



XX Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Prendersi cura del bambino:
prevenzione, comunicazione, ascolto della famiglia

30 Maggio - 2 Giugno 2008 - Reggia di Caserta



SPERIMENTAZIONE CLINICA E TERRITORIO: SICUREZZA ED EFFICACIA



Ettore Napoleone

Responsabile Nazionale Ricerca
e Sperimentazione sui Farmaci FIMP

Vice Presidente SIPPS Molise

Presidente SIP Molise

Definizione WHO

Le sperimentazioni sono fondamentali e hanno come obiettivo quello di migliorare il benessere attraverso la cura, la prevenzione e la diagnosi delle malattie nei bambini.



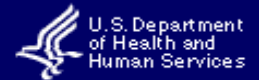
30 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



Special Population



U.S. Food and Drug Administration



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



PROTEZIONE DAI RISCHI

In individui così **vulnerabili** la protezione dai rischi è di primaria importanza, ma ciò non dovrebbe negare loro i benefici della ricerca.



30 maggio – 2 giugno Reggia di Caserta



NON SONO PICCOLI ADULTI

I bambini **non sono piccoli adulti** : vi sono differenze tra adulti e bambini per quanto riguarda la farmacocinetica, la farmacodinamica e le reazioni avverse e su di loro occorre condurre specifiche sperimentazioni, le quali non possono essere condotte su individui adulti.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



PROTEZIONE

Si dovrebbe prevenire
il dolore
la paura
l'angoscia
la separazione dai genitori



30 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



PROTEZIONE

Generalmente, i bambini (minori) non possono dare il loro consenso mentre si può ottenere l'**assenso** informandoli in maniera adeguata alla loro età.



30 maggio – 2 giugno Reggia di Caserta



PROTEZIONE

L' FDA parla infatti di “Nested Protection” e cioè ci deve essere il **massimo della protezione in una popolazione così vulnerabile** in un giusto equilibrio tra l'effettiva necessità scientifica, tra i benefici ed i rischi che ogni sperimentazione condotta sui bambini comporta.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



NESTED PROTECTION



Equilibrio

E' compito di ogni ricercatore avere un **approccio scientifico equilibrato ed un atteggiamento particolarmente protettivo** quando si appresta ad effettuare delle sperimentazioni che coinvolgono i bambini che **devono essere condotte secondo** quelle che sono le norme di GCP (Good Clinical Practice).



30 maggio - 3 giugno Reggio di Caserta



Le sperimentazioni devono essere condotte

Secondo quelle che sono le indicazioni delle Linee guida europee (2001/20/EC) ,della Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria (*Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali*) e secondo quelle che sono le Considerazioni Etiche sulle sperimentazioni condotte sui bambini (Ethical Considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population-2008) .



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

- Le sperimentazioni cliniche in pediatria **devono prevedere i più elevati standards etico-scientifici** senza compromettere il benessere psico-fisico del minore



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

- **Il bambino ha il diritto di utilizzare i medicinali nelle stesse condizioni di qualità, efficacia e sicurezza dell'adulto.** Questo obiettivo può essere realizzato solo attraverso lo sviluppo di farmaci espressamente destinati all'età pediatrica che pertanto devono essere incoraggiati.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

- Il bambino ha contestualmente **il diritto di non essere sottoposto a sperimentazione se non in condizioni di effettiva necessità** , pertanto le sperimentazioni inutili o ripetitive non devono essere autorizzate



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

- Nessuna sperimentazione può essere iniziata in un minore prima che sia stato espresso il **parere di un Comitato Etico** nazionale o territoriale che abbia documentata esperienza pediatrica o che si esprima previa consultazione di esperti in ricerca clinica pediatrica



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

- Nessuna sperimentazione può essere iniziata in un minore prima di aver ottenuto **l'assenso del minore e il consenso informato** di un genitore o esercente la potestà genitoriale.



Lineaguida per la conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria

- **Il minore ha il diritto di rifiutare** la propria partecipazione ad una sperimentazione clinica.
- Lo sperimentatore tiene conto di tale rifiuto purchè tale rifiuto non metta in pericolo la vita del soggetto



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



Questi concetti sono riportati anche nell'articolo 4 della Direttiva 2001/20/CE e nelle Considerazioni Etiche

Ribadiscono la notevole attenzione :

- a) alla massima **protezione dei diritti dei bambini** che sono incapaci a dare il consenso informato;
- b) alla necessità di **ridurre al minimo i possibili rischi** di una sperimentazione in età pediatrica ;
- c) alla necessità di **acquisire l'assenso** (adeguato per età e capacità di comprendere) del minore.



Questi concetti sono riportati anche nell'articolo 4 della Direttiva 2001/20/CE e nelle Considerazioni Etiche

- Evidenziano :
- a) la necessità del **parere di un pediatra" esperto"** nella valutazione del protocollo dello studio da parte del comitato etico (i pediatri devono avere almeno alcuni anni di esperienza sia nella cura dei bambini e sia nella conduzione di studi clinici);
- b) la necessità che tutti gli studi siano registrati e pubblicati per **evitare repliche non necessarie** (e non etiche).



Questi concetti sono riportati anche nell'articolo 4 della Direttiva 2001/20/CE e nelle Considerazioni Etiche

- Considerano :
- a) la **qualità** dello studio clinico;
- b) **l'uso appropriato delle formulazioni** in base alle fasce di età;
- c) la **farmacovigilanza**;
- d) il **controllo** da parte del **Comitato Etico** e delle Autorità Competenti ;



Questi concetti sono riportati anche nell'articolo 4 della Direttiva 2001/20/CE e nelle Considerazioni Etiche

- e) il **disegno e l'analisi dello studio**: la numerosità dello studio condotto nei bambini dovrebbe essere la più piccola possibile a dimostrare l'efficacia appropriata con sufficiente significatività statistica;
- f) la **valutazione del rischio** , che deve essere sempre monitorato;
- g) la **valutazione dei benefici** intesi come un progresso nel trattamento, nella diagnosi e nella prevenzione in pediatria;



Questi concetti sono riportati anche nell'articolo 4 della Direttiva 2001/20/CE e nelle Considerazioni Etiche

- h) la necessità di avere **formulazioni pediatriche** per evitare il rischio di reazioni avverse;
- i) la **protezione dei dati** individuali;
- l) la **notifica delle reazioni avverse gravi** osservate durante i trials ;
- m) **l'assenza di compenso** per entrare nei trials;
- n) la presenza di un' **assicurazione**



STUDI OSSERVAZIONALI: LINEE GUIDA DELL'AIFA (Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31/03/2008)

- è istituito presso l'AIFA il **registro Nazionale studi osservazionali** al quale dovranno essere inviati i dati relativi a tali studi solo per via informatica;
- **non è necessario** che i Medici di Medicina Generale ed i **Pediatri di Libera Scelta siano iscritti nei registri** previsti dal DM 15/5/2001 per poter condurre gli studi osservazionali;



STUDI OSSERVAZIONALI: LINEE GUIDA DELL'AIFA (Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31/03/2008)

per gli studi di coorte prospettici in cui i pazienti sono farmacologicamente trattati e seguiti nel tempo per la valutazione degli esiti, deve essere richiesta la formale **approvazione al Comitato Etico**;

- **per gli altri tipi di studio è necessaria la sola notifica ai Comitati Etici** dei centri partecipanti e lo studio potrà essere iniziato dopo 60 giorni dalla data della notifica, utilizzando la procedura silenzio/assenso,

- **non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive** rispetto a quelle previste per la normale pratica clinica.



Sperimentazione clinica in pediatria di libera scelta.

- Applicazione del Decreto in data 10.5.2001 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale

18-06-2001 n. 139



20 maggio - 3 giugno Reggio di Caserta



REGISTRO ASL

- Pediatri di Libera scelta, autorizzati a condurre le sperimentazioni cliniche di cui al comma 1, debbono essere **iscritti in apposito registro**, istituito e aggiornato ogni sei mesi da ciascuna azienda sanitaria locale (ASL), mentre con decreto del Ministro della Sanita', sono fissati i criteri e definiti i requisiti per l'iscrizione dei MMG e PLS nel sopra citato registro di competenza delle ASL.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



FORMAZIONE

- Il Ministero della sanità svolge **attività di formazione finalizzate a migliorare le competenze nella ricerca clinica** dei MMG e PLS, ad uniformare le procedure di conduzione ai requisiti richiesti dalle norme di buona pratica clinica, e agli accertamenti ispettivi del Ministero della sanità.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



ARTICOLO 3

- **Non è consentito agli sperimentatori intrattenere rapporti economici diretti con lo sponsor;**
- ogni eventuale rapporto di natura economica relativa agli sperimentatori deve essere intrattenuto dalla ASL che deve provvedere alla stipula della convenzione



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



sperimentazioni farmacologiche di fase III e di fase IV

- Con la possibilità di poter effettuare sperimentazioni farmacologiche di fase III e di fase IV, si offre alla pediatria di famiglia **un'occasione di crescita culturale importante.**



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Pediatri di famiglia

- Nel tempo i Pediatri di famiglia potranno così **migliorare le proprie competenze** professionali, organizzative e culturali , potranno **elaborare progetti di ricerca** rilevanti e **diventare protagonisti** nella produzione delle prove di efficacia e di tolleranza e nello sviluppo delle conoscenze scientifiche.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



CRONOLOGIA

- Dal 2002 Corsi sul territorio e Attivazione Registri ASL
- 2003 Formazione Referenti Regionali e Rete di Eccellenza
- 2004 Presenza PdF nei C.E.



30 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



Positività del Decreto

- Qualifica professionale
- Percorso formativo
- Setting idoneo
- Casistiche più rilevanti (patologie sul territorio)
- Qualità della sperimentazione
- Rapporto medico-paziente per consenso informato ed assenso
- Evita conflitto di interesse



20 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



CRITICITA' del Decreto

- Le Asl hanno attivato parzialmente i Registri
- Non hanno promosso i Corsi Formativi
- Cattiva comunicazione tra Comitati Regionali e Comitati Etici (tempi troppo lunghi)
- Pochissimi dati dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica AIFA
- Poco interesse delle Aziende nella sperimentazione farmaci in pediatria



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



IMPEGNI

- Sollecitare le Asl ad attivare i Registri
- Sollecitare le Asl a promuovere i Corsi Formativi
- Modifica Decreto (Snellire burocrazia)
- Sollecitare interesse delle Aziende nella sperimentazione farmaci in pediatria



20 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



**NATIONAL NETWORK FIMP
INVESTIGATORS**



ITALY

**MEDICINES FOR CHILDREN
RESEARCH NETWORK**

- Valle D'Aosta
- Piemonte
- Lombardia
- Veneto
- Trentino
- Friuli
- Liguria
- Emilia
- Toscana
- Marche
- Umbria
- Abruzzo
- Molise
- Lazio
- Campania
- Puglia
- Basilicata
- Calabria
- Sicilia
- Sardegna

20 RETI REGIONALI

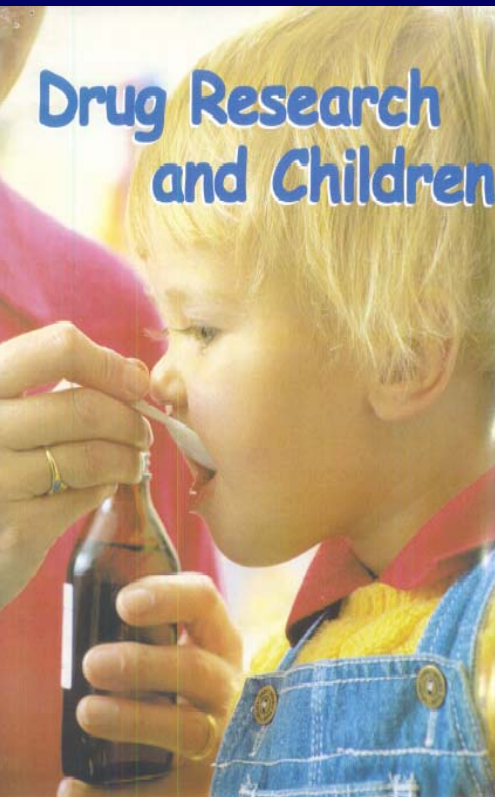
NATIONAL NETWORK FIMP INVESTIGATORS



ITALY

MEDICINES FOR CHILDREN RESEARCH NETWORK

Farmaci ad uso Pediatrico



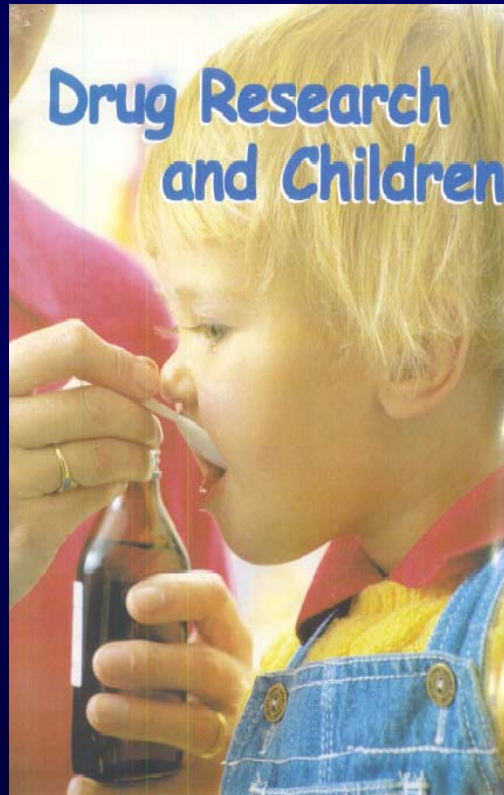
In tutto il mondo, meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli espressamente destinati al bambino vengono utilizzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino.



20 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



Farmaci ad uso Pediatrico



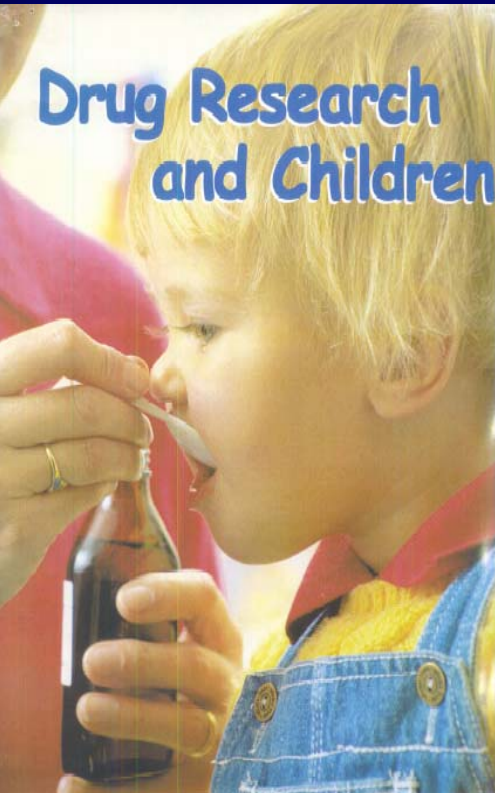
I pediatri sono spesso nella condizione di trattare i bambini con farmaci che non hanno un adeguato profilo di sicurezza ed efficacia relativo all'età pediatrica.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Farmaci off-label



Purtroppo la mancanza di studi clinici pediatrici comporta che i farmaci vengono utilizzati nel bambino 'off-label' ossia con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificatamente per l'età pediatrica.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



Regolamento Europeo

- Il Nuovo Regolamento Europeo appena entrato in vigore (Legge n. 1901 C.E. del 26 gennaio 2007) ha lo **scopo principale di incrementare il numero dei farmaci appositamente studiati ed adeguati ai bambini** delle diverse eta' incentivando le Aziende con fondi ad hoc e con proroghe di brevetto.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



Regolamento Europeo

Il Regolamento prevede anche di costituire, con il patrocinio dell'EMA, una **Rete europea delle reti nazionali esistenti di ricercatori e di Centri** con competenza specifica nell'esecuzione di sperimentazioni farmacologiche in campo pediatrico (art. 44).



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Pediatria di Famiglia

- Anche la Pediatria di famiglia deve poter e saper contribuire alla gestione dei trials di sperimentazione sull'utilizzo di farmaci ad uso pediatrico



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Pediatria di Famiglia

- La pediatria del territorio costituisce, per la numerosità di pazienti esaminati, **un'enorme risorsa per la ricerca e per la sperimentazione sui farmaci**
- **Ed ha possibilità più adeguate rispetto al contesto ospedaliero/universitario di svolgere ricerche di esito e di sicurezza soprattutto per quanto riguarda alcune patologie e alcune categorie di farmaci.**



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Pediatria di Famiglia

- Attraverso la sua **Rete di Eccellenza dei Pediatri Investigators** ed il **Centro di Ricerca sulla Sperimentazione dei farmaci**, essa intende poter condurre o contribuire alla conduzione di studi clinici in ambito pediatrico in conformità alle normative, garantendo eticità, sicurezza, efficacia ed efficienza



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Pediatria di Famiglia

- Non più studi clinici con tempi lunghi di realizzazione e con numerosi problemi organizzativi, ma **ricerche diffuse sul territorio**, **multicentriche**, snelle, veloci che coinvolgano capillarmente tutte le realtà pediatriche, anche quelle più piccole, ma non meno valide dal punto di vista scientifico.



30 maggio – 2 giugno Reggio di Caserta



OBIETTIVI

- 1) aumentare, implementare e capillarizzare il più possibile la **Rete Nazionale di Eccellenza FIMP** già esistente sul territorio nazionale dei Pediatri Sperimentatori
- 2) costituire quell' "**Expertise**" pediatrica che viene richiesta al fine di una ricerca di Qualità



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



PROGETTO FORMATIVO FIMP

C'è pertanto la necessità di costruire un “**progetto formativo**” che possa avere il duplice scopo di **avvicinare e formare alla sperimentazione i Pediatri di Famiglia** che non hanno avuto occasione di farlo e al contempo favorisca l'implementazione della “**cultura della ricerca**” in pediatria di famiglia” con la qualità necessaria



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



PROGETTO FORMATIVO FIMP

Bisogna pertanto intervenire, nella formazione dei pediatri che si occuperanno di ricerca e di sperimentazione dei farmaci ad uso pediatrico, a due livelli :

1) un primo livello , con la formazione di **Pediatri Sperimentatori** (DL 139/2001) al fine di favorire l'aumento, l'implementazione e la capillarizzazione della **Rete Nazionale di Eccellenza FIMP** già esistente sul territorio nazionale



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



PROGETTO FORMATIVO FIMP

- 2) un secondo livello ,quello di costituire un pool di **Pediatri Investigators con competenze sempre più elevate** che dovranno garantire quell' "Expertise" pediatrica che viene richiesta al fine di una ricerca di Qualità.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



FORMAZIONE

- Necessità della costituzione di **Corsi Residenziali per Pediatri Sperimentatori** sul territorio nazionale



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



FORMAZIONE

Necessità della costituzione di una
**Scuola Permanente per PdF-
Investigators**, riconosciuta a
livello nazionale ed internazionale



20 maggio - 2 giugno Reggia di Caserta



I Pediatri di Famiglia sapranno:

- 1) progettare, condurre e criticare un protocollo di ricerca*
- 2) applicare correttamente tutte le norme etiche previste, tutte le metodiche e tutte le strategie necessarie con l'obiettivo di effettuare una ricerca di Qualità*



valutare il rapporto rischio/beneficio

- E' ormai accertato che i farmaci utilizzati fuori indicazione aumentano il **rischio di sviluppare reazioni avverse (ADRs)** .
- Ciò mette in risalto la necessita di **valutare approfonditamente il rapporto rischio/beneficio di un trattamento farmacologico, prima di somministrare un farmaco a un bambino.**



AZIENDE

- Purtroppo le Aziende farmaceutiche sono **poco propense a realizzare studi sui farmaci in pediatria** perché, a eccezione di alcune categorie terapeutiche (antibiotici, farmaci antifebbrili, antiasmatici, vaccini), l'uso pediatrico rappresenta un **segmento molto minoritario del mercato** totale del farmaco.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



FARMACI OFF-LABEL

Ne consegue che **molti farmaci vengono utilizzati fuori indicazioni consigliate** in età pediatrica con ricadute negative sulla popolazione pediatrica in termini di sicurezza.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



profilo di sicurezza

- **Le sperimentazioni pre-marketing**, per quanto fondamentali, sono in grado di fornire **informazioni adeguate quasi esclusivamente sul beneficio** di un farmaco.
- Tuttavia, a causa di alcune loro limitazioni intrinseche, esse **non sono in grado di fornire tutti gli elementi necessari per definirne il profilo di sicurezza.**
- I trial clinici hanno una durata prestabilita e **non riescono per questo a dare informazioni definitive su eventuali tossicità croniche del farmaco**



ADRs

Nonostante la sempre maggiore accuratezza delle prove, precliniche e cliniche, che vengono richieste durante lo sviluppo di ogni principio attivo ai fini di assicurarne la sicurezza nell'impiego clinico, **alcune ADRs potranno essere conosciute nella loro realtà qualitativa** (tipo di effetto indesiderato) e **quantitativa** (incidenza reale nella popolazione trattata) **solo dopo l'avvenuta commercializzazione e durante l'utilizzo nella popolazione "normale"** e non in quella selezionata per la sperimentazione



30 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



STUDI POST MARKETING

Quando il farmaco viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate, possono essere utili **studi epidemiologici post-marketing** il cui principale punto di forza è rappresentato dal **recupero di tutti gli eventi** che si verificano durante la sorveglianza, con **stime dell'incidenza di ADRs** che non possono essere ottenute con le segnalazioni spontanee



30 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



segnalazione spontanea

Considerate le limitazioni nella conduzione di studi clinici pediatrici, risulta evidente che la **segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse rappresenta una preziosa fonte di informazioni sui rischi** associati all'uso di farmaci in questa popolazione



30 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



segnali di allarme

- Ne deriva che **le segnalazioni spontanee di sospette ADRs sono un mezzo importante per promuovere motivati segnali di allarme** su possibili effetti non noti, in una situazione in cui ci sono pochi dati sperimentali e l'uso off-label del farmaco può essere una necessità.
- **Dalla descrizione di un caso osservato possono derivare azioni a tutela dei bambini** e si può evitare che le reazioni descritte si verificino nuovamente.

Esempi

Esempi si ricavano proprio dal lavoro del Gruppo Farmaci e Bambini AIFA :

1) alla controindicazione dei **decongestionanti nasali** nei bambini <12 anni

2) alle raccomandazioni sull'uso razionale dei **farmaci antivomito**



30 maggio - 3 giugno Reggio di Calabria



Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Di fatto in Italia, negli ultimi anni, la **necessità di segnalare è stata scarsamente considerata dai pediatri.**



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



FVG “pro-attiva”

- Passando da una FVG incentrata su una visione “difensiva” regolatoria, basata su un tipo di sorveglianza “passiva” delle reazioni, oggi il **nuovo concetto di FVG deve tenere conto di un percorso che accompagna tutto il management del ciclo-vita del farmaco.**



I programmi di “risk management”

- I programmi di “risk management” promossi dall’industria, non bastano perché **non sempre vengono portati avanti** (di tutti gli studi post-marketing richiesti dalla Food and Drug Administration alle aziende farmaceutiche, oltre il 70% non era stato avviato dopo l’assunzione dell’impegno da parte delle aziende stesse) ed inoltre **possono trasformarsi in uno strumento promozionale.**



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



rappporto rischio/beneficio

- **L'obiettivo primario** di una buona attività di FVG è la **definizione del rapporto rischio/beneficio**.
- Per una precisa e costante verifica di questo rapporto sono fondamentali **continui investimenti in mezzi e risorse**, il contributo di tutto il mondo scientifico e **un'attenta e continua valutazione delle segnalazioni spontanee**.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



approccio pro-attivo

- Avere un approccio pro-attivo significa **organizzarsi** dal punto di vista delle metodologie e delle risorse umane, in modo che il **sistema sia in grado di anticipare il più possibile l'identificazione dei problemi di efficacia e sicurezza per pianificare le azioni opportune** in tempo utile riducendo i rischi per la collettività.
-



30 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



OBIETTIVI

- Per quel che attiene alla **pediatria del territorio** da un lato c'è la necessità di **promuovere la cultura della ricerca e della sperimentazione farmacologica**, con la costruzione di competenze sempre più elevate finalizzate soprattutto a salvaguardare una popolazione vulnerabile come quella pediatrica, dall'altro bisogna **stimolare la cultura della patologia iatrogena** per una attenta verifica del rapporto rischio/beneficio dei farmaci in uso in età pediatrica.



20 maggio - 2 giugno Reggio di Caserta



OBIETTIVI

Per quanto riguarda i produttori dei farmaci, bisogna sensibilizzare quanto più è possibile le Aziende Farmaceutiche ad una **maggiore cultura della ricerca nell'ambito della farmacologia pediatrica** e ad una **maggiore consapevolezza e coscienza per una farmacovigilanza proattiva.**



20 maggio - 2 giugno Reggio di Calabria



Studio FIMP – VALEAS

“Antibioticoterapia in età pediatrica nelle infezioni delle alte vie respiratorie: studio sul territorio del “profilo di tollerabilità” di Cefaclor e Amoxicillina-Clavulanato”

Studio FIMP – VALEAS

FARINGOTONSILLITE e RINOSINUSITE

Patologie Territoriali

LINEE GUIDA AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Patologia	1° scelta	2° scelta	opzioni
Faringotonsillite	Amoxicillina	Cefalosporine	Macrolidi in caso di allergia alla penicillina
Otite media acuta	Amoxicillina	Amoxi-clavulanico Cefalosporine di II	Macrolidi in caso di allergia alla penicillina
Rinosinusite	Amoxicillina	Amoxi-clavulanico Cefalosporine di II	Macrolidi in caso di allergia alla penicillina
LRTI	Amoxicillina Macrolidi >5 anni	Amoxi-clavulanico Cefalosporine di II	Macrolidi in caso di allergia alla penicillina

Studio FIMP – VALEAS

FARINGOTONSILLITE

Pur essendo l'antibiotico di prima scelta, **l'amoxicillina, non è nella pratica corrente, il più prescritto.** Questo risulta da uno studio condotto dall'Istituto M. Negri (ARNO) nel 2003, per **valutare il profilo prescrittivo dei PdF**, dove risulta l'amoxicillina-acido clavulanico l'antibiotico più prescritto, seguito da amoxicillina e cefaclor.

Progetto ARNO 2003: Bambini e farmaci

Tabella IX. Distribuzione degli assistiti e dei pezzi per i 20 antibatterici per uso sistemico più prescritti (in ordine decrescente di pezzi). *Distribution of treated children and boxes for the 20 most prescribed antibacterial for systemic use (in order of boxes).*

Principio attivo <i>Drug</i>	Assistiti <i>Treated children</i>		Prevalenza <i>Prevalence</i>	Pezzi <i>Boxes</i>			Pezzi/assistiti <i>Boxes/treated children</i>
	N.	%		N.	%	% cum	
Amoxi+clavulanico (J01CR02) ^Δ	212.764	38,7	21,7	429.787	23,3	23,3	2,0
Amoxicillina (J01CA04)	141.696	25,8	14,4	265.588	14,4	37,7	1,9
Cefadoro (J01DA08)	99.042	18,0	10,1	192.003	10,4	48,1	1,9
Claritromicina (J01FA09)	112.932	20,5	11,5	167.480	9,1	57,2	1,5
Ceftriaxone (J01DA13)	23.323	4,2	2,4	135.097	7,3	64,5	5,8
Azitromicina (J01FA10)	88.329	16,1	9,0	132.580	7,2	71,7	1,5
Cefixima (J01DA23)	75.742	13,8	7,7	116.552	6,3	78,0	1,5
Ceftibuten (J01DA39)	62.120	11,3	6,3	97.995	5,3	83,3	1,6
Cefpodoxima (J01DA33)	25.569	4,6	2,6	42.396	2,3	85,6	1,7
Ceftazidima (J01DA11)	4.235	0,8	0,4	33.262	1,8	87,4	7,9
Cefuroxima (J01DA06)	15.579	2,8	1,6	29.635	1,6	89,0	1,9
Cefonicid (J01DA17)	4.240	0,8	0,4	25.214	1,4	90,4	5,9
Cefprozil (J01DA41)	14.413	2,6	1,5	23.749	1,3	91,7	1,6
Sulfametoxazolo e trimetoprim (J01EE01)	17.337	3,2	1,8	21.873	1,2	92,9	1,3
Benzilpenicillina benzatinica (J01CE08)	3.275	0,6	0,3	15.637	0,8	93,7	4,8
Rokitamicina (J01FA12)	10.568	1,9	1,1	14.676	0,8	94,5	1,4
Cefotaxima (J01DA10)	1.942	0,4	0,2	14.512	0,8	95,3	7,5
Ampicillina+sulbactam (J01CR01)	1.661	0,3	0,2	12.633	0,7	96,0	7,6
Eritromicina (J01FA01)	8.552	1,6	0,9	12.386	0,7	96,6	1,4
Lincomicina (J01FF02)	1.824	0,3	0,2	12.319	0,7	97,3	6,8
Altri (N. 56)	n.a.	n.a.	n.a.	49.700	2,7	100,0	n.a.
Totale (total)	*		56,0	1.845.074	100,0	100,0	3,4

Progetto ARNO 2003: Bambini e farmaci

Tabella X. I 10 antibiotici più prescritti per classe d'età (in ordine di assistiti). *The top 10 antibiotic drugs based on treated children by age group.*

<1		1		2-5		6-11		12-13	
Principio attivo Drug	Prevalenza Prevalence %	Principio attivo Drug	Prevalenza Prevalence %	Principio attivo Drug	Prevalenza Prevalence %	Principio attivo Drug	Prevalenza Prevalence %	Principio attivo Drug	Prevalenza Prevalence %
Amoxicillina	23,2	Amoxi+clavulanico	30,3	Amoxi+clavulanico	30,5	Amoxi+clavulanico	17,3	Amoxi+clavulanico	13,1
Amoxi+clavulanico	22,1	Amoxicillina	25,1	Amoxicillina	18,0	Amoxicillina	10,8	Amoxicillina	8,9
Claritromicina	11,7	Cefacloro	18,0	Cefacloro	16,9	Claritromicina	9,5	Claritromicina	7,5
Cefacloro	11,5	Claritromicina	15,5	Claritromicina	15,6	Azitromicina	7,9	Azitromicina	5,9
Ceftibuten	7,6	Ceftibuten	11,9	Azitromicina	12,7	Cefacloro	6,8	Cefixima	4,6
Cefixima	6,2	Cefixima	10,9	Cefixima	10,9	Cefixima	6,4	Cefacloro	2,0
Azitromicina	6,0	Azitromicina	10,4	Ceftibuten	10,5	Ceftibuten	4,0	Ceftibuten	1,9
Ceftriaxone	2,6	Ceftriaxone	4,4	Cefpodoxima	4,0	Cefpodoxima	2,0	Cefuroxima	1,3
Cefpodoxima	2,2	Cefpodoxima	3,8	Ceftriaxone	3,8	Sulfametox+ Trimetoprim	1,7	Sulfametox+ Trimetoprim	1,3
Eritromicina	1,8	Sulfametox+ Trimetoprim	2,4	Cefprozil	2,4	Cefuroxima	1,5	Cefpodoxima	1,1

Studio FIMP – VALEAS

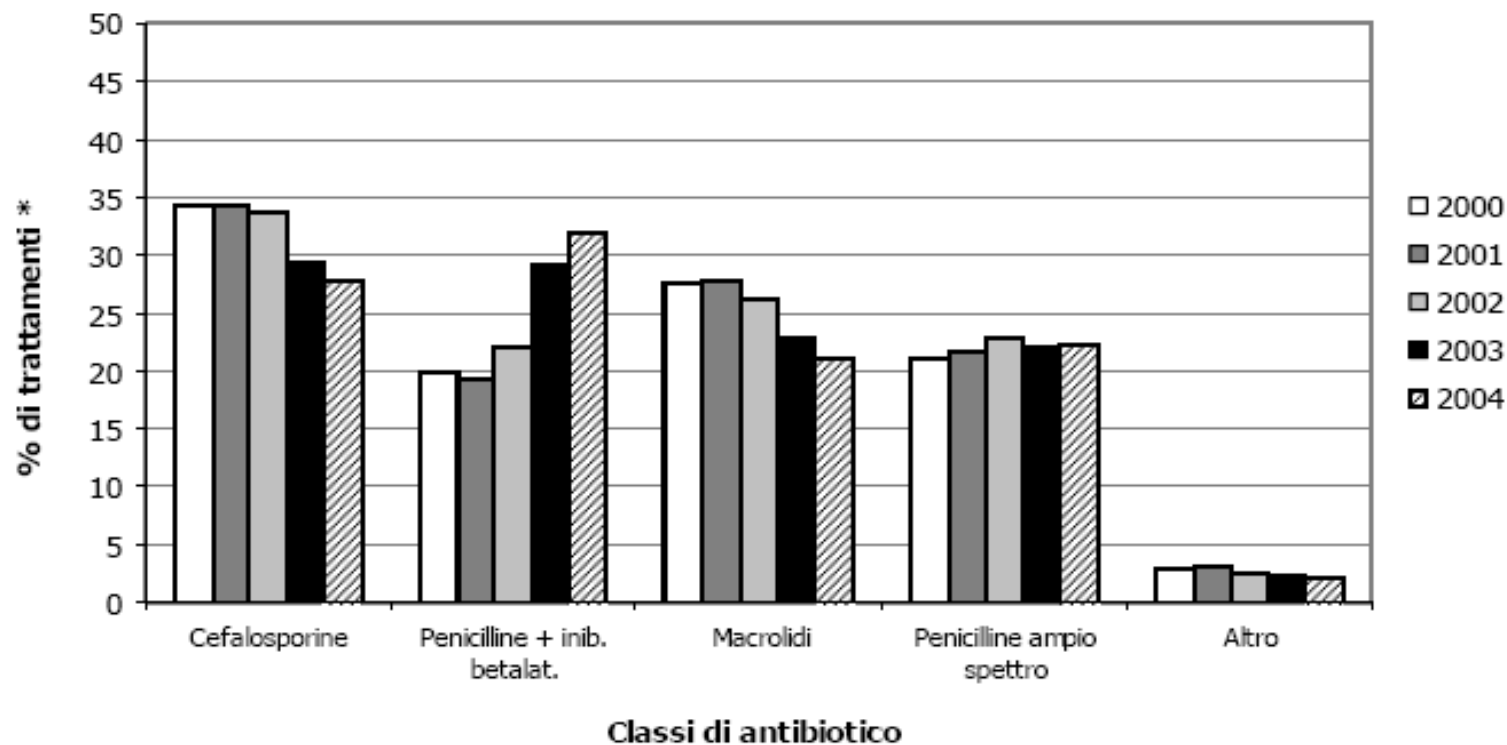
FARINGOTONSILLITE

Inoltre il rapporto del 2007 dell'Agencia Sanitaria Regionale dell'Emilia Romagna sulla faringotonsillite in età pediatrica , ha evidenziato che dal 2000 al 2004, **mentre la prescrizione di amoxicillina è rimasta costantemente bassa, quella dell'amoxicillina-acido clavulanico è aumentata del 60%**, superando la prescrizione globale di cefalosporine.

ABITUDINI PRESCRITTIVE



Figura 5. Distribuzione percentuale delle prescrizioni per classi di antibiotico in ciascun anno del periodo considerato (Emilia-Romagna, popolazione 0-14 anni) (vedi anche *Appendice 2*)



Studio FIMP – VALEAS

TOLLERABILITA'

L'amoxicillina-clavulanico è quello che presenta il maggior numero di reazioni avverse anche gravi e quindi una minore tollerabilità.

REAZIONI AVVERSE

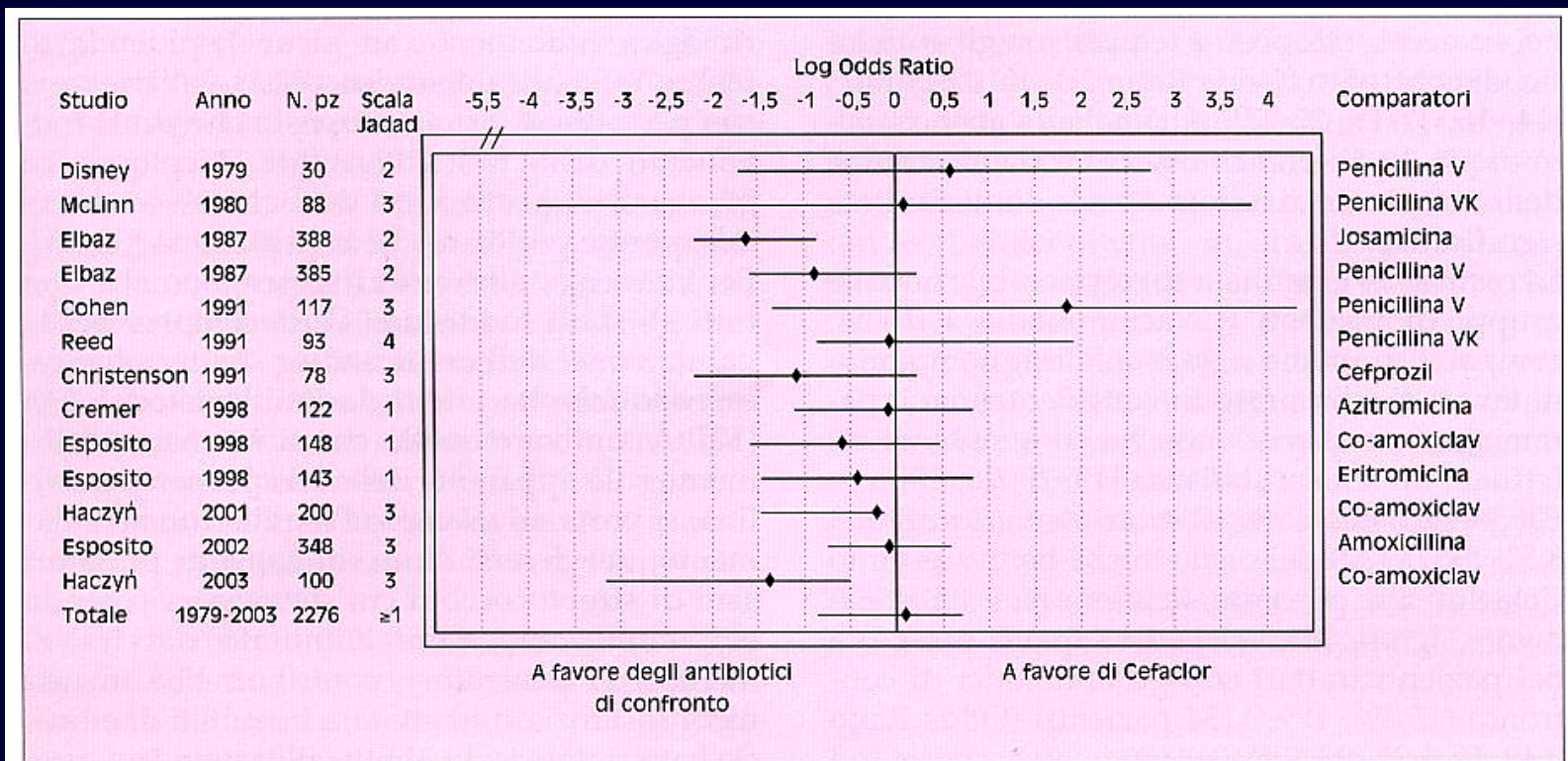


Figura 3 - Reazioni avverse al Cefaclor e comparatori (13 lavori).

S. Esposito, A. Novelli, S. Noviello, G. D'Errico: TRATTAMENTO DELLA FARINGOTONSILLITE BATTERICA IN ETA' PEDIATRICA: UNA METANALISI.

Le Infezioni in Pediatria 2005; 4:242-251

Progetto Sperimentale
FIMP - VALEAS

**Antibioticoterapia in età pediatrica
nelle infezioni delle alte vie respiratorie:
studio sul territorio del "profilo di tollerabilità"
di Cefaclor e Amoxicillina-Clavulanato**

Studio in aperto randomizzato a gruppi paralleli

Studio FIMP – VALEAS

Obiettivo primario

- Valutazione della tollerabilità nei primi 3 giorni di somministrazione di Cefaclor in confronto ad Amoxicillina-Clavulanato

Obiettivi secondari

- Valutazione della tollerabilità in generale anche durante tutto il restante periodo di trattamento
- Valutazione della risposta clinica e batteriologica al trattamento

Studio FIMP – VALEAS

La FIMP ha voluto promuovere uno **studio sul territorio** per focalizzare l'attenzione su gli Eventi Avversi minori, cioè **tutte quelle manifestazioni alle quali non sempre viene data la giusta importanza, ma che possono comunque determinare disagio, difficoltà o addirittura rifiuto da parte del bambino a seguire correttamente la terapia prescritta** dal pediatra e per valutare la sicurezza e l'adesione del paziente allo schema di somministrazione.

Studio FIMP – VALEAS

Sono stati coinvolti 64 Pediatri di Famiglia provenienti da tutto il territorio nazionale, iscritti nella lista degli sperimentatori della propria ASL

- Milano
- Livorno (ASL di riferimento)
- Perugia
- Messina
- Palermo
- Catania



Schema dello studio

Faringotonsillite

**Diagnosi clinica confermata
Test rapido**

1° giorno

Rinosinusite

**Rinorrea muco o purulenta,
tosse da almeno 10 gg e meno
di 30 gg**

ARRUOLAMENTO - random per il Medico

4° giorno

Contatto per registrazione "reazioni avverse minori"

visita finale

Clinica + Test rapido

dopo 5 gg con Cefaclor + 5-8 gg di follow up
dopo 10 gg con Amox. Clav.+ 5-8 gg di follow up

Clinica

dopo 14 gg con Cefaclor + 5-8 gg di follow up
dopo 14 gg con Amox. Clav.+ 5-8 gg di follow up



Trattamenti

Cefaclor

sospensione orale

50 mg/kg/die

2 somministrazioni

per 5 giorni

per 14 giorni

Faringotonsillite

Rinosinusite

Amox. Clav.

sospensione orale

50 mg/kg/die

2 somministrazioni

per 10 giorni

per 14 giorni

nella

Studio FIMP – VALEAS

PROTOCOLLO GENERALE

Le **reazioni avverse** da segnalare erano state suddivise in “minori” e “maggiori”.

Quelle **minori** sono state: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, rash cutanei, prurito, inappetenza, meteorismo, borborigmi, stipsi, variazione dell'alvo, irritabilità.

Quelle **maggiori** sono state: reazioni generalizzate tipo “malattie da siero-simili” caratterizzate dalla presenza di eritema multiforme ed altre manifestazioni a carico della cute, accompagnate da artriti/artralgie, con o senza febbre senza presenza di linfadenopatia e proteinuria, colite pseudo membranosa, eosinofilia, angioedema.

Studio FIMP – VALEAS

CASISTICA

Pazienti Arruolati

463

378 affetti da
FARINGOTONSILLITE

9 pz.

85 affetti da
RINOSINUSITE

6 pz.

non valutabili

erroneamente arruolati
ritiro del consenso

Pz. Valutabili al “contatto” dopo 3 gg. **448**

Studio FIMP – VALEAS

ANAGRAFICA 448 pz.

CEFACLOR

222 pz.

AMOXI-CLAV.

226 pz.

faringotonsillite

rinosinusite

faringotonsillite

rinosinusit

183

39

186

40

7 età media
4 min
13 max
53% maschi
47% femmine
2% nr

8
4
12
56%
44%
-

7 età media
4 min
14 max
54% maschi
46% femmine
2% nr

8
4
14
48%
52%
-

Studio FIMP – VALEAS

RISULTATI

REAZIONI AVVERSE
nei primi 3 giorni di trattamento

CEFACLOR

222 pz.

AMOXI-CLAV.

226 pz.

lamentano almeno 1 R.A.
nei primi 3 gg di trattamento

62 pz.
(28%)

102 pz.
(45%)

Studio FIMP – VALEAS

Dei **62 bambini del gruppo Cefaclor** che hanno segnalato reazioni avverse **24 (11%)** ne hanno segnalato solo una e **38 (17%)** più di una, quindi **160 (72%) non hanno segnalato alcuna reazione;**

dei **102 bambini del gruppo Amoxicillina-Acido Clavulanico** **34 (15%)** ne hanno segnalato solo una e **68 (30 %)** più di una, mentre soltanto **124 (55%)** non hanno segnalato alcuna reazione; anche questo dato globalmente considerato con il χ^2 è statisticamente significativo ($p=0.002$).

Studio FIMP – VALEAS

N° eventi verificatisi
per paziente

indipendentemente dalla patologia

	1 reazione avversa	più di 1 reazione avversa	Nessuna reazione avversa
CEFACLOR 222 pz.	24 (11%)	38 (17%)	160 (72%)
AMOXI-CLAV 226 pz.	34 (15%)	68 (30%)	124 (55%)
	χ^2 p = 0,002		

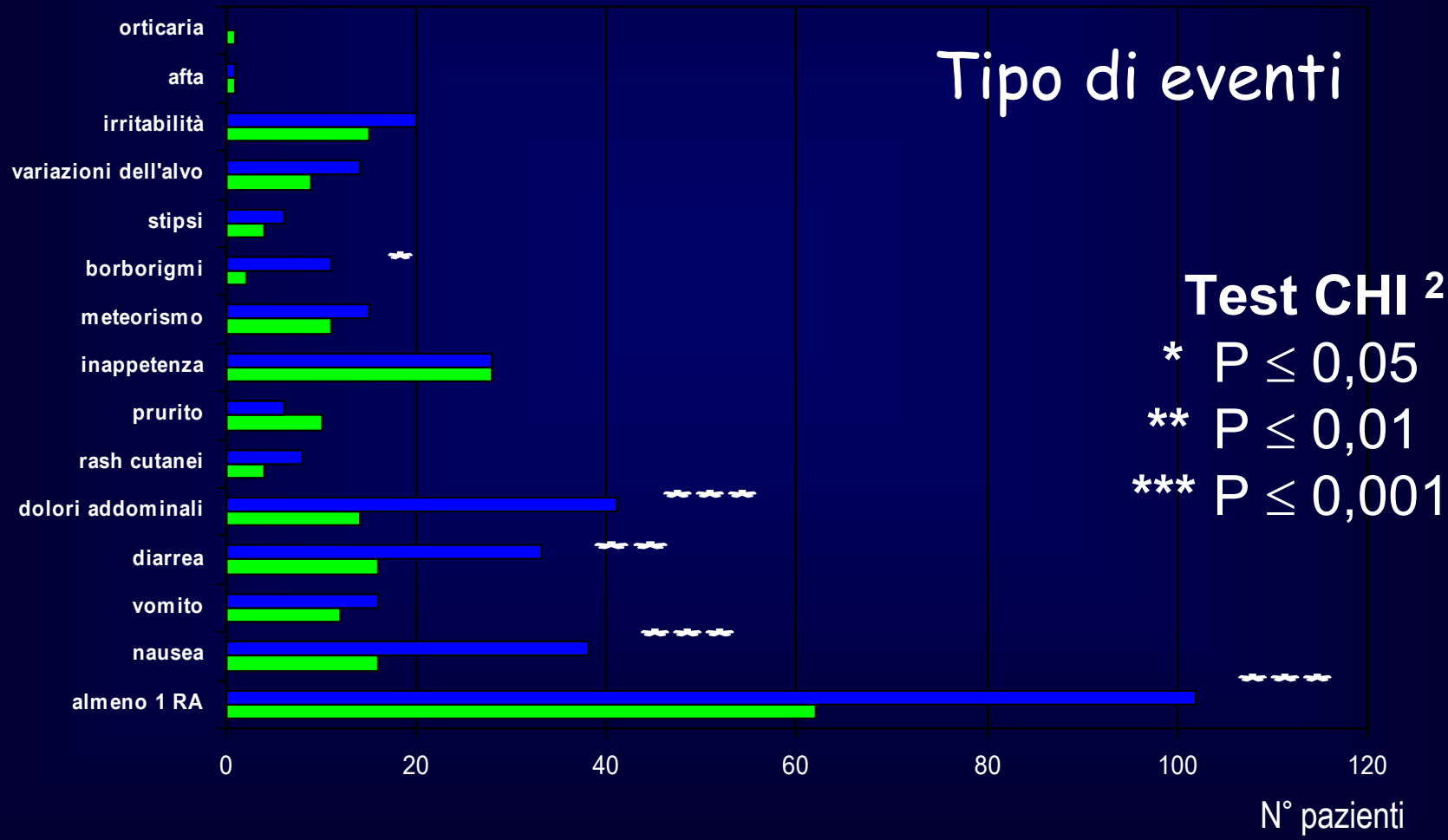
Studio FIMP – VALEAS

La maggior parte degli eventi segnalati ha riguardato l'apparato gastrointestinale

REAZIONI AVVERSE (R.A.)

nei primi 3 gg di trattamento
dipendentemente dalla patologia

Cefaclor
Amoxi-clavul.



Studio FIMP – VALEAS

Nella tabella è riassunto il dettaglio delle reazioni avverse segnalate e suddivise in base alla gravità

Studio FIMP – VALEAS

Reazioni avverse nei primi 3 gg di trattamento
indipendentemente dalla patologia

Intensità degli eventi

CEFACLOR

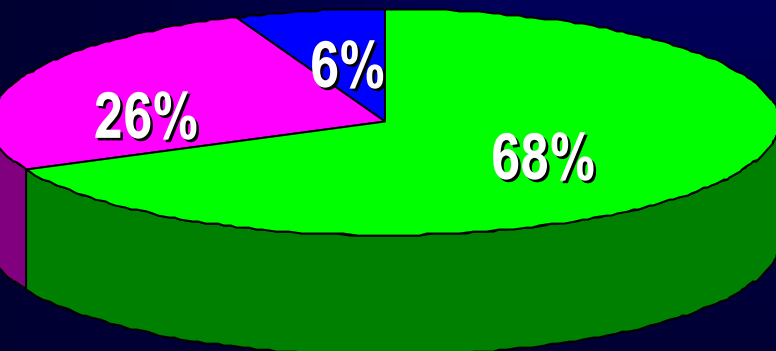
141

Totale eventi

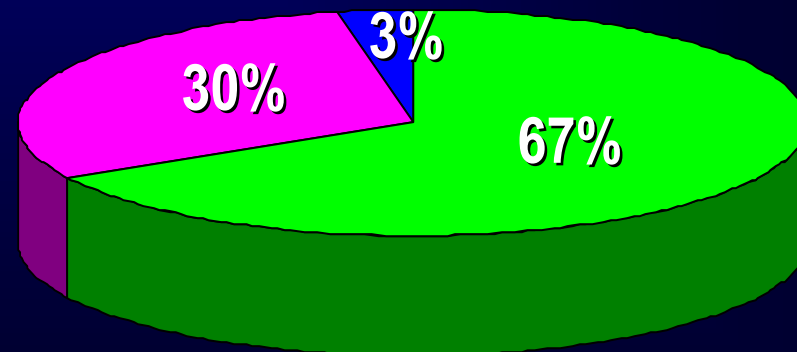
AMOXI-CLAV.

237

la cui intensità era



■ lieve
■ media
■ severa



Studio FIMP – VALEAS

DROP-OUT per R.A. nei primi 3 gg di trattamento
indipendentemente dalla patologia

CEFACLOR (222 pz.)	Motivazioni	AMOXI-CLAV (226 pz.)
1	Gastrointestinali	1
1	Orticaria/rash cutanei	1
2 (0.9%)	TOTALE	2 (0.9%)

Studio FIMP – VALEAS

**IN NESSUN PAZIENTE, CON
ENTRAMBI I TRATTAMENTI,
SONO STATE SEGNALATE
REAZIONI AVVERSE
MAGGIORI O GRAVI**

Studio FIMP – VALEAS

L'efficacia clinica, dati relativi a $n = 288$ pazienti con FT valutata alla fine del trattamento, **è stata superiore al 90%** in entrambi i gruppi senza alcuna differenza statisticamente significativa.

Studio FIMP – VALEAS

CONCLUSIONI

1. Le reazioni avverse minori, soprattutto gastrointestinali, sono più frequenti di quanto viene comunemente **riportato**, compaiono fin dai primi giorni di trattamento e, se non fanno sospendere la terapia, possono disturbare il bambino
2. Il **Cefaclor** è notevolmente più tollerato dell'**Amoxicillina-Acido clavulanico**, che presenta reazioni avverse minori nella metà dei bambini trattati
3. A fronte dello **schema breve di trattamento (5 giorni)** il **Cefaclor** ha mostrato delle alte percentuali di efficacia **clinica e batteriologica**, simili a quelli ottenuti con 10 giorni di Amoxicillina-Acido Clavulanico nella FT

Grazie per l'attenzione

