

Pillole di buona pratica clinica

Quesito Le resistenze agli antibiotici sono un problema sempre più grave. La frequenza di consumo, in lieve calo in Europa, in Italia aumenta. Le campagne informative AIFA e di alcune Regioni ("con i virus non servono antibiotici, farne uso responsabile, solo su prescrizione medica...") funzioneranno?

n.134-135/2016

Fonte (F1). Special Eurobarometer 445. Antimicrobial Resistance. Report. June 2016.

F2. Gulliford M et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study ... *BMJ* 2016;354:i3410.



Appare chiaro che il problema dell'abuso di antibiotici non chiama in causa il "fai da te", ma i sanitari. In **Italia** il **94% li ha ricevuti dal medico**.

Perché ha ricevuto antibiotici?

Soprattutto per motivi per cui gli antibiotici **non** sono indicati (Tab. 2).

Le organizzazioni sanitarie internazionali lanciano messaggi sempre più allarmati sull'aumento delle resistenze agli antibiotici. Non si sviluppano nuove molecole, **si diffondono ceppi multiresistenti**, aumentano le **vittime**, con **proiezioni catastrofiche**. L'UE conta ogni anno 4 milioni di infezioni da batteri antibioticoresistenti con 37.000 morti, secondo l'European Centre for Disease Prevention and Control, e ha lanciato un Piano d'Azione 2011-2016 contro le resistenze. Qual è ora il quadro?

F1. Eurobarometro su antibiotici e resistenze

Il sondaggio 2016 promosso dalla Commissione Europea mostra che, dopo un calo tra 2009 e 2013 (dal 40 al 35%), nel 2016 il **34%** degli europei dichiara di aver assunto antibiotici orali negli ultimi 12 mesi. Questo minimo calo non riguarda l'**Italia**, che invece aumenta (**43%**, **+7%** dal 2013). Peggio di noi sono solo **Malta** e **Spagna**, all'estremo opposto stanno **Svezia** e **Olanda** (**18%** e **20%**).

Cittadini con meno istruzione, disoccupati, con difficoltà economiche assumono più antibiotici.

Da chi ricevono antibiotici?

Nel 93% dei casi da un medico (Tab. 1), nel 4% da un farmacista senza ricetta, solo nel 2% da avanzi di usi precedenti.

Tab. 1 – Domanda: da chi ha ricevuto l'ultimo ciclo di antibiotici che ha usato (media UE)? F1

		(nel 2013)
Da un medico (prescritto o consegnato direttamente)	93%	(95%)
Da una farmacia senza prescrizione	4%	(3%)
Avanzo di un ciclo precedente	2%	(2%)
Da altro, senza prescrizione	1%	(-)

Tab. 2 – Domanda: per quale ragione ha preso gli ultimi antibiotici usati? F1

Bronchite o tosse	27%	[Ital. 43%]
Influenza	16%	[" 20%]
Febbre	11%	[" 21%]
Raffreddore	11%	[" 6%]
Mal di gola	14%	[" 21%]
Infezione urinaria	10%	[" 13%]
Polmonite	6%	[" 4%]
.....

N.B. In Svezia il (già basso) consumo di antibiotici si verifica solo nell'1% dei casi per influenza o raffreddore, e nel 5% per bronchite; prevalgono usi più appropriati: polmonite 9%, infezioni di ferite...

Conoscenze sugli antibiotici

Il sondaggio poneva quattro quesiti sugli antibiotici:

- 1) uccidono i virus (Falso)
- 2) sono efficaci contro raffreddore e influenza (Falso)
- 3) il loro uso inutile li rende inefficaci (Vero)
- 4) assumerli spesso ha effetti avversi, come diarrea

Tab. 3 – Percentuale di risposte errate ai quesiti F1

Non sa che:	Europa	Italia*	Svezia
gli antibiotici non uccidono i virus	57%	72%	28%
non servono per raffreddore e influenza	44%	51%	21%
l'abuso li rende inefficaci	17%	42%	2%
l'abuso comporta effetti avversi	34%	44%	45%**

* su 28 paesi, l'Italia ha il minor numero di risposte corrette: 1,9 su 4 (contro 3-3,1 in Svezia, Olanda, Finlandia).

** la lacuna non è grave, perché in Svezia non ne abusano!

Risposta No, è improbabile. I messaggi risultano astratti e deboli. Andrebbe chiarito: cosa guadagnano l'assistito e i suoi cari limitando gli antibiotici; quando non servono (batteriosi asintomatica, raffreddore, influenza, bronchite, sapendo screenare la polmonite); in quale minoranza di casi di sinusite, otite, cistite è meglio usarli.

Si ringrazia



Regione Lombardia

(Vero, benché riduttivo!)

Solo il 15% degli Italiani (minimo UE) ricorda di aver ricevuto nell'ultimo anno consigli di non assumere antibiotici senza motivo, es. per raffreddore o influenza. La media UE è il 33% e il **51-66% di Svedesi e Finlandesi**.

Il 10%~ degli italiani ha ricevuto tale messaggio da un medico; lo stesso è accaduto al 25% dei Finlandesi, che però nel 25% dei casi lo hanno anche letto sui giornali, e quasi nel 20%~ dalla TV.

Un terzo degli intervistati dichiara che l'informazione è stata efficace per modificare le sue convinzioni sugli antibiotici: peccato che l'informazione possa essere scorretta, poiché il 10% degli italiani dichiara di aver assunto antibiotici per l'influenza a seguito di tale informazione!

Il bisogno informativo è comunque avvertito: più Italiani della media europea vorrebbero ricevere maggior informazione sulle condizioni mediche che richiedono antibiotici (31%), sulle resistenze (26%), su come usare gli antibiotici o sulla loro prescrizione (33+20%). Le fonti più affidabili per gli italiani sono: medici (77%), ospedali (19%) e farmacie (valore minimo in Europa: 22%).

Purtroppo solo l'8% degli italiani considera prioritario il "livello individuale o familiare" per affrontare le antibioticoresistenze. Ciò può far sottovalutare quanto ciascuno può mettere in atto per prevenire e curare infezioni frequenti e banali.

Quali approcci evidence based per le infezioni più comuni?

Le più comuni infezioni respiratorie sono raffreddore, influenza e sindromi influenzali, tosse/bronchite.

Sono tipicamente causate da virus e **non richiedono antibiotici**; anche nella minoranza di casi in cui non sono dovute a virus in genere si autolimitano e guariscono senza terapie specifiche ^{1,2}.

Ciò vale anche per mal di gola, otite e sinusite, in cui gli antibiotici possono essere indicati in una minoranza di casi ^(a), ma con vantaggi spesso trascurabili ³ ed effetti avversi frequenti ⁴.

Le più qualificate linee guida ¹ raccomandano di **non usare antibiotici** (se il paziente non ha una condizione grave ed è già educato ad attuare una vigile attesa, come in paesi del Nord Europa), o di usare la **prescrizione differita**.

Prescrizione differita. Il paziente riceve una prescrizione, con invito a ritirare/usare il farmaco solo se



peggiora, o se non dà segno di migliorare entro tempi definiti (anche ricontattando prima il medico): **2-3 giorni per l'otite media acuta, più lunghi per altre infezioni:** v. nota ^(b).

Una revisione sistematica ⁵ di studi randomizzati controllati (RCT) ha dimostrato che la prescrizione differita (anziché immediata) riduce l'uso di antibiotici di:

- ~50% nelle riniti purulente
- 23% nella tosse acuta ^(b)
- ~3 volte nell'otite media
- fino 4 volte nel mal di gola, e si riduce la dannosa credenza che si guarisce solo con antibiotici.

Se si usano antibiotici, quali?

Nella minoranza di casi in cui le infezioni delle alte vie respiratorie sono batteriche, si tratta spesso di streptococcus (S) *pneumoniae* o *S. piogenes* ¹¹. Se si ricorre ad antibiotici, la 1^a scelta è **amoxicillina**: in due dosi al giorno cura la faringotonsillite da piogenes, e a dose standard (da 1,5 a 3 g nell'adulto) in tre somministrazioni x 6 giorni cura otiti da *S. pneumoniae*. Aggiungere **acido clavulanico** per queste infezioni non serve e aumenta gli effetti avversi ¹¹.

Macrolidi e fluorochinoloni hanno più resistenze e/o più effetti avversi, talora gravi e non sono appropriati (Rapporto OsMed 2015).

La prescrizione *difensiva* di antibiotici può nascere dal timore di possibili serie complicanze. Lo studio F2 le ha quantificate.

F2. Meno antibiotici: quali rischi?

Un enorme studio di coorte nel Regno Unito ha seguito per 10 anni medici e assistiti per 45 milioni di persone/anno di osservazione. Le *general practices* sono state divise in quattro gruppi (quartili) in base alle consultazioni per tipiche infezioni respiratorie con prescrizioni antibiotiche, da alte a basse. Ha così

Tab. 4 – N. eventi attesi in 10 anni in *practice* ad alta prescrizione di antibiotici con 7.000 assistiti ^{F2}, e in uno scenario con meno prescrizioni

	n. atteso su 7.000 pazienti per 10 anni	Cambiamenti con 10% di riduzione assoluta di consultazioni con prescrizione antibiotica
n. di consultazioni per IVR*	20.300	0
Prescrizioni antibiotiche x IVR	13.195 [•]	-2.030 [#]
n. di primi episodi:		
polmonite	83	+11
ascesso peritonsillare	9	+0,9
mastoidite	2	0
empiema	3	0
meningite batterica	2	0
ascesso intracranico	<1	0

Ma se, nel dubbio, **mi organizzo** e misuro la PCR...



* Infezioni Vie Respiratorie • con tassi di consultazione medi # stessi tassi di consultazione.

quantificato le complicità al variare delle prescrizioni antibiotiche (Tab. 4).

Dunque, se una medicina di gruppo con ~7.000 assistiti attua una riduzione assoluta del 10% delle prescrizioni antibiotiche per infezioni respiratorie, si può aspettare un aumento di ~1 ascesso peritonsillare nell'arco di 10 anni e di ~1 caso all'anno di polmonite. Questa può allarmare parte dei medici, ma **organizzandosi^(c) per misurare la PCR** come da linea guida NICE¹² **si riduce il rischio di trascurare polmoniti** al minimo, anche negli anziani. Se la PCR è:

- <20 mg/l **non** iniziare antibiotici
- da 20 a 100 mg/l iniziare la terapia in seguito, se i sintomi peggiorassero
- >100 mg/l iniziare antibiotici (con risposte buone, perché il minor uso di antibiotici riduce le resistenze!).

Per **evitare una seria complicanza** si devono **trattare con antibiotici 4.000 pazienti** (Petersen, *BMJ* 2007, dati patient-level). Ma il prezzo è altissimo: fino a **400 reazioni avverse non gravi⁴** come **eruzioni, diarrea**, vomito; effetti avversi meno comuni come **anafilassi**; maggior ricorso negli anni al medico per condizioni banali autolimitanti; rari ma gravi effetti cardiovascolari (**aritmie** da macrolidi e fluorochinoloni) e danni a reni e altri organi; **aumento delle resistenze e delle ricorrenze nel tempo** per chi è trattato^(d) e conseguenze per i suoi contatti stretti, oltre che per la comunità; **alterazioni del microbioma** (v. *Pillola di ES* 117/2016) con effetti che si stanno svelando: **aumento di peso, malattie autoimmuni...**

La campagna AIFA

Gli indicatori del Rapporto OsMed 2015 considerano **inappropriati**:

- tutti gli antibiotici per diagnosi di influenza, raffreddore o laringotracheite acuta
 - fluorochinoloni o cefalosporine per diagnosi di faringite e tonsillite acuta, oltre ai macrolidi se usati come 1^a linea (anziché preferire beta-lattamici come amoxicillina)
 - tutti i fluorochinoloni nella cistite non complicata.
- Pur con questi indicatori poco ambiziosi, che non tutti i medici conoscono, l'AIFA rileva molta inappropriata: ad es. ha ricevuto **antibiotici il 37%** dei soggetti con diagnosi di **infezioni delle prime vie respiratorie** (e ~50% se >65 anni), e ha ricevuto come 1^a linea **fluorochinoloni il 41% delle donne adulte con cistite** non complicata.

Messaggi. La campagna AIFA rivolta ai cittadini¹⁵ è oltremodo cauta e basata su tre messaggi, di cui si commentano alcune criticità.

1. *Gli antibiotici vanno usati solo quando necessario* (formula vaga!), *dietro prescrizione medica*, *osservando scrupolosamente dosi e durata indicate dal medi-*

co... informare la popolazione sui rischi potenziali connessi all'autocura ...

Commento. La formulazione non promuove l'empowerment, né processi decisionali informati e condivisi, ma rende gli assistiti passivi e li spinge a una delega incondizionata (cui sembrano già abbastanza inclini, in base ai dati).

Dai dati dell'Eurobarometro l'autocura, che l'AIFA mostra di temere, è del tutto marginale: anche in Italia il **94% delle assunzioni di antibiotici è opera del medico**, in un altro 2% del farmacista.

Riprova: Malta, con il maggior consumo europeo di antibiotici, è il paese con il massimo di fiducia sul tema riposta nei medici (92%) e negli ospedali (34%). Tale punteggio massimo di fiducia nei medici è condiviso dalla Spagna, al 2° posto nella frequenza di consumo di antibiotici.

Bisogna riconoscere che una parte non trascurabile dei medici in Europa è oggi forte concausa dell'abuso di antibiotici, e intensificare con loro una formazione incisiva e basata sulle prove, oltre a sostenere chi adotta comportamenti prescrittivi razionali.

2. *Gli antibiotici non curano le malattie virali. Patologie stagionali quali raffreddore, influenza e altre affezioni virali respiratorie vanno attentamente valutate dal medico, che è il solo in grado di stabilire se si è in presenza di un'infezione virale o batterica.*

Commento. Di nuovo non si promuove l'empowerment, e si spinge a deleghe acritiche ai medici, ignorando che parte di loro – in tema di antibioticotera- pie – non ne sta facendo buon uso.

I motivi del medico possono essere vari, e vanno affrontati in modo puntuale:

- con iniziative formative indipendenti di buon livello, anche per riequilibrare il sovrautilizzo antibiotico promosso da un marketing commerciale aggressivo
- ristabilendo a chi spetta l'onere della prova, per smorzare il timore di rivalse, oltre a bilanciarlo con informazione ai cittadini sui concreti danni per ciascuno, immediati e a lungo termine, dell'abuso di antibiotici
- con incentivi appropriati, che bilancino il rischio di ricusazioni da assistiti cui sia negata l'attesa prescrizione. La ricerca per altro ha chiarito che molti medici sovrastimano l'aspettativa di antibiotici degli assistiti; e che la soddisfazione non è correlata alla prescrizione antibiotica, ma alla qualità dell'interazione medico-paziente, alla rassicurazione, a spiegazioni chiare e/o alla prescrizione differita¹⁶
- con un'efficace educazione sanitaria, anche scritta, per pazienti che la possano recepire, perché **non chiedano antibiotici**, inutili e dannosi, **per influenza**, semplici **rinosinusiti**, **tosse** o **bronchite**. E guardino con rispetto al medico che, motivandolo, resiste a richieste infondate.

3. *Usare bene gli antibiotici è una responsabilità del singolo nei confronti della propria salute per aver*



sempre a disposizione farmaci efficaci per la propria patologia ed è responsabilità collettiva, poiché l'antibioticoresistenza da uso improprio degli antibiotici mette a rischio la salute della collettività.

Commento. Il messaggio è corretto nella forma, ma astratto, di scarso stimolo a riflessioni personali e di basso impatto emotivo.

Fan meglio le società scientifiche?

Nel meritorio progetto "Fare di più non significa fare meglio", promosso da Slow Medicine, la SIMG



raccomanda:

"Non prescrivere **di routine antibiotici a pazienti affetti da infezioni acute delle vie aeree superiori. Valutarne l'opportunità nei pazienti a rischio di infezioni delle vie aeree inferiori o in caso di peggioramento del quadro clinico dopo qualche giorno.**"

Commento. Il testo è migliorato rispetto a una prima presentazione, ma lascia varchi interpretativi che legittimano vari abusi. Infatti:

- chi mai **non** è "a rischio" di sviluppare infezioni delle vie aeree inferiori?! Chiunque può contrarre un raffreddore, cui può far seguito una bronchite con tosse (dunque infezione, quasi sempre virale, delle vie aeree inferiori!) per la durata media di 18 giorni⁹ [NB: l'uso di antibiotici è favorito da credenze irrealistiche su una breve durata media dei sintomi⁸. Inoltre è provato che gli antibiotici **non** abbreviano il decorso della bronchite]

- Dunque **anche in caso di bronchite** (infezione delle vie aeree inferiori ben più frequente della polmonite) **gli antibiotici sono inappropriati**: il messaggio dovrebbe essere netto. Il testo invece lascia intendere che se c'è bronchite (spesso significa "tosse"), o addirittura "rischio di bronchite"(!) gli antibiotici possano andar bene (c).

- Infine, l'espressione "peggioramento del quadro clinico dopo qualche giorno" rivolta a un paziente è ambigua: qualcuno potrebbe già interpretare "peggioramento" un raffreddore che vira verso la rinosinusite, o la tosse dopo l'iniziale raffreddore, o quando fisiologicamente le secrezioni nasali diventano purulente o i batteri di norma presenti nelle cavità nasali le colorano di verdastro...

Come minimo andrebbero inseriti aggettivi rafforzativi, come un "evidente" "chiaro" "rilevante" peggioramento del quadro clinico. Andrebbero inoltre inserite informazioni *evidence based* sulla realistica durata di tali infezioni: ben più di qualche giorno (b). O almeno riformulare: ad es.: "se il normale decorso dell'infezione si complica con un chiaro peggioramento"...

Il messaggio dovrebbe tener conto della pratica corrente: il problema principale non è che possano sfuggire la rara infezione delle vie aeree superiori o la

bronchite che richiederebbero antibiotici (**eccezioni!**), quanto evitare l'uso eccessivo che se ne sta facendo. Dunque sarebbe meglio dire che

per le **comuni infezioni respiratorie** come **raffreddore, rinosinusite, tosse/bronchite, sindromi influenzali,**

di regola gli antibiotici sono inutili ed espongono a rischi, presenti e futuri,

sia il paziente sia i familiari (per trasmissione di batteri resi *resistenti*). **La norma dunque è evitare antibiotici, lasciando all'autonomia del medico la decisione di eventuali eccezioni.**

A. Donzelli, Area Educazione Appropriatezza – ATS Milano

1. NICE. ... antibiotics for self-limiting RTI in adults and children in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
2. Little P et al. DESCARTE investigators. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: ... cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:213.
3. Spinks A et al. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD000023 // 4. Venekamp RP et al. Antibiotics for AOM in children. *Cochrane* ... 2013;1:CD000219.
5. Arrol B et al. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in RTI? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2003; 53:871.
6. Harris AM et al. Appropriate antibiotic use for ARTI in adults: advice for High-Value Care from the ACP and the CDC. *Ann Intern Med* 2016; 164:425.
7. Butler CC et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in acute cough in primary care in 12 countries. *BMJ* 2009; 338: b2242.
8. *Pillole BPC 68 e Pillole ES 6/2005* Bronchite e 54/2009 Tosse e antibiotici.
9. Ebell MH et al. How long does a cough last? ... patients' expectations ... data from a Systematic Review... *Ann Fam Med* 2013;11:5.
10. Donzelli A., Lanfranconi A. *JAMA Intern Med* 2016;176:565.
11. Di Mario S et al. Newsletter antibiotico-resistenze 2. Infezioni alte vie respiratorie. Agenzia SSR Emilia-Romagna, 2011 // *Pillole BPC 105 e Pillole ES 90/2013* antibiotici e infezioni alte vie respiratorie.
12. NICE clinical guideline 191. Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. Dec 2014.
13. Bezakova N et al. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of AOM in very young Dutch children... trial participants. *BMJ* 2009; 338:b2525.
14. *Pillole ES 116/2016* Batteriurie asintomatiche.
15. AIFA. "Senza regole gli Antibiotici non funzionano" – Campagna 2014-15.
16. Mangione Smith R et al. Parent expectation for antibiotics, physician-parent communication, and satisfaction. *Arch Ped Adol Med* 2001; 155:800.
17. Uranga A et al. Duration of antibiotic ... in Community-Acquired Pneumonia. *RCT. JAMA Intern Med* 2016; 176: 1257.

(a) Per mal di gola con **sintomi sospetti per streptococco di gruppo A** (febbre persistente, sudore notturno, linfadenopatia, essudato tonsillofaringeo, petecchie palatali, tonsille gonfie, eruzione scarlattiniforme⁶) eseguire un test rapido.

(b) Il relativo maggior ricorso ad antibiotici per tosse può avvenire per **aspettative irrealistiche sui tempi di risoluzione**. In adulti abbastanza sani di 12 paesi europei^{7,8} il **tempo medio di guarigione della tosse acuta è stato 16 giorni**, e **21 giorni** per far scendere a 0 i sintomi (peggio nella coorte italiana, che ha usato più antibiotici della media). Il tempo di guarigione può essere **maggiore negli anziani**⁹. La **sinusite acuta** può durare **~3 settimane** (in genere 2), ed è paradossale che Choosing Wisely chieda di "non prescrivere antibiotici di routine nella sinusite acuta, a meno che i sintomi non durino ≥ 7 giorni"¹⁰, perché molto spesso durano di più!

(c) Nel dubbio si tratti di polmonite (≥ 1 segni vitali anormali ed esame torace anormale, confusione nell'anziano...), la PCR¹² tutela paziente e medico nel decidere l'eventuale terapia antibiotica, che **si può interrompere dopo 5 giorni** se la febbre scende per 2 giorni a $< 37,8$ °C e non c'è instabilità¹⁷.

Se un laboratorio, avvertito, riceve una provetta di sangue con richiesta urgente di eseguire PCR, per avere la risposta telefonica basta un'ora.

(d) **L'aumento nel tempo di recidive nei trattati** rispetto ai non trattati è un danno poco noto ma **ben dimostrato**: ad es. nelle estensioni di RCT per **otite media acuta (2,5 volte più ricorrenze nei 6 mesi successivi)**¹³, per **batteriurie asintomatiche (~5 volte più ricorrenze nell'anno seguente)**¹⁴ e possibile per cistiti.

