM adottato nella pratica quotidiana da molti pediatri per la gestione del lattante febbrile low-risk**

# Durata della febbre nelle infezioni virali e batteriche

fattori	Batterica (n=30)	Virale (n=30)	
Durata dei sintomi (giorni)	4.6	3.3	p = ns
Durata della febbre (giorni)	2.9	2.6	p = ns

*Nohynek H, Pediatr Infect Dis J 1995*

# Prescrizione della terapia antibiotica a partire dal 3° giorno (72 ore totali) dall'inizio della febbre



# Prescrizioni di antibiotici per URTI in figli di operatori sanitari : odds ratio

- Figli di medici: 0,5
- Figli di farmacisti: 0,69
- Figli di infermiere: 1,0
  
- **Conclusione:** una maggiore cultura del genitore riduce l'uso non necessario di antibiotici

Huang et al, Pediatrics 2005; 116: 826

# Prescrizioni di antibiotici per URTI in relazione alla cultura del prescrittore

- Staff di ospedale universitario: 32%
- Staff di ospedale cittadino: 39%
- Specializzandi/interni: 19%
  
- Conclusioni: l'overprescrizione è legata alle caratteristiche del prescrittore
- La minore prescrizione dei “resident” potrebbe essere legata alla minore pressione legale o alla migliore conoscenza di linee guida

# Impact of a Waiting Room Videotape Message on Parent Attitudes Toward Pediatric Antibiotic Use

*Wheeler, Pediatrics 2001*

Proiezione continua di un video sull'uso giudizioso degli antibiotici (secondo l'AAP) nelle sale d'attesa di 5 PdF americani (Arkansas)



730 genitori rispondono ad un questionario prima e dopo 36 mesi



↓ inclinazione a richiedere antibiotici al pediatra

***No significant change in antibiotic prescribing by physicians was seen***

# Antibiotics and shared decision-making in primary care

*Butler, JAC 2001*

## PATERNALISTIC MODEL

Decisioni prese esclusivamente dal medico

## INFORMED MODEL

Decisioni prese esclusivamente dal paziente

## SHARED DECISION-MAKING MODEL

Scambio bidirezionale di informazioni (“meeting between experts”)

Decisioni prese di comune accordo

*“If the problems of over-prescribing antibiotics are as serious as some suggest, then investing the time necessary for effective shared decision-making may be worthwhile”*

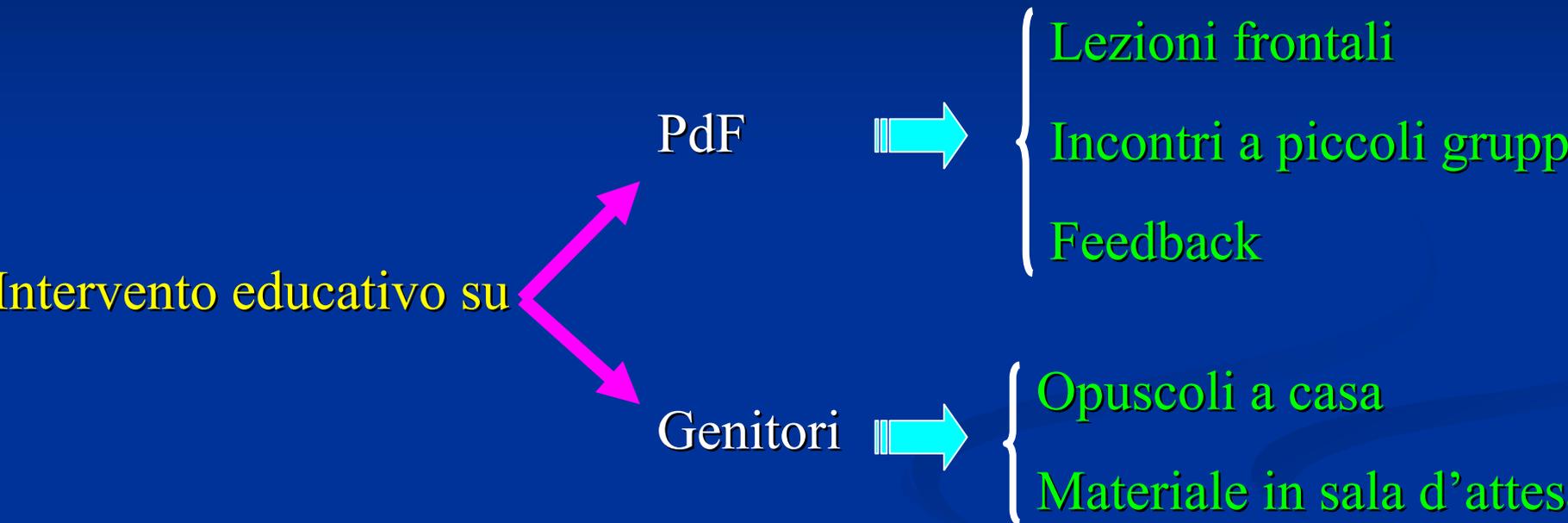
# Does it really take longer not to prescribe antibiotics for viral respiratory infections ?

- 2739 visits:
- 39% antibiotics prescriptions
- Time for visit WITH AB: 13,6 minutes
- Time for visit WITHOUT AB: 13,3 minutes

Hare et al, Ambul Pediatr: 2006; 6:152-6

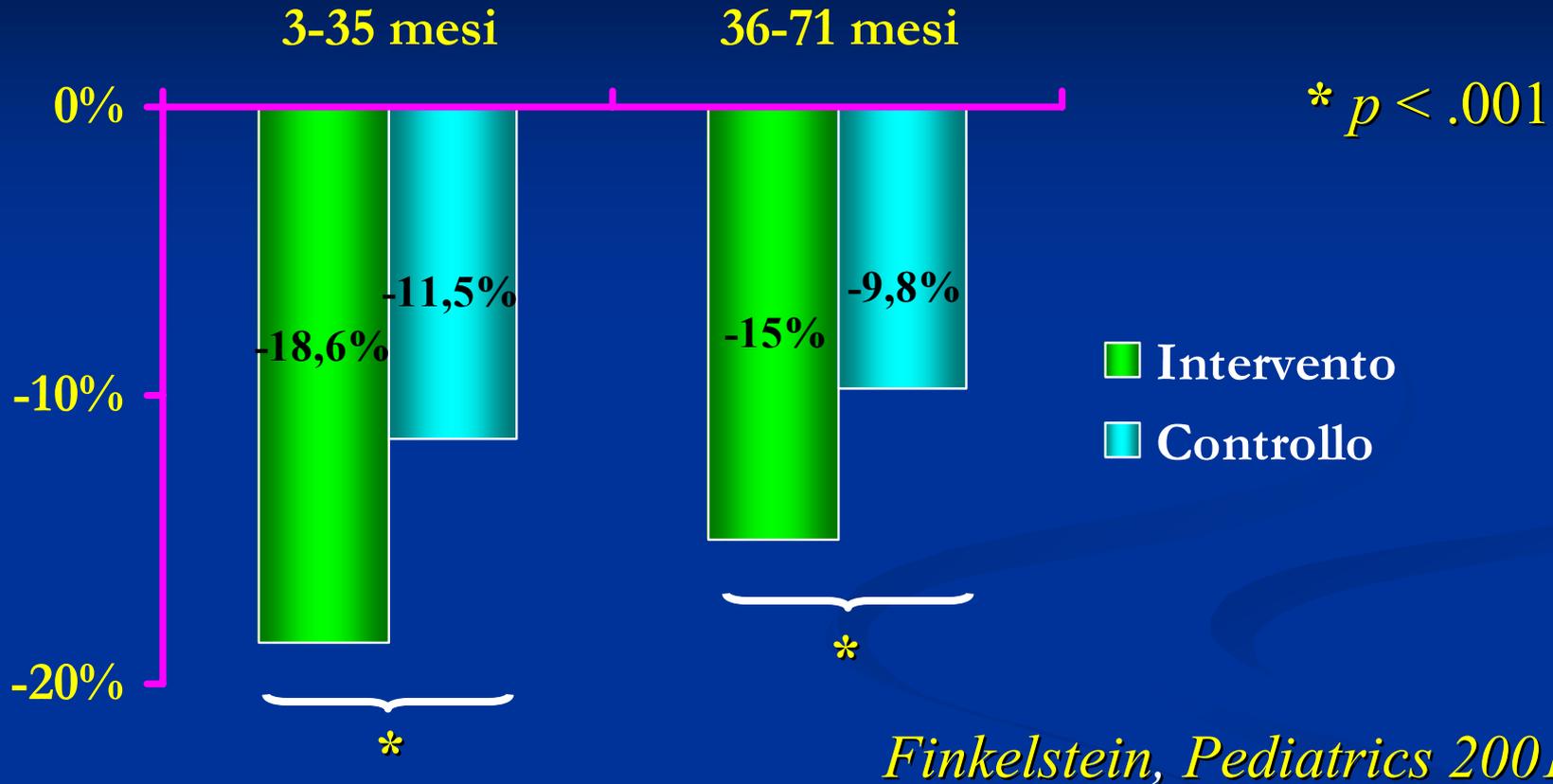
# Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices

*Finkelstein, Pediatrics 2001*



Arruolati 12 PdF (6 nel gruppo intervento) ed i loro pazienti di età compresa tra 3 e 71 mesi

# Riduzione prescrizioni antibiotici



Risultati confermati anche da studi successivi

*Welschen, BMJ 2004*

# QUALI ALTRE POSSIBILI STRATEGIE?

## ❖ Vaccinazioni di massa (influenza, pneumococco)

La vaccinazione di massa anti-pneumococco consente ↓  
uso di antibiotici in lattanti con FUO nei Paesi dove l'*H. influenzae* è stato eradicato

*Schrag, Clin Microbiol Rev 2000*

# Can the health care system buy better antibiotic prescribing behaviour?

*Levine, CMAJ 1999*

In Canada i medici privati prescrivono più antibiotici di quelli di base

*“... we need to know if the rate of antibiotic prescribing declines among physicians who have moved from fee-for-service to salaried payment programs.*

*This information would be helpful in evaluating the role of payment method in determining prescribing behaviour”*

# Strategie SIPPS (?) per la riduzione del consumo di farmaci

- Diminuzione del 10% della spesa per farmaci in un anno, dopo un accordo con incentivazione con la ASL
- **PRO e MA**

Sinergie tra “datore di lavoro” e PdF

Legame con la formazione

**MA**

Necessità di

- Benchmark oggettivi (casi e controlli)
- Applicazione di protocolli di intervento
- Validazione di comportamenti: applicazione di interventi di  
RICERCA SCIENTIFICA

# Strategies for promoting judicious use of antibiotic by doctors and patients

*Belongia, BMJ*

## Intervention strategies for judicious antibiotic use and approaches to enhance effectiveness of such strategies

Strategy	Approaches to enhance effectiveness
<i>Clinical practice guidelines</i>	Develop with local input; promote actively
<i>Peer (or small group) education</i>	Recruit respected source as educator; clearly communicate objectives; encourage discussion and tailor to local practice; distribute supportive materials; repeat and reinforce messages
<i>Feedback</i>	Develop with local input; provide peer comparison or compare with standard or indicator
<i>Direct mailing of information</i>	Use as a component of a multifaceted programme; obtain support of opinion leaders and professional societies
<i>Lectures and continuing medical education</i>	Use as a component of a multifaceted programme; obtain support of opinion leaders and professional societies
<i>Education of patients and the public</i>	Deliver in varied settings using various media; avoid clutter—use a few consistent clear messages; develop local partnerships

***“... multifaceted interventions tend to be more effective than single interventions”***

# CONCLUSIONI

- Il consumo di farmaci e' eccessivo, nonostante (proprio per? ) l'eccesso di offerta medica. Il livello di salute del bambino italiano che deriva da atti medici dovrebbe essere tra i primi al mondo
- La prescrizione eccessiva di antibiotici e' legata alle pressioni dei genitori e -inversamente- al livello culturale di questi.
- La prescrizione di farmaci migliora con il livello di informazione del medico
- Il criterio del "4° giorno" potrebbe tagliare sostanzialmente l'uso non necessario di antibiotici
- Programmi "premiati possono essere efficaci, ma devono essere associati a validazioni con metodologie di ricerca e controllati da terzi e da benchmark prefissati