

# Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie: il rapporto ARNO 2003

ANTONIO CLAVENNA<sup>1</sup>, MAURIZIO BONATI<sup>1</sup>, ELISA ROSSI<sup>2</sup>, ALESSANDRA BERTI<sup>2</sup>, MARISA DE ROSA<sup>2</sup>  
E GRUPPO DI LAVORO ARNO-PEDIATRIA 2003\*

<sup>1</sup>Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRFMN, Milano

<sup>2</sup>CINECA, Consorzio Interuniversitario, Bologna

*Questa ricerca, lunga e importante, ci dà un'idea della qualità prescrittiva della pediatria di famiglia. Il profilo che ne deriva non è molto distante dall'atteso, né da quello che ci viene da ricerche simili, anche in ambito ospedaliero, anche in Paesi diversi. Alcune incoerenze di comportamento che ne derivano potrebbero essere lette come un difetto di professionalità o come un eccesso di condiscendenza nei riguardi di bisogni non strettamente medici. Non sono problemi solo nostri, né catastrofici (primum, assolutamente, non nocere); ma è sempre bene darsi un'occhiata allo specchio: è l'unico modo di migliorare.*

Il monitoraggio della prescrizione farmacologica (*drug utilization*) può rappresentare uno degli indicatori della qualità delle cure<sup>1</sup>. La descrizione e l'analisi del profilo prescrittivo e auto-prescrittivo dell'uso dei farmaci consentono infatti di valutare il grado di razionalità di una terapia farmacologica. Affinché un uso sia razionale, il farmaco deve essere: efficace, sicuro, di formulazione qualitativamente adeguata, prescritto per l'indicazione appropriata e a un corretto dosaggio, disponibile al bisogno e a un costo sostenibile<sup>2</sup>. In tale contesto la prescrizione farmacologica non rappresenta solo un insieme di liste di farmaci e prezzi, ma un potenziale indice indiretto (surrogato) di informazioni molto più complesse e utili per la salute pubblica. Affinché questo si possa realizzare è però necessario che la qualità e la quantità dei dati raccolti siano epidemiologicamente rappresentativi in termini temporali, di realtà geografiche (locali, regionali ecc.) e/o di problemi clinico-terapeutici<sup>3</sup>. L'uso dei farmaci nella popolazione

## DRUG UTILIZATION PROFILE IN A LARGE OUT-HOSPITAL ITALIAN CHILDREN POPULATION (*Medico e Bambino* 2005;24:305-313)

### Key words

Pharmacoepidemiology, Pharmacoeconomics, Child, Primary care, National health service

### Summary

*Objective: to evaluate the pattern of drug prescription reimbursed 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%) received at least a drug prescription. The prescription prevalence rate is highest in children 1 year old and decreases with increasing age and it is higher in male. The antimicrobial for systemic use (main anatomical group J in the ATC classification) and respiratory drugs are the more prescribed drugs. Antibiotics and anti-asthmatics represent 80% of prescriptions. Amoxicillin + clavulanic acid is the most prescribed drug (22% of children; 9% of boxes) and the drug with the highest expenditure (5.1 million €; 11% of the total expenditure). Despite some limitations (only prescriptions for reimbursed drug were evaluated; the disease for which drug are prescribed is lacking), the ARNO database, is a precious tool for evaluating the profiles of major drug utilizations and expenditures and therapeutical needs. The analysis of data confirms precedent findings: much drugs are prescribed, belonging to few therapeutic classes, and without evidence based indication.*

pediatrica presenta particolari ed esclusive caratteristiche: la maggioranza delle prescrizioni è fatta in ambito extraospedaliero<sup>4</sup>; l'efficacia clinica e

la sicurezza d'uso in questa popolazione di pazienti sono poco documentate in quanto, sia per motivazioni etiche che per le caratteristiche (sintomati-

che e autolimitanti) della maggioranza delle malattie, gli studi clinici controllati che coinvolgono bambini sono scarsi<sup>5,6</sup>; molto spesso i farmaci vengono utilizzati nei bambini senza che siano stati registrati a tal fine (*off-label*) oppure a dosaggi inappropriati<sup>7</sup>. Per quanto concerne l'uso razionale dei farmaci i bambini sono ulteriormente "orfani" se si tiene presente che anche in quelle poche ed esclusive realtà del SSN, attive da anni nel monitoraggio critico della prescrizione farmacologica, si incomincia solo ora a porre attenzione alla "fascia pediatrica" e alla "pediatria di base"<sup>8,9</sup>.

## MATERIALI E METODI

I dati presentati provengono dalla banca dati ARGO-ARNO. Attivo dal 1988, ARGO è un sistema per il monitoraggio on-line dei dati di prescrizione farmaceutica territoriale per le Aziende Sanitarie Locali, che raggruppa in un'unica banca dati le informazioni di prescrizione (farmaci), di popolazione (anagrafiche) e del territorio (ASL e ospedale).

Per quanto concerne le prescrizioni farmacologiche, la fonte dei dati è costituita dalle ricette spedite dalla farmacia con flusso mensile, integrate con i dati anagrafici relativi agli abitanti, medici e farmacie, ai dati territoriali dell'ISTAT e alle informazioni relative alle singole specialità medicinale. I dettagli sulla struttura di ARNO, sulla sua gestione e sulle procedure di acquisizione e verifica dei dati, sono riportati sul sito <http://sanita.cineca.it/public/arno>. L'analisi è stata condotta utilizzando le ricette prescritte dai pediatri di famiglia, medici di medicina generale e altri medici (medici di guardia, ospedalieri, guardie turistiche...), 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 13 anni (e 364 giorni). Il campione esaminato rappresenta il 13% della popolazione italiana di pari età e il 13% della popolazione del campione ARNO; il rapporto maschi/femmine è risultato di 1,06.

Per la valutazione dei consumi farmaceutici si è utilizzato il numero di confezioni vendute (pezzi) e la spesa lorda totale (senza ticket ed esenzioni), attribuibile agli assistiti in età pediatrica. I consumi e gli indicatori sono stati riferiti sia agli abitanti in carico al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) (gli assistibili) che agli assistiti (i trattati). Gli abitanti sono per definizione le persone residenti nell'area geografica analizzata (e afferenti alle ASL), indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto o meno una prescrizione nel corso dell'anno. Gli assistiti sono, invece, gli abitanti che hanno ricevuto una prescrizione e acquistato almeno un farmaco con una ricetta del SSN durante l'anno analizzato.

Il tasso di prevalenza della prescrizione è stato calcolato come numero di assistiti/100 assistibili.

È stata valutata la significatività dell'andamento lineare ( $\chi^2$  per trend) tra le classi di età nella variazione del tasso di prevalenza. Inoltre, è stata confrontata la prevalenza di prescrizione nei maschi e nelle femmine attraverso un test  $\chi^2$  con stratificazione dei dati per classi di età ( $\chi^2$  con stratificazione di Mantel-Haenszel;  $\chi^2_{M-H}$ ). Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato come statisticamente significativo.

## RISULTATI

Nel corso dell'anno 2003 a 620.239 bambini, il 51% dei quali di età < 6 anni, sono stati prescritti 645 principi attivi corrispondenti a 2813 specialità farmacologiche, utilizzando 1.951.603 ricette, per un totale di 2.952.758 pezzi.

Al 72% dei bambini la prescrizione dei farmaci è stata effettuata da 994 pediatri di famiglia, mentre al 26% da 6405 medici di medicina generale. Per i bambini < 1 anno il prescrittore è stato quasi esclusivamente il pediatra di famiglia, mentre il 61% dei bambini di 12-13 anni ha ricevuto almeno una prescrizione da un medico di medicina generale. Il 75% degli assistibili in carico ai pediatri di famiglia hanno ricevuto almeno una prescrizione farmacologica. In accordo con quanto descritto anche a livello internazionale, la prevalenza della prescrizione ha il suo picco nei bambini di 1 anno di età (77,3%), diminuendo progressivamente al crescere dell'età, fino a 47,6% nei bambini di 12-13 anni ( $\chi^2_t = 37.815$ ;  $p < 0,001$ ). La prevalenza delle prescrizioni è risultata, inoltre, maggiore nei maschi che nelle femmine ( $\chi^2 = 520$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 1).

Mediamente ogni assistito ha ricevuto 3,1 prescrizioni e 4,8 confezioni di

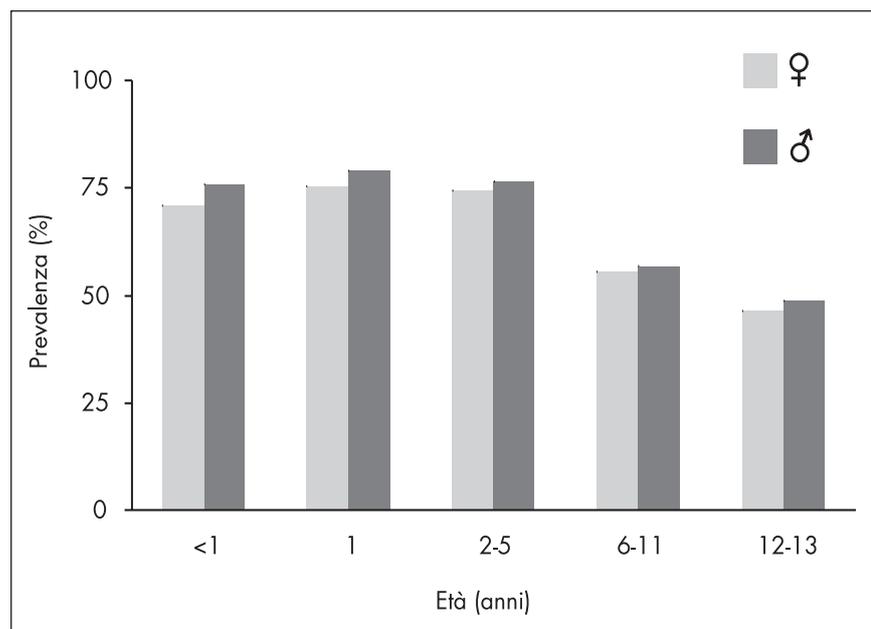


Figura 1. Distribuzione del tasso di prevalenza (assistiti/100 assistibili) per sesso e classe d'età.

<b>DISTRIBUZIONE DEGLI ASSISTITI E DEI PEZZI PER GRUPPO ANATOMICO PRINCIPALE IN ORDINE DECRESCENTE DI PEZZI</b>							
Gruppo Anatomico Principale (ATC)	Assistiti		Prevalenza*	Pezzi			Pezzi/assistiti
	N.	%	%	N.	%	% cum	
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)	7378	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 e organi emopoietici (B)	22.627	3,6	2,3	45.371	1,5	97,4	2,0
Sistema cardiovascolare (C)	6479	1,0	0,7	25.587	0,9	98,3	3,9
Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti (P)	9719	1,6	1,0	14.176	0,5	98,8	1,5
Sistema muscolo-scheletrico (M)	6110	1,0	0,6	9767	0,3	99,1	1,6
Organi di senso (S)	4165	0,7	0,4	8070	0,3	99,4	1,9
Farmaci antineoplastici e immunosoppressori (L)	863	0,1	0,1	7072	0,2	99,6	8,2
Dermatologici (D)	3581	0,6	0,4	6135	0,2	99,8	1,7
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali (G)	2400	0,4	0,2	4896	0,1	100,0	2,0
Vari (V)	74	0,0	0,0	278	0,0	100,0	3,8
<b>Totale</b>	<b>620.239</b>	<b>100,0</b>	<b>63,2</b>	<b>2.952.758</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>4,8</b>

\*Assistiti/100 assistibili

Tabella I

farmaci; i maschi hanno ricevuto più prescrizioni (3,2 versus 3,0) e più pezzi (5,0 versus 4,6) rispetto alle femmine.

I bambini di 3 anni di età hanno ricevuto il maggior numero di prescrizioni (217.073 pari all'11,1% del totale) e di pezzi (324.484 corrispondente al 10,9% dei pezzi); ogni assistito di questa età ha ricevuto in media 3,9 prescrizioni e 5,8 pezzi.

In base al Gruppo Anatomico principale della classificazione Anatomico Terapeutica Chimica (ATC) al 56,7% dei bambini è stato prescritto almeno un antimicrobico generale (pari al 63,8% del totale dei pezzi), al 39,5% un

farmaco del sistema respiratorio (20,3% dei pezzi), al 15,2% un preparato ormonale per uso sistemico (5,9% dei pezzi) (Tabella I)

I gruppi anatomici più frequentemente prescritti lo sono soprattutto a bambini in età prescolare (0-5 anni), a differenza dei 3/4 degli assistiti con farmaci del sistema muscolo-scheletrico, con farmaci del sistema nervoso centrale o con antineoplastici che hanno più di 6 anni di età.

La maggior parte degli assistiti è di sesso maschile, a eccezione dei pazienti a cui sono stati prescritti antineoplastici o farmaci del sistema geni-

tourinario e ormoni sessuali.

Gli antibatterici per uso sistemico (gruppo terapeutico principale J01 della classificazione ATC) sono stati prescritti all'88,7% degli assistiti e corrispondono al 62,5% dei pezzi, gli antiasmatici (R03) al 39,5% degli assistiti (20,3% dei pezzi) e i corticosteroidi sistemici (H02) al 14,5% (pari al 4,9% dei pezzi); il 93,4% dei pezzi prescritti appartiene a 6 classi di farmaci (oltre ai già citati, antiepilettici, gastrointestinali e antivirali per uso sistemico).

Per quanto riguarda gli antibatterici, al 58% dei bambini trattati sono stati prescritti derivati delle penicilline (pa-

**DISTRIBUZIONE DEGLI ASSISTITI E DEI PEZZI PER I 20 PRINCIPI ATTIVI PIÙ PRESCRITTI  
(IN ORDINE DECRESCENTE DI PEZZI)**

Principio attivo	Assistiti		Prevalenza	Pezzi			Pezzi/assistiti
	N.	%	%	N.	%	% cum	
Amoxi+clavulanico (J01CR02)*	212.764	34,3	21,7	429.787	14,6	14,6	2,0
Amoxicillina (J01CA04)	141.696	22,8	14,4	265.588	9,0	23,6	1,9
Beclometasone (R03BA01)	140.016	22,6	14,3	195.329	6,6	30,2	1,4
Cefaclor (J01DA08)	99.042	16,0	10,1	192.003	6,5	36,7	1,9
Claritromicina (J01FA09)	112.932	18,2	11,5	167.480	5,7	42,4	1,5
Ceftriaxone (J01DA13)	23.323	3,8	2,4	135.097	4,6	47,0	5,8
Azitromicina (J01FA10)	88.329	14,2	9,0	132.580	4,5	51,4	1,5
Betametazone (H02AB01)	84.188	13,6	8,6	132.085	4,5	55,9	1,6
Cefixima (J01DA23)	75.742	12,2	7,7	116.552	3,9	59,9	1,5
Salbutamolo (R03AC02)	80.773	13,0	8,2	116.156	3,9	63,8	1,4
Cefibuten (J01DA39)	62.120	10,0	6,3	97.995	3,3	67,1	1,6
Salbutamolo+altri antiasmatici (R03AK04)	51.756	8,3	5,3	67.560	2,3	69,4	1,3
Fluticasone (R03BA05)	30.627	4,9	3,1	53.605	1,8	71,2	1,8
Budesonide (R03BA02)	35.539	5,7	3,6	52.754	1,8	73,0	1,5
Flunisolide (R03BA03)	40.778	6,6	4,2	52.188	1,8	74,8	1,3
Acido valproico (N03AG01)	2.896	0,5	0,3	43.465	1,5	76,3	15,0
Cefpodoxima (J01DA33)	25.569	4,1	2,6	42.396	1,4	77,7	1,7
Ceftazidima (J01DA11)	4.235	0,7	0,4	33.262	1,1	78,8	7,9
Cefuroxima (J01DA06)	15.579	2,5	1,6	29.635	1,0	79,8	1,9
Aciclovir (J05AB01)	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.
<b>Totale</b>		<b>**</b>	<b>63,2</b>	<b>2.952.758</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>4,8</b>

\*: Sottogruppo chimico

n.a.: non applicabile

\*\*La somma supera 620.239 (n. totale degli assistiti) perchè lo stesso bambino può avere ricevuto prescrizioni di principi attivi differenti

Tabella II

ri al 39% del totale dei pezzi), al 47% cefalosporine (39% dei pezzi) e al 38% macrolidi (19% dei pezzi). Ne consegue che il 45% dei bambini trattati ha ricevuto nel corso del 2003 più di un antibiotico di diverso sottogruppo terapeutico.

I glicocorticoidi per aerosol sono

stati prescritti all'86,3% dei bambini trattati con antiasmatici (pari al 59% del totale dei pezzi), gli adrenergici per aerosol al 51,7% (34% dei pezzi).

Dei 645 principi attivi prescritti, i 20 più prescritti rappresentano l'81% delle confezioni dispensate.

L'associazione amoxicillina + acido

clavulanico è risultata il principio attivo più prescritto (429.787 pezzi a 212.764 bambini), seguita dall'amoxicillina (265.588 pezzi a 141.696 bambini), dal beclometasone (195.329 pezzi a 140.016 bambini) e dal cefaclor (192.003 pezzi a 99.042 bambini) (Tabella II).

<b>DISTRIBUZIONE DELLA PREVALENZA (ASSISTITI/100 ASSISTIBILI) DEI 10 PRINCIPI ATTIVI PIÙ PRESCRITTI PER CLASSE DI ETÀ</b>									
<1		1		2-5		6-11		12-13	
Principio attivo	Prevalenza %	Principio attivo	Prevalenza %	Principio attivo	Prevalenza %	Principio attivo	Prevalenza %	Principio attivo	Prevalenza %
Beclometasone	25,7	Amoxi + clavulanico	30,3	Amoxi + clavulanico	30,5	Amoxi + clavulanico	17,3	Amoxi + clavulanico	13,1
Amoxicillina	23,2	Amoxicillina	25,1	Beclometasone	19,9	Amoxicillina	10,8	Amoxicillina	8,9
Amoxi +clavulanico	22,1	Beclometasone	22,1	Amoxicillina	18,0	Beclometasone	10,0	Claritromicina	7,5
Betametasona	14,0	Cefaclor	18,0	Cefaclor	16,9	Claritromicina	9,5	Beclometasone	6,6
Salbutamolo	13,9	Betametasona	16,2	Claritromicina	15,6	Azitromicina	7,9	Azitromicina	5,9
Claritromicina	11,7	Claritromicina	15,5	Azitromicina	12,7	Cefaclor	6,8	Cefixima	4,6
Cefaclor	11,5	Salbutamolo	13,3	Betametasona	12,2	Cefixima	6,4	Betametasona	3,8
Salbutamolo +altri	11,1	Ceftibuten	11,9	Salbutamolo	11,8	Salbutamolo	5,8	Salbutamolo	3,4
Ceftibuten	7,6	Cefixima	10,9	Cefixima	10,9	Betametasona	5,6	Cefaclor	2,0
Flunisolide	7,5	Azitromicina	10,4	Ceftibuten	10,5	Ceftibuten	4,0	Salbutamolo + altri	2,0

Tabella III

Il beclometasone è risultato il principio attivo più prescritto ai bambini con età < 1 anno (a 1/4 dei bambini di questa fascia di età è stata prescritta almeno una confezione di questo medicinale) (Tabella III). Nei bambini >1 anno l'associazione amoxicillina+acido clavulanico è il farmaco più prescritto, seguito dall'amoxicillina, a eccezione della fascia 2-5 anni in cui è il beclometasone il secondo farmaco in ordine di prescrizione. Pur con prevalenze differenti, 8 dei 10 principi attivi più prescritti sono comuni a tutte le fasce di età, mentre la flunisolide compare tra i primi 10 solo nei bambini < 1 anno, la cefixima e l'azitromicina in quelli ≥ 1 anno.

La spesa totale è risultata di circa 45 milioni di €, pari al 3% della spesa farmaceutica complessiva. Per ogni assistito sono stati spesi mediamente 72,50 €; questa spesa aumenta con l'aumentare dell'età (48,44 € nei bambini < 1 anno con un massimo di 105 € nei ragazzi di 13 anni) ed è maggiore per i maschi rispetto alle femmine (78,04 € versus 66,48 €).

Antibiotici e antiasmatici sono responsabili dei 3/4 della spesa totale. L'associazione amoxicillina+acido clavulanico è il farmaco per cui si è speso di più (5,1 milioni di €, pari all' 11% della spesa totale), seguito dalla claritromicina (4,5 milioni di €) e dall'azitromicina (2,9 milioni di €); i 12 farmaci maggiormente prescritti in tutte le fasce di età (Tabella III) coprono il 57% della spesa, mentre tra i primi 20 principi attivi in ordine di spesa (corrispondenti all'80% del totale) vi sono 5 cefalosporine (20% della spesa) e 4 cortisonici inalatori (15% della spesa).

#### DISCUSSIONE

Il profilo prescrittivo nel campione esaminato è simile, per età, sesso e classi di farmaci più frequentemente prescritte, a quanto documentato nel corso degli ultimi anni in diversi contesti italiani<sup>10-12</sup> e non si discosta per gli indicatori principali da quanto osservato anche in altre nazioni<sup>13-17</sup>. Tuttavia, ci sono alcune peculiarità che rendono

la situazione italiana unica o particolare. Innanzitutto, il numero di principi attivi (645) e di specialità medicinali (2.813) è elevato e ingiustificato se si considera che 20 principi attivi potrebbero essere sufficienti a coprire i più frequenti bisogni terapeutici dei bambini<sup>10</sup>. Considerazione confermata anche nella presente analisi in cui risulta che i 20 principi attivi più prescritti coprono l'81% delle prescrizioni e che, se si considerano le prescrizioni ricevute da oltre l'1% dei bambini, queste corrispondono a 23 farmaci.

Inoltre, il fatto che 8 dei 10 principi attivi più prescritti siano comuni a tutte le fasce di età induce a ritenere che le patologie e i bisogni più frequenti dei bambini non variano con l'età o che questi farmaci rappresentano una risposta "standard", e non sempre appropriata, a diverse patologie.

Analizzando in dettaglio il profilo prescrittivo degli antibiotici, emergono delle differenze rispetto a quanto osservato in studi precedenti<sup>8,10-12,18</sup>: l'associazione amoxicillina+acido clavulanico è divenuta il farmaco maggior-

mente prescritto, sostituendo l'amoxicillina, e sono aumentate le prescrizioni di cefalosporine (ben 7 farmaci appartenenti a questa classe sono tra i 20 più prescritti) e di claritromicina e azitromicina, malgrado questi rappresentino farmaci di seconda scelta o da riservare a situazioni particolari e di riscontro poco frequente in ambito pediatrico. È verosimile che l'aumento della prescrizione di amoxi-clavulanico sia associata alla disponibilità della formulazione 7:1 maggiormente tollerabile e a un eccesso di prudenza da parte dei prescrittori, mentre le cefalosporine e i macrolidi (in particolare l'azitromicina) sono preferiti per una migliore palatabilità e una migliore compliance.

Per quanto riguarda gli antiasmatici, invece, si conferma il riscontro che la prescrizione di questi farmaci non è indicatore del problema dell'asma in età pediatrica<sup>19</sup>: il 25% dei bambini ha ricevuto almeno una prescrizione, di cui oltre la metà di cortisonici inalatori. È evidente l'uso dei cortisonici inalatori che non può rispondere a un utilizzo per la terapia dell'asma, visto anche il largo utilizzo che viene fatto nei bambini al di sotto dell'anno di vita. Lo stesso si può dire per i  $\beta_2$ -agonisti, utilizzati molto di più dell'atteso rispetto alla stima di prevalenza dei casi con broncospasmo. È noto, dalla esperienza pratica corrente e da precedenti sorveglianze<sup>12,18</sup>, che in Italia i cortisonici inalatori e i  $\beta_2$ -agonisti sono utilizzati per il trattamento non solo dell'asma ma anche di infezioni acute delle vie respiratorie, e per il trattamento sintomatico di scolo nasale e tosse (secca o catarrale), anche in mancanza di evidenze di efficacia<sup>20</sup>.

Analizzando le prescrizioni effettuate ai bambini < 1 anno, si osserva che il beclometasone è il farmaco più prescritto in questa fascia di età (26% degli assistibili) e il betametasonone è il quarto farmaco in ordine di prescrizione (14% degli assistibili); al 6% dei bambini sotto l'anno sono stati prescritti nel corso del 2003 sia beclometasone che betametasonone. Considerando che tra i 10 farmaci maggiormente prescritti vi sono anche salbutamolo in associazione ad altri asmatici e flunisolide, emerge che i bambini più piccoli appaiono

#### CONFRONTO TRA IL NUMERO DI PRINCIPI ATTIVI PRESCRITTI E QUELLI RIPORTATI NELLA "GUIDA ALL'USO DEI FARMACI PER I BAMBINI"

	ARNO 2003	Guida all'uso dei farmaci per i bambini	Entrambi
Gruppi Terapeutici (N.)	70	75	66
Principi attivi (N.)	645	542	262
Antibatterici per uso sistemico (J01)*	76	38	32
Antiasmatici (R03)	25	14	13
Corticosteroidi sistemici (H02)	9	6	6
Antiepilettici (N03)	17	11	10
Gastrointestinali (A02, A03, A07)	38	31	18
Antivirali per uso sistemico (J05)	6	6	3

\*Gruppo terapeutico principale

Tabella IV

esposti a un rischio maggiore di assumere farmaci "non appropriati" (*off-label*, ma non solo).

Il continuo uso "irrazionale" del beclometasone (e, in generale, dei cortisonici inalatori), in particolare nei piccoli pazienti, nonostante il dibattito svoltosi in proposito nella comunità pediatrica nazionale<sup>21-23</sup>, sottolinea una necessità di interventi educativi-informativi efficaci ed efficienti. Solo il 41% dei farmaci prescritti è riportato nella "Guida all'uso dei farmaci per i bambini"<sup>24</sup> (Tabella IV). Pur considerando che la Guida è una traduzione/adattamento del Prontuario inglese "Medicines for Children" e riflette attitudini registrative-regolatorie e prescrittive differenti da quelle italiane, ma comprensive di tutte le necessità, va sottolineato come per la maggior parte dei farmaci prescritti nello studio l'impiego pediatrico non sarebbe adeguatamente supportato da prove di efficacia e/o sicurezza.

L'analisi dei dati del 2003 conferma dunque quanto già emerso in precedenti studi: sono prescritti molti principi attivi (e ancor più specialità medicinali), appartenenti a poche classi terapeutiche e per indicazioni non supportate da evidenze di efficacia.

Il profilo prescrittivo delle due classi di farmaci maggiormente prescritte, che rappresentano l'80% delle confezioni dispensate, evidenzia un aumento delle prescrizioni di antibiotici di seconda scelta o da riservare a situazioni particolari e il frequente ricorso ai cortisonici inalatori per patologie differenti dall'asma.

Il dibattito sulla necessità di un uso razionale di questi medicinali sembra aver avuto uno scarso impatto sulle attitudini prescrittive.

L'analisi delle prescrizioni della banca dati ARGO-ARNO può rappresentare uno strumento e uno stimolo per programmare interventi educativi e formativi, partecipati e condivisi, più aderente ai bisogni di salute della popolazione pediatrica.

#### \*I componenti del Gruppo di lavoro ARNO - Pediatria 2003

##### Gruppo di coordinamento

Antonio Clavenna, Maurizio Bonati, Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano.

Elisa Rossi, Alessandra Berti, Marisa De Rosa, CINECA, Consorzio Interuniversitario, Bologna.

**MESSAGGI CHIAVE**

□ Il numero dei principi attivi utilizzati (645) è molto più alto rispetto al numero di quelli che in teoria sono sufficienti a rispondere alla grande maggioranza dei problemi pediatrici del territorio (una ventina circa). In effetti l'80% circa delle prescrizioni utilizza in tutto 23 farmaci. Ancora più alto è il numero delle specialità medicinali prescritte (2813).

□ Solo il 41% dei farmaci prescritti è riportato nella "Guida all'uso dei farmaci per i bambini".

□ L'associazione amoxicillina+clavulanato è oggi il principio attivo più utilizzato in Italia.

□ La prescrizione di cefalosporine (7 dei farmaci più usati appartengono a questa classe), di azitromicina e di claritromicina (tutti farmaci di seconda scelta e di utilizzo mirato) è in aumento, in apparente contraddizione con i bisogni della pediatria di territorio.

□ Il 25% dei bambini ha ricevuto almeno un farmaco antiasmatico, in disaccordo con i dati di incidenza reale sia dell'asma "vero" che del "viral asthma". La metà di questi ha ricevuto il beclometasone per aerosol.

□ Nel bambino sotto l'anno di vita (età in cui l'asma "vero" è quanto meno infrequente, la muscolatura circolare dei bronchi poco attiva) il beclometasone risulta il farmaco più prescritto (25%), il betametasono il quarto (14%) e il salbutamolo il quinto (13, 9%). Il dibattito nazionale e internazionale sull'uso razionale di questi farmaci sembra aver avuto uno scarso impatto sulle abitudini prescrittive.

□ L'analisi delle abitudini prescrittive dei pediatri potrebbe rappresentare uno strumento e una guida per gli interventi formativi venturi.

**Gruppo scientifico**

Alfredo Pisacane, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli; Federico Marchetti, Giorgio Longo, Clinica Pediatrica, Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste; Mauro Miselli, Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, Farmacie Comunal Riunite, Reggio Emilia; Ettore Beghi, Laboratorio Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRFMM Milano; Massimo Fontana, Divisione di Pediatria, Ospedale Buzzi, Milano; Paolo Nucci, U.D. Oftalmologia Pediatrica e Strabismo, Ospedale S. Paolo, Mi-

lano; Luigi Naldi, Clinica Dermatologica V, Ospedali Riuniti, Bergamo.

**Referenti ASL partecipanti ad ARNO**

Adria: Vincenzo Lolli, Grazia Rizzotti; Alta Padovana: Elisabetta Minesso, Antonella Pedrini; Bassano: Piero Borin, Margherita Cecchetto; Belluno: Margherita De Cal; Bussolengo: Francesco Binetti, Loretta Castellani; Chioggia: Bianca Pari, Mara Vezzani; Este: Elena Berti, Eva Draghi, Maria Gabriella Zagno; Ovest Vicentino: Pietro Borgia, Maria Paola Cariolato; Padova: Francesca Bano, Umberto Gallo, Anna Maria Grion, Michele Ragazzi; Rovigo: Nadia Marise, Luisa Monti; Verona: Margherita Andretta, Maria Font, Rita Fratton, Luigi Mezzalana, Anna Salmaso; Vicenza: Roberto Gallo, Anna Maroni, Paola Valpodi; Chiavari: Aldo Boschetti, Rosanna Carniglia De Carli; Genova: Anna Luisa Casella, Francesca Giannoni, Attilio Profumo, Francesco Tagliavacche; Imperia: Erica Magnani, Mara Sagglietto; La Spezia: Adriana laquinta, Gian Pietro Montanari; Firenze: Paolo Batacchi, Teresa Brocca, Giancarlo Donati Cori, Claudio Marinai; Livorno: Maria Laura Camilli, Claudio Cirenei, Anna Giordani, Fabio Lena, Annabella Patacca, Marina Rubinelli; Lucca: Barbara Fazzi, Danila Garibaldi, Luisa Mazzarri; Viareggio: Gianni Grossi, Marisa Rais; Ancona: Gaetano Paci; Teramo: Francesca Gasbarri, Antonio Orsini; Napoli 1: Simona Creazzola, Gaetana La Bella, Antonio Stellato; Napoli 4: Rita Castaldo, Gianfranco Guarino, Eduardo Nava.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Maurizio Bonati

e-mail: [mother\\_child@marionegri.it](mailto:mother_child@marionegri.it)

**Bibliografia**

1. Strom BL (ed). Pharmacoepidemiology. 3rd Edition, John Wiley & Sons 2000.
2. WHO/DAP. Operational research projects in DAP: an inventory. WHO/DAP, 1995.
3. The US. Pharmacopeia Drug Utilization Review Advisory Panel. Drug utilization review: mechanisms to improve its effectiveness and broaden its scope. J Am Pharm Assoc (Wash). 2000;40:538-45.
4. Choonara I, Nunn AJ, Kearns G (ed). Introduction to paediatric and perinatal drug therapy. Nottingham University Press, Nottingham 2003.
5. Clavenna A, Pandolfini C, Bonati M. Public disclosure of clinical trials in children. Curr Ther Clin Exp 2002;63:707-16.
6. Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. Lancet 2004;364:803-11.
7. Pandolfini C, Bonati M. Off-label drug use in

children in Europe. A major health issue. Pharm Dev Regul 2003;1:133-43.

8. Borgnolo G, Simon G, Francescutti C et al. Antibiotic prescription in Italian children: a population-based study in Friuli-Venezia Giulia, North-East Italy. Acta Paediatr 2001;90:1316-20.

9. Resi D, Milandri M, Moro ML, et al. Antibiotic prescriptions in children. Antimicrob Chemother 2003;52:282-6.

10. Campi R, Pandolfini C, Colombo F, et al. Tanto inchiostro per scrivere pochi principi. Occhio Clinico Pediatria 2000;7:12-14.

11. Rossi E, De Rosa M, Bonati M, et al. La prescrizione farmaceutica pediatrica nell'ambito delle cure primarie Rapporto dalla banca dati ARNO. Giornale Ital Farmacol Clinica 2001;15:26-9.

12. Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M, The ACP Puglia-Basilicata Working Group. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. Eur J Clin Pharmacol 2001;57: 611-6.

13. Thrane N, Sørensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. Acta Paediatr 1999;88:1131-6.

14. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000;83:498-501.

15. Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, de Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. Br J Clin Pharmacol 2000;50:473-8.

16. Madsen H, Anderson M, Halls J. Drug prescribing among Danish children: a population-based study. Eur J Clin Pharmacol 2001;57: 159-165.

17. Abi Khaled L, Ahmad F, Brogan T, et al. Prescription medicine use by one million Canadian children. Paediatrics & Child Health 2003;8 (Suppl. A).

18. Marchetti F, Romero M. La prescrizione dei farmaci nella pratica pediatrica extraospedaliera. Prospettive in Pediatria 1993;92:313-23.

19. Clavenna A, Rossi E, Berti A, Pedrazzi G, De Rosa M, Bonati M. Inappropriate use of anti-asthmatic drugs in the Italian paediatric population. Eur J Clin Pharmacol 2003;59: 565-9.

20. Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, Sawyer ASM, Robertson CF. A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. Arch Dis Child 1998;79:6-11.

21. Bonati M, Clavenna A, Rocchi F. Corticosteroidi in età pediatrica. Marketing e prescrizione. Informazione sui Farmaci 2001;2-3:79-82.

22. Clavenna A, Rossi E, Berti A, Pedrazzi G, De Rosa M, Bonati M. Uso di farmaci antiasmatici nei bambini italiani. Quaderni acp 2002; 6:10-3.

23. Forum di Pediatria On Line. <http://www.pediatria.it>.

24. AAVV. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma 2003.



## ACP E FIMP COMMENTANO LA RICERCA ARNO

Medico e Bambino ha chiesto ai Presidenti della SIP, dell'ACP e della FIMP di commentare i risultati della Ricerca ARNO, indicando la seguente possibile traccia:

1. Quali sono i risultati del Rapporto ARNO che ritenete maggiormente rilevanti per la pratica clinica?
2. Quali sono gli aspetti più problematici che emergono dal profilo prescrittivo dei farmaci nelle cure primarie?
3. Nonostante l'amoxicillina sia considerata l'antibiotico di scelta per le principali patologie infettive dei bambini (otite media, faringotonsillite), l'associazione amoxicillina+clavulanico risulta il farmaco maggiormente prescritto ed è frequente il ricorso a cefalosporine e macrolidi tra una pletera di principi attivi. Quali i motivi alla base di queste attitudini prescrittive e come rendere la pratica più aderente alle linee guida internazionali?
4. Il Rapporto ARNO conferma il frequente utilizzo di cortisonici inalatori per patologie differenti dall'asma. Quali strumenti/interventi educativi o in-formativi potrebbero essere elaborati per far sì che la prescrizione di questi farmaci sia orientata a criteri di maggiore appropriatezza?
5. Sebbene la spesa farmaceutica pediatrica a carico del SSN rappresenti solo il 3% del totale, un uso più appropriato o oculato potrebbe consentire di disporre di risorse economiche da destinare, per esempio, alla ricerca nelle cure primarie. Può rappresentare una proposta condivisibile?
6. Quali sono le prospettive "formative" che potete intravedere riguardanti il momento dalla prescrizione nel rapporto con la famiglia, i colleghi, la struttura ospedaliera, l'industria farmaceutica?

Hanno risposto finora il presidente dell'ACP Michele Gangemi e il vicepresidente della FIMP Giuseppe Giancola.

### Il commento di Michele Gangemi, presidente dell'Associazione Culturale Pediatri

*Re 1:* La banca dati ARNO rappresenta una fonte di dati preziosa per tutta la pediatria. Pur riferendosi alle prescrizioni nell'area delle cure primarie, ritengo che le informazioni fornite siano da analizzare con un'ottica più ampia che coinvolga tutti gli attori del percorso reale del bambino affetto da patologia.

*Re 2:* L'utilizzo negativo dei dati potrebbe consistere nel loro uso fiscale da parte dei Servizi farmaceutici territoriali e delle rispettive ASL. L'esiguità della spesa farmaceutica per la popolazione pediatrica ripone probabilmente al riparo da questo cattivo utilizzo. Credo sia importante il ruolo delle Associazioni Pediatriche e dei sindacati di categoria per una analisi a partenza dalle criticità che valorizzi l'aspetto formativo.

Sicuramente l'uso non sempre corretto dei farmaci è espressione di difficoltà diagnostiche. Mi riferisco all'esempio dell'asma e del reflusso gastroesofageo nel lattante in cui la difficoltà dell'inquadramento diagnostico può pesare sull'utilizzo improprio di farmaci.

*Re 3:* La prescrizione antibiotica risente fortemente del contesto di cura. Penso alla spinta prescrittiva sollecitata dalle aspettative di guarigione rapida da parte della famiglia e dalla pressione a cui sono sottoposti i Servizi di urgenza e i pediatri di libera scelta. Penso anche alla pressione delle case far-

maceutiche e alle false evidenze scientifiche che portano all'utilizzo del nuovo antibiotico con lo spauracchio delle resistenze. La metanalisi di Casey e Pichichero (*Pediatrics* 2004; 113(4):866-82), recensita dalla Newsletter ACP, ha evidenziato come una capacità di lettura critica da parte del pediatra porti a smascherare il trucco. La sbandierata superiorità delle cefalosporine rispetto alle penicilline nel trattamento della tonsillite streptococcica del bambino si annulla quando vengono esclusi gli RCT di scarsa qualità secondo la scala di Jadad.

La promozione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi da pediatri territoriali e ospedalieri sulle principali patologie del bambino, secondo l'esempio della Regione Veneto, può rappresentare una reale risposta per la razionalizzazione della diagnosi e della cura.

*Re 4:* Questo è un fenomeno del tutto italiano. Basti pensare che solo da noi se ne prevede l'utilizzo nelle flogosi delle alte vie aeree. Su *Quaderni acp* era già stato sollevato il problema, come ricordano gli autori, ma evidentemente non ha prodotto effetti significativi. L'impressione di un utilizzo "cosmetico" dell'aerosol è sempre più evidente: non c'è famiglia che non possieda il suo apparecchio più o meno idoneo. Ripensare alla diagnosi in caso di tosse persistente e l'astensione da terapie

inutili può essere un primo passo in avanti. Ritengo inoltre vada rivisto tutto il processo diagnostico-terapeutico delle infezioni respiratorie. Il percorso formativo non può essere decontestualizzato dal rapporto medico-paziente: si cura quel bambino con la tosse e non la tosse.

*Re 5:* Assolutamente sì. Mi riferisco al recente decreto sulle ricerche non profit. Ogni ASL deve destinare dei fondi per la promozione di questo tipo di ricerca e i pediatri devono essere in grado di promuoverle a partenza dai loro bisogni reali. L'utilizzo della banca dati ARNO, per la discussione in loco delle criticità e la promozione di iniziative di formazione e ricerca, a partenza dai bisogni dei bambini, deve rappresentare un'alternativa alla ricerca orientata solo alla registrazione dei farmaci.

*Re 6:* Alcuni spunti sono emersi dalle risposte alle domande precedenti. Ritengo che l'ACP, insieme alle altre Associazioni pediatriche, debba farsi carico di promuovere un'analisi dei dati nelle varie realtà locali coinvolte. Tutti gli attori devono essere previsti: sia la pediatria territoriale che quella ospedaliera, ma anche i farmacisti dei servizi territoriali. Risulta cruciale, inoltre, il rapporto con l'industria farmaceutica e la ricaduta sui bambini e le loro famiglie. Si potrebbe arrivare a una condivisione delle scelte in ambito sanitario ma prevedere anche la ricaduta sui bambini. Mi riferisco alla produzione di materiale educativo per i genitori, riviste ad hoc sull'esempio di *Un pediatra per amico* (UPPA), numeri verdi istituiti presso le farmacie territoriali, con la collaborazione di pediatri e medici di medicina generale, e rivolti alla popolazione.

#### Il commento di Giuseppe Giancola, vicepresidente nazionale della Federazione Italiana Medici Pediatri

La ricerca ARNO è senz'altro una ricerca interessante e fondamentale per uno studio e, di conseguenza, per una modifica, se necessaria, delle abitudini prescrittive dei pediatri di famiglia.

Purtroppo ha una grossa lacuna insuperabile con questo metodo: non riesce a correlare la prescrizione con la diagnosi. Per cui le conclusioni a cui si arriva sono solo di presunzione.

È chiaro inoltre che i possibili cambiamenti prescrittivi possono migliorare la qualità della cura (obiettivo fondamentale), ma hanno poca importanza per la riduzione della spesa (cosa su cui spesso il lavoro insiste). La spesa farmaceutica del PdF è già a un livello bassissimo e incide di poco sul bilancio della Sanità. I farmaci veramente costosi, come riferito anche nel progetto ARNO, sono farmaci fondamentali e la prescrizione solo di uno di questi fa già lievitare al di sopra della media il bilancio di un singolo PdF. Mi riferisco alla prescrizione dell'ormone della crescita, di un ciclo di terapia endovena nel caso di una fibrosi cistica del pancreas, oppure nella prescrizione mensile di un antiepilettico dell'ultima generazione. Anche la semplice profilassi delle infezioni delle vie urinarie richiede 3 flaconi di clavulanato al mese. Farmaci che il pediatra di famiglia prescrive, ma non decide.

Un'altra osservazione che mi sembra giusto fare è che il discorso sulla correttezza prescrittiva è un discorso trasversale; non riguarda cioè solo il PdF, ma anche la Pediatria ospedaliera e il Pronto Soccorso, perché spesso viene chiesta al PdF la ripetizione di terapie già iniziate in tali sedi (in occasione di un ricovero o di un accesso al PS spesso per un codice bianco) e che, anche se non condivise, sarebbe non corretto cambiare nei confronti del paziente. È proprio di quest'ultimo periodo che in molti PS si prescrivono per normali broncopolmoniti sia il clavulanato che il macrolide in associazione in chiara antitesi con ogni linea guida condivisa sulle broncopolmoniti cosiddette di comunità, dopo tra l'altro una sfilza molto costosa di esami ematochi-

mici e radiografie per orientarsi in una diagnosi causale che poi viene bypassata da una prescrizione che più ampia non si può.

Se poi vogliamo fare un discorso a tutto campo, mi chiedo dove sono le Società scientifiche quando si tratta di promuovere certe terapie: in Italia, forse unico caso al mondo, già da una decina d'anni non esiste la fenossimetilpenicillina, ancora presente in tutti i protocolli per la terapia della faringotonsillite da SBEA; come del resto sono introvabili le gamma-globuline antivaricella per via intramuscolare. E il discorso si fa ancora più incomprensibile se si paragonano i costi dei farmaci in Italia con quello dei Paesi limitrofi! Dove sono le Società scientifiche in merito all'uso del morniflumato e dipirone (*Novalgina*), già da tempo non in vendita per uso pediatrico nei paesi europei?

Resta comunque il fatto che certe osservazioni che emergono dallo studio ARNO siano corrette e da prendere in considerazione. L'occasione della preparazione a livello regionale dei percorsi diagnostico-terapeutici previsti dagli accordi nazionali per la pediatria di famiglia, con il loro adattamento alla realtà locale e la condivisione da parte dei PdF sarà il momento giusto per rivedere certi comportamenti prescrittivi e di percorso diagnostico e momento di crescita professionale non solo per i PdF ma anche per i colleghi ospedalieri coi quali ci si dovrà confrontare ma soprattutto integrarci.

Mi trova molto critico nella proposta di un risparmio farmaceutico finalizzato alla ricerca in quanto la spesa è molto bassa e, se il risparmio deve avere una finalità, deve essere finalizzato al miglioramento delle cure territoriali con una forte riduzione e accorpamento dei presidi ospedalieri con una contestuale riorganizzazione dei modelli territoriali delle cure che queste si porterebbero a una forte riallocazione delle risorse ma soprattutto a una assistenza del bambino meno ospedalocentrica e più umana.