

Ricerca



LA PRESCRIZIONE DI FARMACI SOGGETTI A NOTA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA

S. Maschi¹, A. Clavenna¹, E. Rossi², A. Bertè², M. De Rosa², M. Bonati¹

¹Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRFMN, Milano

²CINECA, Consorzio Interuniversitario, Bologna

Indirizzo per corrispondenza: mother_child@marionegri.it

THE PRESCRIPTION OF DRUG WITH REIMBURSEMENT LIMITATIONS TO ITALIAN CHILDREN POPULATION

Key words Pharmacoepidemiology, Pharmacoeconomics, Child, Reimbursement, National Health Service

Summary The objectives of the study are to evaluate the pattern of drug prescriptions reimbursed with limitations (AIFA notes) by the National Health System in the Italian paediatric population. Prescriptions involving 982,035 children <14 years old, dispensed during 2003 by the retail pharmacies of 24 Italian local health units participating in the ARNO project, were analysed. A total of 620,239 children (63.2%) received at least one drug prescription; 80,815 received at least one drug associated with an AIFA note. The note most used, in this prescription sample is note 55; 35,798 children (3.7%) received injectable antibiotics and ceftriaxone is the most prescribed drug (2.4% of the children). Total expenditure corresponded to about € 6.4 million: somatropin is the most expensive drug (36% of the total expenditure). The main limit of the study is represented by the lack of information about the disease for which drugs are prescribed. However, from the epidemiologic evaluation of the drug prescription pattern, it is evident that the notes are insufficient regulatory tools for rationalising drug use. In order to improve the appropriateness of drug use, educative and formative interventions directed to health operators, families and patients are very important.

Introduzione - In ambito europeo, le linee guida o i protocolli di trattamento specifici, pubblicati dalle autorità istituzionali, società scientifiche, associazioni di medici e ricercatori vengono utilizzati per favorire un uso appropriato dei farmaci e, quindi, incoraggiare i medici a razionalizzare le prescrizioni, in accordo con i bisogni terapeutici dei pazienti. In Italia, in Francia, in Belgio e in Olanda, per regolare l'accesso ai farmaci, controllarne l'uso, razionalizzare le prescrizioni e, di conseguenza, limitare la spesa farmaceutica vengono effettuati controlli su alcune categorie di farmaci sulla base di linee guida clinico-terapeutiche ed economiche. In Italia, in particolare, si parla di Note. Finalità delle Note è limitare la spesa farmaceutica orientando le scelte terapeutiche a favore delle molecole più efficaci e maggiormente sperimentate poiché, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. La correttezza terapeutica della prescrizione deve essere garantita dal medico curante che decide se il farmaco deve essere dispensato in regime di SSN, con Nota AIFA. Originariamente le Note erano 71; con le due successive revisioni il numero delle Note CUF (diventate note AIFA) è di 42 (la numerazione è rimasta invariata). Il ruolo e l'applicazione delle Note nella pratica clinica sono stati oggetto di controversie, in particolare tra i medici di medicina generale. Per la prima volta è stata condotta un'ana-

lisi delle prescrizioni raccolte nella banca dati ARNO, al fine di valutare l'impiego dei farmaci, soggetti a Nota, nella popolazione pediatrica.

Materiali e metodi - È stata condotta un'analisi delle prescrizioni raccolte nella banca dati ARNO. Sono state usate le ricette del SSN presentate alle farmacie di 24 ASL (12% delle nazionali) partecipanti al progetto ARGO-ARNO nell'intero anno 2003 e riferite a 982.035 bambini di età compresa tra 0 e 14 anni (13% della popolazione pediatrica italiana). Per la valutazione dei consumi farmaceutici si sono utilizzati il numero di confezioni vendute (pezzi) e la spesa lorda totale (senza ticket ed esenzioni), attribuibile agli assistiti in età pediatrica. Il tasso di prevalenza della prescrizione è stato calcolato come numero di assistiti per 1000 assistibili.

L'analisi dei dati è stata effettuata sui principi attivi prescrivibili in regime di SSN con le Note AIFA, riclassificate nel 2004.

Risultati - Alle 42 note AIFA corrispondono 193 principi attivi, per un totale di 1532 formulazioni. In solo 9 di queste Note è riportata l'indicazione del trattamento o la fascia d'età pediatrica, oppure sono presenti formulazioni pediatriche tra le specialità medicinali elencate, per un totale di 53 principi.

Nel corso dell'anno 2003, 620.239 bambini (63,2% degli assistibili) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica; a 80.815 (8,2% degli assistibili) è stato prescritto almeno un farmaco soggetto a Nota. Sono stati prescritti 133 principi attivi (69% del totale), corrispondenti a 336.478 pezzi (9,5% del totale) per una spesa di 6,4 milioni di euro (14,3% del totale).

Le prime quattro note in ordine di prescrizione (note: 55, 84, 76, 82) coprono l'88% dei pezzi prescritti; mentre per le prime 7 (le citate e 66, 48 e 88) le prescrizioni hanno riguardato oltre 1 assistito per 1000 assistibili.

La prima Nota in ordine di prescrizione è la 55: sono stati prescritti 19 antibiotici iniettabili sui 23 contemplati nella Nota, per un totale di 233.028 pezzi (69% del totale dei pezzi con Nota e 13% del totale dei pezzi degli antibiotici). 21.804 bambini hanno ricevuto antivirali (3 principi attivi) con Nota 84; 10.335 bambini due formulazioni di sali di ferro con Nota 76; e 6.009 bambini montelukast e zafirlukast con Nota 82 (26.679 pezzi).

Dei 133 principi attivi prescritti, i primi 15 sono compresi in 7 note e rappresentano il 95% delle confezioni dispensate e il 94% della spesa totale. Il ceftriaxone è risultato il principio attivo più prescritto (23,7%), seguito dalla ceftazidima (4,3%), dall'aciclovir (21,9%) e dal cefonicid (4,3%).

La spesa totale è risultata di 6,4 milioni di €, di cui il 94% è dovuto ai 15 principi attivi più prescritti: la somatropina è il farmaco per cui si è speso di più (35,2% della spesa totale, 8450 €/paziente), seguito dal ceftriaxone (21,8%; 60,5 €/paziente) e dal montelukast (16,2%; 169,9 €/paziente). 21 principi attivi sono tra i più prescritti in tutte le fasce d'età, e 9 (6 antibiotici iniettabili, aciclovir, ranitidina e omeprazolo) compaiono tra i primi 15 in tutte le fasce d'età. Il ceftriaxone e l'aciclovir sono i farmaci maggiormente prescritti, indipendentemente dall'età, insieme ai sali di ferro trivalente nei bambini <6 anni e al montelukast in quelli ≥ 6 anni. I cortisonici per uso topico (Nota 88) e i sali di ferro sono prescritti nei bambini in età prescolare, mentre i FANS sono prescritti prevalentemente nei bambini > 6 anni (vedi Tabella).

PREVALENZA (%)* DEI 15 PRINCIPI ATTIVI SOGGETTI A NOTA PIÙ PRESCRITTI, PER FASCIA DI ETÀ

<1 anno		1 anno		2-5 anni		6-11 anni		12-13 anni	
Farmaco	Prevalenza	Farmaco	Prevalenza	Farmaco	Prevalenza	Farmaco	Prevalenza	Farmaco	Prevalenza
Ferro trivalente	68	Ceftriaxone	43	Ceftriaxone	38	Aciclovir	16	Ceftriaxone	10
Ceftriaxone	26	Aciclovir	37	Aciclovir	35	Ceftriaxone	15	Aciclovir	7
Aciclovir	21	Ferro trivalente	27	Ferro trivalente	9	Montelukast	9	Montelukast	7
Ranitidina	12	Ceftazidima	7	Cefonicid	6	Cefonicid	3	Ketoprofene	5
Ceftazidima	6	Cefonicid	6	Ceftazidima	5	Ceftazidima	3	Cefonicid	4
Cefotaxima	2	Cefotaxima	3	Montelukast	4	Ketoprofene	2	Nimesulide	3
Cefonicid	2	Ranitidina	3	Cefotaxima	2	Ranitidina	2	Ceftazidima	3
Idrocortisone butirrato	2	Ampicillina+sulbactam	1	Ampicillina+sulbactam	2	Flurbiprofene	2	Ampicillina+sulbactam	2
Omeprazolo	2	Mometasone	1	Gentamicina	2	Ampicillina+sulbactam	2	Cefotaxima	2
Mometasone	2	Gentamicina	1	Tobramicina	2	Cefotaxima	1	Ranitidina	2
Gentamicina	1	Omeprazolo	1	Ranitidina	2	Nimesulide	1	Omeprazolo	1
Ampicillina + sulbactam	1	Idrocortisone butirrato	1	Flurbiprofene	1	Omeprazolo	1	Flurbiprofene	1
Ferroso gluconato	1	Ferroso gluconato	1	Ferroso gluconato	1	Gentamicina	1	Diclofenac	1
Fluticasone	<0,05	Tobramicina	1	Omeprazolo	1	Tobramicina	1	Somatropina	1
Budesonide	<0,05	Montelukast	1	Mometasone	1	Ferro trivalente	1	Gentamicina	1

*N° bambini con prescrizione con Nota/1000 assistibili

In grassetto sono riportati i farmaci che compaiono tra i 15 più prescritti in tutte le fasce di età.

Discussione - Lo studio rappresenta la prima analisi condotta in Italia sulla prescrizione pediatrica di farmaci soggetti a Nota, in un campione rappresentativo della realtà italiana. Il principale limite è rappresentato dalla mancanza di informazioni sulla patologia per cui il farmaco è stato prescritto, e sulla conseguente impossibilità di valutare l'aderenza tra la prescrizione e quanto riportato nelle Note. Tuttavia alcune considerazioni sulla razionalità d'uso possono essere fatte.

È da sottolineare come siano stati prescritti numerosi farmaci appartenenti a tutte le Note ALFA, nonostante solo per 9 vi fosse il riferimento all'impiego in età pediatrica o fossero elencate formulazioni pediatriche.

Nella popolazione pediatrica la Nota 55 è risultata essere quella maggiormente utilizzata. Pur in mancanza di informazioni sull'indicazione terapeutica, la Nota 55 appare disattesa in quanto la prevalenza d'impiego degli iniettabili (3,7%) è elevata e superiore a quanto osservato in altre nazioni: in un campione di bambini canadesi solo lo 0,1% dei trattati con antibiotici aveva ricevuto prescrizioni di farmaci iniettabili. La limitazione alla rimborsabilità degli antibiotici iniettabili è stata posta per rendere più razionale il loro utilizzo, per ridurre il numero di ricoveri non necessari e ridurre il rischio di emergenza di resistenze batteriche in ambito extraospedaliero. Oltre che al rischio di resistenze, l'abuso di antibiotici iniettabili espone i pazienti, specie se bambini, a rischi per la salute. Dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse raccolte nella banca dati OMS è emerso che 104/382 casi di shock anafilattico da antibiotici iniettabili provenivano dall'Italia (15% delle segnalazioni italiane riguardavano bambini). L'impiego di cefalosporine parenterali, in particolare di ceftriaxone, è stato inoltre associato alla comparsa di emolisi, anche fatale, ad alterazioni della funzionalità epatica e renale, a nefrolitiasi e coelicitiasi.

La distribuzione dei principi attivi per classi di età evidenzia come 21 farmaci coprano i bisogni terapeutici più frequenti. Gli antibiotici iniettabili, l'aciclovir, la ranitidina e l'omeprazolo sono fra i più prescritti in tutte le fasce, mentre alcune Note sono tipiche di alcune età: la prescrizione di sali di ferro e di cortisonici a uso topico è

quasi esclusiva dell'età prescolare, al contrario i farmaci antinfiammatori non steroidei sono prescritti nei bambini >6 anni. I sali di ferro sono i farmaci soggetti a Nota più prescritti nel corso del primo anno di vita (8% degli assistibili); i dati di prescrizione sono coerenti con le stime epidemiologiche che indicano per l'Europa una prevalenza di carenza di ferro nei bambini < 1 anno intorno a 8%, anche se solo il 2% dei bambini presenterebbe anemia. L'artrite giovanile idiopatica è l'indicazione per cui più frequentemente la Nota 66 può essere applicata in età pediatrica. La prevalenza dell'artrite è stimata tra 1/500 e 1/1000, mentre la prevalenza dei FANS con Nota 66 è di 5/1000 ed è verosimile che siano prescritti anche per indicazioni differenti da quelle indicate in Nota. Proiettando i dati del campione ARNO su scala nazionale, si può stimare che la spesa farmaceutica pediatrica è 344 milioni di euro e che la spesa per i farmaci soggetti a Nota corrisponde a 48 milioni di euro (12% del totale); 1/3 della spesa (16 milioni di euro) è dovuto alla somatotropina, che è anche il farmaco soggetto a Nota con il maggior costo per assistito; se il farmaco fosse distribuito solo per via diretta (attraverso le farmacie ospedaliere che si avvalgono del 50% di sconto del prezzo), si potrebbero risparmiare 8 milioni di euro. Un'ulteriore riduzione della spesa farmaceutica si potrebbe ottenere tramite il monitoraggio dell'applicazione delle Note (ad es. prescrizione di antibiotici iniettabili che corrisponde a 14 milioni di euro di spesa).

Dalla valutazione epidemiologica delle prescrizioni dei farmaci soggetti a Nota in età pediatrica emerge come gli strumenti regolatori siano scarsamente efficaci nel rendere più razionale l'impiego dei medicinali. Un monitoraggio più attivo circa l'aderenza a quanto indicato nelle Note ridurrebbe le differenze territoriali di assistenza e di accesso gratuito alle terapie, oltre ai costi a carico del SSN. Al fine di migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci appaiono invece prioritari interventi educativi e formativi rivolti agli operatori sanitari, ai familiari e ai pazienti. In tale contesto uno studio prospettico sulla prescrizione pediatrica di farmaci soggetti a Nota, nelle diverse realtà territoriali, che monitorizzi e analizzi anche il razionale clinico sarebbe più che auspicabile.

Casi contributivi



CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE IN ETÀ PEDIATRICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

G. La Placa¹, M. Casati²

¹UO di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera di Vimercate, Presidio di Desio, Monza

²Pediatra di famiglia, Distretto di Desio, ASL 003, Monza

Indirizzo per corrispondenza: m.casati@fastwebnet.it

PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID IN CHILDREN: A CASE DESCRIPTION

Key words Papillary thyroid carcinoma, Dietary iodine, Thyroidectomy

Summary Papillary carcinoma of the thyroid is the most common malignant growth affecting the thyroid, currently representing 80% of malignant thyroid neoplasm. Genetic factors, sex, dietary iodine and radiation to the head and neck play a role in etiology. We report a case of papillary thyroid carcinoma in a 7-year 6 month old female, presenting with left laterocervical adenopathy and diagnosed by fine needle aspiration. Histopathological analysis of the gland confirmed the diagnosis and showed the presence of metastases. The patient was treated with total thyroidectomy and iodine 131. Total thyroidectomy with perithyroidal neck dissection is the treatment of choice. For follow-up, we recommend physical examination with measurement of thyroglobulin, ultrasound examination of neck end eventually radioisotope scan with iodine.

Il caso - A.R. di anni 7 e 6 mesi, di sesso femminile e gemella omozigote, viene alla nostra osservazione per una linfoadenopatia del collo. Nulla all'anamnesi familiare e fisiologica. All'anamnesi vengono segnalati negli ultimi 8 mesi alcuni episodi di disfonia serale, di breve durata, riferibili a surmenage e malmenage vocale. L'esame obiettivo mostra in sede laterocervicale sin. la presenza di un linfonodo del diametro di circa 2 cm, di consistenza duro-elastica, mobile rispetto ai piani superficiali, meno rispetto a quelli profondi, lievemente dolente alla palpazione. Presenza di altri piccoli linfonodi, mobili, di aspetto e consistenza normali in sede sottomandibolare e laterocervicale bilateralmente. Presente anche un'iperemia faringea. Nella norma il restante apparato linfoghiandolare esplorabile. Non epatosplenomegalia. L'ispezione e la palpazione della tiroide risultano apparentemente nella norma.

Nel sospetto di una linfoadenopatia reattiva a una flogosi delle alte vie inizia, in maniera empirica, terapia antibiotica senza risposta sul quadro clinico. Una nuova valutazione clinica conferma la linfoadenopatia, e una rivalutazione della tiroide evidenzia una modesta pastosità del lobo sin. Esegue esami ematochimici, compresi gli ormoni tiroidei e la ricerca di anticorpi per infezioni virali, che risultano nella norma. L'ecografia del collo e della tiroide evidenzia un lobo tiroideo sin. quasi interamente occupato da un'estesa formazione di circa 21 mm di diametro, a profili arrotondati e sfumati, a ecostruttura solida iperriflettente e irregolarmente vascolarizzata e la presenza di un linfonodo in sede istmica di circa 8 mm di diametro e uno in sede laterocervicale sin. di circa 20 mm, entrambi a ecostruttura analoga a quella della formazione presente nel lobo tiroideo di sin. (*Figura disponibile on-line*). Esegue agoaspirato che conferma il sospetto diagnostico di carcinoma della tiroide. La piccola viene sottoposta a intervento di tiroidectomia totale e linfonodectomia. L'esame istologico permette di porre diagnosi di carcinoma papillare (CPT) del

lobo sin. e dell'istmo della tiroide, variante follicolare di tipo solido, multifocale, con metastasi ai linfonodi sottoistmici, giugulo-carotidei sin., al linfonodo del rafe mediano inferiore e al linfonodo giugolare inferiore. Negativa per metastasi a distanza la scintigrafia total body. Dopo l'intervento è stata instaurata terapia sostitutiva con ormoni tiroidei e con calcio per un ipoparatiroidismo concomitante. A 1 mese dall'intervento esegue scintigrafia con ¹³¹I che evidenzia una piccola formazione captante al 3° medio del collo, identificata come residuale tissutale tumorale, e viene sottoposta a terapia radiometabolica. A distanza di circa 4 mesi dall'intervento la bambina sta bene.

Discussione - Il carcinoma della tiroide è una patologia tumorale piuttosto rara nei bambini. La sua incidenza annuale in età pediatrica è di circa 0,5 casi/100.000 della popolazione mondiale rispetto a una percentuale variabile da 0,5 a 10 casi/100.000 al di fuori dell'infanzia. Nella patogenesi di tale affezione un ruolo importante è giocato da fattori genetici (il 5-10% dei CPT sono familiari) e dall'esposizione a radiazioni ionizzanti come documentato dall'esperienza di Chernobyl e dalla maggiore incidenza di neoplasie tiroidee nei bambini irradiati nell'area del collo per malattie neoplastiche. Altro fattore di rischio è il sesso femminile (frequenza doppia rispetto a quello maschile). Un altro potenziale fattore di rischio è il contenuto in iodio della dieta: un'eccessiva introduzione di ioduri può determinare un'ipertrofia della ghiandola da iperincrescenza di TSH; nei casi di carenza iodica i tumori più frequentemente riscontrati sono il carcinoma follicolare e midollare. Nei casi di eccessiva introduzione di ioduri si ha, invece, una maggiore incidenza di neoplasie papillari. Nell'ambito pediatrico l'età più colpita è quella adolescenziale e la forma istologica più frequente è la papillare (80% dei casi). È caratterizzato da una crescita lenta e da assenza di sintomi talvolta per lunghi anni. Esso presenta nell'infanzia una maggiore aggressività rispetto all'età adulta. In una percentuale elevata di casi (60-80%) sono palpabili linfonodi al collo. L'adenopatia laterocervicale anteriore è in genere il sintomo d'esordio più tipico, altre volte il sintomo d'esordio è la comparsa di un nodulo tiroideo. Nella metà dei casi, all'esordio, sono evidenti sia il nodulo tiroideo che l'adenopatia laterocervicale. Per questa forma di neoplasia tiroidea la presenza di metastasi linfonodali all'esordio non sembra aumentare il rischio di mortalità ma di recidiva. Può dare metastasi ai polmoni, meno frequentemente al mediastino, alle ossa del cranio e alle ossa lunghe. Il rischio di mortalità aumenta con il diminuire dell'età, con la presenza di metastasi a distanza e con la maggiore estensione del tumore. La sopravvivenza per un CPT intratiroideo con dimensione inferiore ai 2 cm è, a 25 anni dall'intervento, intorno al 95%. Talvolta il CPT può essere ormonosecerno e dare un quadro di ipertiroidismo.

Le conclusioni pratiche che si possono trarre sono: 1) in tutti i casi di ipofonia o disfonia, anche se apparentemente banali e facilmente attribuibili a surmenage vocale, è opportuno eseguire un'attenta valutazione clinica del collo; 2) qualsiasi inspiegato aumento di volume delle linfoghiandole cervicali richiede sempre l'esame della tiroide; 3) indagare sempre un nodulo o un aumento asimmetrico della ghiandola con un agoaspirato; 4) escludere attraverso la determinazione degli autoanticorpi antitireoglobulina e antiperoxidasi una tiroidite di Hashimoto nella sua variante nodulare; 5) valutare la situazione ormonale tiroidea di fronte a un nodulo o un ingrossamento della ghiandola 6) il CPT ha una crescita molto lenta e la sua prognosi è buona; 7) il follow-up, dopo l'intervento ablativo, con esame clinico, indagini ecografiche, dosaggio della tireoglobulina (marker di recidiva) ed eventuale scintigrafia con iodio marcato, deve durare tutta la vita.

Le **pagine verdi** riportano in breve le ricerche e i casi contributivi che compaiono in formato full-text sulle **pagine elettroniche** della rivista (accesso libero al seguente sito: www.medicobambino.com). Il sommario è riportato a pag. 413.

La **Ricerca** sulla prescrizione di farmaci soggetti a Nota nella popolazione pediatrica è importante per gli spunti di riflessione che offre. **Medico e Bambino** è disponibile a ospitare un dibattito sul problema (scrivete a: redazione@medicobambino.com).

Nella rubrica il **"Punto su..."** troverete la seconda parte sul trattamento (controverso) della bronchiolite con corticosteroidi. Da non perdere il **"Caso interattivo"** che parla di una patologia relativamente rara ma da non sbagliare.

In **"Appunti di terapia"** l'otite, le strategie vaccinali per la pertosse e la varicella.