

L'uso dei farmaci oftalmologici nella popolazione pediatrica in Italia

FILOMENA FORTINGUERRA, ANTONIO CLAVENNA, MAURIZIO BONATI

Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Questo è un problema di disordine, che sta a monte della pediatria, ma che la interessa. Da un verso, mancanza di RCT, di autorizzazione, di istruzioni per l'uso, anche di farmaci essenziali in pediatria, e dunque di prodotti off-label; dall'altro, il riscontro di pur rari ma severi effetti indesiderati.

Numerosi farmaci oftalmologici sono prescritti e somministrati ai bambini per il trattamento di infezioni comuni, infiammazioni o allergie, per il trattamento dell'uveite o glaucoma, e per diverse altre affezioni, inclusi miopia, ambliopia e strabismo¹. Spesso però questi farmaci non contengono informazioni sull'uso pediatrico, in quanto le evidenze disponibili sulla loro efficacia e sicurezza nella popolazione pediatrica sono ancora scarse².

Da una revisione del 2000 riguardante i 98 farmaci oftalmologici più frequentemente prescritti è emerso che solo il 51% di questi avevano informazioni per l'uso pediatrico³. Senza informazioni adeguate all'uso pediatrico, il medico è obbligato a prescrivere in modo *off-label*, esponendo i bambini al rischio di potenziali reazioni avverse, sia locali che sistemiche^{4,5}. Inoltre, le dosi utilizzate nei bambini spesso sono simili a quelle utilizzate negli adulti.

I bambini non sono dei piccoli adulti, e le informazioni riguardanti l'uso pediatrico devono essere specifiche per l'età in cui il farmaco è stato studiato: tra le diverse fasi dello sviluppo esistono differenze del peso corporeo, delle attività fisiologiche, della capacità metabolica, della permeabilità della barriera emato-encefalica⁶. Nel bambino, e in particolare nel neonato⁷, le membrane oculari sono molto

TOPICAL OCULAR DRUGS IN THE ITALIAN PAEDIATRIC POPULATION

(*Medico e Bambino* 2011;30:311-318)

Key words

Topical ocular drugs, Eye diseases, Drug therapy, Paediatrics

Summary

Aim - A study was planned to analyse the availability and the licensing status of ocular drugs marketed in Italy and evaluate the evidence on their safety and efficacy in paediatric population.

Materials and methods - A quantitative analysis was performed in order to evaluate the number of ocular drugs with a paediatric licence in Italy. A literature search was also performed in MEDLINE and EMBASE for randomized controlled trials (RCTs) concerning ophthalmic pharmacological therapy in children aged < 18 years, published up to October 2010. A search in the international clinical trial registries and in the list of paediatric investigation plans (PIPs) approved by EMA was performed in order to find which ocular drugs are under paediatric investigation.

Results - In all, of 195 ocular drugs identified, 130 (67%) of which were marketed in Italy, 62 (48%) with a paediatric licence. No published RCTs were found for one third of ocular drugs licensed for paediatric use in Italy, while 21% of all retrieved studies were related to 23 drugs not licensed for paediatric use. 59 (46%) of 128 retrieved RCTs regarded mydriatic/cycloplegic medications. 62 RCTs (56% completed) on 46 drugs, were found in the international clinical trial registries, while only 3 PIPs were approved by EMA. Cyclosporine and bevacizumab were the drugs involved in many ongoing studies.

Conclusions - There is a need for further research and clinical development in the paediatric ophthalmic area, where the availability of effective and up-to-date treatments investigated in children remains a priority.

sottili, per cui l'assorbimento sistemico dei farmaci somministrati per via oftalmica può avere effetti maggiori rispetto agli adulti: i livelli plasmatici di farmaco sono più elevati e maggiormente protratti nel tempo, con un conseguente maggior rischio di effetti collaterali sistemici⁸. Se, oltre a queste particolari caratteristiche, si considera la mancanza di formulazioni pediatriche e di dati relativi alla farmacoci-

netica e all'uso clinico dei nuovi farmaci, il risultato è un'elevata frequenza di gravi errori sull'uso dei farmaci (anche oftalmologici) nei bambini⁹.

Sebbene in Italia la prevalenza prescrittiva di farmaci oftalmologici nella popolazione pediatrica sia bassa (0,15% dei farmaci rimborsabili nel 2008 in Regione Lombardia), nell'ambito delle attività di monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farma-

ci, nel 2008 sono stati rilevati tre casi di reazioni avverse gravi (in un caso con pericolo di vita) insorte in bambini a seguito della somministrazione di un collirio impiegato come midriatico per l'esame del fundus oculare contenente tropicamide e fenilefrina al 10%. In seguito l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emesso una nota informativa per ricordare che i medicinali a base di fenilefrina per uso oftalmologico con una concentrazione superiore al 2,5% sono controindicati nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Inoltre, ai medici è stato raccomandato di utilizzare medicinali autorizzati nella popolazione pediatrica e che un uso inappropriato di farmaci espone i bambini a rischi non giustificati¹⁰.

In questo contesto, abbiamo deciso di effettuare uno studio per valutare: a) la disponibilità e la licenza d'uso dei farmaci oftalmologici in commercio in Italia; b) le evidenze disponibili circa la loro efficacia e la sicurezza d'uso nei bambini.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione i farmaci per uso oftalmologico presenti sul mercato a livello internazionale e classificati in base al sistema ATC (anatomico-terapeutico-chimico)¹¹ come S01: antibiotici, antivirali, antiallergici, antinfiammatori non-steroidi (FANS), steroidi, associazioni steroidi-antibiotici, agenti diagnostici, lubrificanti, farmaci antiglaucoma, anestetici locali, e inibitori del fattore di crescita endoteliale di tipo vascolare (anticorpi monoclonali anti-VEGF). È stata condotta un'analisi quantitativa per valutare quanti di questi fossero in commercio e successivamente quanti presentassero licenza pediatrica in Italia. Tali informazioni sono state ottenute consultando il *Repertorio Farmaceutico Italiano* (Refi)¹².

Allo scopo di effettuare una revisione delle evidenze disponibili sulla sicurezza e sulla efficacia dei farmaci per uso oftalmologico nella popolazione pediatrica, è stata condotta una ricerca bibliografica degli studi clinici controllati randomizzati (RCT) disponibili nelle banche dati MEDLINE (1967-ottobre 2010) ed EMBASE (1975-ottobre 2010), utilizzando come parole chiave: *child/infant/newborn/adolescent, ophthalmology, drug therapy, and randomized controlled trials*, limitando i risultati a hu-

man. Per completezza, è stata effettuata una ricerca delle parole chiave sia nei dizionari dei database che attraverso una ricerca di testo libera. Tutte le referenze recuperate sono state raccolte e analizzate usando il programma software Reference Manager, version 11 (*Institute for Scientific Information*, Berkeley, California). I titoli e gli abstract sono stati valutati indipendentemente da due revisori (FF e AC) allo scopo di stimare la pertinenza degli studi trovati. In caso di parere contrastante, si è fatto ricorso al parere di un terzo revisore (MB).

Inoltre, è stata condotta una ricerca delle linee guida disponibili riguardanti la terapia farmacologica delle patologie oftalmologiche nella popolazione pediatrica in MEDLINE ed EMBASE, nella *National Guidance Clearinghouse*, nei database della *National Library of Guidelines Specialist Library*, del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), del *Canadian Medical Association Infobase* e del *New Zealand Guidelines Group*, e nei siti web dell'*American Academy of Pediatrics*, del *Canadian Pediatric Society* e del *Royal College of Paediatrics*.

È stata effettuata anche una ricerca degli studi clinici pediatrici sui farmaci per uso oftalmologico nel registro degli studi clinici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ICTRP)¹³, nel registro *Clinical-Trials.gov*¹⁴, e nel registro *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register* (ISRCTN)¹⁵, per identificare per quali farmaci fossero in corso studi clinici pediatrici. Infine, sono state consultate la lista dei Piani di Investigazione Pediatrica (PIP) approvati dall'EMA (*European Medicines Agency*)¹⁶ e la lista di priorità degli studi pediatrici per quei farmaci ritenuti necessari, e per i quali mancano informazioni sul loro utilizzo¹⁷.

RISULTATI

Analisi quantitativa

Dei 195 farmaci per uso oftalmologico che rientrano nell'indice completo ATC 2010, 130 (67%) sono in commercio in Italia, 62 (48%) hanno licenza pediatrica (*Tabella I*).

Ampie differenze sono state riscontrate nelle fasce di età autorizzate, 12 non sono autorizzati all'uso pediatrico, 7 sono autorizzati per tutte le fasce di età, mentre per 10 non è specificata l'età.

Solo 3 farmaci per uso oftalmologico

presenti in commercio sono inclusi nella lista dei farmaci essenziali per la popolazione pediatrica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La tetraciclina unguento oftalmico 1% e l'adrenalina collirio 2%, formulazioni considerate essenziali per i bambini, non hanno licenza pediatrica in Italia.

Quasi tutti i farmaci antiallergici (90%) e più della metà dei farmaci midriatici/cicloplegici (67%), decongestionanti (60%), antifettivi (57%) e antinfiammatori (50%) per uso oftalmologico presenti in commercio hanno licenza pediatrica. Dei farmaci antiglaucoma solo il 4% è autorizzato all'uso pediatrico, mentre per tutti gli anestetici locali e lubrificanti l'uso non è raccomandato oppure la fascia di età autorizzata non è specificata.

Analisi qualitativa

• Ricerca bibliografica

Sono stati identificati 128 RCT relativi a 62 farmaci per uso oftalmologico che hanno coinvolto 34.184 bambini (*Tabella II*). Solo per il 32% dei farmaci oftalmologici contemplati nell'indice ATC 2010 è disponibile almeno un RCT, il 33% di questi sono in commercio in Italia. 28 RCT pubblicati (21% di tutti gli studi) sono relativi a 23 farmaci non autorizzati all'uso pediatrico. La metà di questi studi riguardava 8 antibiotici, 3 studi riguardavano la pirenzepina, un antimuscarinico usato per i suoi effetti midriatici negli esami visivi. Al contrario, non è stato trovato alcun RCT per un terzo dei farmaci aventi licenza pediatrica in Italia. 59 RCT (46%) riguardavano farmaci midriatici/cicloplegici, principalmente antimuscarinici usati negli esami visivi: 30 RCT esaminavano l'atropina come collirio autorizzato all'uso nei bambini, ma la fascia di età autorizzata non era specificata. 35 RCT (27%) erano relativi a 16 antibatterici (la metà non aveva licenza pediatrica in nessuno dei due Paesi considerati), 3 agenti antifettivi usati nella profilassi dell'*ophthalmia neonatorum* oppure nella congiuntivite batterica acuta in bambini di tutte le età e 2 associazioni con un antinfiammatorio. In particolare, 6 RCT testavano il cloramfenicolo in bambini < 12 anni e 3 RCT il povidone-iodio nei neonati.

FASCE DI ETÀ RIPORTATE NEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP) E NUMERO DEI CORRISPONDENTI RCT RELATIVI AI FARMACI PER USO OFTALMOLOGICO IN COMMERCIO IN ITALIA

| Gruppo farmacoterapeutico | Principio attivo | Licenza d'uso | RCT | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------|----------------|---|
| | | | Publicati | Non pubblicati | |
| FARMACI ANTIALLERGICI | | | | | |
| 10/9* | | | | | |
| Antistaminici | Azelastina | > 4 aa | 2 | - | |
| | Emedastina | > 3 aa | 1 | - | |
| | Epinastina | > 12 aa | - | - | |
| | Ketotifene | > 3 aa | 3 | 3 | |
| | Levocabastina | Tutte le età | 6 | - | |
| | Olopatadine | > 3 aa | 4 | 1 | |
| Antistaminici + Simpaticomimetici | Antazolina + Xilometazolina | NA | - | - | |
| Altri antinfiammatori | Acido spaglumico | Tutte le età | - | - | |
| | Lodoxamide | Tutte le età | - | - | |
| | Nedocromile | > 6 aa | 3 | - | |
| | Cromoglicato sodico | ns | 3 | - | |
| FARMACI ANTIGLAUCOMA | | | | | |
| 23/6 | | | | | |
| Beta-bloccanti | Timololo | > 1 m | 3 | 2 | |
| Inibitore dell'anidraasi carbonica + Beta-bloccante | Orzometolone + Timololo | > 2 aa | 1 | - | |
| Simpaticomimetici | Apraclonidina | > 12 aa | - | - | |
| | Brimonidina | > 12 aa | - | 1 | |
| | Clonidina | ns | - | - | |
| Parasimpaticomimetici | Aceclidina | > 3 aa | - | - | |
| | Pilocarpina | > 3 aa | - | - | |
| FARMACI ANTINFIAMMATORI | | | | | |
| 14/7 | | | | | |
| FANS | Diclofenac | > 3 aa | 2 | 1 | |
| | Indometacina | > 3 aa | - | - | |
| Steroidi | Betametasona | NA | - | - | |
| | Desonide | > 1 m | - | - | |
| | Desametasone | > 1 m | 5 | 2 | |
| | Fluorometolone | > 2 aa | 3 | 1 | |
| | Idrocortisone | > 1 m | - | - | |
| | Prednisolone | NA | - | 2 | |
| | Clobetasone | > 1 m | - | - | |
| FARMACI ANTINFETTIVI | | | | | |
| 21/12 | | | | | |
| Antibatterici | Acido fusidico | ns | 3 | - | |
| | Ciprofloxacina | Tutte le età | 1 | - | |
| | Cloramfenicolo | > 3 aa | 6 | - | |
| | Gentamicina | > 3 aa | 1 | 1 | |
| | Levofloxacina | > 1 a | 1 | - | |
| | Lomefloxacina | > 1 a | - | - | |
| | Neomicina | NA | - | - | |
| | Netilmicina | > 1 m | - | - | |
| | Ofloxacina | nl ophthalmia neonatorum | - | - | |
| | Polimixina B + Bacitracina | NA | 1 | - | |
| | Polimixina B + Trimetoprim | NA | 1 | - | |
| | Tobramicina | > 1 a | 2 | - | |
| | Propamidine isetonato | NA | - | - | |
| | Antivirali | Aciclovir | Tutte le età | - | - |
| | | Idoxuridina | > 3 aa | - | - |
| Trifluridina | | Tutte le età | - | - | |
| Altri antinfettivi | Povidone-iodio | > 1 m | 3 | 2 | |
| DECONGESTIONANTI | | | | | |
| 5/3 | | | | | |
| Simpaticomimetici | Nafazolina | > 10 aa | - | 1 | |
| | Oximetazolina | > 3 aa | - | - | |
| | Tetrisolina | > 3 aa | - | - | |
| FARMACI MIDRIATICI/CICLOPLEGICI | | | | | |
| 6/4 | | | | | |
| Antimuscarinici | Ciclopentolato | > 3 aa | 9 | - | |
| | Omatropina | ns | - | - | |

Tabella I (continua)

| | | | | |
|--|----------------------|--------------|------------|-----------|
| | Tropicamide | > 1 m | 8 | - |
| | Atropina | ns | 30 | 3 |
| Agenti simpaticomimetici | Fenilefrina | > 12 aa | 1 | - |
| | Ibopamina | Tutte le età | - | - |
| FARMACI PERI-OPERATORI | | 2/0 | 4 | - |
| Anestetici locali | Lidocaina | nl | 2 | - |
| | Oxibuprocaina | ns | 1 | - |
| | Proximetacaina | NA | - | - |
| | Tetracaina | NA | 1 | - |
| ALTRI FARMACI PER USO OFTALMOLOGICO | | 5/1 | - | - |
| Agenti diagnostici oculari | Fluoresceina | ns | - | - |
| Altri farmaci oculari | Eparina | > 1 m | - | - |
| Lubrificanti e astringenti oculari | Polivinil alcohol | ns | - | - |
| | Carmellose sodium | ns | - | - |
| | Idrossietilcellulosa | NA | - | - |
| | Ipromellosa | NA | - | - |
| | Paraffina | NA | - | - |
| | Cloruro di sodio | NA | - | - |
| | Ialuronato di sodio | ns | - | - |
| TOTALE | | 86/42 | 107 | 20 |

I principi attivi in grassetto sono contemplati nella lista dei farmaci essenziali per la popolazione pediatrica dell'OMS.

*N° farmaci in commercio / N° farmaci con licenza pediatrica

ns: non specificata l'età; nl: no licenza per l'età pediatrica. NA: non autorizzato

Tabella I

Per quanto riguarda i farmaci oftalmologici utilizzati per il trattamento della congiuntivite allergica, 17 (13%) RCT erano relativi a 8 farmaci: 12 riguardavano 6 antistaminici (azelastina, bepotastina, emedastina, ketotifene, levocabastina, olopatadina) testati in bambini < 3 anni e 5 riguardavano farmaci con attività antiallergica/antinfiammatoria come il cromoglicato e il nedocromile testati in bambini > 4 anni.

Tra i farmaci utilizzati nelle procedure chirurgiche (ad esempio, per correggere lo strabismo) figuravano 9 anestetici locali studiati in 14 RCT (la bupivacaina, che non è autorizzata all'uso pediatrico, è risultata il farmaco più studiato), 3 corticosteroidi (desametasone, fluorometolone, rimexolone) studiati in 9 RCT e 2 antinfiammatori non-steroidi (diclofenac e ketorolac) in 5 RCT.

Sette RCT erano relativi ai farmaci antiglaucoma: 5 riguardavano 3 beta-bloccanti (timololo, betaxololo, e levobetaxololo) e 2 gli inibitori dell'anidraasi carbonica (dorzolamide e brinzolamide). In uno studio il timololo è stato testato in associazione con la dorzolamide in bambini di età < 6 anni. La fenilefrina, l'unico decongestionante studiato ma non autorizzato da solo all'uso

pediatrico, è stata testata in associazione con un agente midriatico/cicloplegico in 6 RCT e, da sola, in uno studio che coinvolgeva 80 neonati.

• Linee guida

Sono state raccolte 7 linee guida riguardanti il trattamento farmacologico di alcune patologie oftalmologiche nella popolazione pediatrica: l'ambliopia^{18,19}, lo strabismo²⁰, il glaucoma²¹, la congiuntivite batterica acuta²², la retinopatia nel neonato prematuro (ROP)²³, e la profilassi dell'*ophthalmia neonatorum*²⁴ (Tabella III). Quelle relative ai metodi di screening per la diagnosi delle patologie oftalmologiche nella popolazione pediatrica non sono state prese in considerazione.

Due linee guida, una relativa alla gestione dello strabismo infantile e una relativa allo screening e al trattamento della ROP, raccomandano solo l'utilizzo di determinati gruppi farmacoterapeutici, senza specificare i principi attivi.

La maggior parte dei farmaci elencati nelle linee guida non hanno licenza pediatrica in Italia specialmente per quanto riguarda il trattamento del glaucoma nell'infanzia.

In questo caso, tutti i farmaci disponibili vengono utilizzati in modo *off-label*

bel, e la maggior parte dei dati disponibili provengono da studi sulla popolazione adulta.

Infine, non è stata trovata nessuna linea guida riguardante il trattamento farmacologico della congiuntivite allergica nei bambini.

• Ricerca degli RCT pediatrici nei registri per la sperimentazione clinica

La ricerca condotta nei registri internazionali degli studi clinici ha prodotto 62 RCT (56% dei quali già completati) relativi a 46 farmaci. La ciclosporina (agente immunosoppressore) e il bevacizumab (anticorpo monoclonale anti-VEGF) sono i farmaci con il maggior numero di studi ancora in corso: 7 RCT testavano la ciclosporina nel trattamento della keratocongiuntivite (4), nella sindrome degli occhi secchi (2), nella pterigia (1); 4 RCT il bevacizumab nel trattamento del glaucoma neovascolare in bambini di età > 3 anni (3 studi completati) o nel trattamento della ROP in bambini di età > 5 mesi (uno studio ancora in corso). Ci sono inoltre 2 farmaci antistaminici (ketotifene e bepotastina) e un antibiotico (moxifloxacina) che sono stati studiati in 3 RCT nel trattamento della congiuntivite allergica e batterica.

NUMERO DI RCT RELATIVI AI FARMACI PER USO OFTALMOLOGICO NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

| Gruppo farmacoterapeutico (n° farmaci) | n° RCT | n° bambini | Fascia di età |
|---|----------------------------|---------------|---------------|
| FARMACI MIDRIATICI/CICLOPLEGICI (8) | 59 | | |
| Antimuscarinici | Atropina | 30 | Tutte |
| | Ciclopentolato | 9 | < 16 aa |
| | Tropicamide | 8 | Tutte |
| | Altri (2) | 6 | |
| Simpaticomimetici | Fenilefrina | 1 | < 1 m |
| Antimuscarinici + Simpaticomimetici | Tropicamide/Fenilefrina | 3 | < 1 m |
| | Ciclopentolato/Fenilefrina | 2 | < 6 aa |
| FARMACI ANTINFETTIVI (21) | 35 | | |
| Antibatterici | Cloramfenicolo | 6 | < 12 aa |
| | Tetraciclina | 4 | > 6 m |
| | Besifloxacina | 3 | > 1 a |
| | Altri (13) | 15 | |
| Altri farmaci antinfettivi per uso oftalmologico | Povidone-iodio | 3 | < 1 m |
| | Altri (2) | 2 | |
| Antibatterici + FANS | Diclofenac/Gentamicina | 1 | < 12 aa |
| Antibatterici + Steroidi | Betametasona/Neomicina | 1 | < 12 aa |
| FARMACI ANTIALLERGICI (8) | 22 | | |
| Antistaminici | Levocabastina | 5 | > 3 aa |
| | Olopatadina | 4 | > 3 aa |
| | Ketotifene | 3 | > 3 aa |
| | Azelastina | 2 | 4-12 aa |
| | Altri (2) | 2 | |
| Altri farmaci antinfiammatori | Cromoglicato | 3 | > 4 aa |
| | Nedocromile | 2 | > 4 aa |
| FARMACI ANTINFIAMMATORI (5) | 14 | | |
| Corticosteroidi | Desametasone | 5 | < 10 aa |
| | Fluorometolone | 3 | < 10 aa |
| | Rimexolone | 1 | 4-8 aa |
| FANS | Ketorolac | 3 | < 12 aa |
| | Diclofenac | 2 | < 12 aa |
| FARMACI PERI-OPERATORI (9) | 14 | | |
| Anestetici locali | Bupivacaina | 3 | 1-16 aa |
| | Lignocaina | 2 | 3-14 aa |
| | Ametocaina | 2 | 2-7 aa |
| | Proparacaina | 2 | < 1 m |
| | Altri (5) | 5 | |
| FARMACI ANTIGLAUCOMA (5) | 7 | | |
| Beta-bloccanti | Timololo | 3 | < 12 aa |
| | Altri (2) | 2 | |
| Inibitori dell'anidasi carbonica | Brinzolamide | 1 | < 6 aa |
| Inibitore dell'anidasi carbonica + beta-bloccante | Dorzolamide/Timololo | 1 | < 6 aa |
| ALTRI FARMACI (5) | 7 | | |
| TOTALE (62) | 158 | 34.184 | |

Nota. La somma degli RCT (128) è superiore al totale perché lo stesso principio attivo può essere incluso in più RCT.

Tabella II

• Il punto di vista dell'EMA

Anche se attualmente nessun farmaco per uso oftalmologico si trova nella lista delle priorità degli studi pediatrici redatta dall'EMA, la Commissione Pediatrica dell'Agenzia (PDCO) ha emesso pareri relativi a 9 piani di investigazione pediatrica (PIP) riguardanti farmaci per uso oftalmologico, con l'intento di ottenere maggiori

informazioni riguardanti il loro utilizzo nei bambini. Di questi solo la cisteamina, il latanoprost, e la voclosporina hanno ricevuto l'approvazione per un PIP, mentre per l'associazione travoprost/brinzolamide tale richiesta è stata rifiutata. Per un antinfiammatorio, il bromfenac, e due anticorpi monoclonali anti-VEGF, ranimizumab e pegaptanib, la Commissione ha rite-

nuto che il loro uso non comportasse alcun beneficio terapeutico significativo per i bambini o perché riguardavano condizioni che non erano di pertinenza pediatrica.

DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica riguarda i farmaci per uso oftalmologico

RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA OFTALMICA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

| Ref. | Ente | Titolo | Patologia | Trattamento | Paese | Anno |
|------|---|--|--|--|-------------|---------------------------------------|
| 18 | Royal College of Ophthalmologists | Guidelines for the management of amblyopia | Ambliopia | <ul style="list-style-type: none"> Correzione refrattiva (lenti) Patching: da 2 a 6 ore al giorno Atropina | Regno Unito | 2006 |
| 19 | National Guideline Clearinghouse (NGC) | Best evidence statement (BEST) Treatment of amblyopia in children | Ambliopia | <ul style="list-style-type: none"> Correzione refrattiva (lenti) Atropina: 1 gtt al dì, 2-7 gg alla settimana Patching: da 2 a 6 ore al giorno | USA | 2007 |
| 20 | Royal College of Ophthalmologists | Guidelines for the management of strabismus in childhood | Strabismo | <ul style="list-style-type: none"> Intervento chirurgico Correzione refrattiva (lenti) Miotici (non specificati) | Regno Unito | 2007 |
| 21 | Moore W. and Nischal K.K. | Pharmacologic management of glaucoma in childhood | Glaucoma | <ul style="list-style-type: none"> β-bloccanti (betaxololo 0,25%) Inibitori dell'anidasi carbonica (dorzolamide 2%) Analoghi delle prostaglandine (latanoprost, travoprost, bimatoprost) Agonisti adrenergici (brimonidina, apraclonidina) Parasimpaticomimetici (pilocarpina) | Regno Unito | 2007 |
| 22 | National Guideline Clearinghouse (NGC) | Guidelines for the treatment and management of acute bacterial conjunctivitis in children and adults | Congiuntivite batterica acuta | Antinfettivi/steroidi: <ul style="list-style-type: none"> Norfloxacina Ciprofloxacina Ofloxacina Lomefloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina Cloramfenicolo Sulfacetamide Eritromicina Gentamicina solfato Trimetoprim solfato - Polimixina B Acido fusidico Tobramicina Povidone-iodio Desametasone Prednisolone | USA | 2005 |
| 23 | The Brazilian Society of Pediatrics, Brazilian Council of Ophthalmology, Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology | Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP) | Retinopatia del neonato prematuro (ROP) | Intervento chirurgico + trattamento post-operatorio con steroidi/antibiotici topici (non specificati) | Brasile | 2007 |
| 24 | Canadian Paediatric Society | Recommendations for the prevention of neonatal ophthalmia | Profilassi per la prevenzione dell'oftalmia neonatale causata da <i>N. gonorrhoeae</i> | <ul style="list-style-type: none"> Nitrato d'argento 1% collirio Eritromicina 0,5% unguento oftalmico Tetraciclina 1% unguento oftalmico | Canada | Settembre 2002 (rivisto gennaio 2009) |

Tabella III

comunemente utilizzati per i bambini e fornisce un quadro generale sullo stato di approvazione in Italia e sulle evidenze disponibili sull'uso nella popolazione pediatrica.

La maggior parte dei farmaci oftalmologici presenti in commercio in Italia hanno ottenuto solo recentemente l'autorizzazione all'uso pediatrico e attualmente vengono prescritti ai bambini da un numero sempre crescente di clinici²⁵. Tuttavia, per molti farmaci comunemente utilizzati nei bambini non

sono ancora disponibili informazioni sull'uso pediatrico. È il caso di molti farmaci antiglaucoma, il cui uso non è raccomandato in età pediatrica²⁶. Pochi sono i farmaci disponibili con licenza pediatrica in Italia, ma anche in altri Paesi, sebbene ci siano differenze nelle fasce di età autorizzate²⁷. È quindi auspicabile una pronta armonizzazione delle licenze d'uso in modo *evidence-based*.

Da questo studio è emerso che per molti farmaci con licenza pediatrica le

evidenze di efficacia e sicurezza sono scarse, per cui sarebbero necessari studi ulteriori e più ampi. Al contrario, farmaci per cui sono disponibili dati nei bambini, non hanno licenza pediatrica (ad esempio tetraciclina, bupivacaína e ketorolac).

Sebbene nessun farmaco per uso oftalmologico sia contemplato dalla lista delle priorità dell'EMA, diversi farmaci sono attualmente oggetto di studi pediatrici. Gli studi in corso sono focalizzati soprattutto sull'uso dei farmaci an-

MESSAGGI CHIAVE

□ La metà dei farmaci oftalmologici prescrivibili in Italia non ha indicazioni per l'uso pediatrico e obbliga il medico, se è il caso, a una prescrizione *off-label*, esponendo il bambino a potenziali reazioni avverse imprevedibili.

□ Viceversa, l'occhio del bambino presenta caratteristiche, in particolare la sottigliezza delle membrane oculari (specie nel neonato), che rendono possibile un assorbimento significativo del farmaco.

□ Sebbene l'uso di queste formulazioni, in pediatria, sia basso, nel 2008 sono stati registrati 3 casi di gravi reazioni avverse a colliri midriatici.

□ Dei tre farmaci oftalmologici considerati essenziali per la pediatria, due, l'unguento oftalmico alla tetraciclina e il collirio 2% all'adrenalina, non hanno licenza pediatrica in Italia. Solo per il 32% dei farmaci oftalmologici in commercio in Italia è presente almeno un RCT riguardante bambini; ma il 21% di questi riguarda farmaci non autorizzati nel bambino, mentre 1/3 dei farmaci autorizzati per i bambini non è sostenuto da alcun RCT.

□ Per molti dei farmaci comunemente utilizzati nei bambini non sono disponibili informazioni di efficacia e sicurezza. Un formulario pediatrico europeo comune e condiviso potrebbe essere uno strumento utile.

tivascolarizzanti per iniezione intravitreale, i cosiddetti inibitori molecolari del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGF), come il bevacizumab²⁷. Questa nuova classe di farmaci, attualmente utilizzata negli adulti per il trattamento della retinopatia diabetica o della degenerazione maculare legata all'età²⁸, rappresenta una speranza anche per bambini affetti da patologie vitreo-retiniche, come dimostrano i recenti studi sull'iniezione intravitreale di bevacizumab per il trattamento della ROP, una delle principali cause di cecità infantile²⁹⁻³³.

Poche linee guida sono disponibili sulla gestione farmacologica delle patologie oftalmologiche nella popolazione pediatrica, e la maggior parte di esse prendono in considerazione l'utiliz-

zo di farmaci non autorizzati all'uso pediatrico o non studiati nei bambini, in particolare per quanto riguarda la gestione del glaucoma o della congiuntivite batterica acuta.

Gli studi clinici pediatrici sono importanti per definire come i bambini rispondano ai medicinali e per identificare quali siano gli effetti tossici (se esistono) specifici per età³⁴. Quelli relativi all'utilizzo dei farmaci oftalmologici sono spesso limitati a piccole serie di casi o a *case report*¹. Studi clinici di grandi dimensioni sono difficili da intraprendere nella popolazione pediatrica, per ragioni etiche ed economiche che limitano la dimensione del campione³⁴. Tuttavia, pur ricordando l'importanza di evitare studi non necessari nei bambini, disporre di un'adeguata evidenza sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci è, anche eticamente, essenziale^{35,36}.

Il numero dei farmaci oftalmologici con licenza pediatrica e le relative prescrizioni sono in costante aumento negli ultimi anni, per cui è possibile che aumenti anche il rischio di effetti indesiderati, in particolare di tipo sistemico, prima non segnalati^{37,38}. Quindi, prima di prescrivere un farmaco oftalmologico a un bambino, il medico dovrebbe valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio derivante dal trattamento, facendo sempre riferimento alle informazioni contenute nel foglietto illustrativo per quanto riguarda l'età autorizzata e i potenziali effetti collaterali, soprattutto di tipo sistemico⁴. È possibile inoltre mettere in atto alcune strategie per ridurre l'assorbimento sistemico e la tossicità: utilizzare il farmaco alla minima dose efficace e in una formulazione che comporti un più basso assorbimento sistemico. Gel o unguenti oftalmici, ad esempio, comportano un assorbimento sistemico ridotto rispetto alla soluzione oftalmica³⁷. Infine, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di possibili reazioni avverse sia locali che sistemiche³⁴.

I risultati di questo studio suggeriscono che l'accesso e l'uso razionale dei farmaci nella popolazione pediatrica rappresentano ancora un problema irrisolto. In tale contesto, risulta quindi

prioritaria la valutazione sistematica dei trattamenti per migliorare la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali destinati all'uso pediatrico, anche (e in particolare) quelli per uso oftalmologico³⁹.

La legislazione europea ha stabilito che i bambini, come gli adulti, hanno il diritto di ricevere farmaci che sono stati studiati per loro e che sono efficaci e privi di effetti tossici gravi^{40,41}.

Nonostante le iniziative dell'EMA nell'identificare e incentivare lo sviluppo della ricerca farmacologica pediatrica in Europa, esistono ancora differenze significative tra i vari Paesi europei nelle procedure di autorizzazione dei farmaci, e talvolta nei percorsi terapeutici⁴². Di conseguenza, sono necessari ulteriori sforzi per armonizzare le licenze e per garantire uguale accesso e disponibilità dei farmaci in tutti i Paesi dell'Unione Europea.

Un formulario pediatrico europeo comune e condiviso con informazioni di efficacia e sicurezza *evidence-based* potrebbe essere uno strumento utile per migliorare l'uso razionale di farmaci per i bambini e gli adolescenti e per armonizzare le regolamentazioni tra i diversi Paesi⁴³.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Filomena Fortinguerra

e-mail:

filomena.fortinguerra@marionegri.it

Bibliografia

1. Roarty JD. Ophthalmologic drugs in infants and children. In: Yaffe SJ, Aranda JV (Eds.). Neonatal and Pediatric Pharmacology, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:340-8.
2. Wallace DK, Steinkuller PG. Ocular medications in children. Clin Pediatr 1998;37:645-52.
3. Chung I, Buhr V. Topical ophthalmic drugs and the pediatric patient. Optometry 2000;71: 511-8.
4. Coulter RA. Pediatric use of topical ophthalmic drugs. Optometry 2004;75:419-9.
5. Levy Y, Zadok D. Systemic side effects of ophthalmic drops. Clin Pediatr (Phila) 2004; 43:99-101.
6. Metry DW, Hebert AA. Topical therapies and medications in the paediatric patient. Pediatr Clin North Am 2000;47:867-76.

7. Alpay A, Ermis B, Ugurbas SC, Battal F, Sagdik HM. The local vasoconstriction of infant's skin following instillation of mydriatic eye drops. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1161-4.
8. Martinez SV, Junceda MC. Systemic adverse reactions to topical ocular medications in children: A call for attention. *Acta Paediatrica Espanola* 2005;63:121-2.
9. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the paediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009;46:12-8.
10. AIFA. Segnalazioni di reazioni avverse al collirio a base di tropicamide e fenilefrina. Raccomandazioni del gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici dell'AIFA. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/segnalazioni-di-reazioni-avverse-al-collirio-base-di-tropicamide-e-fenilefrina> (accesso del 20 dicembre 2010).
11. World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whooc.no/atccdd/> (accesso del 20 dicembre 2010).
12. MASSON. Banche dati del farmaco. [http://www.codifa.it/\(S\(dykvoo55dg1wsr3hynkcbg55\)\)/Ricerca.aspx](http://www.codifa.it/(S(dykvoo55dg1wsr3hynkcbg55))/Ricerca.aspx) (accesso del 20 dicembre 2010).
13. WHO. The International Clinical Trials Registry Platform. ICTRP: <http://www.who.int/trialsearch> (accesso del 20 dicembre 2010).
14. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov registry: <http://clinicaltrials.gov/ct2/search>. (accesso del 20 dicembre 2010).
15. International Standard Randomised Controlled Trial Number Register, ISRCTN. <http://www.controlled-trials.com/isrctn/> (accesso del 20 dicembre 2010).
16. European Medicines Agency (EMA). Opinions and Decisions on Paediatric Investigation Plans (PIPs). <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/decisions.htm> (accesso del 20 dicembre 2010).
17. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for the Management of Strabismus in Childhood. July 2006. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=493&search=> (accesso del 20 dicembre 2010).
18. European Medicines Agency (EMA). Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products for the Fifth Call 2010 of the 7th Framework Programme of the European Commission. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf (accesso del 20 dicembre 2010).
19. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Best evidence statement (BEST). Treatment of amblyopia in children. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2007; 5 p. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14288> (accesso del 20 dicembre 2010).
20. Taylor RH. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for the Management of Strabismus in Childhood. June 2007 Author Review Date 2009. <http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/paed-patient-information/Strabismus.pdf> (accesso del 20 dicembre 2010).
21. Moore W, Nischal KK. Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Paediatr Drugs* 2007;9:71-9.
22. University of Texas, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program. Guidelines for the treatment and management of acute bacterial conjunctivitis in children and adults. Austin (TX): University of Texas, School of Nursing; 2005. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=7353> (accesso del 20 dicembre 2010).
23. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:875-83.
24. Recommendations for prevention of neonatal ophthalmia. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Can Med Assoc J* 1983;129:554-5.
25. Gray C. Systemic toxicity with topical ophthalmic medications in Children. *Paed Perinat Drug Ther* 2006;7:23-9.
26. Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2009;29:579-85.
27. British National Formulary for Children. British National Formulary 2010-2011. <http://bnfc.org/bnfc/index.htm> (accesso del 20 dicembre 2010).
28. Sassa Y, Hata Y. Antiangiogenic drugs in the management of ocular diseases: Focus on antivascular endothelial growth factor. *Clin Ophthalmol* 2010;4:275-83.
29. Mantagos IS, Vanderveen DK, Smith LEH. Emerging Treatments for Retinopathy of Prematurity. *Seminars in Ophthalmology* 2009;24:82-6.
30. Lin KL, Hirose T, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Prospects for treatment of pediatric vitreoretinal diseases with vascular endothelial growth factor inhibition. *Seminars in Ophthalmology* 2009;24:70-6.
31. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-5.
32. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S19-25.
33. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S13-8.
34. Labetoulle M, Frau E, Le Jeune C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Presse Med* 2005;34:589-95.
35. Hoppu K. Paediatric clinical pharmacology at the beginning of a new era. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:201-5.
36. Macrae D. Conducting clinical trials in pediatrics. *Crit Care Med* 2009;37(1 Suppl):S136-9.
37. Sheldrick JH, Wilson AD, Vernon SA, Sheldrick CM. Management of ophthalmic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1993;43:459-62.
38. Jefferys DB, Jones KH. EMEA and the new pharmaceutical procedures for Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47:471-6.
39. Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. *Acta Paediatr* 2008;97:1232-7.
40. Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe. *BMJ* 2007;335:1221-2.
41. Hoppu K. Can we get the necessary clinical trials in children and avoid the unnecessary ones? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:747-8.
42. Abraham J. Making regulation responsive to commercial interests: streamlining drug industry watchdogs. *BMJ* 2002;325:1164-9.
43. Bonati M, Pandolfini C. Is it time for a European formulary of paediatric medicines? *Arch Dis Child* 2004;89:890-1.

