

Prescrizione di antibiotici in Pediatria tra il 2012 e il 2018 in Regione Piemonte

ALDO RAVAGLIA¹, ANDREA GUALA², ROBERTO GNAVI³, ALBERTO BORRACCINO⁴; GdL ANTIBIOTICI PIEMONTE

¹Pediatra di famiglia, Chivasso (Torino)

²SC di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Castelli, ASL Verbanò Cusio Ossola, Verbania

³Servizio di Epidemiologia, ASL TO3, Grugliasco (Torino)

⁴Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Gruppo di Lavoro Antibiotici Piemonte: Alberto Borraccino, Aldo Ravaglia, Andrea Guala, Elga Cagliero, Giulia Costagliola, Giulia Pruccoli, Giuliana Dossi, Loredano Giorni, Raffaella Baroetto, Roberto Gnavi

I dati della Regione Piemonte sull'utilizzo degli antibiotici nel periodo 2012-2018 confermano un trend di prescrizione complessivo in diminuzione, ma con ampi margini di miglioramento che devono tenere in considerazione le importanti variabilità di ambito (e tra i singoli pediatri) e le scelte fatte nell'uso delle singole molecole di antibiotico. Dal dato di prescrizione all'adozione di un progetto di miglioramento che vede tutti coinvolti come protagonisti.

Gli antibiotici sono la classe di farmaci più prescritta nell'età pediatrica, ma i tassi di prescrizione nelle diverse realtà nazionali e internazionali variano notevolmente, con differenze che non possono essere interamente spiegate dalle sole oscillazioni epidemiologiche delle malattie infettive^{1,2}.

Sul piano analitico la variabilità delle prescrizioni, oltre che dalla situazione epidemiologica e demografica, dipende anche da altri fattori quali, ad esempio, la disponibilità di nuovi farmaci, le dinamiche del mercato farmaceutico e le politiche pubbliche in materia di farmaci.

In ultima analisi, la considerazione forse più importante: questa variabilità è anche imputabile al cambiamento dei comportamenti direttamente legati alla pratica medica³.

L'evoluzione dei consumi, in campo economico, dipende in modo quasi univoco dalla relazione tra domanda e offerta. Ma nel campo della salute, invece, l'andamento dei consumi non dipende solo e direttamente da questo. Tra domanda e offerta deve essere considerato il ruolo giocato dal professionista (prescrittore) e dal sistema di

PRESCRIPTION OF ANTIBIOTICS IN PAEDIATRICS IN THE PIEMONTE REGION (ITALY) BETWEEN 2012-2018

(*Medico e Bambino* 2019;38:575-580)

Key words

Antibiotic prescriptions, Epidemiologic surveillance, Paediatrics

Summary

Background - The variability in the prescription of antibiotics in the infant population registers changes that cannot always be explained by the associated morbidity alone. Italy, despite its decreasing trend, is still among those countries with the highest prescriptions and shows an important inter-regional variability. The Pharmaceutical Service of the Piemonte Region gave the start to a working group with the task of describing the prescriptive activities, evaluating any internal variability and proposing strategies for improvement.

Aim - The aim of the work is to describe the results achieved in Piemonte in 2012-2018 with regard to the paediatric treatment.

Materials and methods - Data on prescriptions in paediatrics, grouped for ATC, were obtained from the regional pharmaceutical prescription system. Prescriptive rates and treatment prevalence - children with at least one prescription during the year - were calculated for the total number of residents.

Results - The overall rate was reduced from 931 to 689 prescriptions per thousand children. In the same period, the prevalence of prescriptions was also reduced from 45.5% to 34.8%. Non-associated amoxicillin accounted for less than 15% of prescriptions, while clavulanate amoxicillin was the most widely used antibiotic with the 45% of the prescriptions. The ratio of amoxicillin to clavulanate amoxicillin remained strongly negative over the entire period, although it slightly improved from 0.27 to 0.42.

Conclusion - The proportion of treatments, though decreasing, is still far from those of other virtuous European nations. Amoxicillin, unlike what suggested by inter-national and national guidelines, is the least prescribed antibiotics with an excess in clavulanate amoxicillin prescriptions that is difficult to explain. According to recent AIFA reports, the observed differences seem to depend partly on the patient's family but mainly on the prescriptive behaviours. Therefore, the professionals involved should compare prescribing practices to further improve prescriptive appropriateness.

“protezione sociale” (in Italia il Sistema Sanitario Nazionale - SSN). Il professionista/prescrittore interpreta la domanda come bisogno di salute dell'individuo e, in qualità di intermediario, utilizza il sistema di protezione sociale. Questo assume su di sé parte, o buona parte, del costo economico e sociale, con effetti che possono condizionare l'offerta⁴.

A complicare ulteriormente questa relazione si aggiunge il problema della farmacoresistenza: tasso di prescrizione e antibioticoresistenza hanno infatti dimostrato di essere direttamente correlati^{2,5}.

All'interno del panorama internazionale, l'Italia si colloca tra i Paesi con ancora un alto tasso di prescrizione, a cui si aggiunge un'enorme variabilità interregionale e conseguenti problematiche associate alla farmacoresistenza^{1,2,5}.

L'Emilia-Romagna, con l'avvio del progetto ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici), ha studiato consumo e tipologia di prescrizioni di antibiotici in Regione⁶ riportando, nel periodo compreso tra il 2008 e il 2016, una sensibile riduzione nel tasso complessivo di prescrizioni e, dal punto di vista qualitativo, un incremento qualitativo delle prescrizioni di amoxicillina rispetto all'amoxicillina + acido clavulanico. Questi risultati sono stati ottenuti attraverso una strategia articolata che ha visto coinvolti Istituzioni, pediatri di famiglia e genitori⁷. Rimane però ancora una importante variabilità prescrittiva tra i singoli pediatri all'interno dei diversi ambiti territoriali, anche a fronte dell'impegno di questi ultimi dieci anni.

Il Servizio Farmaceutico della Regione Piemonte ha istituito un Gruppo di Lavoro con il compito di effettuare una rilevazione sull'attività prescrittiva nella popolazione pediatrica, confrontandola con i dati della Regione Emilia-Romagna, per valutare se esiste una variabilità interna in termini sia quantitativi che qualitativi e proporre eventuali strategie di miglioramento. Obiettivo del lavoro è illustrare i passi effettuati e i risultati conseguiti dal Gruppo regionale nei sette anni di lavoro 2012-2018.

METODI

In accordo con le informazioni riportate nel lavoro di Di Mario e coll.⁷, al fine di effettuare una comparazione puntuale tra la situazione prescrittiva in Piemonte e in Emilia-Romagna, sono stati presi in esame gli stessi indicatori.

I dati sulle singole prescrizioni sono stati ottenuti dal sistema informativo delle prescrizioni farmaceutiche della Regione Piemonte per la popolazione pediatrica di età compresa tra la nascita e i 13 anni. A seguito del graduale perfezionamento del sistema regionale, che renderebbe non comparabili i dati antecedenti al 2010 con quelli successivi, non è stato possibile prendere in esame lo stesso periodo prescrittivo dell'Emilia-Romagna. Per ragioni di completezza il lavoro fa quindi riferimento a tutte le prescrizioni per le classi di farmaco ATC J01 - *farmaci antifettivi a uso sistemico* - registrate all'interno del sistema informativo regionale piemontese nel periodo 2012-2018. Le prescrizioni sono state analizzate suddividendole in cinque classi di antibiotici: penicilline e inibitori di beta-lattamasi (amoxicillina + acido clavulanico), penicilline ad ampio spettro (amoxicillina), macrolidi, cefalosporine, altri antibiotici.

I tassi di prescrizione sono stati calcolati dividendo il numero di prescrizioni effettuate nel corso di un anno in soggetti di età fino a 13 anni per il numero di residenti nella stessa fascia di età, tenendo conto delle prescrizioni ripetute. La prevalenza di bambini trattati è stata calcolata come numero di bambini con almeno una prescrizione nel corso dell'anno, indipendentemente dall'insieme delle prescrizioni, per il numero dei bambini residenti. La popolazione residente è stata ottenuta dalla banca dati demografica ISTAT⁸. Gli indicatori sono stati stratificati per ASL di residenza e per cinque classi di età (< 1 anno, 1-2 anni, 3-6 anni, 7-10 anni e 11-13 anni).

RISULTATI

Nei sette anni in analisi la popolazione pediatrica in Piemonte si è ridotta di circa 30mila unità, da 532.131 a 501.991, senza variabilità apprezzabili all'interno delle singole ASL.

Il tasso di prescrizione di antibiotici (Figura 1) si è ridotto di circa il 26% passando da 931 prescrizioni ogni mille bambini nel 2012, pari a 495.432 prescrizioni, a 689 nel 2018, pari a 346.146 prescrizioni. Nello stesso periodo si è ridotta anche la prevalenza

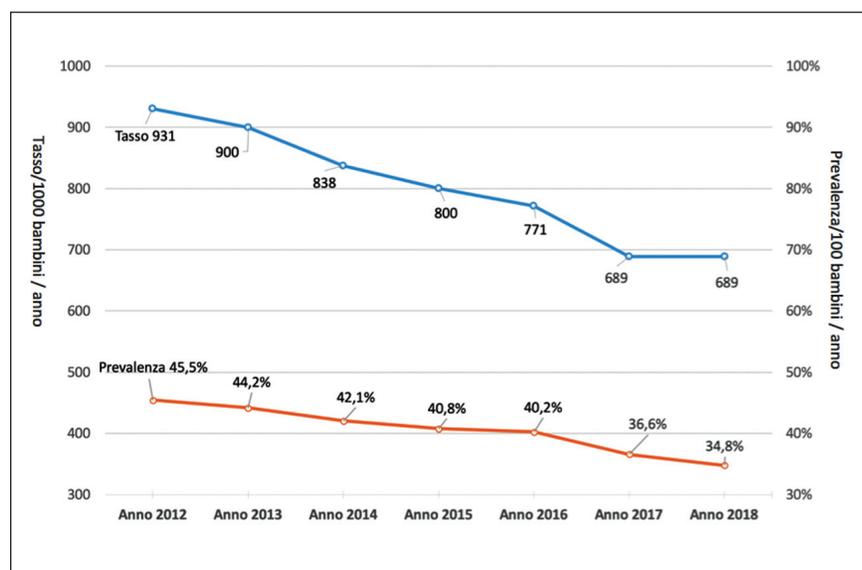


Figura 1. Andamento del tasso (linea blu) e della prevalenza (linea rossa) di trattamento con antibiotici sistemici nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 14 anni, ogni mille soggetti, anno 2012-2018, Regione Piemonte.

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE PRESCRIZIONI PER CLASSE DI ANTIBIOTICO (ATC J01) E ANNO
(popolazione pediatrica in età inferiore ai 14 anni periodo 2012-2018, Regione Piemonte)

Anno	Totale prescrizioni	Amoxicillina + acido clavulanico [%]	Amoxicillina [%]	Macrolidi [%]	Cefalosporine [%]	Altri antibiotici [%]	Amoxicillina/ amoxicillina + acido clavulanico ProBa*
2012	495.432	45,1	12,2	18,9	22,0	1,7	0,27
2013	483.537	45,4	11,4	19,6	21,9	1,8	0,25
2014	445.442	45,4	11,4	20,6	20,7	1,9	0,25
2015	420.652	46,7	12,3	18,3	20,7	2,0	0,26
2016	400.251	45,7	15,4	16,5	20,4	2,0	0,34
2017	352.166	43,6	17,6	15,9	20,6	2,3	0,40
2018	346.146	42,7	17,9	16,1	21,0	2,4	0,42

*ProBa - Indicatore Progetto ProBa: rapporto fra il numero di prescrizioni di amoxicillina semplice rispetto al numero di prescrizioni di amoxicillina + clavulanico. Valori di riferimento > 1,5 positivo, tra 1 e 1,5 intermedio, valori < 1 negativo.

Tabella I

TASSO ETÀ SPECIFICO PER MILLE E PREVALENZA PERCENTUALE DELLE PRESCRIZIONI PER CLASSE DI ANTIBIOTICO (ATC J01) E ANNO
(popolazione pediatrica in età inferiore ai 14 anni in classi di età, periodo 2012-2018, Regione Piemonte)

Fascia di età	Anno 2012 TES (%)	Anno 2013 TES (%)	Anno 2014 TES (%)	Anno 2015 TES (%)	Anno 2016 TES (%)	Anno 2017 TES (%)	Anno 2018 TES (%)	Scarto [%] 2012-2018 del TES
< 1 anno	949 (56,8)	969 (57,6)	810 (51,2)	834 (51,8)	755 (47,7)	726 (46,2)	735 (45,3)	-22,6
1-2 anni	1354 (59,5)	1330 (58,2)	1227 (55,8)	1193 (55,0)	1134 (54,0)	1082 (51,8)	1110 (51,5)	-18,0
3-6 anni	1287 (54,7)	1239 (53,4)	1169 (51,7)	1103 (50,0)	1091 (50,8)	951 (45,3)	979 (44,3)	-23,9
7-10 anni	692 (38,2)	660 (36,5)	620 (34,7)	596 (33,6)	587 (33,5)	512 (30,0)	498 (27,5)	-28,0
11-13 anni	475 (29,3)	456 (28,3)	443 (27,5)	427 (26,6)	402 (25,4)	371 (23,5)	353 (21,2)	-25,7
Valori mancanti*	378 e 52	448 e 44	2332 e 0	2224 e 1	3092 e 0	2380 e 1	7280 e 1	-

*Prescrizioni e numero di soggetti con indicazione dell'età non indicata.
TES = Tasso età specifico 0-13 anni.

Tabella II

del numero dei trattati, passando dal 45,5% al 34,8%, con un numero di trattati che si è progressivamente ridotto da 241.881 soggetti nel 2012 a 174.688 nel 2018.

Per quanto riguarda la tipologia di antibiotici (Tabella I), amoxicillina + acido clavulanico è l'antibiotico maggiormente utilizzato; da solo rappresenta il 45% di tutte le prescrizioni effettuate, con una lieve riduzione nel corso del periodo di osservazione. L'amoxicillina rappresenta, invece, circa un settimo delle prescrizioni nell'intero periodo, passando dal 12% del 2012 al 17,9% nel 2018. Nello stesso periodo, il rapporto tra amoxicillina su amoxicilli-

na + acido clavulanico, in accordo con gli indicatori del progetto ProBa⁷, rimane fortemente negativo passando da 0,27 a 0,42.

Le prescrizioni di macrolidi e cefalosporine rappresentano il 19% e il 22% rispettivamente di tutte le prescrizioni registrate, entrambe con una leggera riduzione durante l'intero periodo di monitoraggio.

Per quanto riguarda l'utilizzo di antibiotici nelle diverse fasce di età, il maggior numero di prescrizioni avviene nelle età comprese tra 1 e 6 anni, con tassi di 1350 (1-2 anni di età) e 1280 (3-6 anni) prescrizioni ogni mille bambini nel 2012, che si riducono ri-

spettivamente a 1100 e 980 ogni mille nel 2018, con una riduzione percentuale costante in tutte le fasce di età. Le prevalenze di bambini che ricevono almeno un trattamento nel periodo in analisi si presentano tutte in lieve riduzione, con percentuali di trattati di circa il 50% nelle fasce di età inferiori ai 7 anni, per scendere intorno a circa il 20% all'età di 11-13 anni (Tabella II).

In merito alla distribuzione territoriale del tasso di prescrizioni nel primo e nell'ultimo anno di osservazione, 2012 e 2018 (Figura 2), è possibile osservare una costante riduzione in tutte le Aziende territoriali, con un avvicinamento al valore medio regionale per

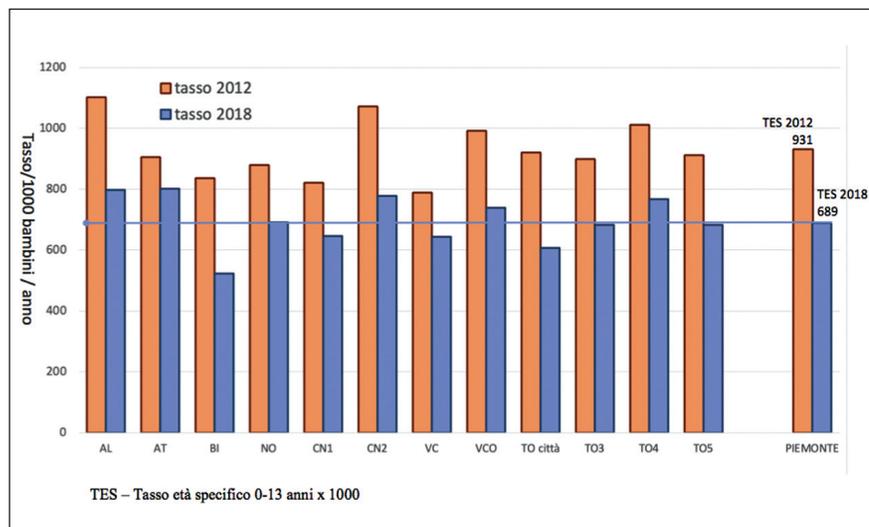


Figura 2. Tasso di prescrizione con antibiotici sistemici nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 14 anni riferito all'anno 2012 e all'anno 2018, per ASL di residenza, Regione Piemonte.

periodo. Persiste però una variabilità interaziendale costante che oscilla tra 789 e 1100 trattamenti ogni mille bambini per il 2012 e tra 801 e 523 nel corso del 2018.

DISCUSSIONE

Il tasso di prescrizione di antibiotici è passato da 931 a 689 ogni mille bambini nei sette anni presi in esame, con il 34% complessivo di bambini in terapia. Quest'ultimo dato sul totale dei trattamenti nella popolazione pediatrica risulta essere in linea con quello della popolazione di pari età nelle sei Regioni analizzate dall'ultimo rapporto AIFA (Lombardia, Veneto, Toscana, Lazio, Campania e Puglia)⁵, ma inferiore a quello ottenuto dall'Emilia-Romagna nel 2016. Il numero dei trattati, anche se in diminuzione, è però ancora molto lontano da quello di altre nazioni europee virtuose. Ad esempio nei Paesi Bassi ogni anno viene trattato, nelle stesse fasce di età, appena il 15% dei bambini⁹.

In riferimento alle diverse categorie di antibiotici in uso nello stesso periodo, come per il dato sulla prevalenza di trattamenti, i nostri risultati mostrano che la classe più prescritta è quella delle associazioni di penicilline (amoxicillina + acido clavulanico) con un tasso

di prescrizione che dal 2012 al 2018 è passato da 450 a 420 prescrizioni ogni mille bambini. Dato che risulta essere superiore a quello di riferimento per la media nazionale e tra i più alti nelle Regioni del Nord, se confrontato con quanto riportato nello stesso rapporto AIFA⁵.

L'amoxicillina, ovvero le penicilline ad ampio spettro, invece, diversamente da quanto suggeriscono le linee guida internazionali e quelle nazionali, è l'antibiotico meno prescritto (120 prescrizioni nel 2012 per passare a circa 180 ogni mille bambini nel 2018). Macrolidi e cefalosporine seguono rispettivamente gli andamenti rilevati anche a livello nazionale.

Per lo stesso periodo in esame, il rapporto tra il numero di prescrizioni di amoxicillina su quello di amoxicillina + acido clavulanico, indicatore di buona qualità prescrittiva (come suggerito dalla Commissione Europea¹⁰ e riportato nel Progetto ProBa⁷), passa da 0,27 a 0,42, rimanendo fortemente negativo rispetto ai valori di accettabilità stabiliti.

Nel confronto dei dati sulle classi di antibiotici tra i diversi Paesi europei, osserviamo che il rapporto tra penicilline ad ampio spettro e penicilline che comprendono gli inibitori delle beta-lattamasi è direttamente invertito, con valori fortemente positivi superiori

all'1,5 (in Olanda, ad esempio questo rapporto è superiore a 4).

Va rilevato inoltre che esiste una notevole variabilità tra le Regioni e, all'interno della stessa Regione Piemonte, tra le diverse ASL (Figura 2), così come documentato anche nella Regione Emilia-Romagna. A fronte di un complessivo calo delle prescrizioni di antibiotici persiste una rilevante differenza sul tasso di trattamento all'interno delle diverse ASL. Differenza che è difficilmente spiegabile con la sola variabilità epidemiologica che le malattie infettive possono avere in uno spazio geografico così limitato.

Analogamente a quanto riferito dagli Autori del rapporto AIFA, si può presumere che queste differenze possano in parte dipendere dal contesto familiare, ma in misura non trascurabile anche dal medico prescrittore. È noto infatti che la probabilità per un bambino di ricevere un antibiotico, così come una specifica categoria di antibiotici in particolare, è direttamente legata al pediatra che lo ha in carico^{11,12}.

Il professionista/prescrittore è sottoposto a continue pressioni, da quelle organizzative a quelle legate all'aggiornamento. Così come è sottoposto alla forte pressione legata al mercato della Sanità, che spesso e in modo sottile e indolore introduce quello che viene chiamato il "rapporto di cortesia", che può orientare la scelta di una molecola per un'altra, così come potrebbe orientare la scelta sulla prescrizione di amoxicillina + acido clavulanico, rispetto alla sola amoxicillina, oppure spingere nell'indicare una marca specifica al posto di un analogo generico¹³.

Come sottolineava Silvio Garattini nella prefazione al libro *Giuro di esercitare la Medicina in libertà e indipendenza*: «Il predominio del marketing si traduce in una distorsione delle conoscenze e i prodotti farmaceutici sono spesso considerati beni di consumo anziché strumenti di salute. Di fatto molti professionisti/prescrittori rinunciano a difendere la centralità dell'ammalato e privilegiano l'interesse dell'Industria, con un conflitto di interessi tra medici e Industria che può minare il Giuramento di Ippocrate».

te»¹⁴. Ed è in questa circostanza che, secondo gli Autori, senza dolo e in modo spesso inconscio, il professionista può a volte “tradire” il patto di alleanza terapeutica con il paziente.

Il razionale della scelta dell'antibiotico è verosimilmente ascrivibile a una consolidata “cultura prescrittiva” altrimenti identificabile come consuetudine. Pertanto è facile immaginare che, in alcuni distretti più che in altri, si prescriba per buona parte delle infezioni respiratorie un antibiotico anche quando l'eziologia è di origine virale, e che il farmaco di prima scelta non sia quello atteso. Se questa modalità, nel

confronto con altri Paesi europei, o semplicemente tra le diverse Regioni in Italia, si traduca in una differenza di accesso alle strutture sanitarie, o una differenza negli esiti di salute, è argomento che meriterebbe un approfondimento dedicato. Questo ci aiuterebbe a comprendere il fenomeno nella sua complessità e sarebbe di utilità nella identificazione di quei trattamenti che definiremmo inappropriati oppure semplicemente in eccesso rispetto al valore atteso.

Per quel che riguarda il *trend* in riduzione osservato in Piemonte è necessario aggiungere che, diversamente da quanto osservato ad esempio in Regione Emilia-Romagna, è avvenuto senza l'impiego di azioni formative o di sensibilizzazione dei diversi professionisti pianificate a livello centrale. È verosimile che dalla diffusione delle linee guida nazionali e internazionali, all'interno di incontri scientifici formali, informali e locali, ad esempio a livello di ASL, si possano essere creati Gruppi di riflessione che, nel tempo, abbiano contribuito alla diffusione una differente cultura prescrittiva, capace di guidare il *trend* osservato. È pertanto presumibile che la riduzione osservata sia il risultato di una lenta contaminazione nella condivisione delle diverse scelte operative e di una progressiva e autonoma diffusione delle linee di indirizzo.

Se pur di fronte a un dato quantitativo complessivamente positivo, si osserva la persistenza di una costante variabilità nelle prescrizioni tra le diverse ASL e, sul piano qualitativo, la persistenza di un rapporto sbilanciato fra prescrizioni di amoxicillina e di amoxicillina + acido clavulanico. In risposta a tale discrepanza, il Servizio Farmaceutico Regionale del Piemonte ha avviato un progetto di miglioramento.

Con determina del 10 maggio 2018, è stato costituito un Gruppo di Lavoro sulla prescrivibilità di farmaci in età pediatrica, che ha intrapreso un percorso di ri-valutazione dell'appropriatezza prescrittiva. Scopo del lavoro è quello di attivare un sistema di monitoraggio, a partire dai flussi informativi regionali, che possa dare luogo a valutazioni condivise capaci di sostenere le

politiche regionali sulla formazione del personale medico dipendente e convenzionato e sul corretto uso dei farmaci antibiotici, avviando un progressivo cambiamento verso l'ulteriore miglioramento^{15,16}.

Questa iniziativa nasce certo dalle sollecitazioni istituzionali nazionali, ma prende come modello l'esperienza quindicennale sulla prescrivibilità condotta a Reggio Emilia. Gli ultimi dati riportati nel sito della Regione Emilia-Romagna, infatti, indicano che attraverso il confronto, la collaborazione tra colleghi e l'integrazione delle pratiche fra i pediatri di famiglia si possono raggiungere risultati fortemente positivi e duraturi nel tempo, quale ad esempio il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva complessiva e soprattutto l'ulteriore miglioramento del rapporto amoxicillina su amoxicillina + acido clavulanico che, come osservato, nel 2018, raggiunge in alcuni ambiti territoriali il valore di 3,3, vicino a quello di alcuni virtuosi Paesi europei¹⁷.

Conflitto di interessi: nessuno

MESSAGGI CHIAVE

□ Gli antibiotici sono la classe di farmaci più prescritta in Pediatria e l'Italia si colloca tra i Paesi con più alto tasso prescrittivo; alcune Regioni, capofila l'Emilia-Romagna, si sono attivate per monitorarne l'andamento. In Piemonte si osserva dal 2012 al 2018 un *trend* in riduzione del 26%.

□ Nello stesso periodo, la prevalenza del numero di bambini trattati con antibiotico si è ridotta dal 45,5% al 34,8%, ancora lontana dal 15% rilevato nei Paesi Bassi.

□ La molecola più prescritta in Piemonte è l'amoxicillina + acido clavulanico, con un andamento che è rimasto sostanzialmente stabile durante il periodo di osservazione. Le linee guida (nazionali e internazionali) relative alle più frequenti patologie infettive respiratorie pediatriche suggeriscono l'amoxicillina come molecola di prima scelta.

□ La variabilità nelle varie ASL piemontesi si è solo leggermente ridotta nel periodo dello studio. Questa variabilità dipende non solo da disponibilità di nuove molecole in commercio, ma anche dalle politiche pubbliche e soprattutto dal comportamento del medico pediatra prescrittore.

□ Nel 2018 è attivo in Piemonte un Gruppo di Lavoro sulla prescrivibilità di farmaci in età pediatrica con obiettivi di monitoraggio e di sostegno alle politiche regionali su: formazione del personale medico, appropriatezza prescrittiva e contrasto dell'antibioticoresistenza.

Indirizzo per corrispondenza:

Alberto Borraccino

e-mail: alberto.borraccino@unito.it

Bibliografia

1. Choy CY, Hsu LY. World Antibiotic Awareness Week. Ann Acad Med Singapore 2017; 46(11):413-4.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. 2015.
3. Le Galès C. Evolution, déterminants et régulation des dépenses de médicaments en France. Médecine/Sciences 2018;34:83-6.
4. Franc C. Le partage de la couverture maladie entre assurances obligatoire et complémentaires - Les défauts d'un système mixte. Médecine/Sciences 2017;33:1097-104.
5. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: AIFA, 2019.
6. Moro M, Resi D, Morri M, et al. Prescrizione di antibiotici in età pediatrica nella Regione

- Emilia-Romagna. Medico e Bambino 2002;21 (4):259-60.
7. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, et al.; Progetto ProBA 2014. Uso di antibiotici in Pediatria. Medico e Bambino 2017;36(9):578-83.
8. ISTAT. <http://demo.istat.it> (ultimo accesso il 5 luglio 2019).
9. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. Arch Dis Child 2011;96(6):590-5.
10. European Community. Prudent use of antimicrobial agents in human medicine: 3rd report on implementation of the Council recommendation. 2016.
11. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, et al. Assessing the quality of paediatric antibiotic prescribing by community paediatricians: a database analysis of prescribing in Lombardy. BMJ Paediatr Open 2017;1(1): e000169.
12. de Bie S, Kaguclidou F, Verhamme KM, et

- al.; ARPEC study. Using prescription patterns in primary care to derive new quality indicators for childhood community antibiotic prescribing. Pediatr Infect Dis J 2016;35 (12):1317-23.
13. Contiguglia N, Marchetti F (lettera). Il conflitto di interessi 'di cortesia'. Medico e Bambino 2019;38(7):422-4.
14. Garattini S (prefazione). In: Bobbio M. Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza. Medici e industria. Einaudi, 2004, 289 pagg.
15. Marchetti F La razionalità della prescrizione nell'uso degli antibiotici. Medico e Bambino 2016;35(9):551-553
16. Marchetti, F. Perché abbiamo paura di prescrivere bene gli antibiotici? Medico e Bambino 2019;38(4):211-2.
17. Manzotti R, Montagna G, Pinotti M, Gradelini F, Ferretti A. Prescrivere bene gli antibiotici. Medico e Bambino 2019;38(7):423.

Stimunex[®] gocce

Il **Betaglucano Wellmune WGP[®]** contribuisce a sostenere le naturali difese dell'organismo ed è clinicamente provato nella riduzione delle IRR pediatriche.

Il **Sambuco**, grazie alle proprietà antivirali ed antimicrobiche, riduce la durata e la gravità dei sintomi influenzali.

Lo **Zinco** e la **Vitamina D3** contribuiscono al normale funzionamento del sistema immunitario.



Supporto alle **difese immunitarie** e per la **prevenzione e gestione delle Infezioni respiratorie ricorrenti (IRR)**.

- Non contiene Echinacea
- Senza conservanti
- Senza alcool
- Senza glutine
- Senza lattosio



Flacone da 30 ml



Somministrazione di 1 goccia (0,05 ml) x kg di peso fino ad un massimo di 32 gocce al giorno.

Peso kg	Posologia	ml
5 kg	5	0.23
10 kg	10	0.47
15 kg	15	0.70
20 kg	20	0.94

La formulazione in **gocce** garantisce precisione nel dosaggio e un **rapporto costo/terapia ottimale**.