

# Profilo prescrittivo dei farmaci antiasmatici nella popolazione pediatrica della ASL di Lecco

## Valutazione dell'adeguatezza del trattamento antiasmatico in pediatria

MARINA BIANCHI<sup>1</sup>, ANTONIO CLAVENNA<sup>1</sup>, LORENA LABATE<sup>1</sup>, ANGELA BORTOLOTTI<sup>2</sup>, IDA FORTINO<sup>2</sup>, G. WALTER LOCATELLI<sup>3</sup>, GIANEMILIO GIULIANI<sup>3</sup>, MAURIZIO BONATI<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Servizi Sanitari Territoriali, Assessorato alla Sanità, Regione Lombardia

<sup>3</sup>ASL di Lecco, Lecco

Da uno studio sulla prescrizione di farmaci antiasmatici (steroidi inalanti,  $\beta_2$  agonisti, antileucotrieni) nelle varie fasce della popolazione pediatrica si possono dedurre molte cose. Per esempio una prevalenza relativamente alta di "viral wheezing" (20%) e relativamente bassa di asma "vero" (7%) e ancor più bassa di asma persistente (3%); inoltre, si rilevano alcune incongruenze prescrittive, a cui corrisponde verosimilmente una scarsa osservanza delle linee guida internazionali.

### ABBREVIAZIONI

<b>SABA</b>	short acting beta adrenergic
<b>LABA</b>	long acting beta adrenergic
<b>LTRA</b>	leukotriene receptor antagonists
<b>MDI</b>	metered dose inhaler
<b>DPI</b>	dry powder inhaler

L'asma è la patologia cronica di riscontro più frequente in età pediatrica. In Italia, secondo i dati dello studio SIDRIA (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente), la prevalenza non ha subito cambiamenti significativi dal 1995 al 2002 (dal 9,1% al 9,5%)<sup>1,2</sup>. A livello internazionale, nel 2002, l'area geografica con minor prevalenza è risultata essere il Borivali (1,5%), nel Sud Est Asiatico, mentre la zona con il tasso maggiore era il Wellington (32,6%) in Oceania<sup>3</sup>. In USA, il 12,2% di soggetti  $\leq 17$  anni di età ha

### ANTIASTHMATIC DRUG PRESCRIPTION PROFILE IN A PAEDIATRIC ITALIAN POPULATION (Medico e Bambino 2007;26:653-659)

#### Key words

Pharmacoepidemiology, Child, National health service, Asthma, Antiasthmatic drugs

#### Summary

Antiasthmatic drugs are often prescribed for conditions different from asthma and many patients are exposed to therapy for which there is no evidence of efficacy. The aim of this study was to test whether antiasthmatic drug prescription rates reflect the prevalence of asthma in an Italian paediatric population, therefore to evaluate appropriateness of treatments. Drug prescriptions involving 24,407 children <18 years old, dispensed during 2003 by the retail pharmacies of local health unit of Lecco (Italy), were analysed. Prevalence of antiasthmatic drug prescription was 11.9% (27.0% of treated). The 56% of children treated with antiasthmatic received only one box of drug. By subgrouping population  $\geq 6$  years in low and high users, we defined two groups at different severity of disease. The analysis of these subpopulations, using indicators of severity and indicators of appropriateness, suggests the validity of our approach in differentiating between prevalence of asthma and prevalence of antiasthmatic prescriptions and confirms the finding that antiasthmatic drugs, in children, are overprescribed.

avuto una prima diagnosi di asma, confermata nell'8,3% (9,4% nei maschi e 7,1% nelle femmine), con una variazione da 5,7% a 11,9% nei diversi stati<sup>4,5</sup>. L'asma in età pediatrica comporta un

significativo carico assistenziale e un impatto negativo sulla qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie<sup>6</sup>. Secondo i dati dell'European Health Report WHO (major causes of the burden

of disease) nel 2002 l'asma, nella popolazione europea  $\leq 14$  anni di età, era la 7<sup>a</sup> condizione patologica in ordine di DALYs (*disability-adjusted life-year lost per 1000*); in Italia è la 4<sup>a</sup> e rappresenta il 6,3% del totale dei DALYs<sup>7</sup>.

Esiste un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche associate al sibilo. Questo sintomo è nella maggioranza dei casi transiente, si risolve entro i 6 anni di età in circa il 60% dei bambini, ed è spesso causato da infezioni virali in bambini che non presentano atopie<sup>8</sup>. I bambini che riceveranno la diagnosi di asma persistente sono spesso atopici; la metà di loro inizia ad avere i sintomi prima dei 3 anni e l'80% prima dei 6 anni<sup>9</sup>.

Le linee guida internazionali indicano nei corticosteroidi per via inalatoria i farmaci più efficaci per il controllo a lungo termine dell'asma persistente per ogni livello di gravità<sup>10,11</sup>. Un agonista  $\beta_2$  adrenergico a rapida insorgenza d'azione (*short acting beta adrenergic*, SABA) quale il salbutamolo è invece indicato come prima scelta nell'attacco acuto. Tuttavia, queste indicazioni sono lungi dall'essere applicate in modo generalizzato nella pratica clinica<sup>12-14</sup>, sebbene sia stato dimostrato che l'applicazione delle linee guida diminuisca il numero di visite specialistiche e l'accesso al Pronto Soccorso<sup>15</sup>. Nella pratica clinica pediatrica gli steroidi sono prescritti in eccesso e in modo inappropriato<sup>16</sup> (per esempio nel caso di broncospasmo associato a infezioni virali) mentre sono scarsamente utilizzati per il controllo della malattia, quando la diagnosi di asma è conclamata<sup>13</sup>.

L'obiettivo di questo studio è di analizzare il profilo prescrittivo dei farmaci antiasmatici nella popolazione pediatrica della ASL di Lecco, impiegata come campione, e valutare potenziali "traccianti" prescrittivi della gravità della patologia, anche in base alle indicazioni delle linee guida internazionali.

## MATERIALI E METODI

L'analisi è stata condotta utilizzando le prescrizioni effettuate sul ricettario del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nell'intero anno 2003 ai residenti dell'Azienda Sanita-

ria Locale (ASL) di Lecco, Regione Lombardia. I soggetti residenti di età compresa tra 0 e 17 anni (e 364 giorni), definibili anche come assistibili, erano 55.242, con una minima prevalenza dei maschi (M/F=1,05). Gli assistiti ("trattati") sono, invece, gli abitanti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e acquistato almeno una confezione di farmaco utilizzando una ricetta del SSN durante l'anno analizzato. Per la valutazione dei consumi farmaceutici sono stati utilizzati i numeri di confezioni vendute (pezzi). Sono stati considerati come farmaci antiasmatici i principi attivi appartenenti al gruppo terapeutico principale "farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie", R03 della classificazione Anatomico-Terapeutica Chimica (ATC). I tassi di prevalenza delle prescrizioni sono stati calcolati come numero di assistiti con farmaci R03 per 100 assistibili.

Per identificare i soggetti potenziali asmatici sono stati considerati i soggetti di età  $\geq 6$  anni, suddivisi in tre gruppi definiti sulla base della distribuzione di frequenza del numero di confezioni di antiasmatici prescritti per età:

- A) "occasionalni", soggetti che hanno ricevuto durante l'anno solo una confezione di farmaci R03;
- B) *low users*, soggetti che hanno ricevuto 2 o 3 confezioni;
- C) *high users*, soggetti che hanno ricevuto 4 o più confezioni.

La scelta del numero di pezzi è stata fatta sulla base della distribuzione di frequenza dei trattati per numero di pezzi; il 90° percentile è stato scelto come soglia per definire gli *high users*. In questi tre gruppi è stato analizzato il profilo prescrittivo (classi di antiasmatici, principi attivi, formulazioni, associazioni).

Per valutare se questi tre gruppi permettono di discriminare i soggetti per gravità della malattia, sono stati considerati alcuni indicatori: l'utilizzo di antiasmatici esclusivamente in co-prescrizione ad antibiotici; la formulazione adeguata (utilizzo di antiasmatici inalatori in formulazione aerosol dosati, MDI; polveri inalatorie, DPI); l'utilizzo associato di steroidi sistemici; il ricovero per asma (ICD IX = 493), utilizzando le schede di dimissione ospedaliera (SDO) riferite al 2003.

Tali indicatori (di asma conclamato i primi due, di gravità gli altri) sono stati inseriti in un modello di regressione logistica multivariata, aggiustato per sesso ed età. In questo modo è stato calcolato l'Odds Ratio (OR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% tra i tre gruppi.

Il software utilizzato è lo *Stata 9*, per l'analisi statistica. Un valore di  $p < 0,05$  è stato

considerato statisticamente significativo.

La prevalenza di prescrizione degli antiasmatici nei maschi e nelle femmine è stata confrontata con un test  $\chi^2$  stratificato per età ( $\chi^2$  con stratificazione Mantel-Haenszel =  $\chi^2_{MH}$ ). La relazione tra la prevalenza prescrittiva e l'età è stata analizzata con un modello di regressione lineare stratificato per sesso, confrontando i coefficienti angolari mediante il *t-test*.

## RISULTATI

### Profilo prescrittivo nella popolazione 0-17 anni

*Prevalenza per sesso ed età.* Nel corso del 2003, 24.407 bambini e adolescenti (44% dei residenti) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmacologica. 6.594 (12% degli assistibili, 27% degli assistiti) hanno ricevuto almeno una volta un antiasmatico. Sono stati utilizzati 23 principi attivi appartenenti a questo gruppo, corrispondenti a 63 specialità farmacologiche, utilizzando 11.816 ricette, per un totale di 13.276 pezzi. Ogni assistito ha ricevuto una mediana di 2 prescrizioni (min 1, max 24) e 2 confezioni (min 1, max 39).

Il tasso di prevalenza medio delle prescrizioni di antiasmatici è stato del 12%, con due picchi associati all'età, a 1 anno (27% per i maschi e 21% per le femmine) e 4 anni (22% per i maschi e 20% per le femmine). Successivamente la prevalenza si è ridotta progressivamente al crescere dell'età, più rapidamente tra i 4 e i 7 anni e più lentamente tra i 9 e i 17 anni ( $p < 0,0001$ ), fino ad arrivare a una prevalenza del 7% (maschi) e del 6% (femmine) a 17 anni (*Figura 1*).

La prescrizione degli antiasmatici è 1,24 volte più elevata nei maschi: la differenza di genere risulta statisticamente significativa a 1, 6, 7 e 11 anni (*Figura 1*).

*Distribuzione per classe di farmaci e principi attivi.* Le classi di farmaci antiasmatici più frequentemente prescritte sono gli steroidi inalatori (84% degli assistiti) e i  $\beta_2$  adrenergici (33%), perlopiù *short acting* (SABA), meno frequentemente *long acting* (LABA). Insieme, queste due classi rappresentano l'89% delle confezioni di antiasma-

## Profilo prescrittivo dei farmaci antiasmatici nella popolazione pediatrica della ASL di Lecco

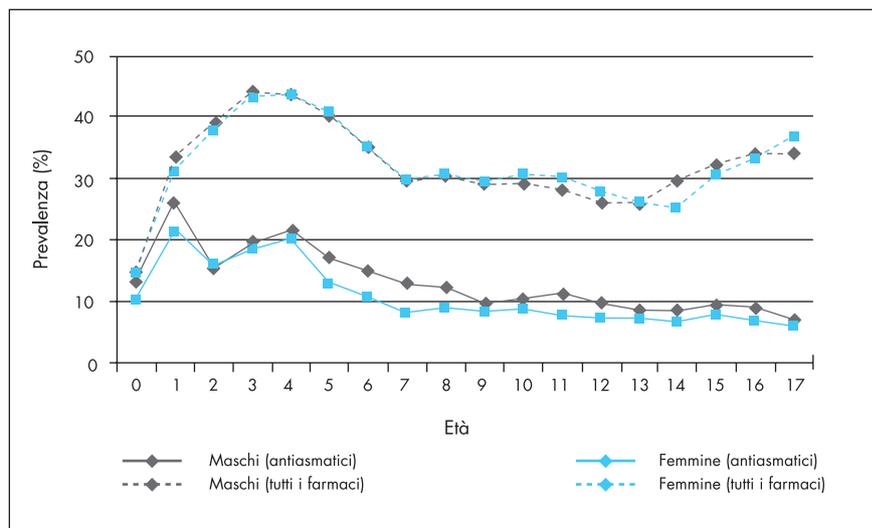


Figura 1. Distribuzione del tasso di prevalenza delle prescrizioni di tutti i farmaci e degli antiasmatici per sesso ed età.

tici dispensate e la loro prevalenza diminuisce con l'età. Al contrario, la prevalenza degli antagonisti dei leucotrieni (*leukotriene receptor antagonists*, LTRA) e dei cromoni aumenta con l'età, pur mostrando nella popolazione studiata prevalenza di prescrizione molto bassa.

Al 58% degli assistiti è stato prescritto il beclometasone (37% del totale dei pezzi prescritti) e al 31% è stato prescritto il salbutamolo da solo (20% del totale dei pezzi prescritti); il 13% degli assistiti invece è stato trattato con salbutamolo in associazione preformata con altri principi attivi (in particolare ipratropio bromuro e beclometasone), e il 6% con flunisolide.

Il 96% delle prescrizioni riguardano formulazioni per via inalatoria; i 3/4 delle prescrizioni erano relativi a sospensioni da somministrare mediante nebulizzatore. Flunisolide e beclometasone sono stati prescritti quasi esclusivamente in formulazione da nebulizzare (99% e 98% delle confezioni totali). Il salbutamolo è stato prescritto come formulazione da nebulizzare nel 74% dei casi.

**Distribuzione per numero di pezzi e principi attivi.** Il 56% dei soggetti trattati con antiasmatici ha ricevuto solo una confezione, il 26% ha ricevuto 2 confezioni, il 7% ha ricevuto 3 confezio-

ni e l'11% ha ricevuto 4 o più pezzi. Il 61% ha ricevuto solo un principio attivo (in particolare 37% beclometasone, 8% salbutamolo, 7% flunisolide); il 27% ha ricevuto 2 principi attivi (12% salbutamolo+beclometasone) e il 13% ha ricevuto 3 o più principi attivi.

Il 42% delle prescrizioni era associato ad antibioticoterapia; 1789 soggetti (27%) hanno ricevuto antiasmatici esclusivamente in co-prescrizione con antibiotici. L'insieme dei dati suggeri-

sce un utilizzo prevalentemente occasionale degli antiasmatici, preferibilmente legato ad episodi infettivi; questo riguarda specialmente gli steroidi, che dovrebbero essere prescritti solo come terapia di fondo, e che invece risultano utilizzati come farmaci sintomatici, somministrati per "viral wheezing".

### Profilo prescrittivo nella popolazione 6-17 anni

Nella fascia di età 6-17 anni (l'età nella quale è ragionevole pensare a un asma "vero"), a 3329 soggetti (9% degli assistibili, 23% degli assistiti) sono state prescritte 5989 ricette per un totale di 7169 pezzi di antiasmatici. Il 58% dei soggetti trattati con antiasmatici ha ricevuto solo una confezione (gruppo A, utilizzatori occasionali), il 29% ha ricevuto 2 o 3 pezzi (gruppo B, *low users*) e il 13% ha ricevuto 4 o più pezzi (gruppo C, *high users*).

Le femmine sono trattate in modo occasionale (gruppo A) più spesso dei maschi ( $\chi^2 = 10$ ;  $p < 0,001$ ).

La Figura 2 mette in evidenza che il beclometasone e la flunisolide sono prescritti prevalentemente in modo occasionale (dunque per il gruppo A), mentre il montelukast è prescritto, nel 70%, ai soggetti *high users* (gruppo C). Il beclometasone è il principio attivo

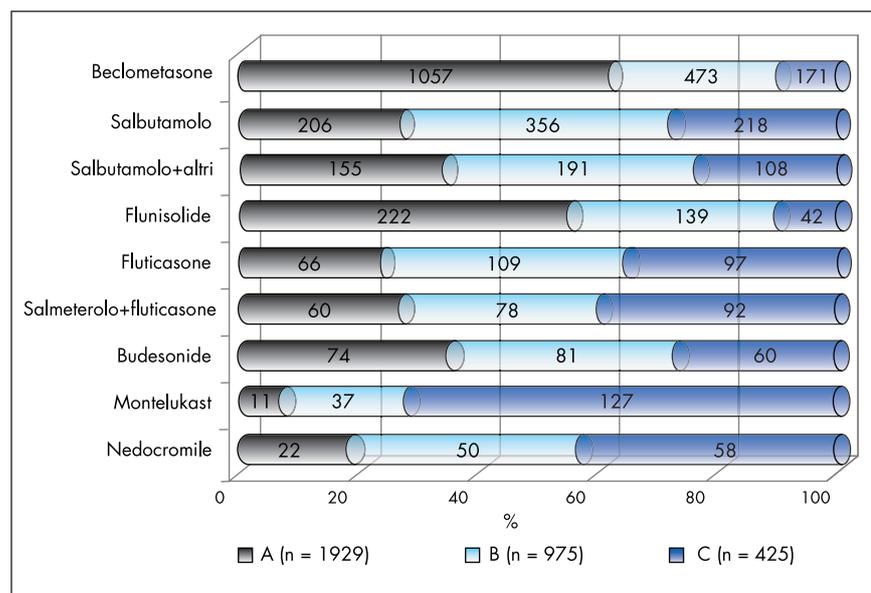
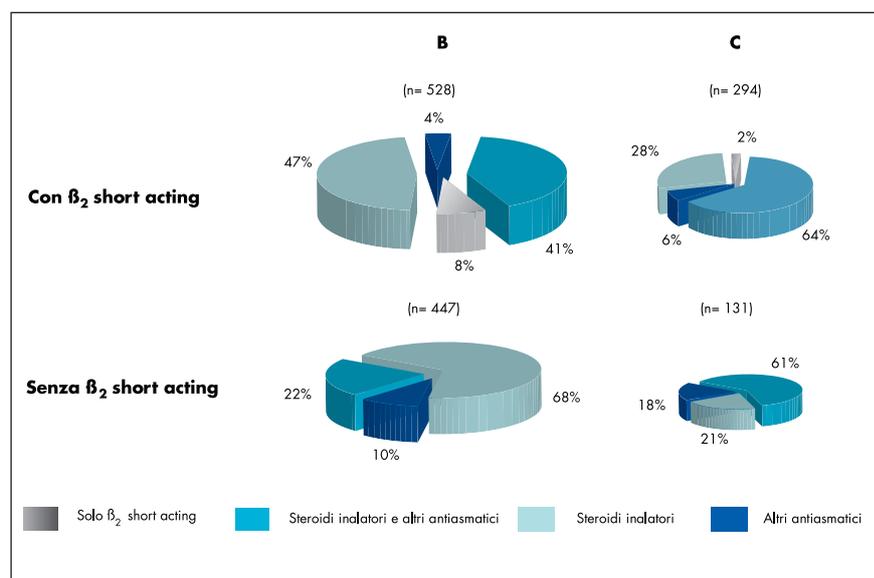


Figura 2. Distribuzione percentuale per principio attivo e gruppo di esposizione negli assistiti  $\geq 6$  anni.



**Figura 3.** Profilo prescrittivo dei farmaci antiastmatici per gruppo di esposizione negli assistiti  $\geq 6$  anni, stratificati per l'impiego di  $\beta_2$  short acting; B = low users; C = high users.

più prescritto nei gruppi A (55%) e B (49%), per i quali non ci sarebbe una indicazione formale, e quasi esclusivamente come sospensione da nebulizzare (97% delle confezioni); il salbutamolo, che costituisce l'indice farmacologico più sensibile di bronco-ostruzione, è, conforme all'atteso, il più prescritto nel gruppo C (51%).

1435 soggetti  $\geq 6$  anni di età hanno ricevuto almeno una prescrizione di  $\beta_2$  agonisti; 1213 (di cui 719 con formulazione MDI o PDI) hanno ricevuto SABA, 363 LABA. La prevalenza di prescrizione dei  $\beta_2$  short acting aumenta dal 19% nel gruppo A al 69% nel gruppo C. Il 54% delle prescrizioni di  $\beta_2$  adrenergici short acting riguarda aerosol predosato; la distribuzione è significativamente diversa sia tra A e B ( $\chi^2 = 13$ ;  $p < 0,001$ ) che tra B e C ( $\chi^2 = 29$ ;  $p < 0,001$ ): questo indica una progressiva maggior correttezza prescrittiva via via che ci si avvicina all'asma "vero" e all'asma persistente.

La Figura 3 riassume il profilo prescrittivo dei soggetti dei gruppi B e C stratificato per l'utilizzo di adrenergici  $\beta_2$  short acting. Tra i low users, i  $\beta_2$  a breve durata d'azione sono prescritti nella maggior parte dei casi assieme agli steroidi; la prescrizione più comune per i low users è quella dei soli steroidi inalatori (entrambe le prescrizioni sem-

brano corrispondere a un profilo prescrittivo discutibile).

Tra gli high users la maggior parte ha ricevuto sia SABA che LABA che steroidi, un profilo prescrittivo sostanzialmente corretto. Peraltro il 5% dei soggetti dei gruppi B e C non ha ricevuto né  $\beta_2$  agonisti a breve durata (trattamento dell'attacco acuto) né steroidi (terapia di mantenimento di prima scelta). Di questi, 34 soggetti hanno ricevuto anti-leucotrieni, 27 cromoni e 8 salmeterolo.

Il 34% dei soggetti del gruppo B è in monoterapia (16% con beclometasone e 4% con flunisolide o salbutamolo), rispetto a un 11% del gruppo C (montelukast, beclometasone). Il 62% del gruppo C e il 23% del gruppo B hanno ricevuto prescrizioni di 3 o più principi attivi.

#### Ricoveri

I soggetti ricoverati sono stati 3906 (7% degli assistibili; 13%  $< 6$  anni e 4%  $\geq 6$  anni). I ricoveri per asma sono stati 86, dei quali 46 riguardavano bambini di età  $\leq 3$  anni.

Tra i soggetti che hanno ricevuto prescrizioni di antiastmatici, 689 (10%) sono stati ricoverati, 76 (1%) per asma.

Nella fascia di età  $\geq 6$  anni, i pazienti ricoverati sono stati 170 (5%), di cui 21 (0,6%) per asma.

#### Analisi multivariata

Nella Tabella I sono riportate le differenze tra i tre gruppi che emergono dall'analisi di regressione logistica multivariata aggiustata per sesso ed età. Il sesso risulta essere un fattore di rischio nel confronto tra i gruppi C e A, in particolare i maschi hanno un rischio significativamente maggiore rispetto alle femmine (OR 1,33; 1,04-1,71;  $p = 0,025$ ).

Considerando la formulazione adeguata per l'asma, ovvero spray predosato MDI e polveri PDI (formulazioni senza nebulizzatore), si osservano differenze statisticamente significative (in termini di OR) tra i gruppi da A verso C (in altre parole, l'asma "vero" e persistente degli high users è trattato correttamente, mentre le prescrizioni "inadeguate" riguardano piuttosto gli episodi sporadici).

Anche le prescrizioni di steroidi sistemici, poco presenti per A, aumentano significativamente (e comprensibilmente) passando da A a C.

Viceversa le co-prescrizioni antibiotico-antiastmatico, che suggeriscono un impiego nel viral wheezing, decrescono dal gruppo A verso il gruppo C.

C'è inoltre una differenza statisticamente significativa nel tasso di ricoveri per asma tra i gruppi C verso A e B.

Infine, l'associazione di due o più degli indicatori di gravità e/o di correttezza terapeutica (uso di inalanti non nebulizzati, prescrizione di steroidi per via sistemica, ricovero per asma e assenza di co-prescrizione di antibiotico) è più frequente nel gruppo C che nei gruppi B e A. Nel gruppo C tutti i pazienti sono positivi per almeno 2 indicatori, il 10% per 3 indicatori e lo 0,9% per tutti e quattro gli indicatori.

#### DISCUSSIONE

Uno dei limiti maggiori degli studi basati sui database di prescrizioni è rappresentato dalla mancanza di informazioni sulla patologia per la quale sono stati prescritti i farmaci.

Per cercare di ovviare alla mancanza delle indicazioni terapeutiche abbiamo cercato di individuare i soggetti asmatici usando come primo criterio di defi-

## Profilo prescrittivo dei farmaci antiasmatici nella popolazione pediatrica della ASL di Lecco

nizione l'età  $\geq 6$  anni. La scelta dell'età è giustificata dal fatto che il *viral wheezing* (che non è necessariamente asma) è una indicazione frequente per la somministrazione di antiasmatici (sebbene le evidenze non ne supportino la correttezza) ma si risolve, nella maggior parte dei casi, entro i 6 anni di età<sup>8</sup> rendendo quindi, dopo questa età, meno difficile una diagnosi certa di asma.

L'altro criterio di definizione dell'asma "vero" è stato il numero di confezioni prescritte durante l'anno. Abbiamo escluso il gruppo di soggetti con prescrizioni occasionali, perché questo tipo di prescrizione difficilmente riguarda l'asma (tanto più che tale prescrizione riguardava piuttosto gli steroidi che non i broncodilatatori). Escludendo dunque il gruppo A, e tenendo conto esclusivamente dei soggetti dei gruppi B e C, abbiamo stimato una prevalenza di asma del 3,8%.

Questa è inferiore a quelle stimate nello studio SIDRIA, sia attraverso l'au-

tovalutazione con questionario scritto (9,0%) che mediante l'autovalutazione dopo la proiezione di un video (4,5%), in cui i sintomi che definiscono l'asma erano più gravi (*wheezing* a riposo)<sup>3</sup>. L'ipotesi che i due profili di utilizzo possano identificare differenti gradi di malattia sembra essere almeno in parte suffragata dai differenti profili prescrittivi osservati, come discuteremo più oltre.

I tre gruppi di soggetti a cui sono state prescritte quantità diverse di antiasmatici non si possono dunque considerare tutti "asmatici".

Nel complesso della popolazione studiata, il profilo di impiego degli antiasmatici non si discosta da quanto descritto in precedenti studi di farmacoeconomia, con una prevalenza maggiore nei bambini in età prescolare. Tuttavia la prevalenza complessiva di asma osservata a Lecco è minore di quella osservata in altri contesti<sup>12</sup>. In particolare, se consideriamo soltanto la prevalenza delle prescrizioni di an-

tiasmatici dopo il 6° anno, questa si riduce al 7% dei maschi e al 6% delle femmine.

Le femmine ricevono più spesso prescrizioni occasionali di antiasmatici rispetto ai maschi, che ricevono più comunemente trattamenti ripetuti.

Questo è congruente con la maggior prevalenza di asma nei maschi, senza escludere il possibile verificarsi della sindrome di Yentl, già riportata nell'asma in pediatria<sup>17</sup>, per la quale sembra che il genere femminile sia un fattore di rischio di sottovalutazione diagnostica.

Il 56% dei soggetti è stato trattato con una sola confezione di antiasmatici, per lo più beclometasone da nebulizzare; si può facilmente ipotizzare che dunque almeno la metà dei soggetti abbiano ricevuto antiasmatici per patologie acute diverse dall'asma (infezioni delle vie aeree). Questa affermazione è coerente con l'osservazione che il maggior numero di prescrizioni riguardano l'età prescolare e che in questa si rilevano due picchi di prevalenza, che coincidono con il periodo in cui diminuiscono gli anticorpi materni (12 mesi) e con il periodo delle infezioni contratte in comunità (4 anni). Coerente è anche il riscontro che il 42% delle prescrizioni di antiasmatici è associato a un antibiotico.

Peraltro, anche nei soggetti  $\geq 6$  anni di età, quando l'incidenza del *viral wheezing* è minore, è frequente il ricorso occasionale agli antiasmatici, per lo più beclometasone da nebulizzare (47% dei casi). Anche questo induce a ritenere che si tratti di una prescrizione per infezioni delle vie aeree, anche in assenza di broncospasmo.

Come abbiamo detto all'inizio della discussione, i diversi profili prescrittivi dei due gruppi presi in considerazione come asmatici "veri" sembrano configurare due differenti gradi di malattia. Il gruppo C si caratterizza infatti, rispetto al gruppo B, per:

- una maggior frequenza di utilizzo di  $\beta_2$  *short acting* (69% versus 54%);
- una maggior frequenza di politerapia (il 62% del gruppo C ha ricevuto 3 o più diversi principi attivi vs il 22% del B);
- una diversa distribuzione nelle asso-

### DIFFERENZE PER DIVERSI ENDPOINT E GRUPPO DI ESPOSIZIONE NEGLI ASSISTITI $\geq 6$ ANNI

	N (%)	OR aggiustato <sup>o</sup> (IC 95%)
<b>Inalatori MDI e PDI (non nebulizzati)</b>		
A	398 (21%)	reference
B	441 (45%)	3,2 (2,69-3,86)*
C	352 (83%)	18,4 (13,67-24,76)*
<b>Co-prescrizione di antibiotico</b>		
A	758 (39%)	reference
B	171 (18%)	0,5 (0,38-0,55)*
C	20 (5%)	0,1 (0,09-0,22)*
<b>Steroidi per via sistemica</b>		
A	27 (1,4%)	reference
B	25 (2,6%)	2,4 (1,33-4,27)**
C	32 (7,5%)	8,6 (4,47-16,66)*
<b>Ricoveri per asma</b>		
A	3 (0,2%)	reference
B	4 (0,4%)	1,6 (0,32-8,26)
C	14 (3,3%)	6,8 (1,48-31,42)**

A = occasionali (n= 1929); B = low users (n= 975); C = high users (n= 425)

<sup>o</sup> Odds Ratio aggiustato per sesso, età e gli altri endpoint considerati; IC = intervallo di confidenza  
\*p < 0,0001; \*\*p < 0,05 (vs reference)

Tabella I

ciazioni tra diverse classi di antiasmatici, per esempio il 46% dei soggetti riceve  $\beta_2$  *short acting* + LABA + steroidi (terapia indicata dalle linee guida per l'asma persistente-moderato) vs 22%.

Inoltre, il gruppo C si caratterizza per il maggiore impiego di formulazioni adeguate (MDI e DPI) e per una percentuale trascurabile di soggetti che hanno ricevuto solo co-prescrizioni di antiasmatici e antibiotici.

Confrontando con quanto riportato nelle linee guida, si può stimare che la maggior parte dei *low users* (gruppo B) assume terapia consigliata per un asma persistente lieve, mentre il trattamento più frequentemente osservato negli *high users* (gruppo C) è quello raccomandato per l'asma persistente di grado moderato o grave. La differenza prevalenza d'uso di steroidi per via sistemica e le differenze nel tasso di ricoveri sembrano suffragare l'ipotesi che tra gli *high users* la patologia asmatica sia più grave.

Dei 14 soggetti del gruppo C che sono stati ricoverati per asma, 4 avevano ricevuto prescrizioni inadeguate (uno non aveva ricevuto prescrizioni di SABA, e 3 ne avevano ricevute solo in formulazione da nebulizzare). Dei 4 ricoverati del gruppo B, 3 ricevevano prescrizioni inadeguate.

Altre prescrizioni appaiono non aderenti con quanto riportato nelle linee guida. Per esempio, l'utilizzo di sospensioni da nebulizzare è frequente anche tra soggetti identificati come asmatici: il 55% del gruppo B e il 17% del gruppo C hanno ricevuto esclusivamente questo tipo di formulazione, che dovrebbe essere riservato ai bambini al di sotto dei 2 anni di età. Altri soggetti hanno ricevuto prescrizioni di soli steroidi (o di steroidi più *long acting*), ma senza concomitante prescrizione di *short acting*: inadeguatezza oppure buon controllo della malattia?

Il 10% degli *high users* non ha ricevuto steroidi (che rappresentano la terapia antinfiammatoria di prima scelta); il 6% non ha avuto prescrizioni di SABA. Sette pazienti hanno, invece, ricevuto solo SABA (e in questo caso è possibile che l'asma non sia adeguatamente trattata o che sia intermittente).

I risultati indicano il paradosso già

riportato in precedenza da altri Autori: nel gruppo di soggetti trattati occasionalmente il grande uso di beclometasone suggerisce che questo sia overprescritto; viceversa un 11% di entrambi i gruppi B e C non riceve prescrizioni di steroidi. Il 5% di soggetti dei gruppi B e C ha ricevuto una terapia che non includeva né i SABA né gli steroidi, ma altri antiasmatici (va segnalato che, prescritti da soli, i  $\beta_2$  agonisti a lunga durata di azione possono portare a deterioramento del controllo dell'asma<sup>18</sup>; in particolare il salmeterolo è stato correlato a morte causata da disturbi respiratori<sup>19</sup>).

Va rilevato ancora che nei gruppi B e C il 58% dei LTRA e il 9% dei LABA vengono prescritti senza steroidi. Infine, la quasi totalità di soggetti trattata con LTRA associato a steroide appartiene al gruppo C. Tutto questo non sembra compatibile con un coerente utilizzo delle linee guida.

Il principale limite del metodo che abbiamo utilizzato per distinguere i due gruppi di pazienti è l'arbitrarietà dei criteri. Poiché l'80% dei soggetti ai quali sarà diagnosticata la vera condizione asmatica inizia ad avere ricorrenti episodi di *wheezing* prima dei 6 anni, il cutoff dell'età potrebbe escludere bambini asmatici in età prescolare che potrebbero sviluppare la patologia asmatica a una maggiore età. Tuttavia la maggior parte dei bambini che "sibila" prima dei 6 anni, a questa età migliora la sintomatologia, spesso provocata e associata a infezione acuta delle vie respiratorie.

Inoltre, tra gli occasionali ci sono 290 soggetti che hanno ricevuto prescrizioni di inalatori predosati (MDI, PDI) di  $\beta_2$  agonisti; questi soggetti potrebbero essere in realtà dei falsi negativi, ovvero dei "veri" asmatici, e rappresentano il 15% del gruppo A. Dei gruppi B e C, invece, 278 soggetti (20%) hanno ricevuto esclusivamente prescrizioni di steroidi da nebulizzare, e potrebbero dunque essere dei falsi positivi. La percentuale di questi possibili falsi positivi è maggiore nel gruppo B (26%) rispetto al C (5%).

I criteri utilizzati per identificare i possibili asmatici sono sostanzialmente simili a quelli valutati e considerati co-

me più specifici in un recente studio danese: includendo i soggetti che hanno ricevuto prescrizioni di antiasmatici, ed escludendo quelli che hanno ricevuto una sola prescrizione di steroidi inalatori o di  $\beta_2$  agonisti, è possibile identificare gli asmatici con una specificità di 0,86 e una sensibilità di 0,63<sup>20</sup>.

È verosimile però che per aumentare la specificità e la sensibilità del modello si possano utilizzare due criteri di inclusione: la prescrizione di 4 o più pezzi/anno o almeno una prescrizione di  $\beta_2$  agonisti con formulazione MDI/PDI. In base a questi criteri, i potenziali asmatici nel nostro campione sarebbero 1057 e la prevalenza stimata di asma sarebbe di 2,9%.

#### MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La prevalenza complessiva dell'asma, valutata sulla base delle prescrizioni consistenti e ripetute di farmaci antiasmatici (steroidi inalatori e  $\beta_2$  agonisti) a bambini di età > 6 anni è relativamente bassa (3,8%) con significativa prevalenza nei maschi.
- ❑ L'analisi della prevalenza per età delle prescrizioni dei farmaci antiasmatici e dei relativi profili prescrittivi permette di distinguere tre categorie di pazienti: i soggetti con *viral wheezing*, prevalentemente < 6 anni e/o utilizzatori occasionali; i soggetti *low users*, probabilmente affetti da asma lieve e/o intermittente; i soggetti *high users*, probabilmente con asma moderato-severo e/o persistente.
- ❑ La prescrizione isolata di steroidi inalatori è massima tra i consumatori occasionali e nei bambini < 6 anni di età, quindi data verosimilmente anche per indicazioni diverse dall'asma (bronchite).
- ❑ In effetti, il 42% delle prescrizioni si associa a prescrizioni di antibiotici (*viral wheezing?*).
- ❑ La maggioranza delle prescrizioni è relativa a sospensioni da somministrare tramite nebulizzatore, modalità che dovrebbe essere riservata ai pazienti più piccoli.
- ❑ Emergono, dunque, dall'analisi dei profili prescrittivi dei farmaci antiasmatici, alcune consistenti incongruenze che suggeriscono una diffusa inappropriata di utilizzo.

## Profilo prescrittivo dei farmaci antiastmatici nella popolazione pediatrica della ASL di Lecco

Un altro limite è la mancanza di informazioni sulla dose prescritta, che non consente di valutare accuratamente l'appropriatezza dei trattamenti. Questo è di particolare importanza per gli steroidi, per i quali le linee guida raccomandano l'uso di dosi più basse in associazione ad altro farmaco piuttosto che l'aumento della dose inalata. Per esempio è stato riportato che il fluticasone a dosi superiori a 1000 mcg/ die migliora di poco l'efficacia, mentre aumentano gli effetti collaterali quali l'esauroimento della risposta surrenalica<sup>21</sup>.

### CONCLUSIONE

Valutando sul numero delle prescrizioni di antiastmatici e in particolare di salbutamolo, l'autentico indicatore di una patologia bronco-ostruttiva di qualche consistenza, oltre che sull'età dei pazienti (> 6 anni), il numero dei bambini/adolescenti asmatici, risulta relativamente basso (3,8%); con criteri più restrittivi questa prevalenza potrebbe essere ancora inferiore (2,9%). Di questi, i pazienti con asma moderato/grave (*high users*) rappresentano un terzo circa.

Valutando il tipo delle prescrizioni, il prevalente uso di steroidi inalanti, anche per singole prescrizioni, l'uso di farmaci desueti come i cromoni, l'utilizzo prevalente dei nebulizzatori anziché degli spray predosati, il non uso di steroidi inalanti in una percentuale non piccola di *high users*, sembra di dover concludere che molte di queste siano inappropriate o comunque molto distanti da quelle indicate dalle linee guida.

**Nota.** Lo studio è stato realizzato, in parte, grazie a un contributo della Regione Lombardia (Progetto "Epidemiologia dei farmaci - EPIFARM").

### Indirizzo per corrispondenza:

Marina Bianchi  
e-mail: [bianchi@marionegri.it](mailto:bianchi@marionegri.it)

### Bibliografia

1. SIDRIA (Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment) Collaborative Group. Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. *Eur Respir J* 1997;10:1780-6.
2. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in Prevalence of Asthma and Allergies Among Children and Adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006;117:34-42.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
4. Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. Asthma Prevalence, Health Care Use and Mortality 2003-2005. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma/asthma.htm>.
5. National Center for Health Statistics. Raw Data from the National Survey of Children's Health through State and Local Area Integrated Telephone Survey, 2003.
6. Von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000;82 (Suppl II):ii2-ii5.
7. World Health Organization (European Health Report 2005). <http://www.euro.who.int/document/e87325.pdf>.
8. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-7.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
10. National Asthma Education Prevention program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update 2002. NIH Publication 02-5075, Bethesda, MD.
11. Global Initiative for Asthma (GINA) 2006; [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
12. Clavenna A, Rossi E, Berti A, et al. ARNO Working Group. Inappropriate use of anti-asthmatic drugs in the Italian paediatric population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:565-9.
13. Maziak W, von Mutius E, Beimfohr C, et al. The management of childhood asthma in the community. *Eur Respir J* 2002;20:1476-82.
14. de Vries TW, Tobi H, Schirm E, et al. The gap between evidence-based medicine and daily practice in the management of paediatric asthma. A pharmacy-based population study from The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:51-5.
15. Cloutier MM, Wakefield DB, Sangeloyty-Higgins P, et al. Asthma guideline use by pediatricians in private practices and asthma morbidity. *Pediatrics* 2006;118:1880-7.
16. Marchetti F, Longo G. L'uso razionale dei corticosteroidi inalatori: il caso Italia. *Medico e Bambino* 2006;25:619-20.
17. Kühni CE, Sennhauser FH. The Yentl syndrome in childhood asthma: risk factors for undertreatment in Swiss children. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:156-60.
18. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-Analysis: Effect of Long-Acting  $\beta$ -Agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Int Med* 2006;144:904-12.
19. Lipchik RJ. Addition of salmeterol to usual asthma pharmacotherapy may increase respiratory related deaths or life threatening experiences. *Evid Based Med* 2006;11:139.
20. Moth G, Vedsted P, Schiøtz PO. Identification of asthmatic children using prescription data and diagnosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:605-11.
21. Paton J, Jardine E, McNeill E, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2006;91:808-13.