

# Bambini e farmaci: gli ultimi vent'anni, con uno sguardo al futuro

FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Vent'anni di uso dei farmaci in ambito pediatrico vengono rivisitati in modo critico e propositivo, alla luce delle esperienze prodotte in ambito di prescrizione farmacologica ambulatoriale, delle vere novità terapeutiche, dei possibili percorsi valutativi futuri.

L'obiettivo della presente revisione è quello di riflettere su venti anni di farmaci rivolti alla soluzione dei problemi dei bambini nei Paesi ricchi, evidenziando i progressi e i limiti degli interventi farmacologici adottati, e definendo in parte le prospettive che possono essere ipotizzate. Le riflessioni sono ovviamente di carattere generale, con uno sguardo particolare rivolto ai problemi più comuni che riguardano i contesti clinici assistenziali ambulatoriali. Il metodo di lavoro utilizzato è stato "comparativo", rispetto a quanto è stato fatto e teorizzato nel corso di questi anni, a partire da alcuni momenti storici, studi clinici e ipotesi di lavoro ritenute come rilevanti da parte di chi scrive. In particolare: a) l'osservazione del profilo di utilizzo dei farmaci nel corso degli anni (se e come è cambiata la prescrizione) è stata valutata come uno dei possibili indicatori dei problemi e del modo di affrontarli farmacologicamente; b) le linee guida prodotte (e la valutazione di confronto con il dato di prescrizione) sono un indiretto sistema per capire quali sono stati gli eventuali progressi compiuti e quali sono state le ricadute nella pratica (interfaccia tra la conoscenza farmacologica e il contesto assistenziale); c) l'osservazione dei fenomeni degli ultimi anni che hanno a che fare con parole chiave quali: sperimentazione in età pediatrica, farmaci "off label", discipline specialistiche.

**CHILDREN AND DRUGS: AN ANALYSIS OF THE LAST TWENTY YEARS AND A LOOK AT THE FUTURE** (*Medico e Bambino* 21, 237-244, 2002)

#### Key words

Paediatrics, Rational use of drugs, Research

#### Summary

Over the last twenty years, several important modifications have occurred in the practice of ambulatory drug use for children. The prescribing practice in Italy, as documented by several epidemiological surveys recently carried out, is still far from rational use. The most controversial aspects regard the excess use of inhaled corticosteroids and of antibiotics for common respiratory infective diseases. Many prescriptions are off label. In the future, more attention should be paid to promoting large practice-based clinical trials in children to fill the gap between evidence and practice.

#### "BAMBINI E FARMACI" E "MEDICO E BAMBINO"

Nel 1979 viene pubblicato un libro, *Bambini e Farmaci*<sup>1</sup>, che avrà una funzione pratica importante, e soprattutto un ruolo storico nel cambiamento del modo di concepire il rapporto tra i problemi clinici e le risposte farmacologiche in ambito pediatrico. Nel 1982 nasce la rivista *Medico e Bambino*, espressione di un percorso di metodo in grado di garantire il principio delle regole scientifiche (anche) nelle pratiche rivolte al bambino. Questa idea moderna e universale (si potrebbe dire cartesiana) del modo di rapportarsi alla conoscenza e all'uso di qualsiasi pratica farmacologica è racchiusa in alcuni semplici principi riportati nell'introduzione del libro *Bambini e farmaci*:

«Cerchiamo di somministrare al bambino, al momento giusto, solo farmaci per cui esistono prove sicure di efficacia, tenendo conto anche del fatto che la somministrazione di ogni farmaco comporta non solo benefici ma anche dei potenziali rischi».

#### IL DATO DI PRESCRIZIONE COME INDICATORE

In effetti l'affermazione di questo principio (che altro non è se non quella pratica indicata come "medicina basata su prove di efficacia") nasceva da un contesto clinico assistenziale relativo all'età pediatrica che riproduceva, in ambito farmacologico, molte delle pratiche adottate nell'adulto. Il dato di prescrizione relativo a una famosa indagi-

ne condotta negli anni 1974-75<sup>2</sup> (*Tabella I*) risuonò come un grido di allarme, e indubbiamente contribuì a rendere “visibili” alcune procedure terapeutiche più a rischio di effetti collaterali (ad esempio il 68% delle prescrizioni di antinfiammatori era a base di aminofenazone) che portatrici di effettivo beneficio clinico.

Nel corso degli anni molto è cambiato in meglio, e il confronto con le prescrizioni relative agli anni Novanta<sup>3,4</sup> (pur tenendo conto della diversità di setting e di popolazione) ne è una evidente prova (*Tabella II*). Dieci anni dopo il progetto ARNO<sup>5</sup>, l'indagine più larga condotta in età pediatrica sul dato di prescrizione, ci pone di fronte a una realtà farmacologica con degli aggiustamenti mirati più a soddisfare le regole del mercato che a risolvere in modo più efficace i problemi dei bambini. Ad esempio, per gli antibiotici, il maggiore uso dei nuovi macrolidi può rispondere a una minore incidenza di effetti collaterali (ad esempio rispetto all'eritromicina) e forse a una migliore compliance, ma resta da capire il profilo di razionalità di impiego rispetto all'indicazione. Lo stesso principio vale per l'uso, ancora diffuso, degli antibiotici iniettivi nella pratica non solo ambulatoriale ma soprattutto ospedaliera<sup>6</sup>, a fronte di situazioni cliniche che dovrebbero trovare risposte farmacologiche più essenziali.

Per rimanere su un altro esempio, espressione ancora più evidente di come il farmaco rivesta in ambito pediatrico un ruolo sempre meno strettamente farmacologico e sempre più di interfaccia “relazionale”, è opportuno osservare e riflettere sul dato di prescrizione del beclometasone in particolare, ma anche dello stesso salbutamolo<sup>5,7</sup>, veri “placebo surrogati” del 2000 (del medico e del genitore), in contesti clinici più o meno banali che poco hanno a che fare con l'asma<sup>7</sup>. Si tratta del retaggio di una “scuola” di pensiero che identificava, negli anni Ottanta, ogni tosse che avesse un minimo di ricorrenza con un equivalente asmatico.

#### LE LINEE GUIDA DOPO VENT'ANNI: CHE COSA È CAMBIATO

Ogni linea guida è una regola, più o meno formale, più o meno basata su prove sicure di efficacia. Esprime il corso delle cose, la trasferibilità della conoscenza scientifica al benessere del singolo e delle popolazioni di pazienti. Le due linee guida prese ad esempio, quella di *Bambini e farmaci*<sup>7</sup> e quella di *Medico e Bambino*<sup>8</sup>, sono per molti aspetti speculari nel metodo di lavoro adottato e nei principi, con una differenza di venti anni nei tempi di pubblicazione. Come si può osservare nella

*Tabella III*, in riferimento ai problemi clinici che occupano circa l'80% delle prescrizioni ambulatoriali, le indicazioni formali si sono solo in parte modificate. Sicuramente vi sono stati importanti aggiustamenti, come ad esempio per il capitolo dell'asma, dove il ruolo affermato come unico rilevante presidio preventivo dei corticosteroidi inalatori va di pari passo con la vera novità che riguarda i presidi per la somministrazione “efficace” dei farmaci (distanziatori, diskus, apparecchi adeguati per aerosol).

D'altra parte a volte si scopre improvvisamente che i nuovi farmaci, largamente prescritti per anni con la convinzione di una maggiore efficacia rispetto ad altre molecole con indicazione simile, hanno non solo un beneficio dubbio (o equivalente agli altri farmaci) ma soprattutto un margine (piccolo) di rischio di gravi effetti collaterali, non accettabile rispetto alle larghe indicazioni di uso.

A questo riguardo il caso cisapride è emblematico di come le leggi del mercato a volte precedano quelle che dovrebbero essere le regole formali da seguire prima e dopo l'introduzione di un farmaco nella pratica. Le conclusioni della review della Cochrane sul trattamento con cisapride del reflusso gastroesofageo in età pediatrica<sup>9</sup> sono a questo proposito molto esemplificative: «Non vi è una chiara dimostrazione che la cisapride riduca i sintomi in caso di RGE. I risultati suggeriscono importanti bias nella pubblicazione degli studi che hanno evidenziato un positivo effetto della cisapride. A causa di report che hanno evidenziato la comparsa di seri effetti collaterali dovuti al farmaco, la ditta produttrice ha ritirato la cisapride dal mercato il 14 giugno 2000 e pertanto un largo studio in grado di produrre conclusioni definitive sull'efficacia della cisapride non è possibile realizzarlo».

#### L'ESSENZIALITÀ FARMACOLOGICA VS LA COMPLESSITÀ DEI PROBLEMI

Il farmaco è un indicatore dei contesti clinico-assistenziali. Si è visto come non vi siano state vere novità farmaco-

#### USO DEGLI ANTIBIOTICI E ANTIPIRETTICI-ANTINFIAMMATORI NELL' AMBITO DELLA CASSA MUTUA SIP (1974-75)

Antibiotici (23% delle prescrizioni; circa 100 prodotti)	Antinfiammatori (7.8% delle prescrizioni; 68% a base di aminofenazone)
Eritromicina	Sulfametossipir. + oxolamina+aminof.
Sulfametossazolo + trimetoprim	Prometazina + estere paracetamolo
Cefalosporine	Dimetilaminof + sulfanilamid.
Ampicillina	Benzidamina
Rifampicina	Aminofenazone
Diidrostrept. + pen. G + pen. procaina	Ossifenbutazone
Demetilclortetraciclina + metorfano	Aminofenazone+sulfamerazina
Sulfenazone	Paracetamolo+clorfenamina
Tetraciclina + CAF	Acido acetilsalicilico
Ampicillina + cloxacillina	Aminofenazone + vit. A + vit. D3
Tiamfenicolo + acetilcisteina	
CAF + balsamici	

Nota: In ordine decrescente di utilizzo

Tabella I

LA PRESCRIZIONE DELLE PRINCIPALI CLASSI DI FARMACI  
NELLA PEDIATRIA AMBULATORIALE

1990*		1998**	
Antibiotici	N° Prescr.	Antibiotici	N° Prescr.
Amoxicillina	14.258	Amoxicillina	180.823
Cefaclor	5594	Cefaclor	132.229
Eritrocina	5478	Amox+Ac clavulanico	102.229
Amox+Ac clavulanico	4795	Claritromicina	91.270
Cotrimoxazolo	4002	Cefixima	56.716
Miocamicina	2733	Azitromicina	48.716
Josamicina	2418	Ceftriaxone	44.238
Cefatrizina	1517	Cefuroxima	36.811
Clofotolo	1372	Ceftibutene	31.515
Antipiretici-Analgesci-Antinfiammatori		Analgesci-Antinfiammatori*	
Paracetamolo	9434	Ketoprofene	2028
Feprazone	4217	Flurbiprofene	1960
Benzidamina	2621	Morniflumato	1842
Paracetamolo+fepraz.	1165	Nimesulide	1808
Flurbiprofene	1017	Diclofenac, piroxicam	569
Antiasmatici		Antiasmatici	
Beclometasone	3981	Beclometasone	138.756
Salbutamolo	2099	Salbutamolo	40.983
Salbutamolo+guaif.	1812	Salbutamolo e altri ant.	25.246
Ketotifene	1514	Ketotifene	24.329
Disodiocromoglicato	1461	Flunisolide	16.185
Flunisolide	260	Fluticasone	13.494
		Nedocromil	10.007
		Disodiocromoglicato	7055
		Ipratropio	5244
		Budesonide	2876
		Salmeterolo	2739
		(Cetirizina)	20.774

\*Osservazione delle prescrizioni per 1 mese; 17 ASL del Veneto, Torino, Emilia Romagna 428.642 bambini di cui 99.045 trattati (23%)

\*\*Progetto ARNO-Prescrizioni di un Intero Anno- 18 ASL del Veneto-Toscana-Liguria; a 301.881 bambini sono stati prescritti 1947 specialità farmacologiche

\*Dato non disponibile per il paracetamolo

Nota: Dati non confrontabili per metodologia, setting, popolazione e durata di osservazione diversi

Tabella II

logiche per le più comuni patologie ambulatoriali, e come l'essenzialità, ad esempio per la patologia infettiva pediatrica, sia per molti aspetti sorprendente a distanza di anni (Tabella IV). Eppure, a volte, la pratica clinica è distante dalle regole per una serie di ragioni che hanno poco a che fare con la conoscenza del profilo di efficacia/sicurezza/costo dei farmaci. Tali ragioni riguardano l'autogarantismo («preferisco non correre rischi»), l'incertezza per la presenza di aree grigie, il dif-

ficile rapporto medico-famiglia, una pratica che cambia senza avere sufficienti basi scientifiche di conoscenza e di aggiornamento, l'esperienza personale ecc.<sup>10,11</sup>

Una realtà clinica quindi complessa che, tuttavia, nella sua contraddizione tra il sapere e il fare lascia a volte enormi spazi ad ambiti troppo relazionali, e pertanto a volte poco rivolti alla soluzione (definitiva) dei problemi. Certo, le soluzioni non sono sempre dietro l'angolo, ma il problema principale è

quello di una quasi totale assenza di piani di discussione rivolti a studiare le strategie operative per dare una più efficace risposta ad alcune domande di sempre: educazione della famiglia con verifica alla pari delle certezze ma soprattutto dei dubbi, lavoro di gruppo, condivisione delle strategie informative da seguire (ad esempio sulla scelta di non trattare), adozione di linee guida.

Al contrario è più facile ritrovare piani di discussione contraddittori di cui l'esempio che segue è esemplificativo. Lo stesso giorno si è avuto modo di leggere due punti di vista sulla faringite streptococcica: una review pubblicata su una delle più prestigiose riviste internazionali che riafferma quanto già conosciuto rispetto alle cose essenziali da fare e da sapere<sup>12</sup>; una discussione su Forum Pediatria<sup>13</sup>, sullo stesso argomento, sicuramente ricca di argomentazioni (sin troppo colte) ma con conclusioni a volte contraddittorie e con risvolti pratici sicuramente poco basati sulle regole di una corretta valutazione del beneficio/sicurezza/costo dei trattamenti.

Un obiettivo difficilmente raggiungibile? Forse, ma a volte esistono nei riguardi di alcuni problemi risposte troppo divergenti, tali da far pensare che possono esistere soluzioni diverse e alternative, soprattutto in tema di politica sanitaria. Per rimanere all'esempio dell'uso degli antibiotici, uno studio recente ha evidenziato che nello stesso anno (1998) il tasso di prescrizione antibiotica in età pediatrica in Italia è più alto, generalmente il doppio, nel confronto con altri Paesi<sup>14</sup>. Un altro studio evidenzia che, rispetto al dato di utilizzo degli antibiotici che riguarda anche il medico di famiglia, l'Italia occupa un posto medio tra i Paesi europei (preceduto, ad esempio, dalla Francia, dalla Spagna e dal Portogallo), ma è il Paese con il più largo incremento di uso (34%) nel periodo compreso tra il 1993 e il 1997<sup>15</sup>. I soliti Paesi del Nord Europa, Olanda, Danimarca e Svezia, hanno tassi di prescrizione estremamente bassi, e in ulteriore decremento. Questo sta a significare che i contesti epidemiologici relativi alla patologia infettiva sono diversi? Oppure, in modo più veritiero, che la politica (anche) eu-

CONFRONTO DI INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER ALCUNE PATOLOGIE CORRENTI  
A DISTANZA DI VENTI ANNI

BAMBINI E FARMACI 1979	PRONTUARIO PEDIATRICO - Edifarm 2000
<b>Faringite-otite-sinusite-broncopolmonite</b>	
Indicazione per uso di farmaci "essenziali" (penicillina, amoxicillina, eritromicina) dopo ragionevole diagnosi	Non è cambiato nulla, se non in una ulteriore semplificazione delle cose (es. meno antibiotici per OMA; due dosi di amoxicillina per la FTA ecc.)
<b>Sintomi: a) febbre-cefalea; b) vomito; c) tosse</b>	
a) Paracetamolo-acido acetilsalicilico b) Metoclopramide-proclorperazina c) Destrometorfano; codeina	a) Molte precauzioni per l'aspirina b) Scompare la proclorperazina; il caso "cisapride" c) Indicati anche altri farmaci con ruolo terapeutico "dubbio"
<b>a) laringite; b) asma</b>	
a) Umidificazione-Ospedalizzazione b) Salbutamolo per os (o spray >5 aa) oppure aminofillina endovena; ruolo preventivo del cortisonico inalatorio come seconda scelta	a) Cortisonici inalatori (e per os); adrenalina per aerosol b) I distanziatori; cortisone per os (ev) per crisi acuta; cortisonici inalatori per la profilassi; $\beta_2$ -long acting
<b>Diarrea acuta</b>	
Reidratazione (soluzioni fatte in casa) Rialimentazione precoce Non uso di farmaci	Soluzioni reidratanti ideali Ancora più evidenti i benefici della rialimentazione precoce I farmaci possono essere dannosi

Tabella III

ropea degli ultimi anni di sensibilizzazione all'uso razionale degli antibiotici per il problema crescente delle resistenze<sup>16-19</sup> è stato recepito e applicato in modo diverso, a seconda dei Paesi?

#### LA PEDIATRIA SPECIALISTICA

In vent'anni la pediatria specialistica è completamente cambiata. Migliore conoscenza delle malattie, nuovi bisogni, nuovi modelli organizzativi. Qualsiasi approfondimento sarebbe limitativo e a riguardo si rimanda al recente numero speciale di *Medico e Bambino*<sup>20</sup>. Valgono tuttavia alcuni principi generali che sono trasversali (anche se non sempre) alle diverse discipline. In generale, anche in pediatria, le regole della sperimentazione clinica sono state la guida per il rapido miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti. La *Tabella V* è soltanto un promemoria, largamente incompleto, ma indicativo di alcune novità. Tuttavia il punto fonda-

mentale da sottolineare è che la variabile *farmaco* (intesa come protocolli di trattamento) è stata importante tanto quanto la capacità organizzativa assistenziale. Due esempi per tutti: quello dell'oncologia e dei neonati di basso peso alla nascita. I progressi nell'oncoematologia pediatrica si devono soprattutto al metodo di lavoro e relativamente poco ai nuovi farmaci. L'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e

Oncologia Pediatrica) è forse l'esempio più avanzato di come la medicina possa fare progressi enormi, se si mette nelle condizioni di porre domande e di dare delle risposte sulla base di protocolli di studio multicentrici. In generale nulla può essere lasciato, in questo ambito, alla discrezione personale. Quello che è già conosciuto viene applicato secondo protocollo (indipendentemente dall'ambito assistenziale);

L'ESSENZIALITÀ FARMACOLOGICA PER LA PATOLOGIA INFETTIVA PEDIATRICA AMBULATORIALE	
<b>I Amoxicillina</b>	- Infezione pneumococcica (otite, sinusite, polmonite)* - Infezione streptococcica (faringotonsillite)
<b>II Macrolidi</b>	- Infezione da <i>Mycoplasma</i> e da <i>Chlamydia</i> - Infezione da <i>Bartonella</i> (rarietà) - Infezione da <i>B. pertussis</i> e micobatteri non tubercolari
<b>III Beta-lattamici lattamasi-resistenti</b>	- Infezione urinaria (indicazione elettiva)

\* Ad alte dosi: 75-100 mg/kg/die

Tabella IV

NOVITÀ FARMACOLOGICHE DEGLI ULTIMI ANNI PER IL TRATTAMENTO  
DI ALCUNE PATOLOGIE CRONICHE O CON CARATTERE DI RICORRENZA

CONDIZIONE	FARMACI	COMMENTO
Artrite reumatoide	Metotrexate Inibitori TNF (etanercept, infliximab, talidomide) Tramcinolone acetone	Il metotrexate è il farmaco di II linea più efficace e sicuro; per gli inibitori del TNF manca sufficiente documentazione rispetto al profilo di sicurezza; l'infiltrazione delle articolazioni con cortisonico è molto efficace ed è in grado di risparmiare i farmaci di II linea (MTX), anche per periodi prolungati
Diabete	Insulina Lispro; Aspart	Possono essere somministrate subito prima del pasto; qualche piccolo vantaggio per un gruppo ristretto di pazienti che non può attendere tra la somministrazione dell'insulina e il pasto o in quelli in cui l'orario del pasto è imprevedibile
Distrofia muscolare (Duchenne)	Cortisone per os (Deflazacort)	Una nuova indicazione per i cortisonici, in grado di ritardare la progressione del danno muscolare, ma con effetti non conosciuti sul lungo periodo
Epilessia	Vigabatrin, Lamotrigina, Topiramato, Felbamato Gabapentin, Tiagabina	Salvo rare eccezioni, non sono mai i farmaci di prima scelta, ma da utilizzare con oculatezza nei casi con crisi non controllate da altri farmaci. Occorre una maggiore sorveglianza in relazione al profilo di rischio/beneficio in età pediatrica. Tante aspettative, poche conferme
Fibrosi cistica	Tobramicina (TOBI) Ciprofloxacina	Il TOBI sembra avere un promettente ruolo per aerosol nella cura del danno polmonare da <i>P. aeruginosa</i> . I maggiori dati di sicurezza in merito agli effetti collaterali della ciprofloxacina consentono un uso per os nei bambini con FC, con risparmio della terapia antibiotica e.v. (in attesa di ulteriori conferme sul profilo di rischio/beneficio)
Osteogenesi imperfetta	Bifosfonati	Sono in grado di aumentare la massa ossea e (forse) di ridurre le fratture
MICI	Azatioprina Ciclosporina Inibitori TNF Metronidazolo Ciprofloxacina	L'azatioprina è in grado di ridurre le dosi di steroidi nelle forme cortisono-dipendenti. La ciclosporina e gli inibitori TNF trovano indicazione nelle forme severe e/o con complicanze (ad es. fistole). Ancora da definire con sicurezza il ruolo terapeutico degli antibiotici
Nefropatie croniche	ACE- inibitori	Si ritarda la progressione verso l'IRC, nelle forme proteino-disperdenti. Ancora pochi dati in età pediatrica
Paralisi cerebrale	Ranitidina-Omeprazolo Tossina botulinica	Non è una novità farmacologica, ma di maggiore conoscenza di un frequente problema, quello dell'esofagite, che merita maggiore attenzione. La tossina botulinica ha l'obiettivo di migliorare le funzioni motorie (deambulazione) e i primi risultati sono incoraggianti; resta da definire il reale impatto clinico del trattamento a livello di popolazione
Stipsi ostinata	Trinitroglicerina (pomata)	È un utile presidio in grado di risolvere le fissurazioni anali che a volte si associano alla stipsi intrattabile
Tonsilliti ricorrenti (PFAPA)	Cortisone (per os, in monodose)	L'individuazione di questa sindrome, che risponde a una singola dose di steroide (non modificandone tuttavia la storia naturale), ha chiarito la causa (virale con esagerata risposta immunitaria) di molte febbri ricorrenti, trattate da sempre in modo aggressivo, senza alcuna giustificazione

Tabella V

quello che non è noto viene studiato attraverso studi clinici randomizzati, molti dei quali in aperto e pertanto ben conosciuti da parte degli stessi genitori e pazienti. Recentemente la madre di una bambina con leucemia linfoblastica acuta (LLA) in fase di remissione mi ha detto: «Domani sapremo se dobbiamo proseguire la terapia con metotrexate o interromperla, sulla base della randomizzazione. Non so cosa francamente sperare... ma in ogni caso mi sento tranquilla».

In neonatologia i risultati ottenuti potrebbero sembrare diversi se ci si basasse su indicatori forti, come la mortalità perinatale, con i noti gradienti tra Nord e Sud, ma anche all'interno di aree geografiche apparentemente omogenee. Il surfactante è rimasto l'unico presidio farmacologico (degli anni Ottanta) di importante impatto clinico, in quanto in grado di ridurre la mortalità neonatale e, a un anno di distanza, l'emorragia intracranica, il pneumotorace, l'enfisema interstiziale polmonare e la displasia broncopolmonare<sup>21</sup>. I progressi recenti riguardano alcune tecnologie di dubbia rilevanza clinica<sup>22</sup>. L'aumento della sopravvivenza è da mettere in relazione soprattutto con aspetti organizzativi delle cure che riguardano non solo il versante neonatale, ma anche quello ostetrico. Il sapere e il volere politico-organizzativo rivestono un ruolo fondamentale, altrettanto forte rispetto a delle pratiche che dovrebbero costituire un bagaglio di conoscenza e di applicazione di qualsiasi struttura di III livello, anche se esistono ancora delle documentate differenze poco giustificabili<sup>23</sup>.

## UNO SGUARDO AL FUTURO

La fine degli anni Novanta e gli inizi del 2000 si sono caratterizzati per l'intensificarsi di iniziative europee finalizzate al miglioramento dell'uso dei farmaci in età pediatrica<sup>24,25</sup>. Come spesso succede, la rimessa in discussione di alcuni principi e problematiche non risolte in tale ambito è nata dall'evidenza (già conosciuta, ma per molti aspetti negata) che un certo nu-

mero di farmaci somministrati ai bambini non sono stati studiati in modo appropriato per un loro uso in età pediatrica<sup>26,28</sup>. L'attuale legislazione europea e italiana consente tuttavia di prescrivere ai bambini farmaci non registrati per l'uso in pediatria o per indicazioni non riportate nella scheda tecnica (uso *off label*). Questo ha prodotto un largo clamore anche nella stampa non specialistica<sup>29</sup>. Se da un lato la dimostrazione di una prescrizione *off label* è stata sicuramente utile per ribadire la necessità di sperimentare in pediatria a partire da buoni dati di farmacocinetica e farmacodinamica, oltre che di definizione del profilo di efficacia e di sicurezza dei trattamenti<sup>25</sup>, alcune perplessità, relative alle strategie possibili da adottare per migliorare il profilo di prescrizione, nascono dall'osservazione di quali siano le prescrizioni *off label*. La *Tabella VI* riporta la sintesi dei risultati di un recente studio, condotto in 9 reparti italiani di pediatria<sup>28</sup>. In effetti molte delle prescrizioni riportate come *off label* sono supportate dai risultati di studi clinici controllati e da una larga pratica quotidiana difficilmente confutabile nei risultati di efficacia. Si pensi ad esempio all'uso dell'adrenalina (per aerosol al di sotto dei due anni) per la bronchiolite<sup>30</sup> o laringite<sup>31,32</sup> o agli stessi

cortisonici (per os o aerosol) per la laringite<sup>33-35</sup>, al diazepam per le convulsioni febbrili (CF)<sup>36</sup> (discutibile semmai rispetto al profilo di beneficio di uso)<sup>37,38</sup>. Per gli altri esempi il problema è quello di capire se esista uno spazio carente conoscitivo che merita di sperimentazione, o se al contrario il problema è quello di applicare, nella pratica, le conoscenze che derivano dalle evidenze disponibili. Si riportano solo alcuni esempi: l'uso inefficace del beclometasone per la stragrande maggioranza delle indicazioni per cui viene utilizzato<sup>39,40</sup> e per di più con dosi molto alte e inappropriate (a eccezione della laringite); il largo uso del paracetamolo in formulazione in supposte, con maggiore probabilità di sovra o sottodosaggio; l'utilizzo irrazionale della ranitidina e dell'idrossido di alluminio per la gastroprotezione in corso di terapia cortisonica<sup>41</sup>.

Si tratta quindi sicuramente di tenere conto delle prove sicure a sostegno di un determinato trattamento e, laddove non esistano, di valutare l'opportunità di adeguate sperimentazioni a partire da specifici quesiti clinici, ma anche di aggiornare le schede tecniche informative e più in generale di riorganizzare l'attività regolatoria, attraverso adeguati provvedimenti.

### UN MONDO DI PEDIATRI... " OFF LABEL "

9 reparti italiani di pediatria che prescrivono nel 60% dei casi farmaci *off label* (non registrati per l'uso in pediatria o per indicazioni non riportate nella scheda tecnica)

L'89% dei bambini ricoverati ha ricevuto almeno una prescrizione *off label*

Principali motivazioni di prescrizione *off label*:

- |  |  |
|--|--|
| 1. Sovra o sottodosaggio   | Beclometasone, Paracetamolo, Amox+Clavulanico  |
| 2. Senza licenza pediatrica  | Ranitidina fl, cpr; Idrossido di Alluminio/Mg (Metà prescrizioni: gastroprotettori per terapie cortisoniche) |
| 3. Al di fuori della fascia di età compresa nella licenza            | Salbutamolo cpr (<3 aa); Adrenalina (<2 aa) Claritromicina (<6 m.); Idroneomicil (<10 aa)                    |
| 4. Indicazioni non contemplate nella licenza                         | Cortisonici per ipotensione; Valium gtt per CF; Cortisonici per aerosol, os per laringite                    |
| 5. Via di somministrazione diversa da quella prevista per la licenza | Adrenalina fl per aerosol; Salbutamolo cpr, per aerosol; Droperidolo fl per os                               |

Da voce bibliografica 28

Tabella VI

Ma sicuramente molto rimane da fare. La metodologia di lavoro da seguire è facilmente ipotizzabile e gli esempi riportati sono una prova tangibile di come si possa arrivare a più adeguate regole normative, ma anche a una più orientata prospettiva di definizione di alcune priorità<sup>25,42</sup>. Ci sono tuttavia alcuni presupposti che non possono essere più ulteriormente disattesi:

□ la politica sui farmaci in età pediatrica dovrebbe prevedere enti-strutture-società specificamente orientate a produrre in Italia "cultura" in questa direzione, e a confrontarsi con le iniziali e lusinghiere iniziative europee;

□ la fonte finanziaria di studi (indispensabile) era e resta, al momento, per la quasi totalità delle iniziative, a discrezione e carico dell'industria farmaceutica, con i limiti enormi che a volte questo comporta in termini di autonomia di pensiero e affidabilità dei risultati<sup>43-45</sup>. I fondi pubblici previsti in alcune normative sanitarie sono di fatto una chimera in quanto difficilmente hanno margini di trasferibilità pratica;

□ la sperimentazione clinica (sia essa territoriale che ospedaliera) deve avere come pre-requisito la creazione di reti

multicentriche che abbiano la possibilità di confrontarsi con quanto prodotto altrove attraverso la costituzione di registri (internazionali) di RCT<sup>46</sup> e di studi di post-marketing surveillance;

□ il gap esistente tra le evidenze prodotte e la trasferibilità nella pratica deve trovare sicuramente una risposta in un percorso di formazione continua (che lavori per obiettivi, al momento poco visibili), ma anche e soprattutto di verifica dell'applicabilità delle linee guida prodotte, con la documentazione delle pratiche adottate<sup>47</sup> e con il monitoraggio degli eventi avversi dovuti ai trattamenti<sup>48</sup>;

□ il farmaco rimane un indicatore del modo di vivere e rapportarsi con la patologia che ne richiede l'utilizzo. La definizione di molti percorsi assistenziali rimane carente e questo bisogno vede, nella definizione delle strategie terapeutiche seguite, uno strumento conoscitivo prioritario;

□ l'informazione documentata della famiglia su quanto viene proposto come strategia terapeutica è parte integrante del buon agire medico, con risultati importanti in termini di razionalità prescrittiva<sup>49</sup>; tuttavia la comunicazione

#### MESSAGGI CHIAVE

□ Negli ultimi 20 anni le linee guida per la cura delle comuni patologie pediatriche hanno visto degli aggiustamenti, a volte rilevanti, ma nessuna novità sostanziale.

□ Le pratiche prescrittive, anche se migliorate, risultano essere ancora sicuramente ottimizzabili, attraverso percorsi educativi-formativi da condividere con la famiglia.

□ In ambito specialistico vi sono state delle novità rilevanti in ambito farmacologico, supportate da sperimentazioni che riguardano in particolare specifici settori clinici (come quello dell'oncologia).

□ Molto rimane da fare nell'ambito delle regole e della formazione per la sperimentazione clinica, definendo specifiche priorità di ricerca e valutazione.

"alla pari", basata sul dubbio e l'incertezza, oltre che sui risultati attesi, non rientra ancora in pieno in un ambito democratico di informazione che svuoti lo strumento terapeutico del suo contenuto di potere e di dipendenza.

#### L'ACCESSO NEGATO AI FARMACI ESSENZIALI

##### IL PROBLEMA

Siamo in tanti a credere che gli straordinari progressi scientifici che hanno portato a un netto miglioramento del nostro stato di salute siano appannaggio dell'umanità. Purtroppo la realtà è ben diversa: "oltre un miliardo di persone hanno iniziato il ventunesimo secolo senza aver potuto approfittare della rivoluzione sanitaria mondiale" (G.H. Bruntland, direttrice dell'Organizzazione Mondiale della Sanità)

##### QUESTI SONO I FATTI

Ogni anno nel mondo circa **15 milioni di persone muoiono a causa di malattie infettive**. Il 90% delle morti si registrano nei Paesi in via di sviluppo

Infezioni respiratorie e intestinali, tubercolosi e malaria rappresentano **la principale causa di mortalità e morbilità** in Africa, in Asia e in America Latina, soprattutto per i bambini al di sotto dei cinque anni

Il **95% dei 34 milioni** di persone affette da HIV/AIDS non può avvalersi delle terapie esistenti per allungare la vita

Un terzo della popolazione mondiale - **2 miliardi di individui** - non ha accesso alle cure sanitarie

Di **oltre 1200 nuovi farmaci** commercializzati dal 1975, solo 13 trovano indicazione per le malattie tropicali

Da Medici Senza Frontiere: Campagna per l'accesso ai Farmaci Essenziali

#### UNO SGUARDO AL PRESENTE

La presente revisione è volutamente di parte. Dalla parte dei Paesi ricchi, con uno sguardo finale a un manifesto (*Tabella VII*) che è la realtà di oggi. I poteri forti dell'industria farmaceutica e dei governi ripropongono i modelli economici che governano il mondo, anche in tema di salute, sino ad arrivare al paradosso, certamente non ipocrita ma di crudo realismo, di chiedersi se vale la pena ancora impegnarsi per curare determinate malattie dei Paesi poveri<sup>50</sup>.

#### Bibliografia

1. Franzoni MG, Pisacane A, Tognoni G. *Bambini e Farmaci*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1979.
2. Franzosi MG, Tognoni G. Problemi di uso dei farmaci nella pratica pediatrica extraospedaliera. *Riv Ital Ped* 1979;5:21-36.
3. Romero M, Ferrarese A, Venturini F, et al. *Epidemiologia del farmaco e contesti di assi-*

stenza: il caso della pediatria. *Giorn Ital Farm Clin* 1993;7:1-12.

4. Marchetti F, Romero M. La prescrizione dei farmaci nella pratica pediatrica extraospedaliera. *Prospettive in Pediatria* 1993;23:313-23.  
5. Rossi E, De Rosa M, Bonati M, et al. La prescrizione farmaceutica pediatrica nell'ambito delle cure primarie: rapporto della banca dati ARNO. *Giorn Ital Farm Clin* 2001;15 (1):26-9.  
6. Boschi G, Marchetti F, Mercuri B, La Gamba G, a nome del Gruppo di Studio della Pediatria Ospedaliera. La broncopneumonia. *Medico e Bambino* 1999;4:236-41.  
7. Bonati M, Clavella A, Rocchi F. Corticosteroidi in età pediatrica: marketing e prescrizione. *Informazione sui farmaci* 2001;25(2-3): 79-82.  
8. Barbi E, Cantoni L, Panizon F. *Prontuario Pediatrico: guida alla terapia*. Milano: Edifarm, 2000.  
9. Augood C, Mac Lennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, 1, 2001. Oxford Update Software  
10. Marchetti F. La pratica medica basata sulle prove di efficacia. *Medico e Bambino* 2000; 6:382-86.  
11. Haynes B, Haynes A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998; 317:273-6.  
12. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;344(3):205-11.  
13. AA.VV. Faringotonsillite batterica: il punto. *Settembre 2001; Forum Pediatria*. [www.pediatria.it](http://www.pediatria.it)  
14. Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, de Jong-van den Berg L. Drug use in children in the community assessed through pharmacy dispensing data. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:473-8.  
15. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.  
16. Wise R, Hart T, Cars O, et al. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ* 1998;317:609-10.  
17. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, et al. Effect of  $\beta$  lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:28.  
18. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med* 2000;343(26): 1963-4.

19. Bauchner H, Wise PH. Antibiotics without prescription: "bacterial or medical resistance"? *Lancet* 2000;355:1480.  
20. AA.VV. 1992-2001. Le novità che ci hanno fatto cambiare. *Medico e Bambino* 2001;3 (Suppl):9-98.  
21. Soll RF. Syntetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, 1, 2001. Oxford Update Software.  
22. De Vonderweid U. Neonatologia. *Medico e Bambino* 2001;3(Suppl):56-9.  
23. The Investigators of the Southern Italy NICU Network. The Southern Italy neonatal intensive care units network: very low birth-weight outcomes for 1994. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1997;2(3):171-8.  
24. ICH-TEMA E11. Ricerca clinica sui prodotti medicinali nella popolazione pediatrica. Documento CPMP/ICH/2711/99. *Giorn Ital Far Clin* 2000;4:113-8.  
25. Stephenson T. Medicines for children-the last century and the next. *Arch Dis Child* 2001; 85:177-9.  
26. Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, et al. Unlicensed and off label drug use in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501.  
27. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Unlicensed and off-label drug use in pediatric wards in different European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.  
28. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al. Prescrizioni off-label nei reparti di pediatria generale in Italia. *Giorn Ital Far Clin* 2001;15 (1):4-10.  
29. Milano G. Non giochiamo con i farmaci. *Panorama*, 5/4/2001, pag. 187-90.  
30. Bertzand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(4):284-8.  
31. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, et al. Nebulised budesonide is as effective nebulised adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996;97(5):722-5.  
32. Canciani M, Longo G. Novità nella terapia del croup. *Medico e Bambino* 1996;3:16-8.  
33. Ausejo M, Saenz A, Pham B, et al. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999;319:595-600.  
34. Griffin S, Ellis S, Fitzegald-Barron A, et al. Nebulised steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2000;50(451):135-41

35. Panizon F. Il crup. *Medico e Bambino* 2001;1:46-8.  
36. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993;329:79-84.  
37. Marchetti F, Bonati M. Convulsioni febbrili: quali novità? *Medico e Bambino* 1995;2: 31-3.  
38. Offringa M, Moyer VA. Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001;323:1111-4.  
39. Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, Sawyer SM, Robertson CF. A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998;79:6-11.  
40. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T Seddon P. Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2000;82:370-5.  
41. Miselli M. Gastroprotezione e corticosteroidi. *Informazione sui farmaci* 2001;25(2-3): 54-5.  
42. Marchetti F. Ricerca in pediatria di famiglia. *Medico e Bambino* 2001;5:293-6.  
43. Editorial. The tightening grip of big pharma. *Lancet* 2001;357:1141.  
44. Conti Nibali S, Siracusano MF. Releasing the grip of big pharma. *Lancet* 2001;358:664.  
45. Editorial. Sponsorship, authorship and accountability. *N Engl J Med* 2001;345:825-7.  
46. Bonati M, Impicciatore P, Pandolfini C. Register of clinical trials in children must be set up. *BMJ* 2000;130:1339-40.  
47. Conti Nibali S, Marchetti F. Scrivere un protocollo di ricerca collaborativa. *Quaderni ACP* 2000;6:10-2.  
48. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, De Cas R, Giaquinto C, Cantautori L, for the Pediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. Active monitoring of adverse drug reaction in children. *Lancet* 2000;355:1613-4.  
49. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, et al. Reducing antibiotic in children: a randomised trial in 12 practices. *Pediatrics* 2001;108(1):1-7.  
50. Farmer P. The major infectious diseases in the world-to treat or not to treat? *N Engl J Med* 2001;345:208-10.



## VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 2001

1. Broncopneumologia A. Boner, G. Longo - 2. Oculistica P. Perissutti, R. Frosini - 3. Epatologia G. Maggiore, L. Zancan
4. Allergia alimentare A. Fiocchi, E. Novembre - 5. Antibiotico terapia N. Principi, F. Marchetti
6. Gastroenterologia S. Guendalini, A. Ventura - 7. Endocrinologia G. Tonini - 8. Reumatologia A. Martini, L. Lepore
9. Vaccinazioni G. Bartolozzi - 10. Cardiologia pediatrica F. Picchio, A. Benettoni
11. Novità in pediatria ambulatoriale M. Mayer, S. Conti Nibali, L. Piermarini, V. Calia

Il costo di una videocassetta è di Euro 33 (comprensivo di IVA e spese postali)

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: [info@quickline.it](mailto:info@quickline.it)  
Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste - Tel 040 / 773737 - 363586 Fax 040 / 7606590