

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

La prescrizione di farmaci soggetti a nota nella popolazione pediatrica italiana

Silvia Maschi¹, Antonio Clavenna¹, Elisa Rossi²,
Alessandra Berti², Marisa De Rosa², Maurizio Bonati¹

¹Laboratorio per la Salute Materno Infantile, IRFMN, Milano
²CINECA, Consorzio Interuniversitario, Bologna

Indirizzo per corrispondenza: mother_child@marionegri.it

The prescription of drug with reimbursement limitations to Italian children population

Key words: Pharmacoepidemiology, Pharmacoeconomics, Child, Reimbursement, National health service

Abstract Objectives. To evaluate the pattern of drug prescriptions reimbursed with limitations (AIFA notes) by the National Health System in the Italian paediatric population. **Methods.** 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. **Results.** A total of 620,239 children (63%) received at least one drug prescription; 80,815 received at least one drug associated with an AIFA note. The note most used, in this prescription sample is note 55; 35,798 children (3,7%) received injectable antibiotics for a total of 233,028 boxes and ceftriaxone is the most prescribed drug (2,4% of the children). Total expenditure corresponded to about € 6,4 million and 94% of this amount is associated with the 15 most prescribed active principles: somatropin is the most expensive drug (€ 2,3 million, equivalent to 36% of the total expenditure). **Conclusions.** This study represents the first analysis performed in Italy on the prescription of drugs with AIFA notes in the paediatric population. The main limit of the study is represented by the lack of information about the disease for which drugs are prescribed. However, from the epidemiologic evaluation of the drug prescription pattern, it is evident that the notes are insufficient regulatory tools for rationalising drug use. In order to improve the appropriateness of drug use, educative and formative interventions directed to health operators, families and patients are very important.

Parole chiave. Farmacoepidemiologia | farmacoeconomia | bambini | rimborsabilità | sistema sanitario nazionale.

RIASSUNTO

Obiettivi. Valutare il profilo prescrittivo dei farmaci soggetti a Nota nella popolazione pediatrica italiana.

Metodi. Per la valutazione epidemiologica delle prescrizioni dei farmaci soggetti a Nota, in età pediatrica, è stata utilizzata

la banca dati ARNO. Sono state analizzate le prescrizioni dispensate dalle farmacie extra-ospedaliere di 24 ASL aderenti al progetto ARNO a 982.035 bambini di età < 14 anni nel corso del 2003.

Risultati. Nel corso dell'anno 2003, 620.239 bambini (63,2% degli assistibili) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica; a 80.815 è stato prescritto almeno un farmaco soggetto a Nota.

La Nota più utilizzata nelle prescrizioni è stata la 55: 35.798 bambini (3,7%) hanno assunto antibiotici iniettabili per un totale di 233.028 pezzi: il ceftriaxone è risultato il principio attivo più prescritto (2,4% dei bambini).

La spesa totale è risultata di circa 6,4 milioni di €, di cui il 94% è dovuto ai 15 principi attivi più prescritti: la somatropina è il farmaco per cui si è speso di più (2,3 milioni di €, pari al 36% della spesa totale).

Conclusioni. Questo studio rappresenta la prima analisi condotta in Italia sulla prescrizione di farmaci soggetti a Nota in pediatria. Il principale limite dello studio è rappresentato dalla mancanza di informazioni sulla patologia per cui il farmaco è stato prescritto. Tuttavia, dalla valutazione epidemiologica del profilo prescrittivo dei farmaci emerge che le Note rappresentano strumenti regolatori insufficienti per la razionalizzazione dell'impiego dei medicinali. Al fine di migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci sono prioritari interventi educativi e formativi rivolti agli operatori sanitari, ai familiari e ai pazienti.

INTRODUZIONE

In ambito europeo, le linee guida o i protocolli di trattamento specifici, pubblicati dalle autorità istituzionali, società scientifiche, associazioni di medici e ricercatori vengono utilizzati per favorire un uso appropriato dei farmaci e, quindi incoraggiare i medici a razionalizzare le prescrizioni, in accordo con le indicazioni dei medicinali e i bisogni terapeutici dei pazienti. Per limitare la spesa farmaceutica, promuovendo criteri di rimborsabilità dei farmaci, sono stati adottati vari strumenti regolatori fra i quali le cosiddette "positive" e "negative list". Le prime, quali elenchi di farmaci che vengono rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale, vengono adottate dalla maggior parte dei Paesi europei, fatta eccezione per Germania e Regno Unito che usano le "negative"; in Svezia sono in uso entrambe¹. In Italia, in Francia, in Belgio e in Olanda per regolare l'accesso ai farmaci, controllarne l'uso, razionalizzare le prescrizioni e, di conseguenza, limitare la spesa farmaceutica vengono effettuati controlli su alcune categorie di farmaci sulla base di linee guida clinico-terapeutiche ed economiche. In Italia, in particolare, si parla di Note² che sono state redatte per porre delle limitazioni alla prescrizione di alcuni medicinali per specificate indicazioni terapeutiche registrate. Finalità delle Note è limitare la spesa farmaceutica³

quindi orientare le scelte terapeutiche a favore delle molecole più efficaci e maggiormente sperimentate poiché, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia⁴.

I primi testi delle "Note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni" sono stati elaborati dalla Commissione unica del farmaco (CUF) nel 1994 in seguito all'entrata in vigore della Legge 24 Dicembre 1993, n. 537, realizzata per classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio erogabili a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale (rispettivamente classe A-B-H). La CUF si era posta l'obiettivo di definire alcuni ambiti di rimborsabilità nella medicina generale, senza interferire con la libertà di prescrizione. La correttezza terapeutica della prescrizione deve essere garantita dal medico curante che decide se il farmaco deve essere dispensato in regime di SSN, con Nota AIFA.

Originariamente le Note erano 71; con le due successive revisioni il numero delle Note CUF, (diventate note AIFA⁵) è di 42, ma la numerazione è rimasta invariata.

Il ruolo e l'applicazione delle Note nella pratica clinica è stato oggetto di controversie, in particolare tra i medici di medicina generale⁶⁻⁸.

Alcuni studi hanno valutato la prescrizione dei farmaci soggetti a Nota nella popolazione generale^{9,10}, per esempio per quanto concerne gli antibiotici iniettabili¹¹⁻¹³.

Per la prima volta è stata condotta un'analisi delle prescrizioni raccolte nella banca dati ARNO, al fine di valutare l'impiego dei farmaci, soggetti a Nota, nella popolazione pediatrica.

MATERIALI E METODI

Per valutare il profilo prescrittivo dei farmaci soggetti a Nota in età pediatrica è stata condotta un'analisi delle prescrizioni raccolte nella banca dati ARNO¹⁴. Sono state usate le ricette del SSN presentate alle farmacie di 24 ASL (12% delle nazionali) partecipanti al progetto ARGO-ARNO nell'intero anno 2003 e riferite a 982.035 bambini di età compresa tra 0 e 13 anni e 364 giorni (13% della popolazione pediatrica italiana).

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 SSN (gli assistibili) che agli assistiti (i trattati). Gli assistibili 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 il 2003.

Il tasso di prevalenza della prescrizione è stato calcolato come numero di assistiti per 1000 assistibili.

L'analisi dei dati è stata effettuata sui principi attivi prescrivibili in regime di SSN con le Note AIFA, riclassificate nel 2004, poiché non ci sono particolari differenze rispetto alle

precedenti, fatta eccezione per le Note: 9 bis (clopidogrel in associazione con acido acetilsalicilico a basse dosi nelle sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST), 79 bis (teriparatide nel caso di un'ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene), 85 (inibitori dell'acetilcolinesterasi per il morbo di Alzheimer), 87 (ossibutina per incontinenza urinaria correlata a patologie del sistema nervoso centrale), che non sono di pertinenza pediatrica e 89 (uso degli antistaminici nel caso di patologie su base allergica di grado medio e grave per trattamenti prolungati, superiori ai 60 giorni). Per quanto riguarda quest'ultima non è possibile valutare la prescrizione di antistaminici nel 2003 in quanto non erano rimborsabili¹⁵. La ex-Nota CUF riguardante la prescrizione dei cortisonici ad uso topico è stata riclassificata come Nota 88; la 55 bis, riguardante gli aminoglicosidi, è stata inclusa nella Nota 55; la 48 bis non è stata considerata poiché la ranitidina bismuto è stata riclassificata in classe C.

RISULTATI

Alle 42 note AIFA corrispondono 193 principi (esclusi il furofenone e il metiltestosterone che sono stati sospesi dall'autorizzazione alla produzione), per un totale di 1532 formulazioni. In solo 9 (12, 36, 39, 51, 55, 76, 82, 84, 89) di queste Note è riportata l'indicazione del trattamento o la fascia d'età pediatrica, oppure sono presenti formulazioni pediatriche tra le specialità medicinali elencate, per un totale di 53 principi (*Tabella 1*).

Nel corso dell'anno 2003, 620.239 bambini (63,2% degli assistibili) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica; a 80.815 (8,2% degli assistibili) è stato prescritto almeno un farmaco soggetto a Nota. Sono stati prescritti 133 principi attivi (69% del totale), corrispondenti a 336.478 pezzi (9,5% del totale) per una spesa di 6,4 milioni di euro (14,3% del totale). Il totale dei principi attivi prescritti è incluso in 35 delle 42 Note.

Le prime quattro note in ordine di prescrizione (55, 84, 76, 82) coprono l'88% dei pezzi prescritti; mentre per le prime 7 (le citate e 66, 48 e 88) le prescrizioni hanno riguardato oltre 1 assistito per 1000 assistibili. La prima Nota in ordine di prescrizione è la 55: sono stati prescritti 19 antibiotici iniettabili sui 23 contemplati nella Nota, per un totale di 233.028 pezzi (69% del totale dei pezzi con Nota e 13% del totale dei pezzi degli antibiotici). 21.804 bambini hanno ricevuto antivirali (3 principi attivi) con Nota 84 per un totale di 27.048 pezzi; 10.335 bambini due formulazioni di sali di ferro con Nota 76 per un totale di 14.352 pezzi; e 6.009 bambini montelukast e zafirlukast con Nota 82, corrispondenti a 26.679 pezzi.

Dei 133 principi attivi prescritti, i primi 15 sono compresi in 7 note e rappresentano il 95% delle confezioni dispensate e il 94% della spesa totale. Il ceftriaxone è risultato il principio attivo più prescritto (23,7 ‰), seguito dalla ceftazidima (4,3 ‰), dall'aciclovir (21,9 ‰) e dal cefonicid (4,3 ‰) (*Tabella 2*).

La spesa totale è risultata di 6,4 milioni di €, di cui il 94% è dovuto ai 15 principi attivi più prescritti: la somatropina è

il farmaco per cui si è speso di più (2,3 milioni di €, pari al 35,2% della spesa totale, 8450 €/paziente), seguito dal ceftriaxone (21,8%; 60,5 €/paziente) e dal montelukast (16,2%; 169,9 €/paziente).

21 principi attivi sono tra i più prescritti in tutte le fasce di età, e 9 (6 antibiotici iniettabili, aciclovir, ranitidina e omeprazolo) compaiono tra i primi 15 in tutte le fasce d'età (*Tabella 3*). Il ceftriaxone e l'aciclovir sono i farmaci maggiormente prescritti, indipendentemente dall'età, insieme ai sali di ferro trivalente nei bambini < 6 anni e al montelukast in quelli ≥ 6 anni. I cortisonici per uso topico appartenenti alla Nota 88 (idrocortisone butirrato, mometasone, fluticasone, budesonide) e i sali di ferro sono prescritti nei bambini in età prescolare, mentre i farmaci antinfiammatori non steroidei (ketoprofene, flurbiprofene, nimesulide, diclofenac) sono prescritti prevalentemente nei bambini > 6 anni.

La distribuzione della prevalenza d'uso di farmaci soggetti a Nota, varia ampiamente tra le singole ASL sebbene il numero dei farmaci più prescritti sia limitato a cinque principi attivi.

DISCUSSIONE

Questo studio rappresenta la prima analisi condotta in Italia sulla prescrizione pediatrica di farmaci soggetti a Nota, in un campione rappresentativo della realtà italiana sia per distribuzione geografica che per dimensione del campione (quasi 1 milione di bambini, corrispondenti al 13% della popolazione italiana di pari età). Il principale limite dello studio è rappresentato dalla mancanza di informazioni sulla patologia per cui il farmaco è stato prescritto, e sulla conseguente impossibilità di valutare l'aderenza tra la prescrizione e quanto riportato nelle Note. Tuttavia alcune considerazioni sulla razionalità d'uso possono essere fatte.

Innanzitutto è da sottolineare come siano stati prescritti numerosi farmaci appartenenti a tutte le note AIFA già in vigore nel 2003, con l'esclusione della sola Nota 75 (farmaci per la disfunzione erettile), nonostante solo per 9 vi fosse il riferimento all'impiego in età pediatrica o fossero elencate formulazioni pediatriche tra le specialità medicinali.

Oltre alle 9 Note con indicazione pediatrica esplicitata, altre 3 (48, 66, 88) sono state individuate sulla base della prevalenza di prescrizione (*Tabella 1*).

Nella popolazione generale i farmaci soggetti a Nota maggiormente prescritti sono le statine (Nota 13) e i farmaci antinfiammatori non steroidei (Nota 66)⁹, mentre nella popolazione pediatrica la Nota 55 è risultata essere quella più rilevante: gli antibiotici iniettabili sono stati prescritti al 3,7% dei bambini < 14 anni (il 6,5% dei bambini trattati con antibiotici) e hanno coperto il 70% delle confezioni di farmaci soggetti a Nota. In totale sono stati prescritti 19 principi attivi dei 23 soggetti alla Nota 55, confermando l'attitudine da parte dei prescrittori a ricorrere ad una pletora di principi attivi. Il ceftriaxone è risultato il farmaco soggetto a Nota più prescritto in assoluto: è stato prescritto al 2,4% dei bambini e ha rappresentato il 40% delle prescrizioni iniettive, con una prevalenza maggiore nelle ASL del Centro-Sud (4%).

Pur in mancanza di informazioni sull'indicazione terapeutica, la Nota 55 appare disattesa in quanto la prevalenza d'impiego degli iniettabili (3,7%) è elevata e superiore a quanto osservato in altre nazioni: in un campione di bambini canadesi solo lo 0,1% dei trattati con antibiotici aveva ricevuto prescrizioni di farmaci iniettabili¹⁶.

La limitazione alla rimborsabilità degli antibiotici iniettabili è stata posta per rendere più razionale il loro utilizzo, per ridurre il numero di ricoveri non necessari e ridurre il rischio di emergenza di resistenze batteriche in ambito extraospedaliero. Oltre che al rischio di resistenze, l'abuso di antibiotici iniettabili espone i pazienti, specie se bambini, a rischi per la salute. Dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse raccolte nella banca dati OMS è emerso che 104/382 casi di shock anafilattico da antibiotici iniettabili provenivano dall'Italia e che il 15% delle segnalazioni italiane riguardavano bambini di età 1-13 anni¹⁷. L'impiego di cefalosporine parenterali, in particolare di ceftriaxone, è stato inoltre associato alla comparsa di emolisi, anche fatale¹⁸, ad alterazioni della funzionalità epatica e renale, a nefrolitiasi e coleditiasi¹⁹.

La distribuzione dei principi attivi per classi di età evidenzia come 21 farmaci coprano i bisogni terapeutici più frequenti. Gli antibiotici iniettabili, l'aciclovir, la ranitidina e l'omeprazolo siano fra i più prescritti in tutte le fasce, mentre alcune Note sono tipiche di alcune età: la prescrizione di sali di ferro e di cortisonici ad uso topico è quasi esclusiva dell'età prescolare, al contrario, i farmaci antinfiammatori non steroidei sono prescritti nei bambini > 6 anni.

I sali di ferro sono i farmaci soggetti a Nota più prescritti nel corso del primo anno di vita (8% degli assistibili); i dati di prescrizione sono coerenti con le stime epidemiologiche che indicano per l'Europa una prevalenza di carenza di ferro nei bambini < 1 anno intorno a 8%, anche se solo il 2% dei bambini presenterebbe anemia²⁰. La Nota 76, riguardante i sali di ferro è l'unica in cui è presente una limitazione per età: i sali di ferro sono rimborsabili solo per i bambini di età < 3 anni (oltre che per le donne in gravidanza e gli anziani < 65 anni). Ciò nonostante, questo limite è disatteso (*Tabella 3*): il ferro gluconato e i sali di ferro trivalente sono stati prescritti anche al di sopra di questa fascia di età, rispettivamente nel 61% e nel 12% dei casi.

L'artrite giovanile idiopatica è l'indicazione per cui più frequentemente la Nota 66 può essere applicata in età pediatrica. La prevalenza dell'artrite è stimata tra 1/500 e 1/1000²¹, mentre la prevalenza dei FANS con Nota 66 è di 5/1000 ed è verosimile che questi farmaci siano stati prescritti anche per indicazioni differenti da quelle indicate in Nota. Inoltre, flurbiprofene e nimesulide sono fra i FANS più prescritti con Nota in età pediatrica e coprono la metà delle prescrizioni di questa classe di farmaci, malgrado vi siano poche evidenze di efficacia nei bambini, in particolare e per quanto riguarda l'impiego come trattamento dell'artrite reumatoide²².

Proiettando i dati del campione ARNO su scala nazionale, si può stimare che la spesa farmaceutica pediatrica è 344 milioni di Euro e che la spesa per i farmaci soggetti a Nota corrisponde a 48 milioni di Euro (12% del totale); 1/3 della spesa (16 milioni di Euro) è dovuto alla somatotropina, che è anche il farmaco soggetto a Nota con il maggior costo per assistito;

se il farmaco fosse distribuito solo per via diretta (attraverso le farmacie ospedaliere che si avvalgono del 50% di sconto del prezzo) si potrebbero risparmiare 8 milioni di Euro. Un'ulteriore riduzione della spesa farmaceutica si potrebbe ottenere tramite il monitoraggio dell'applicazione delle Note (p.es. prescrizione di antibiotici iniettivi che corrisponde a 14 milioni di Euro di spesa).

Indipendentemente da quanto indicato nelle Note, alcune prescrizioni sono da considerare off-label o unlicensed²³; è il caso dell'omeprazolo prescritto a 214 bambini di età < 2 anni (prevalenza 1,6 ‰), probabilmente per il trattamento del reflusso gastro-esofageo (prevalenza 5 ‰)²⁴, malgrado il farmaco non sia registrato per questa fascia di età. Anche il montelukast, che è tra i farmaci più prescritti nella fascia 2-5 anni, nonostante nel 2003 non fosse ancora registrato per l'uso in bambini in età prescolare. Questa attitudine pone la domanda più generale se, le prescrizioni off-label, con o senza Nota debbano essere rimborsate dal SSN²⁵.

Infine, è da sottolineare che sono state utilizzate nelle prescrizioni anche Note che dovrebbero essere ad appannaggio dell'età adulta; per esempio: 62 bambini hanno ricevuto farmaci con Nota 79 (bifosfonati), che riguarda la profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in post-menopausa o in corso di terapia steroidea prolungata, e 874 bambini hanno ricevuto prescrizioni di statine (prevalentemente simvastatina e atorvastatina) e fibrati, verosimilmente per dislipidemia familiare (Nota 13). Tuttavia, l'utilizzo in pediatria di Note riguardanti situazioni patologiche tipiche dell'età adulta non è necessariamente indice di una prescrizione non appropriata, ma sottolinea un limite di questi strumenti: non considerare l'eventualità, per quanto rara, che queste malattie si verifichino anche in età pediatrica. Infatti, pur mancando studi clinici controllati, i bifosfonati potrebbero essere efficaci nel trattamento di alcune patologie ossee del bambino (p.es., osteogenesi imperfetta)²⁶.

Tuttavia, le segnalazioni di effetti avversi anche a distanza di questi farmaci dovrebbero limitarne ulteriormente l'impiego durante l'età dello sviluppo²⁷.

Il ricorso alle Note in queste situazioni, seppure non appropriato, può essere determinato dalla necessità di non far gravare sulle famiglie il costo delle prescrizioni in quelle condizioni cliniche con scarsi strumenti terapeutici disponibili.

CONCLUSIONI

Dalla valutazione epidemiologica delle prescrizioni dei farmaci soggetti a Nota in età pediatrica emerge come gli strumenti regolatori siano scarsamente efficaci nel rendere più razionale l'impiego dei medicinali (come osservato, per esempio, per l'elevata prescrizione di antibiotici iniettabili). Un monitoraggio più attivo circa l'aderenza a quanto indicato nelle Note ridurrebbe le differenze territoriali di assistenza e di accesso gratuito alle terapie, oltre ai costi a carico del SSN. Al fine di migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci appaiono invece prioritari interventi educativi e formativi rivolti agli operatori sanitari, ai familiari e ai pazienti.

In tale contesto uno studio prospettico sulla prescrizione pediatrica di farmaci soggetti a Nota, nelle diverse realtà territoriali, che monitorizzi e analizzi anche il razionale clinico sarebbe più che auspicabile.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano Silvio Garattini, Gianni Tognoni, Livio Garattini e Vittorio Bertelè per la proficua discussione del testo.

Bibliografia

- Kanavos P. Overview of pharmaceutical pricing and reimbursement regulation in Europe. Commission Of The European Communities, Dg Enterprise 2001. (<http://pharmacos.eudra.org/g10/docs/synthesis.pdf>; consultato il 15/07/05)
- Freemantle N, Bloor K. Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. I: influencing patients. *BMJ* 1996; 312: 1469-71.
- Poget C. Are interventions in pharmaceutical markets an effective tool for cost containment? *WWZ Forschungsberichte* 2005.
- Le nuove note AIFA 2004. Bollettino d'informazione sui farmaci 2004; n. 3-4: 97-8.
- Andretta M. Note AIFA e PHT. Dialogo sui farmaci 2004; n. 6: 302.
- Tognoni G. NOTE AIFA fuori dall'ambiguità? Dialogo sui farmaci 2005; n. 1: 22-4.
- Bodini F, Casarola M, Rossi R. Per chi valgono le evidenze scientifiche: considerazioni sulle note AIFA. Dialogo sui farmaci 2005; n. 1: 24-5.
- Cima S, Pagliani S. La medicina generale chiosa in diretta le nuove note. E l'AIFA risponde. *Occhio Clinico* 2005; n.1: 8-12.
- Ministero della Salute. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2003.
- Traversa G et al. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2002. Rapporti ISTISAN 03/24.
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Venengoni M. L'uso degli antibiotici soggetti con Nota in Italia. Ministero della Salute. Roma, 18 giugno 2002. (http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_NotaInf_23_listaFile_itemName_0_file.pdf; consultato il 18/07/05)
- Damiani G, Federico B, Oradei M, Bellocco R, Vanni GC. Impact of drug policy on the use of parenteral cephalosporins in Italy. *Pharm World Sci* 2002; 24: 169-71.
- Lucioni C, Saramin C, Marchetti F. Modalità di prescrizione in Italia degli antibiotici iniettabili e orali nel trattamento delle infezioni delle vie aeree inferiori negli anni 1993-2002. *PharmacoEcon. Ital. Res. Artic.* 2004;6: 59-67.
- Clavenna A, Bonati M, Rossi E, Berti A, De Rosa M. Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie. *Ricerca & Pratica* 2004; 20: 226-27.
- Ministero della Salute Direzione Generale della Valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza. Il Nuovo Prontuario Farmaceutico Nazionale 2003.

- Khaled AL, Ahmad F, Brogan T et al. Prescription medicine use by one million Canadian children. *Paediatr Child Health* 2003; 8 suppl: 1A-56A.
- Anonimo. Antibiotici iniettabili e shock anafilattico. *FOCUS* 2002. (<http://www.farmacovigilanza.org/focus/200208>; consultato il 18/07/05)
- Anonymous. Hemolysis from ceftriaxone. *Med Lett Drugs Ther* 2002; 44: 100-1.
- Oakes M, Macdonald H, Wilson D. Abnormal laboratory test values during ceftriaxone therapy. *Am J Med* 1984; 77: 89-96.
- Male C, Persson LA, Freeman V et al. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (euro-Growth study). *Acta Paediatr* 2001; 90: 492-98.
- Manners PJ & Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis – Why does it vary so much. *J Rheumatol* 2002; 29: 1520-30.
- Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet* 1999; 354:1034.
- Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, Cazzato T, Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: Loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr* 2005; 94: 753-57.
- Buzzetti R, Venturelli L, Marangoni BM, Greco L, Aglio M, Alfieri R, Gruppo A.R.P. Bergamo. Il bambino con patologia cronica e ricorrente – un'indagine nella pratica pediatrica ambulatoriale. *Medico e Bambino* 1994; XIII, 2: 34-8.
- Rispettare le indicazioni autorizzate. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2001; 3: 134-5.
- Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 494-99.
- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-63.

TABELLA 1

Elenco delle Note con indicazione pediatrica esplicitata e/o delle Note più frequentemente prescritte in pediatria (* p.a.: principi attivi)

n° Nota	Principi attivi	Indicazioni
<i>Note con indicazione pediatrica esplicitata (riferimento all'impiego pediatrico nell'indicazione o presenza di formulazioni pediatriche tra quelle riportate)</i>		
12	Eritropoietina e nuove preparazioni (darbepoetina a, epoetina a, epoetina b)	Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL) associata ad insufficienza renale cronica in bambini e in adulti;
36	Ormoni androgeni (testosterone)	Ipogonadismi maschili primitivi e secondari; pubertà ritardata ;
39	Ormone della crescita (somatotropina)	Nell' età evolutiva : bassa statura da deficit di GH; sindrome di Turner; deficit staturale nell'insufficienza renale cronica; sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi.
51	Analoghi RH (buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina)	Carcinoma della prostata, della mammella, endometriosi, fibromi uterini non operabili, pubertà precoce , trattamento prechirurgico;
55	Antibiotici iniettabili per uso territoriale (cefalosporine e aminoglicosidi) (23 p.a.)*	Infezioni gravi o causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi;
76	Sali di ferro (ferrico gluconato, ferromaltoso, ferroso gluconato)	Carenza di ferro documentata in bambini di età < 3 anni ; donne in gravidanza; anziani (> 65 anni);
82	Antileucotrienici (montelukast, zafirlukast)	Trattamento di "seconda linea" dell'asma moderato persistente o profilassi dell'asma da sforzo;
84	Farmaci attivi sui virus erpetici (aciclovir, brivudin, famciclovir, valaciclovir)	Trattamento in soggetti immunocompetenti di: infezioni genitali, cheratite, stomatite in età pediatrica (virus Herpes Simplex); varicella e Zoster cutaneo (virus Varicella-Zoster);
89	Antistaminici (acrivastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, ketotifene, levocetirizina, loratadina, mizolastina, oxatomide, prometazina, terfenadina)	Patologie su base allergica di grado medio e grave per periodi prolungati (superiori ai 60 giorni);
<i>Note identificate sulla base della prevalenza delle prescrizioni</i>		
1/48	Farmaci antiulcera (anti H2 e inibitori di pompa) (10 p.a.)	Ulcera duodenale o gastrica e malattia da reflusso gastroesofageo;

66	FANS non selettivi e Coxib (27 p.a.)	Artropatie su base connettivitica; osteoartrosi in fase algica o infiammatoria; dolore neoplastico, attacco acuto di gotta;
88	Cortisonici per uso topico (22 p.a.)	Patologie gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica);

Lo sfondo grigio identifica le Note in cui sono riportate formulazioni pediatriche.

TABELLA 2

Distribuzione degli assistiti, dei pezzi e della spesa per i 15 principi attivi (p.a.) soggetti a Nota più prescritti, in ordine decrescente di pezzi

Principio attivo	Nota N°	Assistiti	Prevalenza (‰)	Pezzi N.	Pezzi (‰)	Spesa	Spesa/assistiti
Ceftriaxone	55	23.323	23,7	135.097	40,15	1410,58	60,5
Ceftazidima	55	4.235	4,3	33.262	9,88	228,99	54,1
Aciclovir	84	21.516	21,9	26.681	7,92	544,35	25,3
Cefonicid	55	4.240	4,3	25.214	7,49	102,86	24,3
Montelukast	82	6.122	6,2	21.219	6,31	1039,82	169,9
Cefotaxima	55	1.942	2,0	14.512	4,31	72,77	37,4
Ferro trivalente, vari	76	9.503	9,7	13.028	3,87	59,20	6,2
Ampicillina + Sulbactam	55	1.661	1,7	12.633	3,75	48,98	29,5
Somatropina	39	267	0,3	8.420	2,50	2256,37	8450
Tobramicina	55	1.042	1,1	7.518	2,23	27,69	26,6
Ranitidina	48	2.560	2,6	5.228	1,55	87,91	34,3
Cefuroxima	55	655	0,6	5.075	1,51	10,74	16,4
Gentamicina	55	1.266	1,3	4.368	1,30	15,15	12
Omeprazolo	48	1.176	1,2	4.355	1,29	90,55	77
Ketoprofene	66	1.868	1,9	2.248	0,67	10,91	5,8
Altri p.a.	-	n.a.	n.a.	17.620	5,27	6006,87	n.a.

* N° bambini con prescrizione con Nota / 1000 assistibili n.a. non applicabile

TABELLA 3

Prevalenza (‰)* dei 15 principi attivi soggetti a Nota più prescritti, per fascia di età

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

* N° bambini con prescrizione con Nota / 1000 assistibili In grassetto sono riportati i farmaci che compaiono tra i 15 più prescritti in tutte le fasce di età.